

**MICROTHROMBOSE EN FIBRINOLYSE**  
**een pathologisch - anatomisch onderzoek**

**MICROTHROMBOSE EN FIBRINOLYSE**  
**een pathologisch - anatomisch onderzoek**

**PROEFSCHRIFT**

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN,  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. D.J. KUENEN,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WISKUNDE EN NA-  
TUURWETENSCHAPPEN, VOLGENS HET BESLUIT VAN HET  
COLLEGE VAN DEKANEN TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG  
10 NOVEMBER 1976 TE KLOKKE 14.15 UUR**

**door**

**JAN LINDEMAN**

**geboren te Hengelo (O) in 1941**

**Leiden - 1976**

**PROMOTOR: PROF. DR. TH. G. VAN RIJSSEL**  
**CO – REFERENTEN: DR. P. BRAKMAN**  
**PROF. DR. E.A. LOELIGER**

**Dit proefschrift werd bewerkt in het Gaubius Instituut  
Gezondheidsorganisatie T.N.O. te Leiden en het  
Pathologisch Laboratorium der Rijksuniversiteit te Leiden.**

## INHOUDSOPGAVE

|   |     |
|---|-----|
| Inleiding   | 9   |
| Formulering en vraagstelling  | 12  |
| I. Microthrombose   | 13  |
| Het aantonen van fibrine in weefsels  | 13  |
| Pathologische anatomie van thrombose  | 16  |
| Het herkennen van de aanwezigheid van microthrombose  | 24  |
| Eigen onderzoek   | 24  |
| In vitro vervaardigde neerslag- en stollingsprodukten van fibrinogeen en fibrinemonomeren, die structurele overeenkomst tonen met fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli | 43  |
| Eigen onderzoek   | 44  |
| Het voorkomen van fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli in het onderzoekingsmateriaal   | 65  |
| Eigen onderzoek   | 67  |
| II. Fibrinolytische aktiviteit van het postmortale bloed  | 79  |
| Literatuuroverzicht   | 79  |
| Fibrinolytische aktiviteit, fibrinogeen- en plasminogeengehalte in postmortaal bloed  | 86  |
| Eigen vooronderzoek   | 88  |
| Eigen onderzoek   | 91  |
| De invloed van de plaats van bloedafname op de fibrinolytische aktiviteit, het fibrinogeen- en het plasminogeengehalte  | 107 |
| Relatie fibrinolytische aktiviteit, ziektegeschiedenis en wijze van overlijden  | 112 |

|  |     |
|--|-----|
| Hoeveelheid fibrinolyseremmers (immunologisch bepaald) in het post-mortale bloed   | 115 |
| III. Fibrinolytische activiteit in weefsels  | 119 |
| Fibrinolytische activiteit van weefselcouples in ons onderzoekingsmateriaal  | 119 |
| Eigen onderzoek  | 121 |
| Fibrinolyseremming in weefselcouples met een lage fibrinolytische activiteit   | 143 |
| IV. Pathologische anatomie   | 155 |
| Pathologische anatomie van de shock  | 156 |
| Morfologische kenmerken van shock in ons onderzoekingsmateriaal  | 171 |
| Eigen onderzoek  | 171 |
| Pathologische anatomie van intravasale stolling  | 190 |
| V. Bespreking  | 192 |
| VI. Samenvatting van de voornaamste resultaten en conclusies   | 198 |
| General Discussion   | 201 |
| Summary  | 206 |
| Addendum Korte samenvatting van de ziektegeschiedenis en pathologisch-anatomische diagnoses van het onderzoekingsmateriaal | 223 |
| Literatuur   | 257 |

## INLEIDING

Intravasale stolling met diffuse of gedissemineerde fibrinevorming in de bloedbaan is experimenteel bekend sinds het begin van de vorige eeuw, toen men bij allerlei proefdieren fijngemaakte orgaansubstanties intravasaal inspoot.

De vaak snel optredende dood werd aanvankelijk beschouwd als gevolg van obstructie van de capillairen door de ingespoten substantie.

Dupuy (1834) echter, zegt in een kommentaar op een experiment van de Blainville (1834), waarbij deze fijngemaakt hersenweefsel intraveneus bij proefdieren inspoot: "en effet il n'y a pas là d'oblitération des capillaires, mais il y a coagulation du sang". In de tegenwoordige terminologie zou men dit experiment kunnen opvatten als een soort thromboplastine toediening, een stof rijk vertegenwoordigd in hersenweefsel.

Wooldridge (1886) toonde aan, dat indien men een kleine hoeveelheid extract van testis- of thymusweefsel in de vena jugularis inspuit, het bloed, dat men na de inspuiting verkrijgt uit de arteria carotis niet meer tot stolling te brengen is. Dat dit laatste verschijnsel op fibrinogeendepletie berustte werd door Mills (1921) duidelijk gemaakt. Door Tait et al. (1926) werd er de aandacht op gevestigd dat het aantal thrombocyten na het inspuiten van kleine kwartsdeeltjes, celdebris of weefsel-extrakten eveneens daalde.

Winternitz et al. (1940) namen waar, dat men de gevolgen van het toedienen van weefselextrakten in de bloedbaan geheel of voor een groot deel kan voorkomen door het bloed te hepariniseren. De laatste jaren is intravasale stolling herkend als een zeer belangrijk intermediair ziekte- en doodsmechanisme, dat kan voorkomen bij de meest uiteenlopende ziekte-oorzaken. Het is daarom voor de patholoog-anatoom van groot belang bij sectie en biopsiemateriaal intravasale stolling te kunnen herkennen.

De namen waaronder dit syndroom bekend is, zijn diffuse of gedissemineerde intravasale stolling, verbruikscoagulopathie, defibrinatiesyndroom en Schwartzman equivalent (Colman et al. 1970).

Sinds 1950 zijn naast talloze casuïstische mededelingen over gedissemineerde intravasale stolling geassocieerd met een bepaalde ziekte-oorzaak, verschillende overzichtsartikelen en monografieën verschenen (Schneider 1951, 1956, 1964, 1968; Bohle et al. 1959; McKay 1965, 1969; Hardaway 1966, 1971; Lasch et al. 1967, 1971; Merskey et al. 1967; Merskey 1972; Abdildgaard 1969; Bachmann 1969; Cafferata et al. 1969; Hathaway et al. 1969; Brodsky et al. 1970; Deykin 1970; Boddaert et al. 1971; Harms 1971; Nalbandian et al. 1971; Straub 1971; Vreeken 1971, 1973; Colman et al. 1972; Damus et al. 1972; Flute 1972; Robboy et al. 1972; Fabre et al. 1973; Fletcher et al. 1973; Peck et al. 1973; Chessels et al. 1974; Edson 1974; Minna et al. 1974; Owen et al. 1974; Lechner et al. 1975; Haanen 1976). De klinische verschijnselen zijn shock, haemorrhagie en de gevolgen van de ischemische lesies, soms aanleiding gevend tot insufficiënties van grote organen als bijvoorbeeld nier, lever, long. Men spreekt van gedissemineerde intravasale stolling, als er aantoonbare gegeneraliseerde intravasculaire fibrinevorming optreedt (Vreeken 1971).

De klinikus vindt hiervoor aanwijzingen als hij fibrinemonomeren, fibrinogeenafbraakprodukten en verbruik van stollingsfactoren en thrombocyten kan aantonen.

Pathologisch-anatomisch wordt gedissemineerde intravasale stolling gekenmerkt door het naast elkaar voorkomen van intravasale thrombi en bloedingen (McKay 1969; Lasch et al. 1971; Colman et al. 1972; Minna et al. 1974).

Het morfologisch betrouwbaarste criterium zou volgens de literatuur het aantonen van fibrinerijke microthrombi zijn (McKay 1969; Lasch et al. 1971; Colman et al. 1972; Minna et al. 1974).

Voor de patholoog-anatoom zijn er echter verschillende problemen. De fibrinerijke microthrombi zijn niet goed gedefinieerd, worden in de gebruikelijke histologische kleuringen gemakkelijk over het hoofd gezien en moeten gedifferentieerd worden van agonale thrombi en postmortaal gevormd fibrine. De gevonden hoeveelheid fibrine is vaak niet in overeenstemming met de ernst van het klinische syndroom, vooral door de intravitale, maar ook postmortale fibrinolyse (Schneider 1968; Harms 1971). Dat fibrine van thrombi en postmortale stolsels

opgelost kan worden is reeds lang bekend. Beneke (1913) zegt reeds, dat fibrinethrombi en postmortale stolsels binnen 48 uur na de dood weer opgelost kunnen zijn.

Het endotheel van de vaten speelt een belangrijke rol bij de fibrinolyse, omdat de endotheelcellen een rijke bron zijn van weefselaktivator (Todd 1958; Astrup 1969; Deykin 1970). Todd et al. (1975) zijn er recentelijk in geslaagd deze plasminogeenaktivator door middel van immunofluorescentie in het endotheel te lokaliseren. Experimenteel zijn er aanwijzingen, dat de fibrinolytische activiteit van weefsels een belangrijke rol speelt in het verwijderen van fibrine bij gedissemineerde intravasale stolling (Kwaan 1969; Bergstein et al. 1974; Sun et al. 1974).

Ook inhibitie van de fibrinolyse lijkt invloed te hebben op de hoeveelheid te vinden intravasale thrombi (Rammer et al. 1970).

Om de klinische en pathologisch anatomische betekenis van microthrombose en fibrinolyse te evalueren hebben we het hierna te beschrijven onderzoek verricht.



## FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

Voor de beantwoording van het gestelde doel wordt in dit onderzoek geprobeerd een antwoord te geven op de volgende vraag.

Wat is de klinische en pathologische betekenis van gedissemineerde microthrombose in sectiemateriaal? Hiervoor werden 50 niet geselecteerde secties onderzocht met bijzondere aandacht voor de volgende punten:

1. De aanwezigheid van microthrombose (frequentie en orgaanverdeling).  
Hiertoe moesten eerst de histologische criteria voor fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli worden vastgesteld. De criteria werden getoetst op betrouwbaarheid met elektronenmicroscopie en polarisatiemicroscopie.  
Ook werd nagegaan of in vitro met fibrinogeen- en fibrinemonomeeroplossingen deze zelfde structuren gevormd konden worden.
2. De fibrinolytische activiteit van het postmortale bloed.  
Om een indruk te krijgen van de variatie van de fibrinolytische activiteit van het bloed, werd eerst een vooronderzoek verricht. Naar aanleiding van het vooronderzoek werden ook de belangrijkste componenten, het fibrinogeen- en plasminogeengehalte, onderzocht.
3. De fibrinolytische activiteit van de weefsels in de verschillende organen.  
In enkele secties met een lage fibrinolytische activiteit in de weefsels werden deze weefsels bovendien onderzocht op fibrinolyseremming.
4. Omdat microthrombose en fibrinolyse vaak nauw samenhangen met shock werden de secties nauwkeurig onderzocht op morfologisch vast te stellen shockkenmerken.
5. Onderzocht werd welke relaties er bestaan tussen de resultaten van de onder 1., 2., 3. en 4. genoemde onderzoeken.

## I. MICROTROMBOSE

### AANTONEN VAN FIBRINE IN WEEFSELCOUPES

Voor het aantonen van fibrine in weefselcoupes zijn talrijke methoden ontwikkeld, die berusten op de verschillende kleureigenschappen, aminozuursamenstelling, microscopische en submicroscopische structuur (voor een uitgebreid recent overzicht zie: Beneke et al. 1970).

#### Histologische kleurtechnieken

Er zijn verschillende methoden. De meest gebruikte zijn de fibrinekleuring volgens Weigert, de P.T.H.A. (phosphotungstic acid haematoxylin) volgens Mallory en de verschillende trichroomtechnieken (Mallory, Masson, Goldner, Heidenhain, Lendrum) en hun modificaties. De kleuringen zijn niet zeer specifiek, maar wel goed bruikbaar voor biopsie- en sectiemateriaal. Een nadeel van deze kleuringen is, dat ze van veel factoren afhankelijk zijn en daardoor moeilijk te standaardiseren. In vitro vervaardigde zuiver fibrine kleurt niet met deze histologische technieken, maar wel als men  $\text{CaCl}_2$  of bloedeiwitten toevoegt (Moe et al. 1969).

#### Polarisatiemicroscopie

Fibrine is anisotroop en men kan met behulp van een polarisatieset de over het algemeen vrij zwakke dubbelbreking zichtbaar maken. Het contrast is duidelijker, indien men een faseplaatje gebruikt van  $1/4$ ,  $1/2$  of  $1$   $\lambda$  (Scheuner et al. 1966; Kretschmann 1967; Beneke 1971).

De hele fijne draden zijn nog niet dubbelbrekend, de draden moeten daarvoor gericht, gecondenseerd en lang zijn (Sandritter 1962; Scheuner et al. 1966; Pearse 1970).

#### Histochemische technieken

De histochemische technieken berusten op het aantonen van één van de aminozuren, waaruit fibrine is opgebouwd. De meest gebruikte zijn de reacties op

tryptophaan en tyrosine. Fibrine bestaat gemiddeld voor 3,5% uit tryptophaan en is op deze wijze goed af te scheiden van collageen en elastische vezels, welke geheel geen tryptophaan bevatten. Onderscheid met andere bloedeiwitten, amyloid en basaalmembraaneiwwitten is niet mogelijk (MacMillan et al. 1965; Beneke 1971).

De meest gebruikte methode voor het aantonen van tryptophaan in formaline gefixeerd weefsel is de p-dimethylaminobenzaldehyde-nitriet (DMAB -  $\text{HNO}_2$ ) methode (Adams 1960).

Fibrine is eveneens rijk aan tyrosine, terwijl collageen slechts sporen hiervan bevat (Scheuner et al. 1966; Beneke et al. 1970). De gebruikte methoden zijn de Millonreactie of modificaties hierop en de methode volgens Glenner (Beneke 1971).

Met behulp van deze histochemische kleurmethode kan men fibrine vooral goed onderscheiden van collageen.

### **Immunologische technieken**

Dit is een zeer gevoelige en zeer specifieke methode. Men kan echter over het algemeen niet onderscheiden tussen fibrinogeen, fibrinemonomeren, fibrine en fibrine-afbraakprodukten.

De methode vereist zeer zuivere antilichamen, veel ervaring en een zeer kritische instelling tegenover niet specifieke reacties (Moe et al. 1969; Beneke 1971).

### **Elektronenmicroscopie**

Elektronenmicroscopisch wordt fibrine gezien als vezelige structuren met een karakteristieke periodiciteit van circa 220 Angström. De afwijkingen op deze periodiciteit van plus of min 20% kunnen bijna geheel verklaard worden door de gebruikte techniek (Köppel 1967, 1969). Er worden ook periodiciteiten van  $\pm 115$  en  $\pm 460$  Angström aangegeven (Beneke et al. 1970; Wiener et al. 1965). Veel fibrillair materiaal bevat echter geen periodiciteit, dat echter met behulp van aan ferritine geconjugeerd antifibrinogeen als fibrine geïdentificeerd kon worden (Wiener et al. 1965).

Het onderscheid met de andere bloedeiwitten is over het algemeen gemakkelijk, omdat deze niet fibril-

lair zijn en geen periodiciteit bezitten. Het onderscheid met extracellulaire fibrillaire weefsel-eiwitten als collageen en amyloid wordt vergemakkelijkt doordat deze een periodiciteit bezitten van respektievelijk + 640 en + 40 Angström. De basaal-membraaneiwitten en elastische vezels bezitten geen periodiciteit en zijn respektievelijk granulaire en fibrillair (Beneke 1971).

Soms echter is een onderscheid niet mogelijk (Vassalli et al. 1963; Moe et al. 1969).

Voor het elektronmicroscopisch aantonen van fibrine is het mogelijk in formoline gefixeerd, in paraffine ingebed biopsie- of sectiemateriaal te gebruiken, omdat deze structuren goed bewaard en duidelijk herkenbaar blijven (Hultquist et al. 1972).

## **PATHOLOGISCHE ANATOMIE VAN THROMBOSE**

### **Inleiding**

Onder thrombose, afkomstig van het griekse woord  $\Theta\rho\upsilon\beta\omicron\varsigma$  dat geronnen bloed of bloedprop betekent, verstaat men een tijdens het leven optredende intravasculaire stolling van het bloed (of de lymf), welke leidt tot een partiële of totale afsluiting van de bloed- of lymfbanen.

De massa of prop, die bij het proces van thrombose gevormd wordt, heet thrombus en bestaat uit bloed- of lymfbestanddelen (Welch 1899). De macroscopie en microscopie van thrombi zijn sinds de tweede helft van de vorige eeuw goed bekend door de publicaties van vooral Virchow 1856, Zahn 1875, Bizzozero 1882, Eberth et al. 1886 en Welch 1887.

De uitvoerige lichtmicroscopische histopathologische beschrijvingen met literatuuroverzichten van Aschoff (1892, 1913) en Beneke (1913) zijn ook nu nog grotendeels geldig en bruikbaar. Thrombi worden onderverdeeld op basis van structurele verschillen, lokalisatie, mate van vaatafsluiting, aanwezigheid van bacteriën en etiologie.

Men onderscheidt dan ook enkelvoudige, overwegend uit één bloed- of lymfelement bestaande, en complexe thrombi, welke laatste opgebouwd zijn uit meerdere bloed- of lymfelementen en wel in een bepaalde onderlinge rangschikking (Chandler 1969). De voornaamste bestanddelen van complexe thrombi zijn de bloedplaatjes, de leukocyten en het fibrine. De structuur van een complexe thrombus wordt bepaald door de stroomsnelheid van het bloed, de plaats en de vormingssnelheid. Een thrombus begint meestal als een murale aggregatie van thrombocyten, de zogenaamde primaire plaatjethrombus. De thrombocyten aggregaten worden gerangschikt in balken, een hoek vormend met de lengte-as van het bloedvat. Deze primaire thrombocytenlamellen zijn deels gebogen in de richting van de bloedstroom en vormen aan oppervlak de lijnen van Zahn. Deze thrombocytenlamellen zijn min of meer parallel gelegen en omgeven door een laagje fibrine, de zogenaamde hyaliene zoom van Hanau (1886). Onmiddellijk grenzend aan deze hyaliene fibrine zoom ligt een mantel van granulocyten en mononucleairen. Deze lamellen sluiten direkt aan elkaar of er bevindt zich een variërende hoeveelheid erythrocyten tussen met verspreid witte

bloedlichaampjes in dezelfde verhouding als in stromend bloed gebed in een zeer ijl fibrinenetwerk. Van de primaire thrombocytenbalkjes kunnen secundaire balkjes uitgaan, zodat als het ware een kooraalachtig frame ontstaat, dat gestabiliseerd wordt door de omringende fibrinelaag.

Een op deze manier gestructureerde thrombus wordt ook wel genoemd afscheidings-, agglutinatie- of witte thrombus. Als het bloed in een vat niet meer stroomt, dan ontstaat een thrombus waarvan het frame gevormd wordt door brede met elkaar samenhangende min of meer parallel met de vaatwand gerangschikte brede fibrinebanden. Tussen deze brede gerichte fibrinebanden liggen in een ijl fibrinenetwerk de andere bloedelementen, waarbij de bloedplaatjes en leukocyten de neiging hebben zich selektief in massa's opeen te hopen.

Een zodanig gestructureerde thrombus wordt ook genoemd rode thrombus, stagnatie- of stasethrombus en coagulatie- of stollingsthrombus.

Een thrombus die zowel bestaat uit structuren passend bij een witte als bij een rode thrombus, wordt gemengde thrombus genoemd. Enkelvoudige thrombi bestaan overwegend uit bloedplaatjes, schimmen of resten van erythrocyten, resten van leukocyten of granulocyten (Aschoff 1913, 1936).

Kan men het belangrijkste bestanddeel van de enkelvoudige thrombi niet herkennen, dan gebruikt men de term "hyaliene" thrombi. Verder worden thrombi genoemd naar hun lokalisatie in het vaatstelsel:

- |                     |  |
|---------------------|--|
| hartthrombi,        | deze zijn overwegend witte of gemengde thrombi.  |
| arteriele thrombi,  | deze zijn overwegend witte of gemengde thrombi.  |
| veneuze thrombi,    | deze bestaan uit een gemengde thrombus met een klein wit kopdeel en een groot staartdeel, dat gevormd wordt door een rode thrombusmassa. |
| capillaire thrombi, | dit zijn enkelvoudige thrombi. Capillaire thrombi worden wegens hun morfologisch aspekt ook wel "hyaliene" thrombi genoemd.              |
| lymfthrombi,        | deze zijn uiterst zeldzaam en bestaan uit zuivere fibrine, waartussen leukocyten (Beneke 1913).  |

Andere gebruikte termen zijn:

- parietale of murale thrombus, indien het vaatlumen niet totaal afgesloten is.
- afsluitings- of obliteratiethrombus, indien het vaatlumen geheel afgesloten wordt.
- septische thrombus, indien de thrombus bacterieën bevat.
- tumorthrombus, een thrombus afzetting rondom ingegroeid of versleept tumorweefsel (Sandritter et al. 1968).
- spodogene thrombus, een thrombusafzetting rondom in de bloedbaan circulerende resten van necrotische cellen of weefselstukjes (Sandritter et al. 1968).
- marantische thrombose, thrombusvorming bij patienten met ernstige cachexie, carcinomen en uitgebreide infectieziekten (Beneke 1913; Sandritter et al. 1968).

Reeds spoedig na het ontstaan van een thrombus desintegreren de erythrocyten, thrombocyten en granulocyten. Het fibrine verliest het fibrillaire patroon en het geheel wordt een bleke homogene (gehyaliniseerde) massa. Verweking ontstaat vooral in het centrum door het vrijkomen van proteolytische enzymen vooral van de vervallen granulocyten. Het fibrine wordt opgeruimd door leukocyten, macrofagen, granulatiweefsel en het fibrinolytische systeem (Poole et al. 1961; Sevitt 1970; French et al. 1970).

Als resttoestand blijft soms een gerecanaliseerd litteken over. Bij onvolledige organisatie kan het komen tot hyalinisatie, verkalking of zelfs verbeening.

### **Microthrombi**

Microthrombi of capillaire thrombi zijn thrombi gelokaliseerd in de kleine vaten (capillairen, venulae, arteriolen) met over het algemeen een diameter tot 25 en maximaal 100  $\mu$ . Het zijn enkelvoudige thrombi bestaande overwegend uit één van de bloedelementen (bloedplaatjes, fibrine, leukocyten of erythrocyten).

Wanneer het voornaamste bestanddeel van de capillaire thrombi niet meer duidelijk herkenbaar is, spreekt men van hyaliene microthrombi.

De term hyalien (afkomstig van het griekse woord *hyalos*, dat glas betekent) wordt algemeen descriptief gebruikt om aan geven, dat weefsel of een bestanddeel ervan glazig of homogeen is met een bepaalde mate van refraktie (Muir 1971) en verwijst dus naar de morfologische structuur, maar zegt niets over de bestanddelen, waaruit deze thrombi zijn opgebouwd.

De naam hyalien is onbevredigend, maar het is moeilijk er een bruikbaar alternatief voor te vinden.

Fibrinerijke microthrombi zijn bandvormig, homogeen, granulaair of fibrillair en rijden vaak op vaatafsplitsingen. De deels gecondenseerde fibrinedraden zijn parallel gerangschikt met de vaatwand in de richting met de bloedstroom (Boyd 1965, 1967, 1969). Ze zijn soms te vervolgen in een losmaziger netwerk, waartussen rode bloedlichaampjes en leukocyten. De erythrocyten en leukocyten moeten echter een kwantitatief gering aandeel vormen in de structuur van de microthrombus, vergeleken met het fibrine. Dit laatste ter onderscheid van de postmortale stolsels. Andere argumenten voor premortaal leveren de dilatatie van het vaatlumen ter plaatse van de thrombus, ischemische lesies en bloedinkjes in de buurt van de thrombi. Deze criteria geven echter vaak moeilijkheden bij de beoordeling van gedissemineerde microthrombi in de capillairen en sinussen, die vaak vrij klein en homogeen (hyalien) zijn. Bleyl et al. (1969) beschouwen ook alle intracapillair en sinusoidaal sterk P.A.S. positief kleurende neerslagen met een gecondenseerde homogene en vezelige structuur als premortale fibrinerijke microthrombi.

Fibrinerijke hyaliene microthrombi zijn P.A.S. positief, kleuren eveneens positief met de P.T.H.A., Weigert en de trichroomkleuringen. Fibrinerijke microthrombi hebben een sterke dimethylbenzaldehyde reactie door het hoge tryptophaangehalte en tonen praktisch altijd een gedeeltelijke, hoewel vaak zwakke dubbelbreking. De dubbelbreking is gemakkelijker te demonstreren met behulp van een polarisatieset met gebruik van faseplaatjes van 1 of een  $1/2$  labda.



De P.T.H.A., de Weigert en de trichroomkleuringen zijn soms echter inconstant, vooral indien er lichtmicroscopisch geen fibrillaire structuur aantoonbaar is.

Het inconstante van de histologische kleuringen bij hyaliene fibrinerijke microthrombi is de reden dat in de oudere literatuur geen eensluidendheid bestaat over het voornaamste bestanddeel van deze microthrombi. Sommigen denken dat het regressief veranderde leukocyten zijn, anderen denken dat ze uit fibrine bestaan en weer anderen denken dat het voornaamste bestanddeel van rode bloedlichaampjes afkomstig is.

Op grond van histologische en histochemische kleurreacties werd door Muirhead et al. (1957) gesteld, dat hyaliene fibrinerijke microthrombi zouden bestaan uit embolisch verslechte stukjes regressief veranderd glad spierweefsel.

Tegenwoordig wordt algemeen aangenomen, dat hyaliene fibrinerijke microthrombi praktisch geheel bestaan uit fibrine, zoals door immunofluorescentie (Gitlin et al. 1957; Vasquez et al. 1958; McKay et al. 1959) en elektronenmicroscopie bevestigd werd (Bohle et al. 1958; Vassali et al. 1963; McKay et al. 1967). De fibrinerijke microthrombi zouden vooral gezien worden in de capillairen en venulae en veel minder in de arteriolen (Lasch et al. 1971). In de literatuur van de humane pathologie worden hierover echter veel tegenstrijdige gegevens vermeld (overzicht Delsol 1972). Het voorkomen van fibrinerijke microthrombi wordt beschreven bij de meest uiteenlopende ziektebeelden. Een overzicht van de oudere literatuur vindt men bij Beneke (1913), van de recente literatuur bij Sandritter et al. (1968).

Het vinden van gedissemineerde fibrinerijke microthrombi (fibrillaire en hyaliene) wordt over het algemeen beschouwd als een diagnostisch kenmerk voor intravasale stolling of irreversibele shock, indien een lokaal pathologisch proces als oorzaak kan worden uitgesloten.

Microthrombi die hoofdzakelijk bestaan uit dicht opeen gepakte erythrocyten (Aschoff 1913, 1936; Muir 1971) worden vooral gevonden bij sterke hemo-

lyserende processen en ernstige ontstekingen en komen waarschijnlijk overeen met wat Knisely et al. (1945) hebben beschreven als "sludged blood".

Leukocytenrijke microthrombi spelen geen belangrijke rol (Chandler 1969) en komen vooral voor bij gevallen met leucaemie. Zowel resten van erythrocyten als regressief veranderde leukocyten, bloedplaatjes en compacte fibrine kunnen in combinatie met bloedplasma een hyalien (zie boven) aspect krijgen (Sandritter et al. 1967).

Hyaliene thrombi, vooral bestaande uit resten van erythrocyten, kan men door middel van een haemoglobinekleuring zoals Amido Black (Puchtler et al. 1962) gemakkelijk differentiëren van andere microthrombi.

Experimenteel kan men erythrocytenrijke microthrombi doen ontstaan door glycerol, een sterk haemolyserende stof, in te spuiten.

Hyaliene erythrocytenrijke microthrombi komen in ons sectiemateriaal praktisch niet voor, evenmin als leukocytenrijke microthrombi.

Hyaliene plaatjesrijke microthrombi zijn eosinofiel, vaak wat granulair, P.A.S. positief, zwak Sudan positief (vanwege de aanwezige fosfolipiden), negatief met de P.T.H.A., Picro-Mallory, Weigert en de andere trichroomkleuringen (Jenevein et al. 1964).

Zij hebben een zwakke dimethylbenzaldehyde reactie (Adams 1957) vanwege het geringe gehalte aan tryptofaan.

Plaatjesrijke microthrombi zijn bovendien niet dubbelbrekend (eigen waarnemingen).

Door Eeles et al. (1967) wordt naast capillaire microthrombose een arteriële microthrombose in de longvaten van 250 tot 1000  $\mu$  onderscheiden. Daar de structuur overeenkomt met die van veneuze (rode) thrombi betreft het hier naar alle waarschijnlijkheid veneuze microthromboembolieën

### **Abnormale intravasale plasmatische stollingsprodukten**

Een bijzondere vorm van hyaliene microtrombi zijn ronde tot ovale overwegend 2 à 3 tot 30  $\mu$  soms tot meer dan 100  $\mu$  grote scherp begrensde intravasale structuren (Skjærten 1969; Lasch et al. 1971).

De kleinere zijn homogeen en de grotere zijn deels blazig tot vacuolair met soms een kern van een thrombocyt of een rest van een leuko- of erythrocyt (Zinck 1940). Dit laatste zou mogelijk een verklaring kunnen zijn, dat sommige haemoglobinekleuringen positief aankleuren (Hardaway 1968). Vooral de kleinere hyaliene globuli zijn sterk fibrinepositief in de P.T.H.A. en de trichroomkleuringen.

De eerste duidelijke afbeeldingen komen van Manasse (1892), die aangeeft dat Klebs (1889) dezelfde structuren eveneens in hersenvaten had aangetroffen. In hetzelfde jaar beschreef Welti (1889) deze "globuli" bij patienten overleden aan uitgebreide verbrandingen. Welti citeert Wertheim (1868) en Ponfik (1877) die eveneens deze abnormale partikels intravasaal hadden waargenomen bij patienten gestorven door verbranding. Apitz (1938, 1942) beschouwt deze evenals Sandritter et al. (1967) als atypische fibrineprodukten. In het algemeen denkt men, dat hyaliene globuli intravitaal ontstaan.

Apitz (1938, 1942) en Letterer (1959) zien de hyaliene globuli als een postmortaal verschijnsel. Tapie (1974) vindt, dat deze structuren postmortaal het morfologisch equivalent zijn van het in vitro aantoonbare cryofibrinogeen. Later blijkt deze groep van dit standpunt teruggekomen en nu te denken, dat hyaliene globuli ook intravitaal kunnen ontstaan (Delsol 1975).

De laatste 10 jaar zijn ze opnieuw ontdekt (Skjørten 1964, 1966, 1968, 1969, 1970; Hardaway 1965, 1966, 1967). Ze worden vooral geassocieerd met experimentele en klinische shock (Hardaway 1965, 1967, 1968; Remmele et al. 1968; Sandritter et al. 1967; Rotter 1971).

Hyaliene globuli worden verder beschreven bij gevallen met vetembolie (Serck/Hanssen 1965; Saldeen 1970).

De auteurs die hyaliene globuli beschouwen als een variant van de hyaliene fibrinerijke microthrombi, hechten aan de hyaliene globuli ook dezelfde waarde als aan fibrinerijke microthrombi en beschouwen ze als karakteristiek voor gedissemineerde intravasale stolling (Hardaway et al. 1965; Lasch et al. 1967, 1971; Sandritter 1967; Remmele et al. 1968; Rotter 1971; Künzer et al. 1972).

Bij varkens worden ze beschreven bij experimentele gramnegatieve toxisch-infectieuze shock (Johannsen 1971; Drommer 1972).

Immunofluorescentie met antisera tegen fibrinogeen/fibrine is positief (Skjørten 1968; Fabre et al. 1974). Elektronenmicroscopisch bestaan de globuli uit een granulaire structuur. Soms zijn er fibrillen aantoonbaar met een voor fibrine karakteristieke periodiciteit (Skjørten 1968; Fabre et al. 1974; Bleyl et al. 1976). Vooral de grotere globuli tonen bij polarisatiemicroscopie een gedeeltelijke dubbelbreking (eigen waarneming). Juist in deze grotere globuli worden door Tapie (1974) en Fabre et al. (1974) parallel gerangschikte fibrillen gevonden met een voor fibrine karakteristieke periodiciteit. Samenvattend kan men zeggen, dat hyaliene globuli beschouwd worden als atypische fibrinogeenpolymerisaties bij bijvoorbeeld lage pH (pH 6) (Sandritter 1967), aggregatie van fibrinogeenafbraakprodukten bij fibrinolytische activiteit (Skjørten 1970), of morfologisch substraat van cryofibrinogeen (fibrinemonomeren), dat postmortaal neerslaat (Tapie 1974). Hyaliene globuli kunnen beschouwd worden als een bijkomstig bewijs van doorgemaakte ernstige shock (Schubert 1971). De betekenis van hyaliene globuli voor de diagnose van diffuse intravasale stolling is volgens verschillende auteurs (Skjørten 1969; Boddaert et al. 1971; Fabre et al. 1974) duidelijk overschat.

# HET HERKENNEN VAN DE AANWEZIGHEID VAN MICROTHROMBOSE

## EIGEN ONDERZOEK

### Keuze van de histologische kleurmethoden

De kleureigenschappen van fibrine variëren met de ouderdom. Recent gevormd fibrine wordt sterk gekleurd door zure kleurstoffen met een laag moleculair gewicht, ouder fibrine krijgt meer de kleureigenschappen van collageen (Ingram et al. 1966). Zuiver fibrine kleurt met de meeste histologische kleuringen geheel niet.

Deze histologische zogenaamde fibrinekleuringen vallen slechts positief uit als er bijvoorbeeld ook een bepaalde hoeveelheid albumine aanwezig is (Gitlin et al. 1957; Moe et al. 1969).

In de praktijk is het daarom noodzakelijk meerdere kleuringen naast elkaar te gebruiken.

Bij ons onderzoek werden alle weefselstukjes gekleurd met twee niet specifieke (H.A.S. haematoxyline-azophloxine-safraan en de P.A.S.) en vier zogenaamde specifieke fibrinekleuringen (drie trichroomkleuringen en de P.T.H.A.).

De term "trichromique" komt van P. Masson en wil zeggen, dat in plaats van de gebruikelijke twee kleurschakeringen, drie kleurschakeringen gebruikt worden om op deze manier een goed contrast te krijgen tussen celkern, cytoplasma en bind- en spierweefsel.

De volgende trichroomkleuringen bleken bij een vooronderzoek het beste te voldoen en elkaar aan te vullen:

Ladewig kleuring (1938): hierin is het fibrine helder rood, de erythrocyten zijn oranje en de plaatjes en het bloedplasma zijn blauw.

De Picro-Mallory methode volgens Lendrum (1962): fibrine is helder rood, de erythrocyten zijn geel, de bloedplaatjes en het plasma zijn groen.

De M.S.B. (Martius-scarlet-blue) methode volgens Lendrum (1962): fibrine is helder rood, de erythrocyten zijn geel, de bloedplaatjes en het plasma zijn blauw.

De M.S.B. kleuring werd door ons gecombineerd met de elasticakleuring volgens Lawson (1936): het gro-

te voordeel van deze Lawson/MSB combinatie is, dat nu de elastica zwart gekleurd wordt, zodat de arteriën en venen over het algemeen gemakkelijk onderscheiden kunnen worden.

In de P.T.H.A. kleuring kleurt het fibrine donkerblauw. Een nadeel van deze kleuring is dat de erythrocyten zich ook soms blauw kleuren. De kleuringen kunnen indien goed gestandaardiseerd, goed worden uitgevoerd op formaline gefixeerd (4 of 10% neutrale gebufferde formaline) en paraffine of paraplast ingebed materiaal.

Het aantonen van extravasale fibrine met deze zogenaamde specifieke kleurmethode is minder specifiek, omdat deze kleuringen vaak positief aankleuren in fibrinoid veranderde gebieden, terwijl hierin slechts zeer weinig of soms geen fibrinogeen/fibrine aantoonbaar is met immunofluorescentie (McIver 1972; Davison et al. 1973).

Indien in de histologische kleuringen fibrine in de kleine vaatjes werd aangetroffen, werd een aangrenzende coupe gekleurd met de p-dimethylaminobenzaldehyde-nitrite (D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub>) methode, waarmee tryptofaan wordt aangetoond.

Alcoholfixatie (96%) voor het aantonen van fibrinemonomeren (Bleylet et al. 1969; Lasch et al. 1971), gaf in onze handen geen goede resultaten. Delsol (1972) had een overeenkomstige ervaring. Alcoholfixatie (96%) werd daarom niet meer toegepast.

### **Onderscheid premortale, agonale en postmortale fibrineneerslagen**

Intravasale fibrineneerslagen gelokaliseerd in de kleine vaatjes kunnen premortaal, agonaal of postmortaal ontstaan zijn.

Hoewel de criteria van Boyd (zie blz. 19) voor premortale microthrombi zeer duidelijk zijn kunnen deze niet toegepast worden op de hyaliene thrombi, gevonden in de sinussen, capillairen en glomeruluslussen, omdat ze te klein zijn en lichtmicroscopisch vaak geen fibrillaire opbouw aantoonbaar is.

Met behulp van polarisatiemicroscopie kan men in deze hyaliene fibrinerijke microthrombi dubbelbreking aantonen. De anisotropie van fibrine berust vooral op vormdubbelbreking met tevens een geringe primaire dubbelbreking (Dungern 1937). Dubbelbreking van fibrine was evenals de suggestie van vormdubbelbreking toen reeds meer dan 90 jaar bekend (Ehrenberg 1849; Hermann 1879).

In vitro vervaardigde fibrinestolsels, waarbij tijdens het ontstaan geen trek op is uitgeoefend of niet bloot heeft gestaan aan een bepaalde stroomrichting, toont slechts dubbelbreking bij lange en vrij dikke draden (Dungern 1937; Sandritter 1962; Kretschmann 1967).

De fibrinedraden worden onder invloed van stroming parallel aan elkaar in de stroomrichting gerangschikt en zijn vooral dubbelbrekend in de stroomrichting. Deze dubbelbreking is dus van belang voor het herkennen van intravitale tijdens stroming ontstane fibrineneerslagen. Uit deze dubbelbreking kan men ook gevolgtrekkingen maken over de stroomverhoudingen tijdens het ontstaan (Kretschmann 1967).

Agonale fibrineneerslagen zijn opgebouwd uit fijnfibrillaire zich iets vertakkende fibrinedraden met hiertussen erythrocyten en leukocyten.

Postmortale fibrineneerslagen zijn over het algemeen kris kras door elkaar lopende korte en dunne fibrinedraden. De agonale thrombi en postmortale stolsels in de kleine vaatjes tonen geen dubbelbreking.

## Fibrinerijke microthrombi (figuur 1 en 2)

Als fibrinerijke thrombi worden beschouwd, alle fibrineneerslagen in de arterioli, venulae en capillairen die homogeen, granulair of fibrillair en in ieder geval voor een deel dubbelbrekend zijn. De thrombi zijn meestal fibrinepositief in de trichroomkleuringen en de P.T.H.A. en geven een positieve reactie in de D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub> methode voor tryptofaan. Ze zijn bandvormig, vertakken zich vaak op vaatsplitsingen en bezitten een sterke refractie. In de buurt kunnen ischemische lesies gevonden worden.

## Differentiaaldiagnose

Fibrinerijke microthrombi moeten onderscheiden worden van de andere capillaire (enkelvoudige) microthrombi die overwegend bestaan uit gehyalieerde erythrocyten, leukocyten of thrombocyten. Deze enkelvoudige thrombi zijn meestal negatief in de specifieke histologische kleurmethode voor fibrine en negatief of zwak positief in de D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub> methode. Het eenvoudigst is echter dubbelbreking. Deze thrombi zijn niet anisotroop. Verder moeten vooral de in de sinussen en capillairen gelegen homogene hyaliene fibrinerijke microthrombi onderscheiden van acidofiele individuele celnecroses, met name regressief veranderd sinusdotheel in de milt en Councilmanbodies, die in het vaatlumen komen te liggen. Ook deze individuele acidofiele celnecroses zijn echter niet dubbelbrekend en hebben meestal een negatieve reactie voor tryptofaan. De moeilijkste differentiaaldiagnose is het onderscheid tussen hyaliene homogene fibrinerijke thrombi en hyaliene globuli. Hun histologische kleurreacties en de reactie op tryptofaan zijn dezelfde, maar hyaliene globuli zijn echter meestal niet dubbelbrekend.

Grotere hyaliene globuli (meer dan 15  $\mu$ ) kunnen echter dubbelbrekend zijn. Vullen deze het capillairlumen op, dan kunnen ze met onze criteria niet van fibrinerijke microthrombi onderscheiden worden.



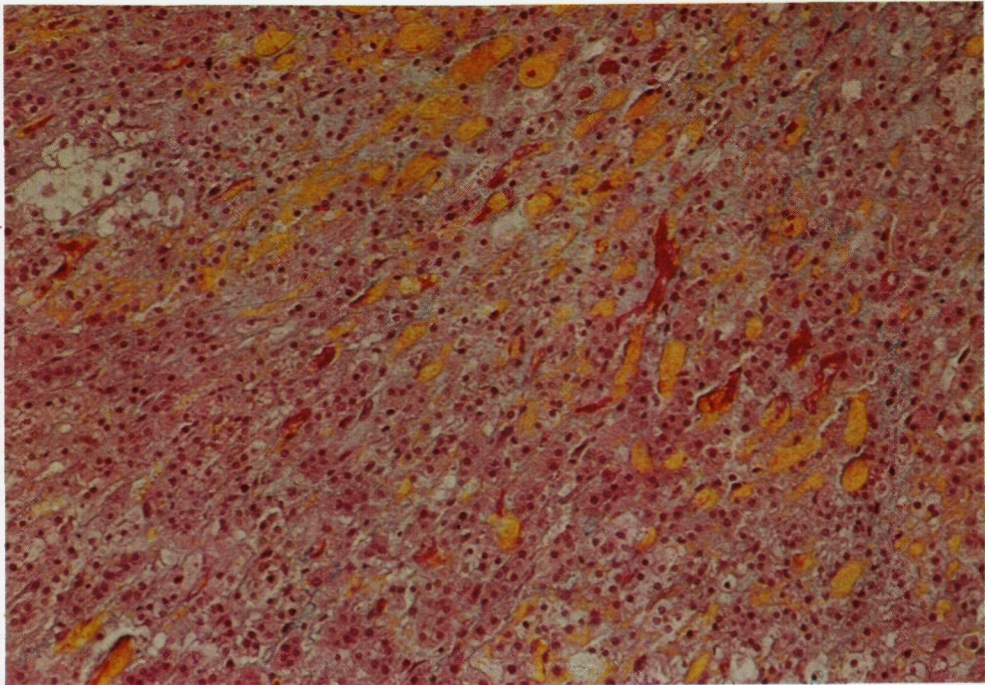


Fig. 1. M.S.B. Fibrinerijke microthrombi. Bijnier. (S. 525/72)

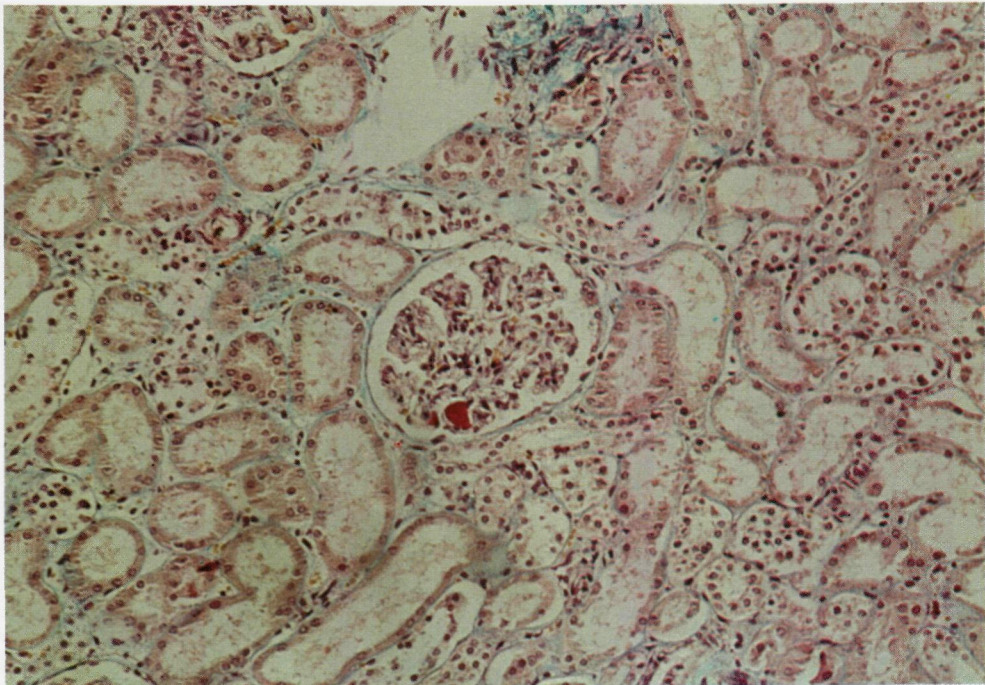


Fig. 2. Picro-Mallory. Fibrinerijke microthrombus. Glomerulus lis (S. 507/72)

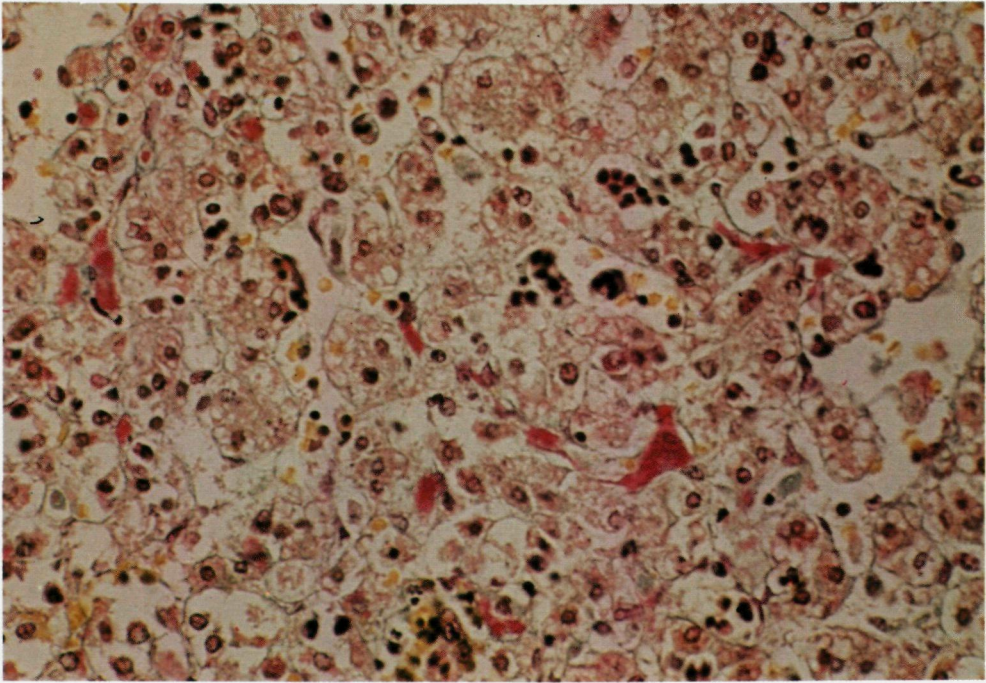


Fig. 3. M.S.B. Fibrinerijke microthrombi. Lever. (S. 403/72)

## Betrouwbaarheid van de criteria

Met behulp van immunofluorescentie met antifibrinogeen/fibrine kon door verschillende onderzoekers (overzicht Harms 1971) een eiwit aangetoond worden met dezelfde antigene eigenschappen in deze thrombi. Met deze methode kunnen weliswaar zeer kleine hoeveelheden eiwit aangetoond worden, maar de gebruikte antisera kunnen geen onderscheid maken tussen fibrinogeen, fibrinemonomeren, fibrine en fibrinogeenafbraakprodukten.

Om onze histologische criteria op hun betrouwbaarheid te testen werd gekozen voor elektronenmicroscopie.

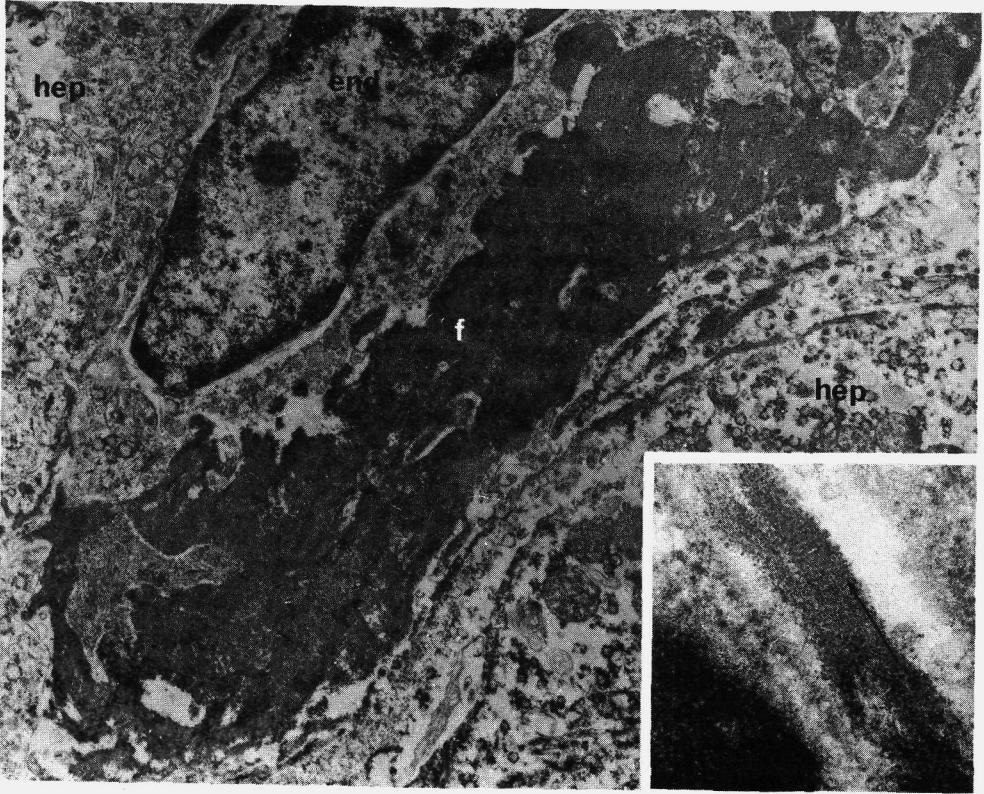
Fibrine heeft elektronenmicroscopisch een karakteristieke structuur: het is een fibrillair eiwit en heeft een karakteristieke periodiciteit. De getallen, die aangegeven worden voor de periodiciteit, variëren vrij sterk (overzicht Beneke et al. 1970). De periodiciteit varieert van 170-240 Angström, welke variatie grotendeels kan worden toegeschreven aan de gebruikte methode. Het merendeel van het fibrine in experimenteel en humaan biopsie- en sectiemateriaal toont echter in het geheel geen periodiciteit (Wolpers 1947; Bohle et al. 1959; Kretschmann 1967; Feldman et al. 1966; Ashford et al. 1968; Donald 1972; Davidson et al. 1973).

Het wel of niet aanwezig zijn van periodiciteit is in vitro onder andere van de pH en de temperatuur afhankelijk.

De fibrine die in de lever gevonden wordt bij in ratten door middel van thrombine en colloidaal zilver geïnduceerde intravasale stolling, toont slechts in  $\pm 10\%$  periodiciteit (Emeis 1976).

Omdat in formaline gefixeerd, paraffine ingebed sectiemateriaal de elektronenmicroscopische karakteristieke structuur van fibrine behouden blijft (Hübner 1970; Hultquist et al. 1972) werd op leverweefsel met een uitgebreide hyaliene fibrinerijke microthrombose in de sinussen (403 / 72) elektronenmicroscopie gedaan (figuur 3 en 4).

In de sinussen wordt elektronendicht fijnfibrillair tot homogeen materiaal gezien, waarin soms een periodiciteit van 160 Angström te onderkennen is. Het merendeel van het materiaal toont echter geen periodiciteit. Soms lijkt het elektronendichte materiaal wat granulair. Van een bij toeval bij



**Fig. 4.** Sectie 403/72. f. fibrine in een sinus van de lever.  
end. endotheelcel. hep. hepatocyt. Inzet: periodiciteit van 160 Å  
van het fibrine. (x7000, x60000)

sectie gevonden veneuze thrombose van de vena femoralis, bij het afnemen van postmortaal bloed uit deze vena, werden uit het<sub>3</sub>fibrinerijke deel van de thrombus multipele  $\pm 1 \text{ mm}^3$  grote stukjes uitgenomen voor elektronenmicroscopie, gefixeerd in glutaaraldehyde, nagefixeerd in  $\text{OsO}_4$  en ingebed in Epon (503/72). Elektronenmicroscopisch werden bundels over het algemeen vrij parallel gerangschikte fijne fibrillen gezien.

Plaatselijk werden tussen de bundels gebieden met een wat granulaire structuur aangetroffen, mogelijk voor een deel dwarsgetroffen fibrinebundels.

Slechts op een enkele plaats is in de overlansgetroffen bundels een periodiciteit te zien van  $\pm 200 \text{ Angström}$  (figuur 5 en 6).

Ook worden homogene elektronendichte gebieden aangetroffen, terwijl ook de fijnfibrillaire gebieden zich vooral in de kleinere vergrotingen als wat homogene elektronendichte gebieden voordoen.

Van een patiënte overleden ten gevolge van een hersenbloeding als complicatie van eclampsie (overleden binnen 24 uur na het optreden van de eerste convulsie, Groep E 1, (Sheehan 1973), werden van de lever multipele  $\pm 1 \text{ mm}^3$  grote stukjes uitgenomen bij sectie ( $1\frac{1}{2}$  uur na de dood) voor elektronenmicroscopie, gefixeerd in glutaaraldehyde, nagefixeerd in  $\text{OsO}_4$  en ingebed in Epon (21/73).

Karakteristieke hyaliene fibrinerijke microthrombi werden in de sinussen vooral periportaal aangetroffen. Deze zijn karakteristiek voor eclampsie, zoals sinds het eind van de vorige eeuw herhaaldelijk in de literatuur is vermeld (overzicht Sheehan et al. 1973).

Elektronenmicroscopisch werden periportaal bloedinkjes en necroses gezien. Op de grens met het normale parenchym waren de sinussen ten dele verstopt door bundels parallel gerangschikte fijne fibrillen met op een enkele plaats een aanduiding van periodiciteit ( $\pm 200 \text{ Angström}$ ). Naast deze bundels werden ook enkele granulaire en wat homogene partijen aangetroffen. De structuur kwam volledig overeen met de structuur van het fibrinerijke deel van de veneuze thrombus (figuur 7 en 8).

Op verschillende plaatsen grenst het fibrine direct aan collageen en hepatocyten, vooral in de ischemisch veranderde gebieden. Lichtmicroscopisch werden in de periportale gebieden talrijke hyalie-

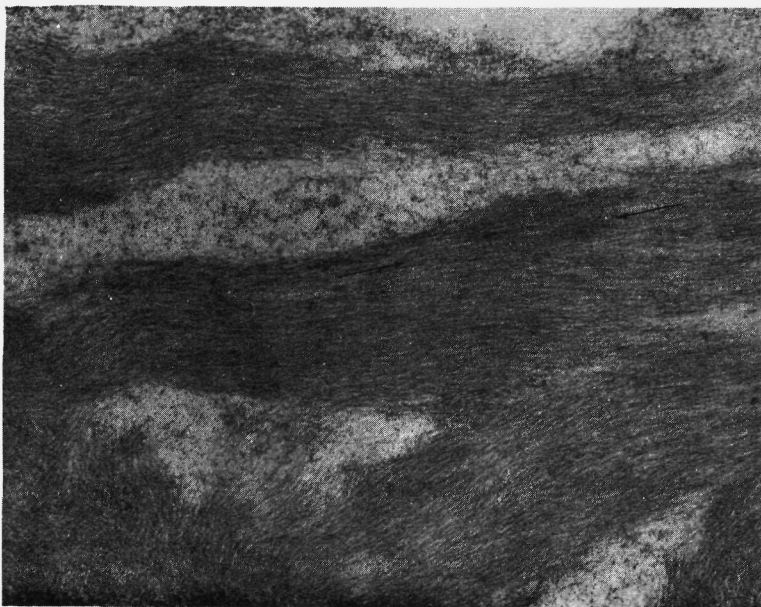


Fig. 5. Sectie 503/72. Veneuze thrombus. Fibrine met een periodiciteit van 200 Å (x55000)

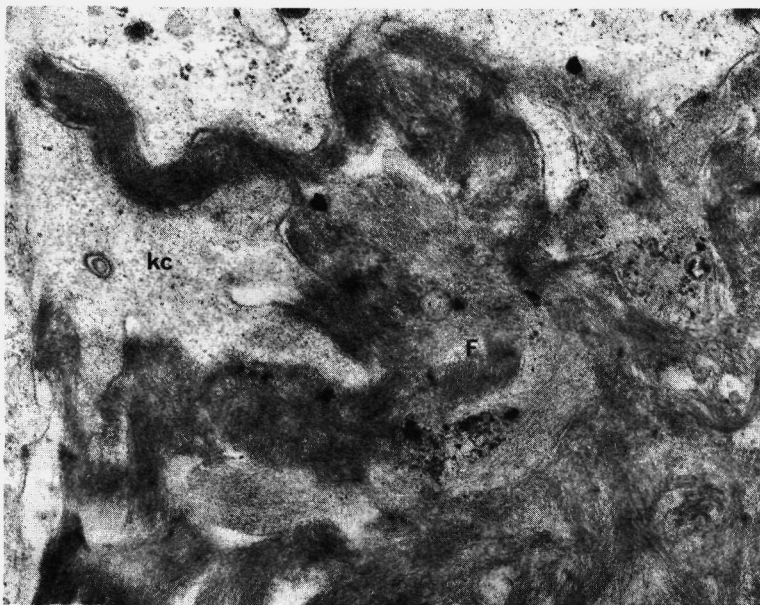


Fig. 6. Fibrinerijke microthrombus in de lever (hond) bij een anaphylactische shock na toediening van paardeserum.  
F. fibrine. kc. organelarmedeel van een Kupffercel.  
(x37000)

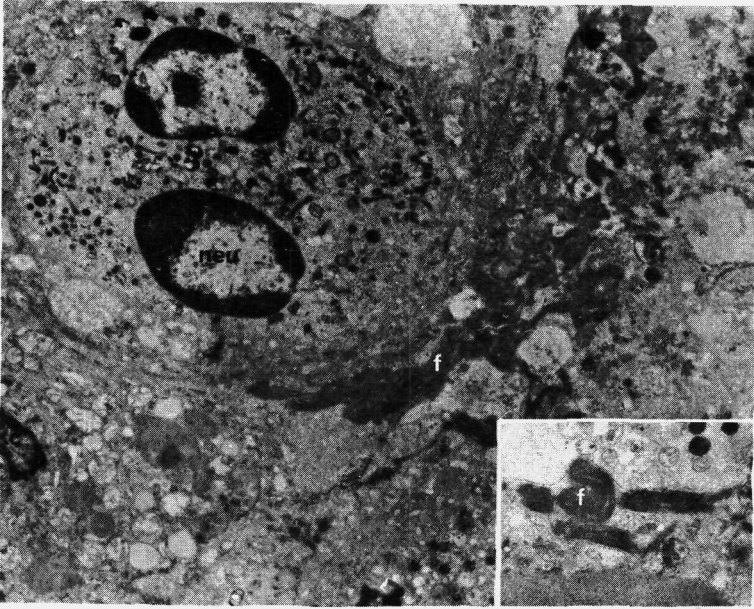


Fig. 7. Sectie 21/73. f. fibrine. neu. neutrofiële granulocyt. kc. Kupffercel.  
(x9000, x11000)

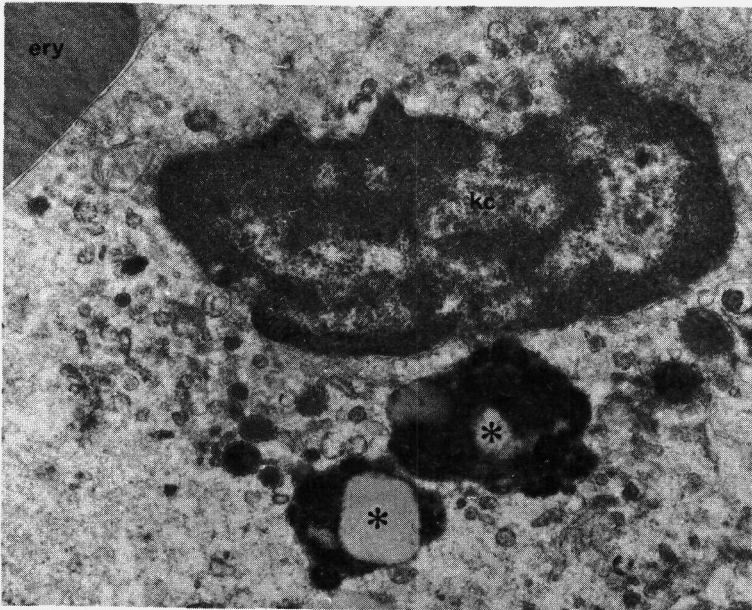


Fig. 8. Sectie 21/73. kc. Kupffercel met pigmentstapeling, vermoedelijk galpigment.  
ery. erythrocyt. (x25000)

ne fibrinerijke microthrombi aangetroffen in de periportaal gelegen sinussen (figuur 9).

### Conclusie

De door ons als criterium voor fibrinerijke hyaliene microthrombi gestelde dubbelbreking berust inderdaad voornamelijk op vormdubbelbreking, parallel gerangschikte fibrinevezels, zoals elektronenmicroscopisch is aangetoond. De lichtmicroscopisch niet te onderkennen parallelle fibrillaire opbouw van hyaliene fibrinerijke microthrombi kan op eenvoudige indirecte wijze door middel van polarisatie microscopie in paraffine ingebed, formaline gefixeerd materiaal worden aangetoond. De periodiciteit van  $\pm 160$  Angström kan verklaard worden door de extra schrompeling van de formalinefixatie. Harms (1971) laat een E.M. plaatje zien van een hyaliene fibrinerijke microthrombus in een glomeruluslis. Het weefsel was ook gefixeerd in formaline en de door hun gevonden periodiciteit is 150 Angström. Fibrinerijke microthrombi die voldoen aan onze criteria bestaan ook inderdaad grotendeels uit fibrine.



## **Hyaliene globuli (abnormale intraplasmatische homogene stollingsprodukten) (figuur 10, 11 en 12).**

Hyaliene globuli zijn 2 à 3 tot 100 en meer  $\mu$  groot, scherp begrensd, rond, ovaal of worstvormig, hebben een sterke refraktie en sterk eosinofiel in de H.A.S. kleuring. De grotere hebben vaak centraal een blazig of vacuolair gebied en bevatten soms centraal kernresten of celresten, ook zijn soms delen of afbraakprodukten van erythrocyten herkenbaar. Vooral de kleinere globuli kleuren sterk positief met de specifieke histologische fibrinekleuringen. Vooral met de Picro-Mallory volgens Lendrum (1962) zijn ze in de weefsels gemakkelijk herkenbaar. De D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub> methode voor tryptophaan is eveneens positief.

Behalve in de kleine vaatjes (arterioli, venulae en capillairen) komen ze ook voor in de grotere arteriën en venen. In de grotere vaatjes liggen ze vaak in clusters en hebben de hyaliene globuli de neiging te agglutineren. Hyaliene globuli liggen los in het lumen en er zijn geen aanwijzingen, dat ze ischemische lesies veroorzaken. Ze lijken te circuleren en zijn zeer flexibel.

In enkele vooral de grotere globuli (meer dan 15  $\mu$ ) kon soms anisotropie aangetoond worden (figuur 13 en 14).

Deze positieve vormdubbelbreking wijst dus indirect op een regelmatige, laagsgewijze (fibrillaire) submicroscopische structuur (James 1969). Dit zou overeenkomen met de door anderen (zie blz. 23) soms waargenomen fibrillen aan het oppervlak.

### **Differentiaaldiagnose**

1. Hyaliene globuli moeten onderscheiden worden van fibrinesterren (Zenker 1895). Fibrinesterren zijn postmortaal ontstaan en worden regelmatig gevonden in postmortale spekstolsels. Zenkerse fibrinesterren zijn radiaal rond een centrum gearangschikte vaak dubbelbrekende naalden (figuur 15 en 16).

Het centrum bestaat uit homogeen materiaal, een thrombocyt of een erythrocyt. Het centrum kan ook gevormd worden door een hyaliene globulus, die dan gefungeerd heeft als kristallisatiepunt.

Door Tapie (1974) en Fabre et al. (1974) worden dit soort fibrinesterren opgevat als een soort hyaliene globulus. Apitz (1942) stelt dat hyaliene globuli ook nog secundair kunnen veranderen in een soort Zenkerse fibrinester (Apitz 1942). Skjørten (1969) kon elektronenmicroscopisch in de parallel gerangschikte filamenten geen periodici- teit aantonen.

Sandritter et al. (1967) beschouwen de fibrinesterren als een atypisch fibrinopolymerisatie produkt, en vinden deze diagnostisch equivalent aan hyaliene fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli.

Deze fibrinesterren in de kleine vaatjes worden door ons opgevat als een postmortaal atypisch stolsel evenals door Zenker (1895), Apitz (1942) en Skjørten (1969).

## 2. Individuele acidofiele celnecroses.

Hyaliene individuele celnecroses (onder andere sinusendotheel in de milt, Councilmanbodies in de lever) hebben de neiging zich af te ronden en worden dan in de sinus uitgestoten.

De differentiaaldiagnose kan echter zeer moeilijk zijn. Hyaliene globuli liggen echter vaak in clusters. Ook worden in hyaliene globuli van deze grootte geen kernresten gezien.

## 3. Erythrocyten.

Erythrocyten in gestuwde vaatjes kunnen moeilijkheden opleveren, omdat ze door de beschadiging vaak lang de zure kleurstof van de trichroomkleuringen vasthouden. De hyaliene globuli met een diameter van 10  $\mu$  en minder liggen echter meestal in een cluster met een sterk variërende diameter in tegenstelling tot de erythrocyten.

De refraktie betreft de gehele hyaliene globulus en niet zoals bij de erythrocyten alleen celmembranen. Vooral de P.A.S. kleuring is hier bruikbaar. Hyaliene globuli zijn sterk P.A.S. positief, de erythrocyten niet.

## 4. Specifieke orgaanstructuur.

### a. Nier.

In de nier kunnen hyaliene globuli gemakkelijk verwisseld worden met hyaliene cilinders in de lissen van Henle, vooral omdat de lissen van Henle gemakkelijk voor venulae gehouden kunnen worden.

Hyaliendruppelige degeneratie van de tubuli

geeft histologische structuren die aankleuren met de histologisch specifieke fibrinekleuringen. Ze hebben de grootte van 2 tot 5  $\mu$ . Het is niet uit te sluiten, dat het hier voor een deel teruggeresorbeerde fibrine-afbraakproducten betreft (figuur 9a blz. 47).

Een hyaliene globulus, die een gehele glomerulus is opvult is niet te onderscheiden van de hyaliene fibrinerijke microthrombus, als er dubbelbreking is aan te tonen.

b. Lever.

Het onderscheid met galthrombi en Mallory's hyalien, die ook vaak positief zijn in de gebruikte histologische kleuringen, kan moeilijk zijn. Ze liggen echter niet intravasculair.

c. Bijnier.

In het bijniermerg, op de grens met de bijnierschors, kunnen intracellulair, maar ook soms intravasaal volledig in structuur en kleureigenschappen op hyaliene globuli gelijkende structuren gevonden worden.

d. Hypofyse, Schildklier.

In de hypofyse en schildklier moeten ze onderscheiden worden van kleine acini met centraal enig colloid. Bij seriecoupes is het echter gemakkelijk uit te maken of dit intravasaal gelegen is.

Ook hyalinisatie van stroma in de hypofyse kan grote moeilijkheden opleveren.

### Samenstelling van hyaliene globuli

Onder welke omstandigheden en waardoor hyaliene globuli gevormd worden is niet duidelijk. Zeker lijkt dat ze antigeen verwant zijn met fibrinogeen/fibrine. In de regel bezitten ze geen parallele fibrillaire rangschikking, zoals door polarisatiemicroscopie en elektronenmicroscopie kan worden aangetoond. Ze kunnen zowel in secties als in biopsiemateriaal gevonden worden.

## Conclusie

Concluderend kan men stellen, dat hyaliene globuli histologisch goed herkenbare intraplasmatische structuren zijn, die de specifieke kleurreacties tonen voor fibrine, tryptophaan positief zijn in de D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub> reactie voor tryptophaan en sporadisch vooral in de grotere hyaliene globuli dubbelbreking tonen.

De exacte samenstelling en ontstaanswijze is niet bekend evenmin als de diagnostische betekenis.

# IN VITRO VERVAARDIGDE NEERSLAG— EN STOLLINGSPRODUKTEN VAN FIBRINOGEEN EN FIBRINEMONOMEREN

## Inleiding

Hoewel over het algemeen nu aangenomen wordt, dat de fibrinerijke hyaliene microthrombi en de hyaliene globuli afkomstig zijn van fibrinogeen, fibrinopolymeren, fibrinemonomeren of fibrinogeenafbraakprodukten of een combinatie van deze al of niet met incorporatie van plasma, is niet precies bekend hoe deze ontstaan zijn en waardoor.

De hyaliene fibrinerijke microthrombi en de hyaliene globuli hebben door hun homogene compacte structuur morfologisch overeenkomst met de zogenaamde "coarse" (grove) fibrinestolsels, die in vitro ontstaan bij een lage ionensterkte ( $0.15 \mu$ ) of lage pH (Doolittle 1973).

Stewart et al. (1971) opperen de mogelijkheid, dat hyaliene thrombi ontstaan kunnen zijn door precipitatie van oplosbare circulerende fibrinemonomeercomplexen door basische eiwitten, afkomstig van weefseldestruktie (histonen), uit lysosomen van granulocyten en plaatjes faktor IV, die vrijkomt bij plaatjesaggregatie.

Ook een infuus van monomeren kan histologisch karakteristieke hyaliene fibrinerijke microthrombi geven in de glomeruli (Müller/Berghaus et al. 1973). Hyaliene globuli zouden in vitro verkregen kunnen worden door de pH te verlagen tot bijvoorbeeld 6 of fibrinogeen neer te slaan met behulp van mucopolysaccheriden (Beneke 1964; Sandritter et al. 1967). In een door ons uitgevoerde proef van fibrinogeenprecipitatie door zure mucopolysacchariden konden in de uitstrijkjes ook kleine ronde tot ovale fibrinepositiefkleurende homogene structuren aangetroffen worden. Deze toonden echter steeds dubbelbreking. De vriescoupes en formalinegefixeerde paraplast ingebedde coupes van deze neerslagen toonden een geheel ander beeld.

Door Tapie (1974) worden de hyaliene globuli opgevat als min of meer gepolymeriseerde fibrinemonomeercomplexen, equivalent aan het cryofibrinogeen en de gelvorming door middel van de paracoagulatie-testen (Merskey 1972).

Onder paracoagulatie wordt verstaan fibrinevorming (precipitatie en/of gelvorming) zonder de enzymatische activiteit van thrombine. Organische stoffen als ninhydrine en salicylaldehyde kunnen fibrinogeen zonder thrombine omzetten in typische fibrinestolsels (Chargaff 1941).

Derechin (1955, 1956) gebruikt de term paracoagulatie voor de stolling van fibrinogeen afgebroken door zowel thrombine als plasmine door protaminesulfaat of toluidineblauw. Deze paracoagulatie vereist de aanwezigheid van fibrinemonomeren of vroege fibrine afbraakprodukten (Lipinski et al. 1972). Oplosbare fibrinemonomeercomplexen (Horn et al. 1969), fibrinogeenafbraakprodukten en fibrinogeen (Stewart et al. 1971) geven met protaminesulfaat fibrinestructuren met een elektronenmicroscopische karakteristieke structuur en periodiciteit. Ook precipitatie of gelvorming (stolling) met andere basische eiwitten geven karakteristieke fibrillaire structuren met de voor fibrine karakteristieke periodiciteit. Gelvorming (stolling) gaat samen met een uitgebreide netvormige rangschikking van de fibrinefibrillen (Stewart et al. 1971). Een andere mogelijke ontstaanswijze van hyaliene microthrombi is thrombose ter plaatse van endotheelbeschadiging, waarschijnlijk gemaakt door McGrath et al. (1969) bij experimentele endotoxaemie.

## EIGEN ONDERZOEK

Nadat in een vooronderzoek het niet juist was gebleken dat bij precipitatie van fibrinogeenoplossingen bij lage pH en met zure mucopolysacchariden (Sandritter et al. 1967) op hyaliene globuli gelijkende structuren gevonden konden worden en om enig inzicht te krijgen in het ontstaan van hyaliene globuli en steun te verkrijgen voor de hypothese dat hyaliene globuli het equivalent zouden zijn van, mogelijk onder invloed van basische en/of zure polymeren, paracoagulatie, werden fibrinogeen en fibrinemonomeeroplossingen bij verschillende pH en met basische en zure mucopolysacchariden geaggregeerd (tot gelvorming en/of precipitatie gebracht).

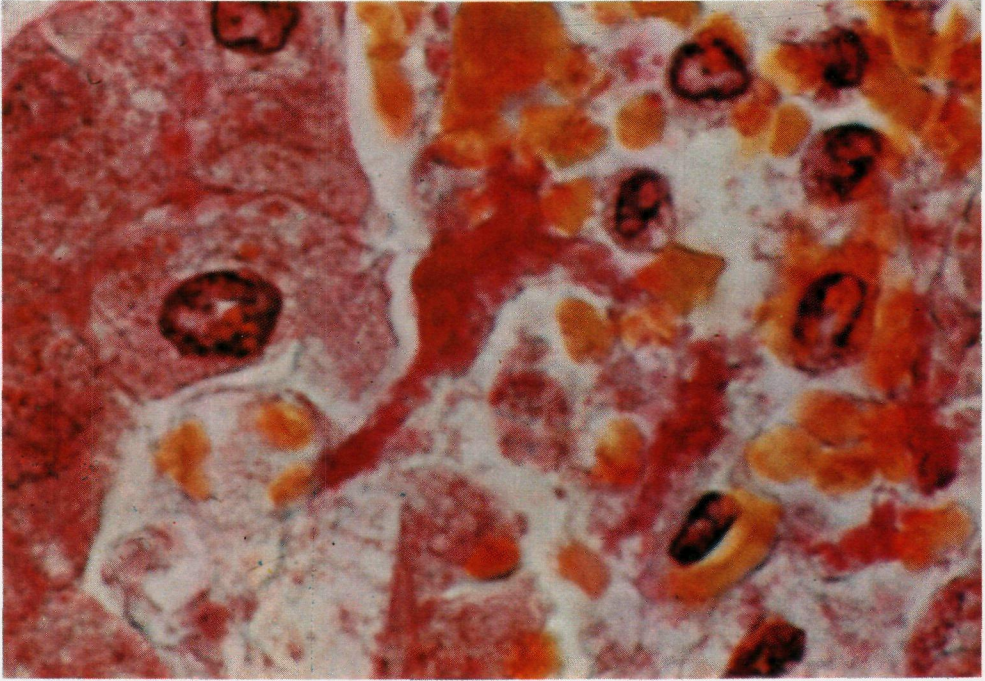


Fig. 9. Hyaliene thrombus, grenzend aan een portale bloeding.  
Haemorrhagische necrose. Lever. (S. 21/73)

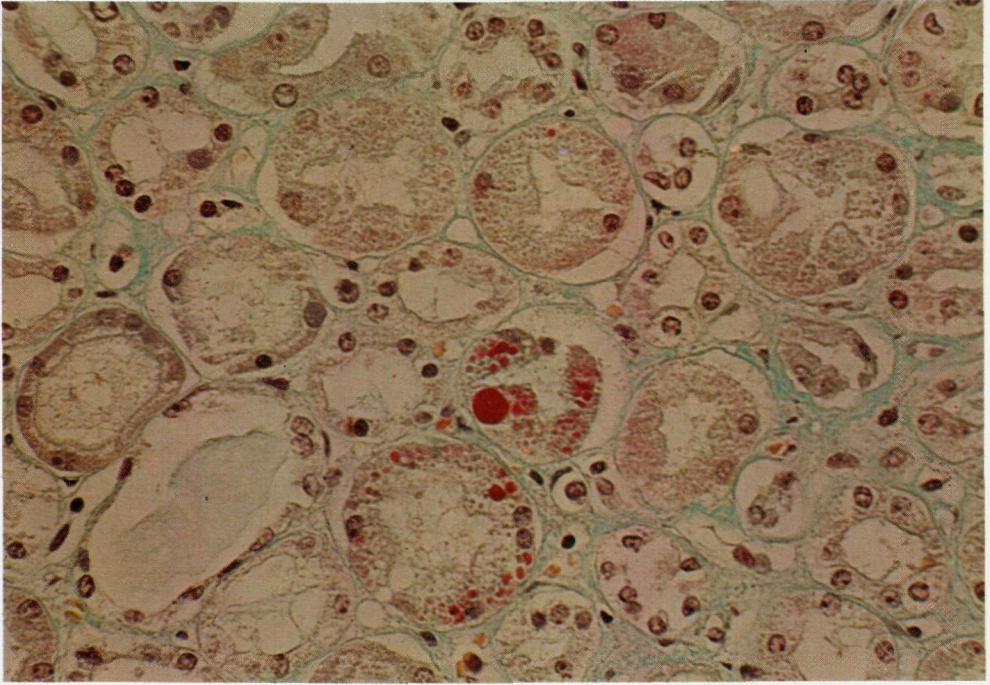


Fig. 9a. Picro-Mallory. Hyalien druppelige tubulus degeneratie (S. 70/73)



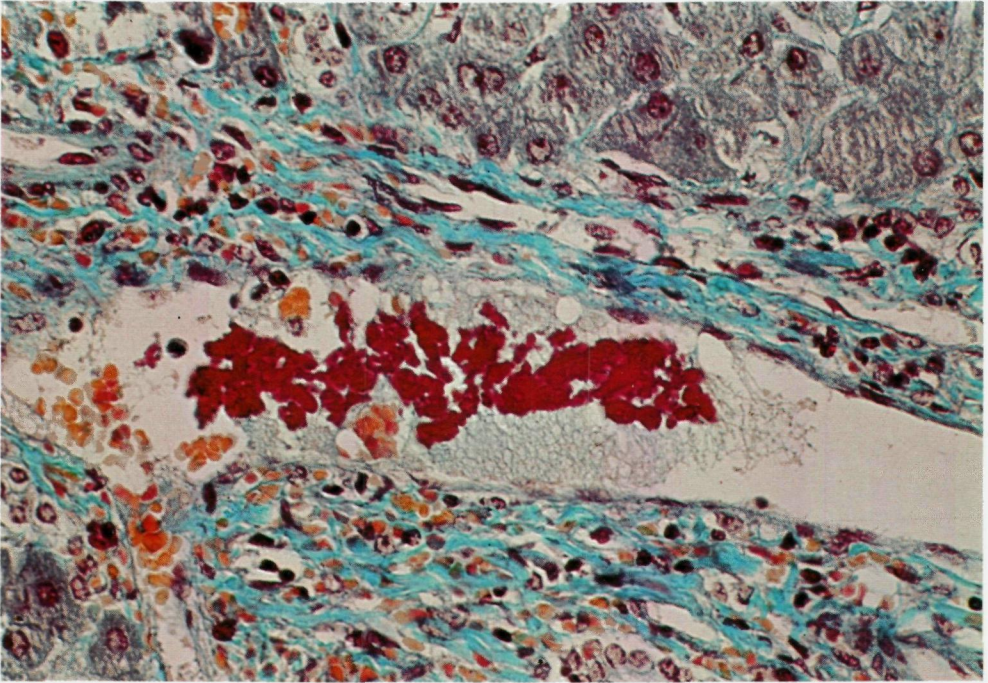


Fig. 10. M.S.B. Deels geagglutineerde hyaliene globuli. Portale levervene. (S. 21/73)

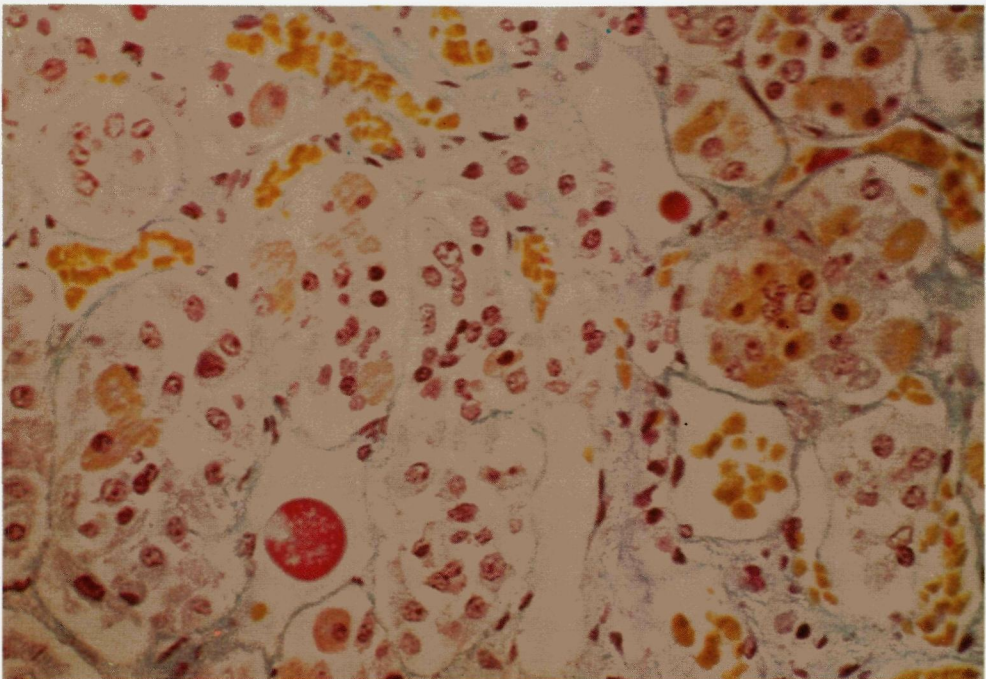


Fig. 11. M.S.B. Hyaliene globuli. Hypofyse. (S. 448/72)

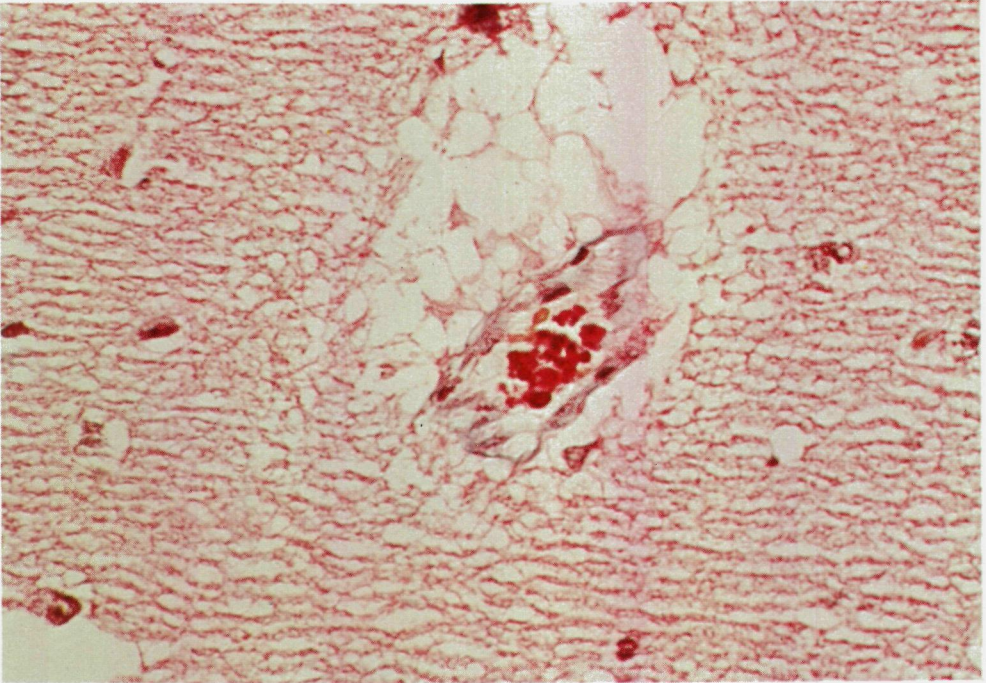


Fig. 12. Vriescoupe. M.S.B. Hyaliene globuli. Frontaalkwab. (S. 503/72)

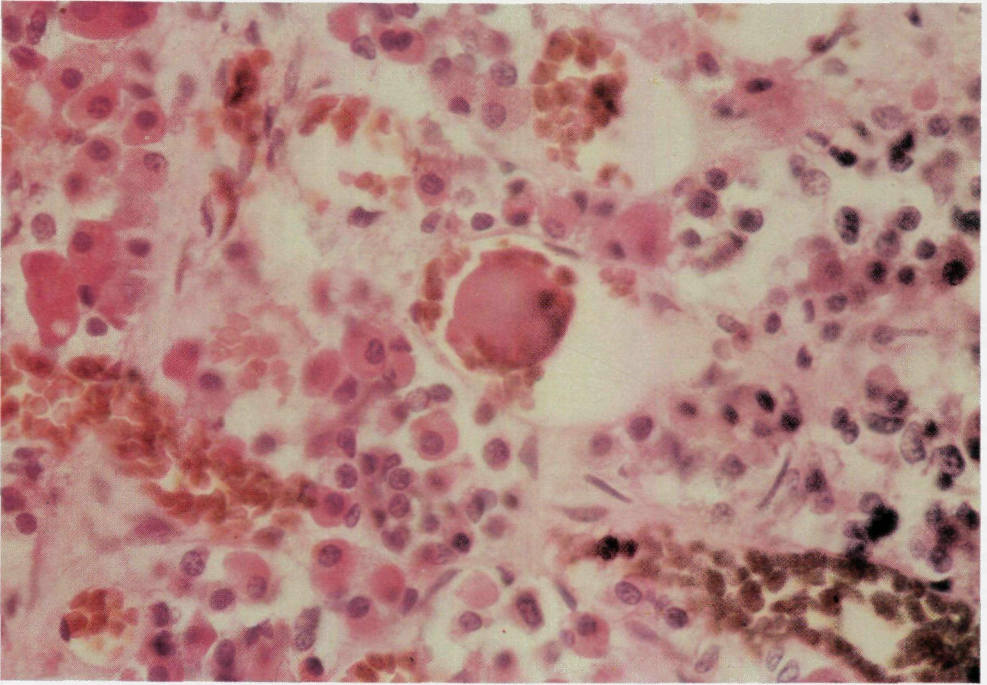


Fig. 13. H.E. Hyaliene globulus. Hypofyse. (S. 425/72)

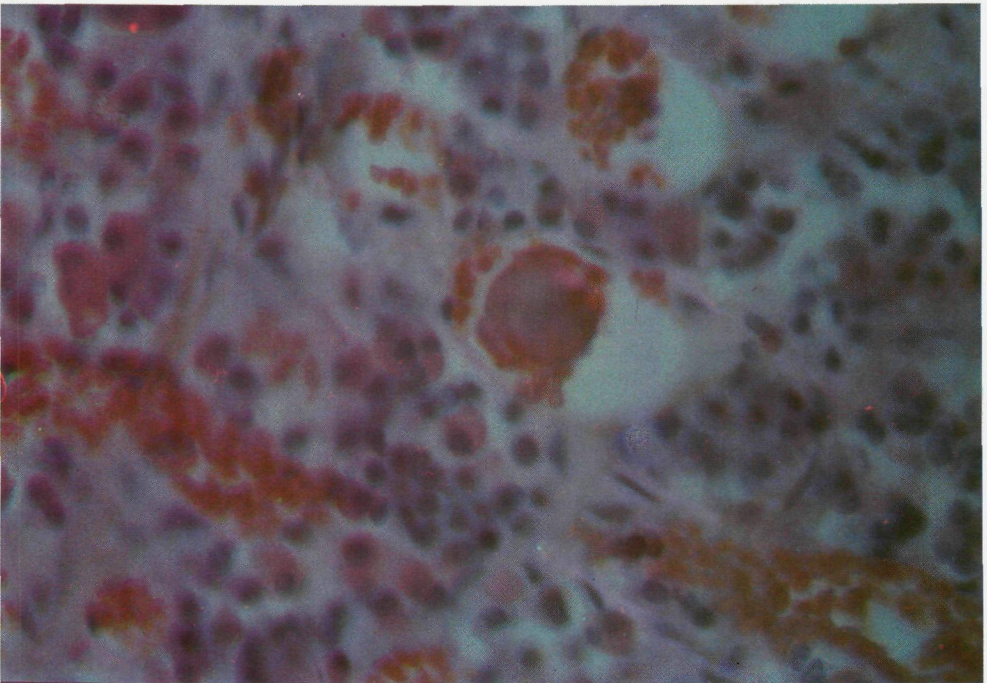


Fig. 14. H.E. Polarisatie. Dubbelbreking hyaliene globulus. Hypofyse. (S. 425/72)

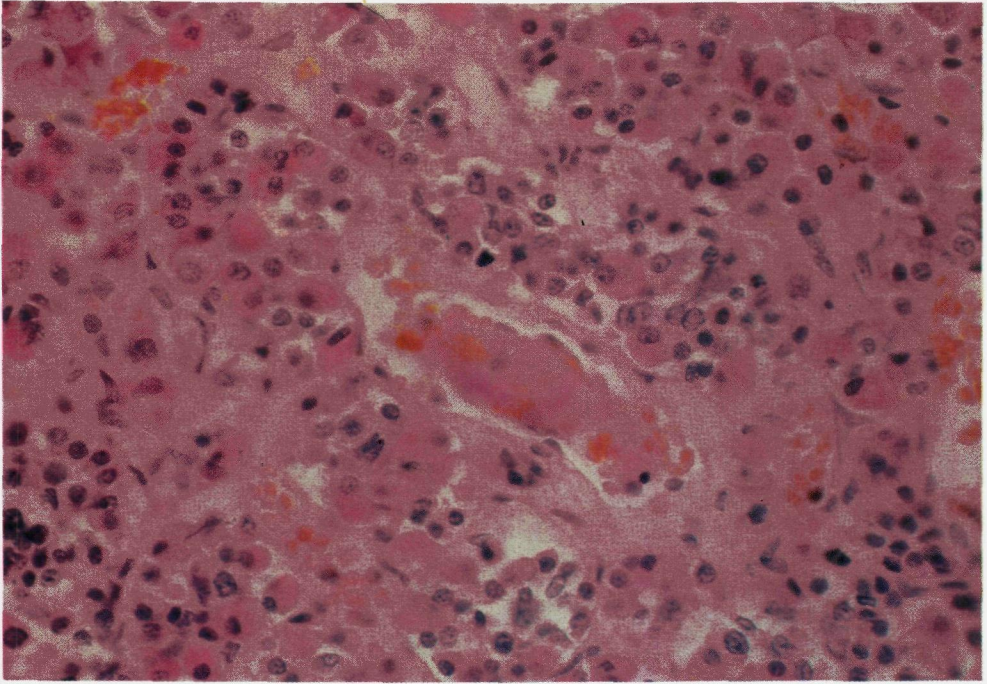


Fig. 15. H.E. Fibrine ster. Hypofyse. (S. 425/72)

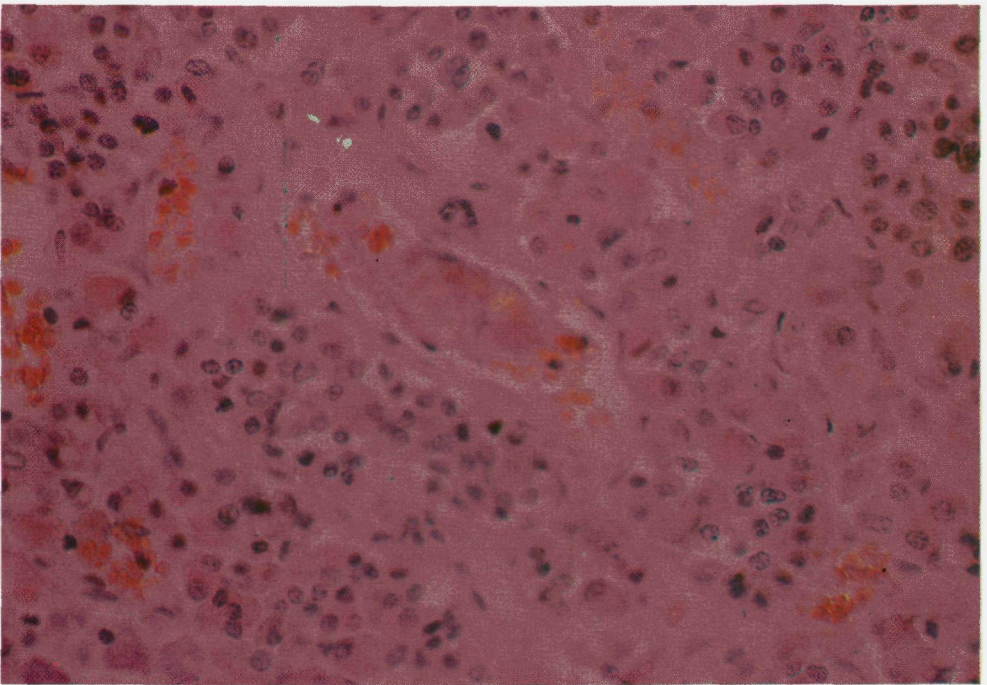


Fig. 16. H.E. Polarisatie. Fibrine ster. Hypofyse. (S. 425/72)

## Materiaal en methode

- Fibrinogeen.** Gebruikt werd een runderfibrinogeenoplossing (1,65%) (H 1 Gaubius Instituut 1973). Deze fibrinogeenoplossing werd met fysiologisch zout verdund tot 0,98%.
- Fibrinemonomeren.** Runderfibrinemonomeren werden verkregen volgens de methode van Belitser et al. (1968) in een geringe modificatie (Haverkate et al. 1976).
- Mucopolysaccheriden.** Dextransulfaat (Pharmacia) en DEAE dextran (Pharmacia). Dextransulfaat en DEAE dextran werden in een concentratie van 0,2% (w/v) aan de verschillende buffers toegevoegd.
- Buffers.**
1. 0,2 Molair glycine/HCl  
pH 3,1
  2. 0,2 Molair  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$   
pH 4,8
  3. idem  
pH 6,9
  4. 0,2 Molair glycine/NaOH  
pH 8,75
  5. 0,2 Molair glycine/NaOH  
pH 10,75

In alle buffers is tevens 0,01 M  $\text{CaCl}_2$  om aankleuring van de trichroomkleuringen te garanderen (Moe et al. 1969).

Voor de experimenten werd steeds aan 2 ml fibrinogeenoplossing of 2 ml fibrinemonomeeroplossing 2 ml buffer toegevoegd, waarin respektievelijk dextransulfaat of DEAE dextran was opgelost. De gezuiverde runderfibrinemonomeeroplossing (0,98%) werd in oplossing gehouden door 0,2 M azijnzuur (pH 4,2). De eindconcentratie van de oplossing was respektievelijk 0,1% polysaccharide en 0,5% fibrine. De pH was niet gelijk aan die van de buffer, daar het eiwit zelf een bufferwerking heeft. Om de invloed van thrombine op de vorming van het neerslag of stolsel na te gaan werden aan de fibrinogeen/dextransulfaat of de fibrinogeen/DEAE dex-

tranoplossing direkt 0,1 ml thrombine-oplossing (20 NIH/ml) toegevoegd en het mengsel gedurende een uur geïncubeerd bij 37°C.

Macroscopisch werd het neerslag beoordeeld (van veel tot weinig +++; ++; +) en of er al of geen gelvorming (stolling) is opgetreden (+; -). Van elk stolsel en neerslag werden uitstrijkjes, vriescoupes, paraffine formaline gefixeerde en paraffine alcohol (96%) gefixeerde coupes gemaakt.

De uitstrijkjes en coupes werden gekleurd H.A.S., P.A.S., Picro-Mallory, M.S.B., Ladewig en de D.M.A.B.-NNO<sub>2</sub> volgens Adams.

Alcianblue/kérnechtrood was noodzakelijk om het zure dextranulfaat te onderscheiden van het fibrine. De histochemische kleuring op tryptofaan voor het lokaliseren van de fibrine.

De macroscopische resultaten zijn weergegeven in tabel A en B.

**A Fibrinogeenoplossingen**

| nr. | Buffer    |           | 1 ml thrombine, ½ u. 37 °C |                  |
|-----|-----------|-----------|----------------------------|------------------|
|     | buffer pH | neerslag  | stolsel                    | neerslag stolsel |
| 1   | 3,5       | +         | +                          | +                |
| 2   | 5,2       | +(weinig) | -                          | -(weinig)        |
| 3   | 6,9       | -         | -                          | +                |
| 4   | 8,4       | -         | -                          | +(troebel)       |
| 5   | 9,3       | -         | -                          | +(helder)        |

**Buffer met dextransulfaat**

| nr. | Buffer met dextransulfaat |          | 1 ml thrombine, ½ u. 37 °C |                  |
|-----|---------------------------|----------|----------------------------|------------------|
|     | pH                        | neerslag | stolsel                    | neerslag stolsel |
| 1   | 3,5                       | +++      | -                          | -                |
| 2   | 5,2                       | ++       | -                          | -                |
| 3   | 6,9                       | +(spoor) | -                          | +                |
| 4   | 8,4                       | +(spoor) | -                          | +                |
| 5   | 9,3                       | -        | -                          | +                |

**Buffer met DEAE dextran**

| nr. | Buffer met DEAE dextran |          | 1 ml thrombine, ½ u. 37 °C |                  |
|-----|-------------------------|----------|----------------------------|------------------|
|     | pH                      | neerslag | stolsel                    | neerslag stolsel |
| 1   | 3,5                     | +        | -                          | +                |
| 2   | 5,2                     | +        | -                          | -(weinig)        |
| 3   | 6,9                     | -        | -                          | +                |
| 4   | 8,4                     | +(spoor) | -                          | +                |
| 5   | 9,3                     | -        | -                          | +                |

## B Fibrinemonomeeroplossingen

| nr. | Buffer |          |         |
|-----|--------|----------|---------|
|     | pH     | neerslag | stolsel |
| 1   | 3,3    | -        | -       |
| 2   | 4,5    | -        | -       |
| 3   | 6,8    | +        | +       |
| 4   | 7,3    | -        | +       |
| 5   | 9,9    | -        | +       |

| nr. | Buffer met dextransulfaat |          |         |
|-----|---------------------------|----------|---------|
|     | pH                        | neerslag | stolsel |
| 1   | 3,3                       | +        | -       |
| 2   | 4,5                       | +        | -       |
| 3   | 6,8                       | -        | +       |
| 4   | 7,3                       | -        | +       |
| 5   | 9,9                       | -        | +       |

| nr. | Buffer met DEAE dextran |          |         |
|-----|-------------------------|----------|---------|
|     | pH                      | neerslag | stolsel |
| 1   | 3,3                     | -        | -       |
| 2   | 4,5                     | -        | -       |
| 3   | 6,8                     | -        | +       |
| 4   | 7,3                     | +        | +       |
| 5   | 9,9                     | +        | +       |

Macroscopisch werd er soms zowel een neerslag (wit vlokkig) als een stolsel (gel) gezien. De stolsels, die gevormd werden waren soms waterhelder. De stolsels verloren vaak bij gering manipuleren een groot deel van hun vloeistof.

De kleur van de stolsels was van helder transparant tot melkachtig, de stolsels waren wisselend opaak, vertoonden praktisch geen tot veel syneresis (verlies van vloeistof bij druk) en de consistentie was rubber tot gelei-achtig.

De fibrinogeen/thrombine stolsels werden bij toenemende pH steeds minder opaak en het stolsel gevormd bij pH 9,3 was volledig transparant.

Gelijktijdig met het minder opaak worden van het stolsel nam de fragiliteit toe, de consistentie werd gelei-achtig. De mate van syneresis was het sterkst bij stolsels gevormd bij een lage pH en neemt af bij hoge pH.



De stolsels gevormd door fibrinogeen/thrombine/dextran-sulfaat of fibrinogeen/thrombine/DEAE dextran tonen een overeenkomstig beeld, de opalescentie is echter evenals de syneresis sterker dan van de fibrinogeen/thrombine stolsels gevormd bij dezelfde pH. Ook de fibrinebalken zijn bij het fibrinogeen/thrombinestolsel smaller.

De stolsels van de fibrinemonomeeroplossingen, de fibrinemonomeeroplossingen met dextran-sulfaat en fibrinemonomeeroplossingen met DEAE dextran tonen ook meer syneresis en zijn minder fragiel dan de overeenkomstige fibrinogeen/thrombine stolsels met dezelfde pH.

### Microscopic

De stolsels en neerslagen gevormd bij een lage pH tonen brede homogene banden, die zich bij de stolsels netvormig opsplitsen in fijnere banden. De fibrinebanden blijven meestal zo breed, dat er nog dubbelbreking in is aan te tonen.

In de neerslagen en stolsels met dextran-sulfaat worden in de uitstrijkjes homogene, deels wat fibrillaire of granulaire brokjes gevonden, omgeven door een zoom van alcian blue positief aangekleurd dextran-sulfaat. Er is meestal dubbelbreking in aan te tonen, afhankelijk van de hoeveelheid dextran-sulfaat en het overlans treffen van de bundels. In grotere brokken, vooral van de coupes wordt ook centraal een netvormige aankleuring van zure mucopolysacchariden gezien. In de meeste neerslagen en stolsels gevormd bij lage pH (tussen 3,5 - 5,2) zijn vooral in de uitstrijkjes structuren die lijken op hyaliene fibrinerijke thrombi, deze tonen echter ook vaak dubbelbreking. Het fibrinogeen/thrombine stolsel (pH 6,9) is een fraai gestructureerd stolsel waarvan de fibrinebalkjes zich naar centraal toe in een fijn fibrinenetwerk opsplitsen. Het fibrinenetwerk van de fibrinogeen/thrombine stolsels wordt bij hogere pH (8,4 en 9,3) steeds ijler.

Het transparante fibrinogeen/thrombine stolsel (pH 9,3) bestaat uit zeer fijne en dunne zich vertakkende fibrinedraadjes.

De andere stolsels zijn bij een overeenkomstige pH grover van opbouw en wat getraheerd.

Het stolsel gevormd door fibrinemonomerenoplossing/ DEAE dextran (pH 9,9) bestaat microscopisch uit talrijke 2 tot 30  $\mu$  en meer grote ronde tot ovale vrij scherp begrensde bolletjes, waartussen en waarop kleine korte vrij dikke draadjes. Deze structuren tonen sterke structurele overeenkomst met de hyaliene globuli (figuur 17).

### Bespreking

De structuur van fibrinestolsels is sterk pH-afhankelijk, hoewel ook temperatuur, ionsterkte, de fibrinogeenconcentratie en toevoeging van hoog- of laagmoleculaire stoffen een rol spelen (Ferry et al. 1947). Een grof gestructureerd stolsel wordt vooral gevormd bij lage pH, lage ionensterkte, lage temperatuur en toevoeging van hoogmoleculaire stoffen (Ferry et al. 1947; Scheraga et al. 1957; Doolittle 1973). Een grof fibrinestolsel heeft brede fibrinebalken die dubbelbrekend zijn en lijken op de compacte fibrinerijke hyaliene microthrombi in uitstrijk- en deppreparaten. Omdat gesuggereerd wordt, dat hyaliene thrombi misschien het produkt van paracoagulatie kunnen zijn (Sevitt 1970) werden fibrinogeen en fibrinemonomeeroplossingen bij verschillende pH gemengd met een basisch (DEAE dextran) en een zuur polymeer (dextransulfaat). Oplosbare fibrinemonomeercomplexen die niet meer door thrombine tot stolling te brengen zijn, kunnen door basische eiwitten (histonen, lysosomale eiwitfrakties van granulocyten, plaatjesfaktor IV, protaminesulfaat e.a.) en zure polymeren (liquoid) tot precipitatie gebracht worden (Horn et al. 1969; Stewart et al. 1971). Door Stewart et al. (1971) wordt gesuggereerd dat in vivo vergelijkbare polymerisaties van fibrinogeen en fibrinogenderivaten kunnen optreden bij weefselbeschadiging door bijvoorbeeld trauma (vrijkomen van histonen), beschadigingen van granulocyten (vrijkomen van lysosomale eiwitten) en bij vorming van plaatjes aggregaten (vrijkomen van plaatjesfaktor IV). De gevormde neerslag- en stollingsprodukten in onze fibrinogeen en fibrinemonomeeroplossingen toonden vooral bij de lagere pH's en met de toegevoegde zure en basische dextranpolymeren grove stolsels en compacte fibrineneerslagen. In de uitstrijkjes van deze stolsels

en neerslagen worden structuren gezien die overeenkomen met de fibrine hyaliene microthrombi en de hyaliene globuli. Deze structuren lijken op het plaatje afgebeeld door Sandritter et al. (1967). Deze zijn echter praktisch altijd dubbelbrekend en konden niet in de formaline of alcohol gefixeerde en in de paraplast ingebedde stolsels en fibrine-neerslagen gevonden worden.

In een stolsel van fibrinemonomeren/DEAE dextran oplossing (pH 9,9) werden in het paraplast ingebedde, in formaline of alcohol gefixeerde stolsel talrijke kleine en grotere in netvormig verband samenhangende sterk op hyaliene globuli gelijkende structuren gezien (figuur 17 en 18).

De globuli tonen een positieve reactie voor tryptofaan in de D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub> methode volgens Adams. Elektronenmicroscopie van dit stolsel laat zien, dat deze hyaliene globuli bestaan uit granulair materiaal en in een mozaiekpatroon gerangschikte zeer kleine filamenten. Aan het oppervlak en in deze globuli worden bundels vezels gezien die sterk gelijken op fibrinevezels. Periodiciteit kon hierin niet aangetoond worden. De elektronenmicroscopische structuur van deze globuli lijkt zeer sterk op de E.M. foto's van hyaliene globuli door Skjørten 1969; Albarracin et al. 1971; Tapie 1974; Fabre et al. 1974 en Bleyl et al. 1976. Door Stewart et al. (1971) werden bij in vitro door basische eiwitten vervaardigde aggregatie van fibrinogeen en fibrinogeenafbraakprodukten naast geordende fibrillen met karakteristieke periodiciteit ook structuurloze bolletjes en rudimentaire fibrillen gevonden.

Zure mucopolysacchariden vormen met fibrinogeen gemakkelijk oplosbare complexen, die bij een zure pH neerslaan (Anderson 1963). De wijze waarop zure en basische polymeren paracoagulatie veroorzaken is niet geheel duidelijk, waarschijnlijk vormen ze onoplosbare complexen of geven ze een verandering van het iso-elektrisch punt, waardoor ze geen oplosbare complexen meer kunnen vormen (Horn et al. 1969; Stewart et al. 1971). Of er een neerslag of stolsel (gel) gevormd wordt tijdens aggregatie van fibrinogeen of fibrinogeen-derivaten is afhankelijk van het feit of de vezels die gevormd worden een al of niet uitgebreide netvormige samenhang tonen, zodat de vloeistof van de oplossing vastgehouden kan worden (Stewart et al. 1971).

In onze proeven speelt vooral de pH, die ook de lading van de macromoleculen sterk beïnvloedt, een belangrijke rol in de lichtmicroscopische structuur van de neerslag- en stollingsprodukten van de verschillende fibrinogeen- en fibrinemonomeeroplossingen.

### Samenvatting

Zowel door lage pH als door interactie van basische en zure polymeren bij verschillende pH kunnen compacte lichtmicroscopisch homogene dubbelbrekende structuren gevormd worden, die structurele overeenkomst tonen met de hyaliene homogene fibrinerijke microthrombi. Deze structuren kunnen zowel enzymatisch (thrombine) als zonder thrombine (paracoagulatie) gevormd worden.

Het lijkt zeer goed mogelijk, dat een deel van de fibrinerijke hyaliene microthrombi, die gevonden worden bij weefselbeschadiging door trauma, verbrandingen, chemicaliën, ischemie, bestraling, microbische infecties en immunreactie, polymerisaties zijn van fibrinogeen-derivaten door basische eiwitten, zoals gesuggereerd door Stewart et al. (1971) en/of mucopolysacchariden.

Het stolsel gevormd door de fibrinemonomeeroplossing met DEAE dextran bij een pH 9,9 toont talrijke op hyaliene globuli gelijkende structuren, die een positieve reaktie geven voor tryptofaan en elektronenmicroscopisch een beeld tonen, dat overeenkomt met de beelden, die in de literatuur aangegeven worden als karakteristiek voor de hyaliene globuli. Om hieraan conclusies te verbinden omtrent het ontstaan van hyaliene globuli, die men in sectie- of biopsiemateriaal kan vinden lijkt niet gerechtvaardigd, daar de in vitro omstandigheden onfysiologisch zijn (pH 9,9).

# HET VOORKOMEN VAN FIBRINERIJKE MICROTHROMBI EN HYALIENE GLOBULI IN HET ONDERZOEKINGSMATERIAAL

## Inleiding

In de literatuur zijn weinig gegevens bekend over het voorkomen van microthrombose in sectiemateriaal. De beschikbare gegevens zijn moeilijk interpreteerbaar en niet vergelijkbaar door het gebruik van verschillende criteria en geselecteerd materiaal.

### a. Ongeselecteerde secties.

Harms et al. (1969) vonden in een ongeselecteerd sectiemateriaal (n. 519) in 29,5% microthrombose in de kleine vaatjes en bij een later onderzoek in 37,6% (n. 162). De onderzochte organen waren long, nier, lever en hart (Harms 1971).

Door hen werden hyaliene globuli, groter dan 30  $\mu$  en trombocytenrijke microthrombi gelijkwaardig beschouwd aan de premortale fibrinerijke microthrombi.

Skjørten (1969) vond in 100 opeenvolgende secties, waarvan praktisch steeds de hypofyse, lever, nieren, longen en vaak andere organen onderzocht werden, bij 54 secties hyaliene globuli (afmeting 7 tot 30 à 40  $\mu$ ). Bij 45 secties werd fibrinerijke microthrombose van de kleine vaatjes gezien, waaronder in 27 secties secundair aan lokale pathologische processen.

In een eigen vooronderzoek werden in 53 van 100 opeenvolgende secties (microthrombi) gevonden (hyaliene globuli van 2 tot 100  $\mu$  en groter, naast fibrinerijke microthrombi). In 23 secties werden in twee of meer organen 10 of meer microthrombi gezien.

### b. Geselecteerde secties.

Door Boyd (1965) werd in 5,7% (n. 676) van een sectiemateriaal van doodgeboren en neonataal overleden kinderen zuivere fibrinerijke antemortale microthrombi gevonden, door Chessels et al. (1974) in 62% (n. 50) en Bleyl et al. (1970, 1971) in 67% (n. 296). Bleyl et al. beschouwen alle P.A.S. positieve homogene intravasale vormsels ook als fibrinerijke microthrombi. Hardaway et al. (1965) vonden in meer dan 90% (n. 32) (in

secties van patienten overleden in geprotaheerde shock) microthrombi. In 23 van deze secties werden hyaliene globuli aangetroffen met een diameter van 10 tot 100  $\mu$  of meer.

Remmele et al. (1968) zagen in 56 gevallen van plotselinge dood zonder voorafgaande shock, slechts in 1 sectie enkele hyaliene globuli, maar in secties met klinisch vastgestelde premortale shock respectievelijk in 54,5% (n. 112) en 52,5% (n. 177) microthrombi, waaronder hyaliene globuli.

Eeles et al. (1967) deden een onderzoek naar microthrombose bij patienten overleden na een ernstig trauma en verbrandingen (respectievelijk n. 185 en n. 113). In de onderzochte stukjes van het maag/darmkanaal en de lever werden geen microthrombi gezien. Wel werden fibrinerijke microthrombi in de longen en de nieren aangetroffen. De frequentie in de longen was in het posttraumatische sectiemateriaal 25,4% en voor de verbrandingen 29,2%, in de nieren respectievelijk 3,8% en 5,3%.

Door Saldeen (1967) werd in 54 gevallen van 301 opeenvolgende forensische secties in de kleine vaatjes van de longen fibrine gevonden, merendeels in gevallen met bronchopneumonie, bronchitis en longinfarkt. Fibrine werd slechts in 2 longen (n. 150) gevonden van acuut overledenen.

Door Lasch et al. (1971) werden bij 90% van de patienten overleden in irreversibele shock met klinisch vastgestelde gedissemineerde intravasale stolling microthrombi gevonden.

Door verschillende auteurs (Robboy et al. 1972; Delsol et al. 1972; Boddaert et al. 1971; en Fabre et al. 1973) werden in secties met klinisch vastgestelde gedissemineerde intravasculaire stolling praktisch altijd (meer dan 90%) fibrinerijke microthrombi aangetroffen. Het aantal fibrinerijke microthrombi varieerde van slechts een enkele tot multipele gedissemineerde in meerdere organen. Aantallen en orgaanverdeling werden niet aangegeven.

Attar et al. (1970) konden echter in 52 secties van patienten overleden met klinisch vastgestelde shock en veranderingen in het stollings- en fibrinolytisch systeem, welke het gevolg zouden kunnen zijn van gedissemineerde intravasale stolling, geen fibrinerijke microthrombi aantonen.

Het vinden van microthrombi in gevallen van shock zou afhankelijk zijn van de shockvorm (Sandritter

et al. 1974). Microthrombi worden het frequentst aangetroffen bij die shockvormen die gepaard gaan met een massaal vrijkomen van thromboplastine in de bloedbaan of gegeneraliseerde endotheelbeschadiging. Bij de hypovolemische en cardiogene shock zijn de microthrombi meer een begeleidingsverschijnsel en treden pas laat op (Rotter 1971). De microthrombi worden het frequentst gevonden in secties, waarbij de patient overleden is 24-48 uur na het begin van de shock (Remmele et al. 1968). Gedissemineerde fibrinerijke microthrombi worden vooral gevonden bij patienten overleden ten gevolge van een toxisch infectueuze shock door een gramnegatieve sepsis (McGehee et al. 1967; Szekely et al. 1968; Winkelstein et al. 1969; Sandritter et al. 1974).

Bij het beschouwen van deze sterk uiteenlopende literatuurgegevens valt vooral op, dat door de verschillende auteurs aan de verschillende microthrombi niet dezelfde waarde wordt gehecht. Robboy et al. (1972) en Minna et al. (1974) vermelden de hyaliene globuli in het geheel niet. Door Lasch et al. (1971) en Sandritter et al. (1974) worden hyaliene globuli (afmeting 2 à 3  $\mu$  en groter) opgevat als een bijzondere vorm van hyaliene fibrinerijke microthrombi en worden aan de hyaliene globuli ook dezelfde diagnostische waarden toegekend.

Door Boddaert et al. (1971) en Fabre et al. (1973) worden de hyaliene globuli niet van diagnostisch belang geacht voor de diagnose gedissemineerde intravasale stolling. Delsol (1972) vindt in zijn serie van klinisch vastgestelde gedissemineerde intravasale stolling slechts in 12 secties (n. 32) hyaliene globuli.

## EIGEN ONDERZOEK

Om een indruk te krijgen van de betekenis van gedissemineerde microthrombose (hyaliene globuli en/of fibrinerijke microthrombi) moeten allereerst de frequentie en orgaanverdeling van deze microthrombi in ongeselecteerd sectiemateriaal onderzocht worden, en wel in macroscopisch zo min mogelijk afwijkende orgaangedeelten.

## MATERIAAL EN METHODEN

### Materiaal

Het onderzoekingsmateriaal bestond uit 50 secties van het pathologisch laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden. De secties werden niet geselecteerd, met deze uitzondering, dat bij een aanbod van drie of meer secties op één dag die secties genomen werden, waarvan de tijdsduur tussen het overlijden en het begin van de secties het kortst was.

- I. Voor het onderzoek naar de microthrombose werden van de volgende organen steeds voor zover mogelijk stukjes uitgenomen van macroscopisch normale of zo min mogelijk afwijkende gedeelten.

|             |  |
|-------------|--|
| Longen      | drie stukjes, respectievelijk uit een perifeer gedeelte van de boven- en onderkwab en een stukje nabij de longhilus. |
| Lever       | een stukje perifeer en een stukje centraal met een doorsnede van een grote portale venetak.                          |
| Bijnier     | 1 x.   |
| Milt        | 1 x.   |
| Hart        | een stukje uit de linker ventrikelwand.  |
| Schildklier | 1 x.   |
| Pancreas    | 1 x.   |
| Hersenen    | 4 stukjes bestaande uit medulla oblongata, cerebellum, stamganglia en schors.  |

Van de meeste obdukties werden meestal additioneel nog weefselstukjes van andere organen uitgenomen, echter niet systematisch.

### Methoden

Het weefsel uitgenomen voor het onderzoek naar de microthrombose, werd gefixeerd in gebufferde formaline (4%) en in paraplast ingebed. Alle weefselstukjes werden gekleurd met de volgende histologische kleurmethoden:



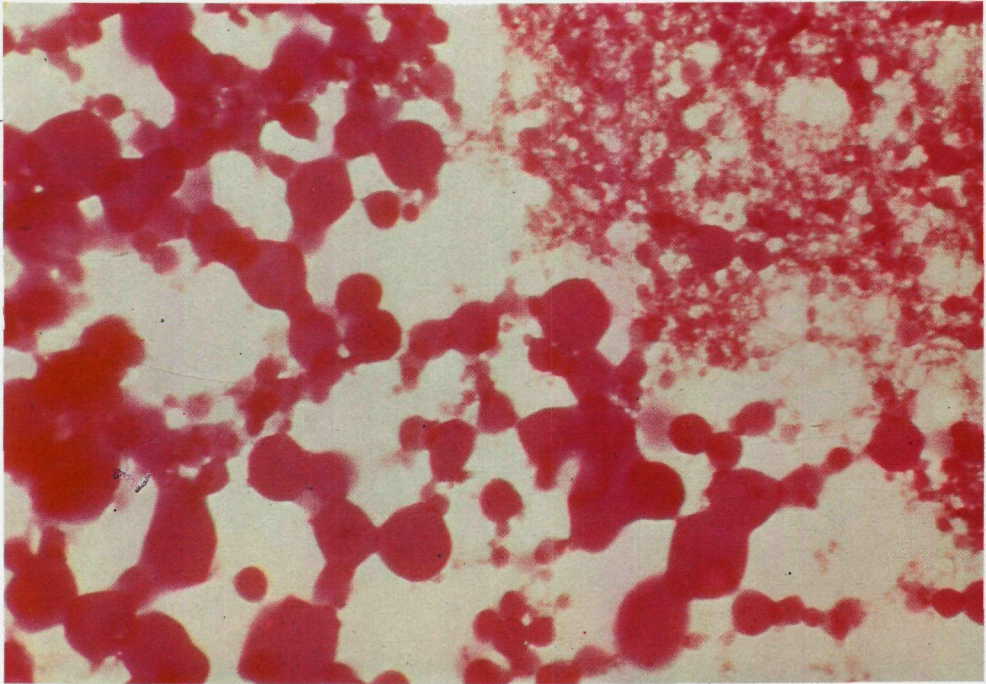


Fig. 17. Picro-Mallory. "Hyaline globuli". Stosel. Fibrinemonomeren/DEAE dextran, ph 9,9

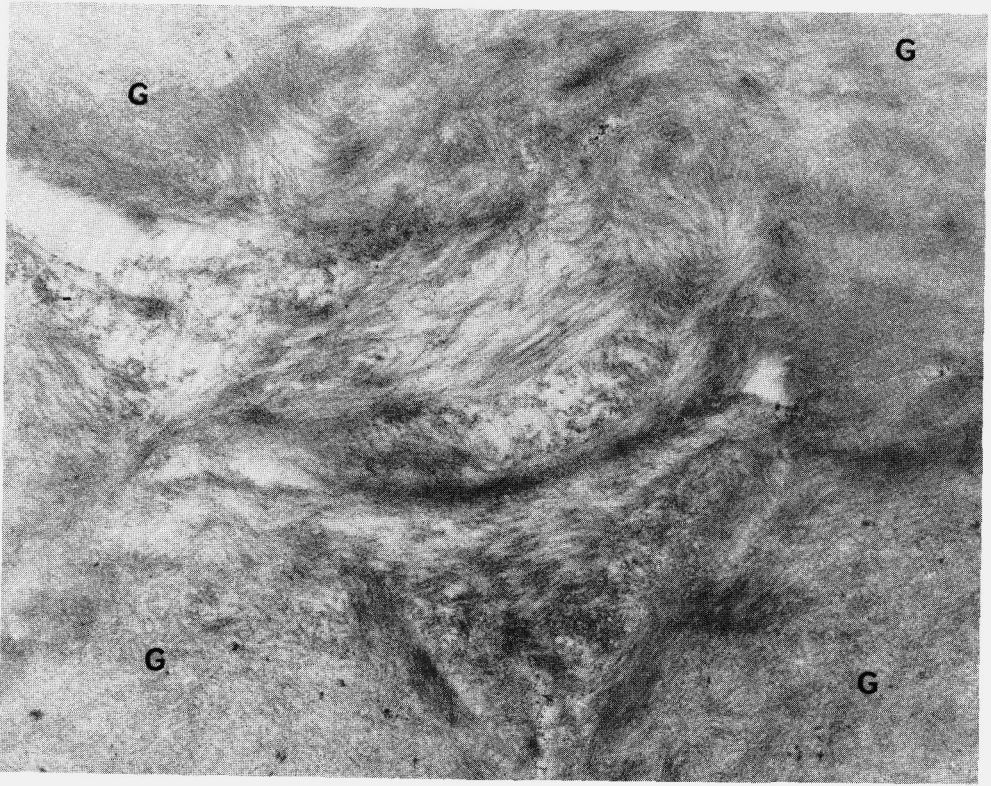


Fig. 18. Stolsel van runderfibrinemonomeren/DEAE dextran bij ph 9,9. G."Globuli"(x32000)

H.A.S., P.A.S., P.T.A.H. en drie trichroomkleuringen (Ladewig, Lawson-M.S.B., Picro-Mallory; Ladewig 1938; Lendrum et al. 1962, en Lawson 1936). Indien noodzakelijk werden aanvullende kleuringen gedaan op tryptofaan (Adams 1960) en haemoglobine (Puchtler et al. 1962).

### Beoordeling van de gemaakte preparaten

De coupes gekleurd H.A.S., P.A.S., P.T.H.A., Ladewig, Lawson-M.S.B., Picro-Mallory en zonodig D.M.A.B.-HNO<sub>2</sub> volgens Adams, van de systematisch onderzochte organen (3 stukjes long, 2 stukjes lever, 2 stukjes nier en 1 x bijnier, hart, pancreas, schildklier en milt, 4 stukjes centraal zenuwstelsel) werden blind systematisch (vergroting 300 x) onderzocht op het voorkomen van hyaliene globuli en fibrinerijke microthrombi, zoals eerder gedefinieerd.

De globuli hebben een diameter van 2 à 3 tot meer dan 100  $\mu$ . Ook werd gekeken of er in de vaatjes van tot  $\pm$  100  $\mu$  postmortaal of agonaal fibrine aanwezig was. Thrombocytenrijke microthrombi werden niet gescodeerd, omdat ze moeilijk van agonale thrombi en postmortale stolsels te onderscheiden zijn en slechts sporadisch in ongeselecteerd sectiemateriaal voorkomen.

De hyaliene globuli en de fibrinerijke microthrombi werden separaat semikwantitatief gescoord:

- + 1 tot 5 hyaliene globuli of fibrinerijke microthrombi per weefselcoupe.  
Het oppervlak van de coupes van de grote organen varieert over het algemeen van 2 tot 3 cm<sup>2</sup>.
- ++ 5 tot 10 hyaliene globuli of fibrinerijke microthrombi per weefselcoupe.
- +++ 10 tot 20 hyaliene globuli of fibrinerijke microthrombi per weefselcoupe.
- ++++ Meer dan 20 hyaliene globuli of fibrinerijke microthrombi per weefselcoupe.

Van het postmortale fibrine werd alleen genoteerd of dit al of niet aanwezig was, evenals het agonale fibrine.

- O Orgaanweefsel is volledig door tumor doorwoerd.
- X Geen materiaal beschikbaar.

## RESULTATEN

### Fibrinerijke microthrombi

In 27 van de 50 onderzochte secties werden fibrinerijke microthrombi aangetroffen. In 16 van de 50 secties werden in één of meerdere organen 5 of meer fibrinerijke microthrombi gevonden. In 14 secties werden 10 of meer en in 12 secties 20 of meer fibrinerijke microthrombi gezien in één of meerdere organen.

Verdeling van de fibrinerijke microthrombi (tabel 1).

### Hyaliene globuli

In 37 van de 50 onderzochte secties werden hyaliene globuli gevonden. 29 van de 50 secties toonden in één of meerdere organen 5 of meer hyaliene globuli. In 10 secties werden in één of meerdere organen 10 of meer hyaliene globuli aangetroffen, in 22 secties 20 of meer hyaliene globuli in één of meerdere organen.

Verdeling van de hyaliene globuli (tabel 2).

Tabel 1  
Aantal fibrinerijke microthrombi per coupe

|             | 0     | ≥1    | ≥5   | ≥10  | ≥20  |
|-------------|-------|-------|------|------|------|
| milt        | 46/49 | 3/49  | 1/49 | 1/49 | 1/49 |
| Longen      | 35/50 | 15/50 | 9/50 | 8/50 | 7/50 |
| nieren      | 42/49 | 7/49  | 3/49 | 3/49 | 3/49 |
| Lever       | 38/50 | 12/50 | 8/50 | 6/50 | 6/50 |
| hart        | 49/46 | 1/46  | 0/46 | 0/46 | 0/46 |
| pancreas    | 43/49 | 6/49  | 2/49 | 1/49 | 1/49 |
| bijnier     | 39/49 | 10/49 | 5/49 | 4/49 | 4/49 |
| schildklier | 43/50 | 7/50  | 2/50 | 2/50 | 1/50 |
| hersenen    | 20/24 | 4/24  | 1/24 | 1/24 | 1/24 |

Tabel 2

Aantal hyaliene globuli per coupe

|             | 0     | ≥1    | ≥5    | ≥10   | ≥20   |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| milt        | 22/49 | 27/49 | 17/49 | 12/49 | 11/49 |
| longen      | 38/50 | 12/50 | 6/50  | 6/50  | 4/50  |
| nieren      | 37/49 | 12/49 | 7/49  | 3/49  | 3/49  |
| lever       | 31/50 | 19/50 | 15/50 | 10/50 | 8/50  |
| hart        | 42/46 | 4/46  | 2/46  | 2/46  | 2/46  |
| pancreas    | 40/49 | 9/49  | 4/49  | 2/49  | 1/49  |
| bijnier     | 43/49 | 6/49  | 6/49  | 4/49  | 1/49  |
| schildklier | 45/50 | 5/50  | 2/50  | 0/50  | 0/50  |
| hersenen    | 10/24 | 14/24 | 9/24  | 9/24  | 8/24  |

Slechts 9 van de 50 onderzochte secties waren volledig vrij van hyaliene globuli en fibrinerijke thrombi (Tabel I en II). Postmortaal fibrine werd in 21 van de 50 secties aangetroffen in de kleine vaatjes. In de grotere vaten histologisch in 33 van de 50 onderzochte secties.

### Bespreking

In het door ons onderzochte materiaal wordt in een groot aantal secties hyaliene globuli en fibrinerijke microthrombi gevonden. De resultaten zijn niet vergelijkbaar met de meeste gegevens uit de literatuur, doordat daar geen scherpe criteria zijn toegepast.

De frequentie waarin wij in de lever en longen fibrinerijke antemortale fibrinethrombi vonden komt in de richting van de getallen, die Remmele et al. (1973) vonden bij patienten met klinisch gediagnosticeerde shock (lever 21/170, longen 48/181). Deze getallen zijn vergelijkbaar met de resultaten uit ons onderzoek, omdat de fibrinerijke microthrombi en de hyaliene globuli in deze onderzoeken separaat vermeld worden.

De frequentie van fibrinerijke microthrombi in de nier in ongeselecteerd sectiemateriaal komt overeen met de frequentie gevonden door Minna et al. (1974) 7,3% (n. 300). Door Myhre-Jensen et al. wordt een nierlokalisatie in ongeselecteerd sectiemateriaal gevonden van 12% (n. 500). Deze laatste auteurs geven echter geen criteria voor microthrombi.

In 15 secties vonden wij in meerdere organen (twee of meer) fibrinerijke microthrombi, zodat in deze secties pathologisch anatomisch van gedissemineerde fibrinerijke microthrombose gesproken kan worden. In 5 van deze secties werden echter per orgaan slechts enkele fibrinerijke microthrombi aangetroffen (1-5 per coupe), de voorkeurslokalisatie verschilt soms per sectie.

De hyaliene globuli liggen vaak in groepjes en er kan regelmatig een relatie met een ontstekingsproces in de omgeving aangetoond worden. De hyaliene globuli komen zeer frequent in ons sectiemateriaal voor.

Er is een duidelijk verschil in orgaanverdeling tussen de hyaliene globuli en de fibrinerijke microthrombi. De hyaliene globuli worden vooral gevonden

in de milt, hersenen en lever, terwijl de fibrinerijke microthrombi vooral gevonden worden in de longen, lever en bijniere.

Hyaliene globuli komen in ons onderzoeksmateriaal het frequentst voor in de milt en de hersenvaten. In de hersenen worden hyaliene globuli gemakkelijk herkend en reeds Manasse (1892) was de hoge frequentie in de hersenvaten opgevallen.

Door Tapie (1974) worden hyaliene globuli vooral gevonden in de hersenen en lever. In tegenstelling met onze resultaten werden ze slechts 5 x in de milt aangetroffen (in 28 secties met hyaliene globuli in één of meerdere organen).

Door Skjørten (1969) werden in 54 van 100 opeenvolgende secties hyaliene globuli aangetroffen. Skjørten geeft aan, dat ze vooral gevonden worden in de hypophyse, lever, longen en nieren, en slechts zelden in de andere organen. De hersenen worden in deze studie niet vermeld, omdat slechts in 12 secties hersenweefsel beschikbaar was. Skjørten geeft aan dat hyaliene globuli het frequentst in de hypophyse gevonden kunnen worden. De hypophyse kon door ons slechts in vier gevallen onderzocht worden (S. 425, 448, 499 en 71). In S. 448 en S. 425 werden meer dan 20 globuli per weefselcoupe aangetroffen, in de overige twee geen enkele.

Skjørten (1969) zegt, dat hij in andere organen dan de hypophyse, lever, nieren en longen slechts zelden microthrombi vond. Hij geeft in zijn onderzoek echter niet aan het aantal onderzochte milten, hoewel hij wel het aantal van de onderzochte hypophyses, nieren, longen en levers aangeeft.

Een mogelijke verklaring voor deze discrepantie is het feit, dat de milt met de door hem onderzochte histologische kleurmethode (Martius/Scarlet-Blue en P.T.H.A.) moeilijk op hyaliene globuli en fibrinerijke microthrombi is aan te kleuren vanwege de bloedrijke aard. De differentiaal diagnose ten opzichte van regressief veranderde sinusendothelcellen is vaak zeer moeilijk, omdat deze zich eveneens afronden en acidofiel gedragen.

Nadat we nu ons sectiemateriaal geïnventariseerd hebben op het voorkomen van (gedissemineerde) fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli, zullen we in het volgende hoofdstuk de relatie met de fibrinolytische activiteit van het postmortale bloed nagaan.



## II FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT VAN HET POSTMORTALE BLOED

### LITERATUUROVERZICHT

In het algemeen vindt men bij sectie in het hart en de grote vaten bloedstolsels. Deze stolsels worden onderscheiden in witte (spekkige) en rode stolsels (cruor). Macroscopisch hebben stolsels een glad, vochtig en glanzend oppervlak, zijn homogeen van structuur, week tot elastisch van consistentie en liggen los, of zijn gemakkelijk van de wand te lichten. De witte stolsels hebben vaak de vorm van vaatafgietsels met hun vertakkingen, zijn geelwit van kleur en bevatten veel fibrine.

De rode stolsels zijn donkerrood van kleur en bestaan overwegend uit erythrocyten met weinig fibrine. Het bij sectie verkregen bloed is meestal noch spontaan, noch door toevoeging van thrombine of thromboplastine tot stolling te brengen. Virchow (1871) merkte reeds op, dat het bloed in het hart en de grote vaten soms nog stolt na de dood, capillairbloed echter altijd vloeibaar blijft, ook wanneer het aan de lucht wordt blootgesteld. Falk (1874) suggereerde reeds, dat het vloeibaar blijven van het capillaire bloed waarschijnlijk berustte op depletie van de "fibrinogene substantie".

Sommige vindt de patholoog bij sectie het bloed volledig vloeibaar en is dit bloed ook niet meer tot stolling te brengen. Dit fenomeen was reeds bekend bij artsen uit de school van Hippocrates (4e eeuw voor Christus) en bij Malpighi (1628-1694), die een monografie schreef over de postmortale bloedstolsels in het hart, die hij hartpoliepen noemde (Buess 1960; Gross (1962).

Van Morgagni (1761) komt de eerste uitvoerige mededeling over bloed, dat postmortaal vloeibaar en niet tot stolling in staat was bij een man die was overleden ten gevolge van een messteek in het hart. Hij schreef de vloeibaarheid toe aan de hoeveelheid drank die de man kort voor hij neergestoken werd tot zich genomen had.

Hunter (1794) is de eerste, die het volledig vloeibaar en onstolbaar zijn van het bloed associeert met gevallen van akute dood. Hij schreef: "In many modes of destroying life the blood is deprived of its power of coagulation, as happens in sudden death produced by many kinds of fits, by anger, electricity or lightning; or by a blow on the stomach, etc. In these cases we find the blood, after death, not only in as fluid a state as in the living vessels, but it does not even coagulate when taken out of them".

In de door Palmer (1837) met aantekeningen voorziene uitgave van Hunters werk, wordt vermeld dat Mayo (1833) snelle stolling zag in bloedextravasaties van een opgehangene en Thackrah (1834) vermeldt stolling van postmortaal bloed als regel bij gevallen met gewelddadige dood.

Vooraf het vinden van vloeibaar bloed bij verdrinken wordt in de 19e eeuw regelmatig vermeld en er wordt diagnostische betekenis aan toegekend.

Door Dastre (1893) wordt voor het eerst de term fibrinolyse geïntroduceerd. In 1906 werd door Morawitz overtuigend aangetoond dat de onstolbaarheid van het postmortale bloed berustte op het ontbreken van fibrinogeen.

In de eerste decennia van de 20ste eeuw kwam de belangstelling voor het postmortaal vloeibaar en onstolbaar zijn van het bloed en de postmortale fibrinolytische activiteit vooral vanuit de gerechtelijke geneeskunde, omdat men hieruit conclusies meende te kunnen trekken over een eventuele verstikkingsdood. Onder verstikking verstaat men hierbij alle oorzaken, waarbij het komt tot een bloedcirculatie zonder oxygenatie (Berg 1950). In Rusland echter ontstond de belangstelling, toen men postmortaal bloed ging gebruiken voor bloedtransfusies (Yudin et al. 1934, 1936, 1937; M.M. Tarasov 1960; A.K. Schmauss 1962; Vaughn 1967).

Voor sterke en snelle aktivering van de postmortale fibrinolyse is van belang een plotselinge dood, het niet cachectisch zijn en het niet lijden aan infecties (Vogel 1926; Yudin 1937; Lenggenhager 1938; Mole 1948; Bayerle et al. 1949; Berg 1950; Schleyer 1950; Müllertz 1952; Mueller 1953; im Obersteg 1954; Halse 1958).

Het fibrinogeen verdwijnt geleidelijk postmortaal. Dit gebeurt bij plotselinge dood van gezonde perso-

nen binnen 3 tot 5 uur, bij lange agonie zonder begeleidend ernstige ontstekingsprocessen binnen 12 tot 18 uur na overlijden en tot na 24 uur, wanneer er ernstige ontstekingsprocessen zijn. Er zijn echter sterke individuele verschillen (Yudin 1937; Mole 1948; Bayerle et al. 1949; Berg 1950; Schleyer 1950; Im Obersteg 1954).

Door Beneke (1913) is ook de stelling van Virchow, dat capillair bloed altijd vloeibaar en onstolbaar is, iets afgezwakt.

Parallel met het verdwijnen van het fibrinogeen verdwijnt de mogelijkheid het postmortale bloed tot stolling te brengen. Volgens Aschoff (1916)

en Meixner (1919) zou bij sectie zeer snel na de dood het bloed altijd  $\frac{1}{2}$  à 1 uur na de dood vloeibaar en tot stolling in staat zijn. De stolling zou beginnen in de grote vaten en langzaam voortschrijden naar de kleinere vaten, waarbij men soms nog bij secties verricht vrij laat na overlijden, bloed vindt dat vloeibaar is en nog stolt (Berg 1950).

De fibrinolytische activiteit neemt tussen 4 en 10 uur post mortem iets toe, waarschijnlijk door het wegvallen van een labiele remmer (Berg 1950). Na 12 uur post mortem neemt de fibrinolytische activiteit vooral bij hogere temperatuur langzaam af (Berg 1950).

Uitzonderingen, waarbij men bij plotseling overlijden geen of minder fibrinolytische activiteit kan vinden, zijn akute traumatische dood en vetembolien (Mole 1948; Müllertz 1952). Dit laatste zou dan berusten op een inhibitie van de fibrinolyse (Rammer et al. 1970; Liliënberg et al. 1970; Lindquist 1972). Een hoog fosfolipide (fosfatide) gehalte van het bloed zou door neutralisering van fibrinolyseremmers de postmortale fibrinolyse bevorderen (Berg 1950; Halse 1947).

De postmortale fibrinolyse is afhankelijk van de plaats waarvandaan het bloed bij sectie is verkregen. Er is een centripetale afname van de fibrinolytische activiteit, hoe groter de bloedvatdiameter, des te geringer is de fibrinolytische activiteit (Mole 1948). Mole komt dan ook tot de hypothese, evenals Oki (1934), dat de bron van deze fibrinolytische activiteit misschien wel het vaatendotheel is. Nolf (1904) schijnt de eerste te zijn geweest, die gesuggereerd heeft dat de fibrinolytische activiteit door de vaatwanden wordt afgegeven.

Door Haba et al. (1963, 1971) wordt aangenomen dat er tijdens de agonie een streptokinase-achtige plasminogeenaktivator in de bloedstroom vrijkomt. Vooral de duur van de agonie zou van belang zijn (Ueno 1969).

Door Ishizu et al. (1972) is een plasminogeenaktivator in de vaatwand aangetoond die waarschijnlijk verantwoordelijk is voor deze aktiviteit. Ook Aoki et al. (1971) konden uit de vaatwand van menselijk sectiemateriaal een plasminogeenaktivator extraheren. Deze plasminogeenaktivator komt waarschijnlijk vrij uit het vaatwandendotheel tijdens de agonie (Müllertz 1952; Aoki et al. 1971; Ishizu et al. 1972). De fibrinolytische aktiviteit van het bloed uit de venen is hoger dan dat uit de begeleidende arteriën (Bierstedt 1954). Waarschijnlijk spelen nog veel andere factoren een rol bij de postmortale fibrinolyse, mogelijk deels parallel aan de fibrinolyse in vivo (Bayerle et al. 1949; Müllertz 1952; Berg 1950; Halse 1958) zoals bijvoorbeeld de leeftijd, hoe lager de leeftijd, des te minder aktivering (Mole 1948) en de thrombocyten (Bierstedt 1957; Reid et al. 1962). Als teken van fibrinolytische aktiviteit kunnen in het postmortale bloed van plotseling overleden patienten hoge waarden aan fibrinogeen afbraakprodukten gevonden worden (Rabinovitz et al. 1967; Haba 1971; Divall et al. 1973) en catecholaminen (Berg 1950; Habara et al. 1967; Ishizu et al. 1970).

De grote strijdvraag in de eerste helft van deze eeuw was of men te maken had met fibrinolyse of fibrinogenolyse. De aanhangers van de theorie van de fibrinogenolyse beschouwen het verdwijnen van fibrinogeen als een - al of niet enzymatisch - omzetting ervan (Lenggenhager 1938; Schleyer 1950).

De theorie van de fibrinolyse wordt ook wel decoagulatietheorie genoemd in navolging van Brouardel en Loye (1889). Brouardel en Loye zagen bij verdrinkingsexperimenten met honden direkt na de dood in het rechter hart altijd drijvende losmazige zwartachtige stolsels, die na enkele uren altijd weer volledig waren opgelost. Ze concludeerden hieruit, dat het bloed postmortaal eerst stolt en daarna door de fibrinolytische aktiviteit oplost, waardoor de afibrinogenemie en het onstolbaar zijn van het postmortale bloed worden verklaard.

Aanhangers van deze decoagulatietheorie zijn onder

andere Roll (1918), Berg (1950), Halse (1958), Haba et al. (1963) en recent Harms (1971).

Een tussenpositie nemen Morawitz (1906) en Mole (1948) in, die de mogelijkheid van fibrinolyse en van fibrinogenolyse beide openlaten. McKenzie et al. (1960, 1965) concluderen uit hun experimenten met honden met en zonder stress, waarbij postmortale stolsels gevonden worden in de honden met praemortale stress, het verdwijnen van fibrinogeen postmortaal bij de honden zonder praemortale stress waarschijnlijk geen fibrinogenolyse is, maar afhankelijk van een dynamische interactie van het stollingssysteem en de fibrinolytische enzymactiviteit. Het meest waarschijnlijk is dat we te maken hebben met fibrinolyse. Postmortale fibrinolytische activiteit breekt geen fibrinogeen af maar werkt selectief op fibrine (Bidwell 1953; Zykova 1967, 1968). Recent is door Gurewich et al. (1974) aangetoond dat zowel door veneuze afsluiting geïnduceerde als postmortale fibrinolytische activiteit (bloedmonsters uit het hart binnen 15 minuten na overlijden) fibrinogeen en oplosbare fibrinogeenafbraakproducten niet worden afgebroken. In tegenstelling hiermee worden fibrinogeenoplossingen in vitro wel afgebroken. Het mechanisme waardoor fibrinogeen en oplosbare fibrinogeenafbraakproducten in vivo voor deze fibrinolytische activiteit beschermd worden is niet bekend, verondersteld wordt dat antiplasmine of anti-aktivator activiteit verantwoordelijk hiervoor zijn.

Er moet verder rekening mee gehouden worden dat buiten de specifieke enzymen andere proteolytische enzymen en leukocyten een rol kunnen spelen (Berg 1950). De fagocytosecapaciteit van leukocyten blijft nog tot 10 uur post mortem behouden (Kobayashi 1937), zodat ook hierdoor nog fibrine kan worden opgeruimd. Postmortaal bloed van akuit (plotseling) overleden mensen wordt in Rusland gebruikt voor bloedtransfusies. Aan dit postmortale bloed hoeft geen anticoagulans toegevoegd te worden, omdat door de eigen fibrinolytische activiteit al het fibrine, dat gevormd wordt in de flessen binnen een  $\frac{1}{2}$  tot 24 uur gelyseerd is. Wordt er echter direkt aan het postmortale plasma citraat toegevoegd, dan blijft het fibrinogeen dat nog aanwezig was intact (Zykova et al. 1967, 1968).

Van de hoge fibrinolytische activiteit van het

postmortale bloed wordt in Rusland klinisch ook gebruik gemaakt bij de behandeling van uitgebreide verbrandingen (Denissow 1971) en hartinfarcten (Zykova et al. 1971). Er zijn aanwijzingen dat postmortaal fibrinolytisch actief bloed bij bloedtransfusies zowel aktiverend werkt op het fibrinolytisch als op het stollingssysteem (Nikitin 1971). Vooral de grotere graad van hemolyse, waardoor thromboplastische factoren vrijkomen, zouden stollingsbevorderend werken (Nikitin 1971).

De reactie van het lichaam op mentale en fysieke stress zou een belangrijke oorzaak zijn voor het vrijkomen van plasminogeenaktivator uit de vaatwand in het bloed (Cash 1972; Divall et al. 1973). Waarschijnlijk is er bij overledenen met hoge fibrinolytische aktiviteit in het bloed praemortaal sprake geweest van een dergelijk stresssituatie. Een rol speelt het autonome zenuwstelsel, vooral parasympatische cholinergische stimulering geeft een sterke aktivering van het fibrinolytische systeem door plasminogeenaktivator vrijmaking (Ishizu et al. 1970; Aoki et al. 1971; Cash 1972).

Ook de stimulering van het bijniermerg, zoals voorkomt bij allerlei vormen van stress, met verhoogde catecholaminensecretie geven een sterke aktivering van het fibrinolytisch systeem (Cash 1972). Vooral adrenaline zou stimulerend werken op het fibrinolytisch systeem (Biggs et al. 1947; Sherry et al. 1959; Cash 1972). Sherry et al. (1959) concluderen vooral uit hun ischemie-experimenten, dat plasminogeenaktivatoren lokaal vrij kunnen komen door een neurogeen mechanisme.

In het postmortaal sterk fibrinolytisch aktieve bloed kunnen dan ook hoge concentraties adrenaline aangetoond worden (Berg 1950; Ishizu et al. 1970). De postmortale fibrinolyse moet dan ook van invloed zijn op het aantal fibrinerijke microthrombi, dat gevonden kan worden in de weefsels, als morfologisch substraat van gedissemineerde intravasale stolling (Harms et al. 1971). Bovendien gaat gedissemineerde intravasale stolling altijd gepaard met secundaire aktivering van het fibrinolytisch systeem (Colman et al. 1972).

## Samenvatting

Tot een half uur na de dood vindt men altijd vloeibaar en nog stolbaar bloed (uitgezonderd ziektegevallen gepaard gaande met hypo- of afibrinogenemie), hierna stolt het bloed beginnend in de grote vaten en het hart en later geleidelijk in de kleinere vaten. Afhankelijk van de mate van fibrinolyse vindt men op een later tijdstip een wisselende hoeveelheid bloedstolsels en/of totaal vloeibaar en onstolbaar (gedefibrineerd) bloed. Het fibrinogeen verdwijnt bij plotselinge dood van gezonde mensen binnen 3 tot 5 uur, bij lange agonie zonder begeleiden de ernstige ontstekingsprocessen binnen 12 tot 18 uur post mortem, en tot na 24 uur als er ernstige ontstekingsprocessen zijn. Er zijn echter individuele verschillen.

Er is een centripetale afname van de fibrinolytische activiteit, hoe groter de bloedvatdiameter, des te lager is de fibrinolytische activiteit. Het postmortaal verdwijnen van het fibrinogeen gaat praktisch geheel via het proces van stolling gevolgd door fibrinolyse.

# FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT, FIBRINOGEEN- EN PLASMINOGEENGEHALTE IN POSTMORTAAL BLOED

## Methoden

Voor het bepalen van de fibrinolytische activiteit zijn verschillende methoden. De eerste waarnemingen over de fibrinolytische activiteit waren het vervloeien van gestold bloed of plasma door het te onderzoeken fibrinolytisch actieve substraat. Dit is een bruikbare globale methode voor het vaststellen van sterk verhoogde fibrinolytische activiteit.

De spontane fibrinolytische activiteit van een onder normale omstandigheden vervaardigd fibrinestolsel is te gering om dit stolsel op te lossen.

Omdat de fibrinolytische activiteit in het plasma, dat dient voor het proefstolsel, en in het te onderzoeken plasma of serum beïnvloed wordt door de aanwezige remmers, worden beide vaak verdund met fysiologisch zout.

Mole (1948) gebruikte het plasma, dat fungeerde als fibrinogeenbron in een verdunning van 1 op 30, het te onderzoeken serum in een verdunning van 1 op 40.

Een andere manier voor het verwijderen van remmers is de iso-electrische precipitatiemethode van de euglobulinefractie van het te onderzoeken serum of plasma.

De euglobulines worden verkregen door verdunning met water (vermindering van de ionensterkte) en aanzuren tot een pH tussen 5 en 6. Het precipitaat wordt hierna weer opgelost in een geschikte buffer. Op deze wijze verkrijgt men een scheiding van de fibrinolytische activiteit (aanwezig in de euglobulinefractie) en het grootste deel van de aanwezige fibrinolyseremmers (aanwezig in het supernatant). Bayerle et al. (1949) gebruikten voor het bepalen van de postmortale fibrinolytische activiteit de onverdunde stolsel-lysetijd-methode. Zij moesten aan het merendeel der postmortale bloedmonsters fibrinogeen toevoegen, omdat het postmortale bloed niet stolde. Harms et al. (1971) maakten gebruik van de euglobuline-lysetijd-methode, waarbij aan de oplosbuffer van de euglobulinefractie



runderfibrinogeen was toegevoegd.

Berg (1950) gebruikte voor het bepalen van de postmortale fibrinolytische activiteit onverdund serum, dat toegevoegd werd aan een standaardstolsel, vervaardigd uit veneus bloed van gezonde personen.

Een veel gebruikt standaardstolsel is de fibrineplaat, waarbij een druppel van het te onderzoeken materiaal geplaatst wordt op een dun gestandaardiseerd plasminogeenrijk laagje runderfibrine in een Petrischaal. De Petrischaal wordt gedurende een bepaalde tijd geïncubeerd bij 37°C. De lysis gemeten in mm<sup>2</sup> wordt hierbij gebruikt als een maat voor de fibrinolytische activiteit. Op deze wijze is door Müllertz (1952) de postmortale fibrinolytische activiteit bepaald van de euglobulinefractie van het postmortale bloed.

Voor een overzicht van de te gebruiken methodieken, waaronder het gebruik van niet natuurlijke substraten als onder andere caseïne, zie Pechet (1965) en Fearnley (1965).

Voor de bepaling van fibrinogeen zijn talrijke methoden ontwikkeld, die deels berusten op het bepalen van het fibrine, verkregen na stolling met thrombine of door recalcificatie, deels op precipitatie van fibrinogeen door verhitting of protaminesulfaat. Het eiwit wordt dan volumetrisch, gravimetrisch, colorimetrisch of op een andere manier bepaald (overzicht Konttinen 1968).

Plasminogeen kan eveneens op verschillende manieren bepaald worden (voor een recent overzicht Heimburger 1975).

De direkte methode berust over het algemeen op het aantonen van het antigeen. Deze direkte methode geeft echter geen informatie over de biologische activiteit en men kan niet onderscheiden tussen plasminogeen en plasmine, doordat deze gemeenschappelijke antigene determinanten hebben (Bang et al. 1971; Heimburger 1975).

De direkte methoden worden dan ook meestal gebruikt in combinatie met de enzymatische methoden. Bij deze laatste methoden wordt het plasminogeen bepaald door eerst plasminogeen door een geschikte plasminogeenaktivator (bijvoorbeeld urokinase) om te zetten in plasmine. De activiteit van het plasmine, gemeten met een van de gebruikelijke methoden geeft een maat voor het plasminogeengehalte.

## EIGEN VOORONDERZOEK

Om een indruk te krijgen van de fibrinolytische activiteit van de euglobulinefractie van het postmortale bloed in ons sectiemateriaal, werd tijdens een vooronderzoek van 10 secties in bloedmonsters uit het rechter hart de fibrinolytische activiteit bepaald met behulp van een gemodificeerde Astrup-Müllertz-fibrineplaatmethode (Haverkate et al. 1975).

In drie secties werd geen fibrinolytische activiteit aangetroffen (normaalwaarde tussen de 90 en 200  $\text{mm}^2$ ). In drie secties was de fibrinolytische activiteit boven de 900  $\text{mm}^2$ , waarden die in vivo in de regel niet worden aangetroffen (Rosing et al. 1970). In de overige vier secties werden waarden aangetroffen tussen de 60 en 500  $\text{mm}^2$ .

Twee van de drie secties met zeer hoge fibrinolytische activiteit zijn gevallen met plotselinge dood respectievelijk akute dood bij een patient met een moeilijk te controleren epilepsie (asphyxie) en een patient met een haemorrhagische diathese met hersenbloeding, die terminaal doorbrak naar het ventrikelsysteem. De derde patient kreeg een ventrikel-drainage wegens hydrocephalus internus ten gevolge van inoperabele brughoektumor (neurilemmoom N.IX). Patient bleef postoperatief subcomateus en overleed na drie weken.

Het enzymatisch plasminogeengehalte (bepaald volgens de methode Brakman (Bang et al. 1971) en uitgedrukt in een % ten opzichte van een normaal pool) was in zes secties zeer laag waaronder de drie secties met een fibrinolytische activiteit van meer dan 900  $\text{mm}^2$ . Het enzymatisch plasminogeengehalte in twee secties zonder fibrinolytische activiteit was respectievelijk 19 en 125%. De overige twee secties hadden een fibrinolytische activiteit en een enzymatisch plasminogeengehalte van respectievelijk 493  $\text{mm}^2$ ; 1% en 68  $\text{mm}^2$ ; 24% (tabel 3). Uit het vooronderzoek bleek dus, dat inderdaad zeer hoge postmortale fibrinolytische activiteit voorkomt, vooral bij plotselinge dood, aan de andere kant kan deze activiteit ook geheel ontbreken. Het leek dus zeer wel mogelijk, dat de mate van deze fibrinolytische activiteit invloed heeft op het al of niet persisteren van thrombi. Over het algemeen zijn de funktionele plasminogeenvaarden laag, zodat besloten werd het plasminogeen

Tabel 3      RESULTATEN: VOORONDERZOEK

| Sectie nr. | euglobuline fibr. akt. mm <sup>2</sup> | plasminogeen % | basislijden en doodsoorzaak   |
|------------|--|----------------|---|
| 515/71     | 915                                    | 0              | Status na niertransplantatie 2 mnd. a.m. Transplantectomie 6 dg a.m. wegens subakute afstoting. Uitgebreide cytomegalieinfektie van de longen. Haemorrhagische diathese met hersenbloeding 3 dg a.m. met terminaal doorbraak in het ventrikelsysteem. |
| 541/71     | g.l.                                   | 0              | Inoperabel galwegcarcinoom. Postoperatief hypotensie en toxisch infectueuze shock. Drie dagen na operatie overleden.  |
| 554/71     | 974                                    | 0              | Epilepticus. Plotseling overleden (asphyxie).   |
| 563/71     | 278                                    | 0              | Uitgebreid gemetastaseerd necrotisch longcarcinoom.   |
| 595/71     | g.l.                                   | 19             | Uitgebreid gemetastaseerd epiglottiscarcinoom met necrotiserende pneumonie.   |
| 599/71     | 1243                                   | 0              | Status na ventrikeldrainage wegens hydrocephalus internus bij een brughoektumor. Postoperatief subcomateus en na 3 weken overleden.   |
| 607/71     | 493                                    | 1              | Uitgebreid gemetastaseerd kleincellig anaplastisch longcarcinoom met botmetastases. Lobaire pneumonie.  |

Vervolg tabel 3

| Sectie<br>nr. | euglobuline<br>fibr. akt.<br>mm <sup>2</sup> | plasminogeen<br>% | basislijden en doodsoor-<br>zaak   |
|---------------|--|-------------------|--|
| 633/71        | 68   | 24                | Thymoom met haemolyti-<br>sche anemie en uitgebrei-<br>de myasthenia gravis met<br>uitbreiding in de hart-<br>spier en hartinsufficien-<br>tie.  |
| 634/71        | 433  | 0                 | Polycythemia vera. Multi-<br>pele veneuze en arteriele<br>thromboses, longembolie-<br>en, long- en hartinfark-<br>ten, gedekte damperfo-<br>ratie en uitgebreide<br>peritonitis, recente sep-<br>tische thrombose sinus<br>cavernosus.<br>Centrolobulaire levercel-<br>necrose. Akute nierinsuf-<br>ficientie. |
| 635/71        | g.l.   | 125               | Uitgebreid gemetastaseerd<br>longcarcinoom.  |

zowel functioneel als immunologisch te bepalen om eventuele postmortale aktivering waarschijnlijk te maken.

### Opmerking

De fibrineplaat is bedekt door een 1 mm dik laagje fibrine, gemaakt uit een 0,1% fibrinogeenoplossing. Bij een aktiviteit van 1000 mm<sup>2</sup> is in 18 uur (de incubatietijd) 1 mg fibrine opgelost (1000 mm<sup>2</sup> = 1 cm<sup>2</sup> = 1 ml fibrinogeenoplossing komt, uitgaande van een 0,1% fibrinogeenoplossing, overeen met 1 mg fibrine). Normaal zit in bloed ongeveer 250 mg/100 ml of 2,5 mg/ml.

De potentiële aktiviteit van 30 µl plasma wordt centraal op de fibrineplaat opgebracht. Hierin zit 30/1000 x 2,5 mg = 0,075 mg fibrinogeen. In 18 uur wordt door een fibrinolytische aktiviteit van 1000 mm<sup>2</sup> een 13voudige hoeveelheid opgelost. In vivo is echter al het fibrine met fibrinolytisch bloed in aanraking en zijn er remmers aanwezig.

## EIGEN ONDERZOEK

### Materiaal en methoden

Op grond van het vooronderzoek werden systematisch de fibrinolytische aktiviteit, het gehalte aan fibrinogeen en aan plasminogeen (enzymatisch en immunologisch) bepaald in het postmortale bloed, dat bij 50 secties werd verkregen.

### Materiaal

Bij het begin van de obduktie werd uit het rechter atrium of aangrenzend deel van de vena cava inferior zo voorzichtig mogelijk bloed genomen en opvangen in een 3,2% natriumcitraatdihydraatoplossing (verhouding 9 delen bloed op 1 deel natriumcitraatdihydraatoplossing).

Van verscheidene obdukties werd tevens bloed genomen uit de arteria femoralis, vena femoralis en vena poplitea, meestal een half uur of later dan de

bloedafname uit het rechter hart of vena cava. Het afgenomen bloed werd in ijs gekoeld vervoerd, en zo snel mogelijk afgedraaid. Het plasma werd bewaard bij  $-20^{\circ}\text{C}$ .

## **Methoden**

### **Fibrinolytische activiteit**

De fibrinolytische activiteit werd bepaald met behulp van een gemodificeerde Astrup-Müllertz fibrineplaatmethode (Brakman et al. 1970; Haverkate et al. 1975).

Van het postmortale citraatplasma (serum) wordt een euglobulinefractie bereid door tienvoudig te verdunnen met koud gedistilleerd water, vervolgens aan te zuren tot een pH van 5,9 met behulp van azijnzuur en het gevormde precipitaat op te lossen tot het oorspronkelijke plasmavolume, in EDTA-veronalbuffer 7,8.

De fibrinolytische activiteit van de euglobulinefractie wordt uitgedrukt in een oppervlakte gelyseerd fibrine.

Voor de fibrineplaten werd plasminogeenrijke runderfibrine als substraat gebruikt. De platen worden, nadat de te testen euglobulinefractie is opgebracht, 18 uur geïncubeerd bij  $37^{\circ}\text{C}$ .

De gevormde lysiszones worden afgelezen met een speciaal hiervoor ontworpen apparaat (Haverkate 1972). Voor de normaalwaarden en de methodologische en biologische variatie zie tabel 4.

### **Fibrinogeengehalte**

Het fibrinogeengehalte werd gravimetrisch bepaald. Hiervoor wordt van 1 ml postmortaal bloedplasma (serum) het fibrinogeen omgezet in fibrine met thrombine. Dit gevormde fibrine wordt dan gewassen, gedroogd en gewogen.

Voor de normaalwaarden en de methodologische en biologische variatie zie tabel 4.

### Plasminogeengehalte (enzymatisch)

Het enzymatisch aktieve plasminogeengehalte werd bepaald volgens de methode Brakman (Brakman 1967; Bang et al. 1971). Hiervoor wordt 1 ml postmortaal citraatplasma (serum) behandeld met aceton. Het gevormde plasminogeëenprecipitaat is grotendeels vrij van remmers. Het weer opgeloste plasminogeen wordt vervolgens geactiveerd met urokinase en de hoeveelheid gevormde plasmine wordt bepaald met behulp van plasminogeenvrije fibrineplaten.

Voor de normaalwaarden en de methodologische en biologische variatie zie tabel 4.

### Plasminogeengehalte (immunologisch)

In het merendeel van het postmortale citraatplasma (serum) werd ook het plasminogeen bepaald met een radiale immunodiffusietechniek volgens Mancini et al. (1965).

Het gebruikte monospecifieke antiserum tegen plasminogeen/plasmine is gekocht bij Behringwerke (Marburg-Lahn, Duitsland). Met deze methode kan men geen onderscheid maken tussen plasminogeen, plasmine, complexgebonden plasminogeen of plasmine en eventuele plasminogeen/plasmine afbraakprodukten, waarvan de antigeniciteit, maar niet noodzakelijkerwijs de vrije activiteit behouden is. De resultaten zijn uitgedrukt in procenten van het pooled plasma van het Gaubius Instituut.

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| Normaalwaarde menselijk plasma        | 100%      |
| Geschatte nauwkeurigheid (methodisch) | 100 ± 10% |

Tabel 4

Normaalwaarden in het pooled plasma

|                | fibrinolytische akt.<br>euglobulinefractie<br>(mm <sup>2</sup> ) | plasminogeen-<br>concentratie<br>(% van normaal) | fibrinogeen-<br>concentratie<br>(mg/100 ml) |
|----------------|--|--|---|
| Normaalwaarde  | 120  | 100  | 260   |
| Biol. variatie | 50 - 230   | *  | 180 - 390                                   |
| Meth. variatie | 120 ± 15   | 100 ± 30   | 260 ± 20                                    |

\*Voor plasminogeen is de biologische variatie gelijk of minder dan de methodologische variatie.



Tabel 5 RESULTATEN ONDERZOEK POSTMORTAAL BLOED

| sectie-<br>nummer | gesl.; lft.             | tijdsduur<br>afn. bloed<br>p.m. | fibrino-<br>lyt akt.<br>mm <sup>2</sup> | fibri-<br>no geen<br>mg/100<br>ml | plasmino-<br>geen<br>enz. % | imm. % |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|--------|
| 21/73             | vrl. 30                 | 1 <sup>20'</sup>                | 102                                     | 270                               | 10                          | 22     |
| 65/73             | nnl. 72                 | 2 <sup>20'</sup>                | 142                                     | 350                               | 5                           | 23     |
| 110/73            | vrl. 39                 | 3 <sup>30'</sup>                | g.l.                                    | 60                                | 14                          | 30     |
| 64/73             | nnl. 63                 | 4 <sup>30'</sup>                | g.l.                                    | 0                                 | 4                           | 22     |
| 55/73             | nnl. 88                 | 5 <sup>30'</sup>                | 352                                     | 360                               |                             | 2      |
| 525/72            | vrl. 47                 | 6 <sup>15'</sup>                | g.l.                                    | 280                               | sp.                         | 4      |
| 71/73             | vrl. 71                 | 7 <sup>00'</sup>                | g.l.                                    | sp.                               | 0                           | 4      |
| 59/73             | vrl. 40                 | 7 <sup>00'</sup>                | g.l.                                    | 0                                 | 8                           | 0      |
| 401/72            | nnl. 67                 | 7 <sup>15'</sup>                | g.l.                                    | 0                                 | 41                          | 72     |
| 447/72            | nnl. 37                 | 8 <sup>30'</sup>                | g.l.                                    | 0                                 | 23                          |        |
| 448/72            | vrl. 44                 | 8 <sup>30'</sup>                | g.l.                                    | 10                                | 9                           |        |
| 472/72            | vrl. 51                 | 9 <sup>30'</sup>                | 666                                     | 0                                 | sp.                         | 50     |
| 460/72            | vrl. 57                 | 9 <sup>45'</sup>                | g.l.                                    | 0                                 | 3                           | 32     |
| 399/72            | nnl. 43                 | 10 <sup>00'</sup>               | sp.                                     | 0                                 | sp.                         | 46     |
| 426/72            | nnl. 32                 | 10 <sup>35'</sup>               | g.l.                                    | 0                                 | sp.                         | 17     |
| 98/73             | nnl. 17                 | 12 <sup>00'</sup>               | 59                                      | 40                                | 24                          | 23     |
| 492/72            | vrl. 2                  | 12 <sup>25'</sup>               | g.l.                                    | 0                                 | sp.                         | 35     |
| 456/72            | vrl. 58                 | 12 <sup>30'</sup>               | 85                                      | 400                               |                             |        |
| 411/72            | nnl. 71                 | 13 <sup>00'</sup>               | 1050                                    | 0                                 | 0                           | 72     |
| 466/72            | nnl. ½                  | 13 <sup>00'</sup>               | g.l.                                    | 0                                 |                             | 50     |
| 427/72            | nnl. 78                 | 13 <sup>15'</sup>               | 1318                                    | sp.                               | sp.                         |        |
| 493/72            | vrl. 31                 | 14 <sup>00'</sup>               | g.l.                                    | 20                                |                             | 21     |
| 499/72            | vrl. 66                 | 15 <sup>20'</sup>               | 870                                     | 0                                 | 0                           | 64     |
| 504/72            | vrl. 2 dg.              | 15 <sup>20'</sup>               | g.l.                                    | sp.                               |                             | 7      |
| 117/73            | nnl. duran-<br>te partu | 15 <sup>20'</sup>               | 454                                     | sp.                               | 0                           | 23     |

Vervolg Tabel 5

| sectie-<br>nummer | gesl.; lft.  | tijdsduur<br>afn. bloed<br>p.m. | fibrino-<br>lyt. akt.<br>mm <sup>2</sup> | fibri-<br>noegen<br>mg/100<br>ml | plasmino-<br>geen<br>enz. %<br>imm. % |
|-------------------|--------------|---------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------------|
| 404/72            | mm.l. 59     | 15 <sup>50</sup> '              | 767                                      | 0                                | sp. 72                                |
| 403/72            | vr.l. 1½ dg. | 16 <sup>50</sup> '              | g.l.                                     | 0                                | 0                                     |
| 420/72            | vr.l. 59     | 17 <sup>30</sup> '              | g.l.                                     | 0                                | 0                                     |
| 425/72            | mm.l. 80     | 17 <sup>30</sup> '              | 76                                       |                                  |                                       |
| 494/72            | mm.l. 58     | 17 <sup>45</sup> '              | 615                                      | 0                                | 74                                    |
| 509/72            | vr.l. 52     | 18 <sup>00</sup> '              | 1218                                     | sp.                              | 0 100                                 |
| 446/72            | mm.l. 72     | 18 <sup>15</sup> '              | 312                                      | sp.                              | 0                                     |
| 97/73             | vr.l. 7 dg.  | 18 <sup>30</sup> '              | g.l.                                     | 50                               | 0 5                                   |
| 490/72            | mm.l. 69     | 19 <sup>30</sup> '              | g.l.                                     | sp.                              |                                       |
| 503/72            | mm.l. 73     | 19 <sup>20</sup> '              | 56                                       | 0                                | 38                                    |
| 505/72            | mm.l. 76     | 19 <sup>30</sup> '              | 144                                      | 70                               | 14                                    |
| 497/72            | vr.l. 65     | 22 <sup>00</sup> '              | g.l.                                     | 50                               | 50                                    |
| 70/73             | mm.l. 79     | 22 <sup>00</sup> '              | sp.                                      | 160                              | sp. 4                                 |
| 506/72            | mm.l. 23     | 23 <sup>15</sup> '              | .620                                     | sp.                              | sp. 48                                |
| 461/72            | mm.l. 56     | 23 <sup>30</sup> '              | 882                                      | 0                                | 0 74                                  |
| 471/72            | mm.l. 56     | 24 <sup>10</sup> '              | 259                                      | 0                                | 52                                    |
| 393/72            | vr.l. 79     | 25 <sup>30</sup> '              | g.l.                                     | 0                                | 0                                     |
| 507/72            | mm.l. 19     | 26 <sup>15</sup> '              | 488                                      | sp.                              | 0 46                                  |
| 450/72            | mm.l. 27     | 32 <sup>30</sup> '              | 0  | 30                               | 13                                    |
| 489/72            | vr.l. 6      | 34 <sup>00</sup> '              | 520                                      | 0                                | 2 10                                  |
| 398/72            | mm.l. 40 dg. | 36 <sup>30</sup> '              | g.l.                                     | 0                                |                                       |
| 451/72            | mm.l. 61     | 36 <sup>30</sup> '              | 0  | 0                                |                                       |
| 473/72            | mm.l. 80     | 40 <sup>20</sup> '              | 149                                      | 0                                | 56                                    |
| 434/72            | mm.l. 66     | 40 <sup>30</sup> '              | 106                                      | 0                                |                                       |
| 397/72            | vr.l. 48     | 46 <sup>00</sup> '              | 92                                       | 0                                |                                       |

## Correlatie immunologische en enzymatische plasminogeenbepalingen

Van 30 postmortale serummonsters werd het plasminogeengehalte zowel enzymatisch als met behulp van een immunochemische methode bepaald. De resultaten zijn in een grafiek tegen elkaar uitgezet (grafiek 1).

### Commentaar

De fibrinolytische activiteit (de hoeveelheid plasminogeenaktivator) in de euglobulinefractie van postmortaal bloed (genomen uit het rechterhart/vena cava) varieert zeer sterk, zoals te verwachten was uit de resultaten van het vooronderzoek.

In 23/50 secties werd in het postmortale serum geheel geen fibrinolytische activiteit aangetroffen. In de overige secties varieerde de fibrinolytische activiteit van zeer gering (spoor) tot maximaal 1318  $\text{mm}^2$ . In vivo komt de fibrinolytische activiteit bij maximale lichamelijke inspanning over het algemeen niet boven de 700  $\text{mm}^2$  uit (Rosing et al. 1970). Het fibrinogeengehalte varieert van geen (in 26 patienten) tot 400 mg/100 ml, hetgeen een hoognormale waarde is.

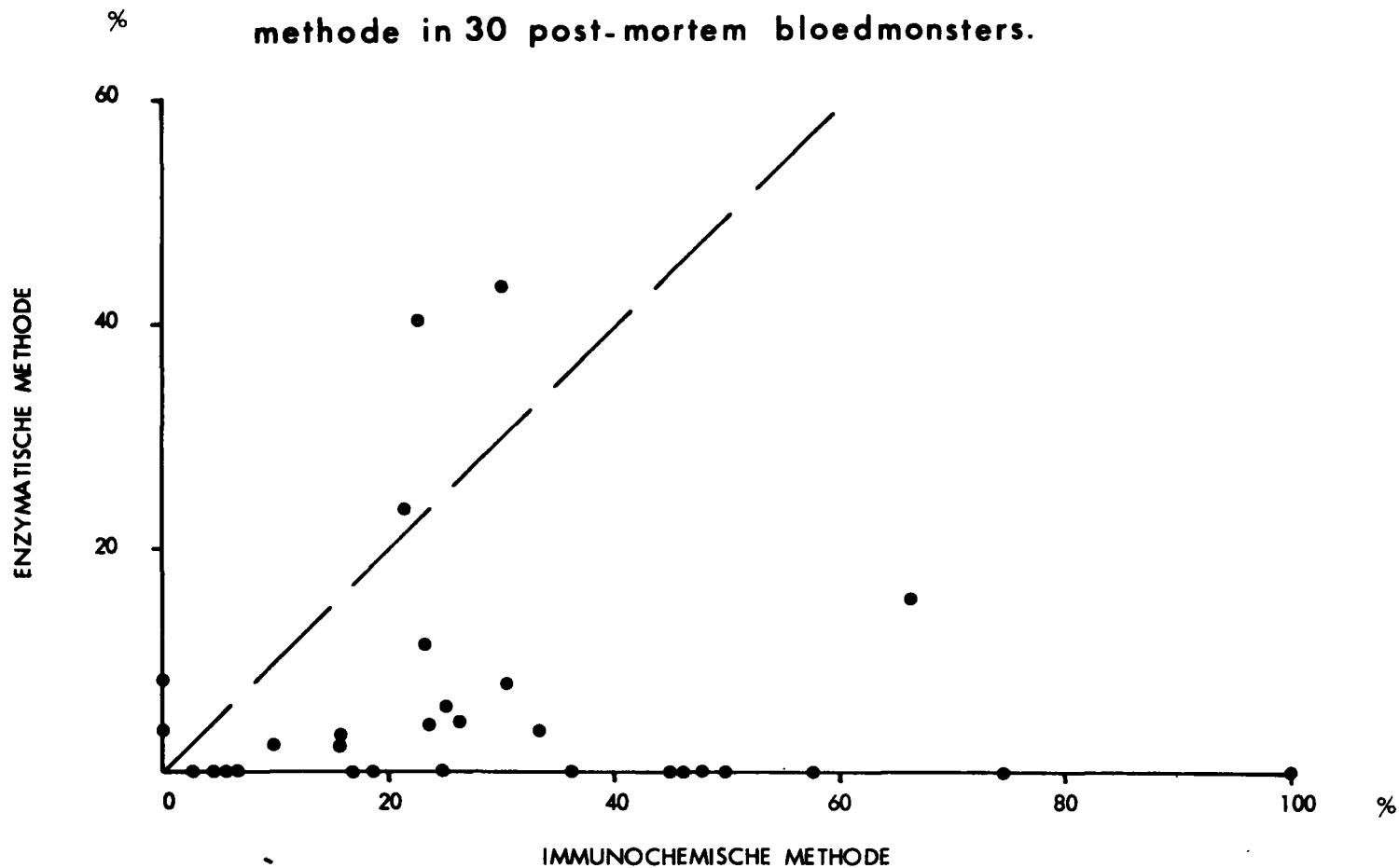
De hoeveelheid fibrinogeen, die in het postmortale bloed aangetroffen wordt, is duidelijk afhankelijk van de tijd die verstreken is tussen het tijdstip van overlijden en het tijdstip van bloedafname. Is het tijdstip van bloedafname binnen 7 uur na de dood, dan worden in 4 van de 6 normale fibrinogeenwaarden gevonden. Bij de 44 secties, waarbij de bloedafname meer dan 7 uur na overlijden had plaatsgevonden werd bij slechts 1 patient een normale fibrinogeenwaarde gevonden.

De waarden van het enzymatisch bepaalde plasminogeen zijn allemaal laag vergeleken met de waarden van het pooled plasma. In 12 van de 33 bepalingen kon geen enzymatisch actief plasminogeen worden aangetoond. De overige waarden variëren sterk, van minder dan 2% (sp.) tot maximaal 41%.

De waarden van het met een immunochemische methode bepaalde plasminogeen variëren eveneens zeer sterk, van geen aantoonbaar plasminogeen (1 van de 36 be-

Grafiek 1

De relatie van de enzymatische en immunochemische methode in 30 post-mortem bloedmonsters.



palingen) tot maximaal 100%.

De enzymatisch en immunochemisch bepaalde plasminogeenwaarden lopen niet parallel. De enzymatisch gevonden plasminogeenwaarden zijn over het algemeen aanzienlijk lager.

Enzymatisch en immunologisch bepaalde plasminogeengehalten tonen in het bloed van normalen geen significant verschil (Mannucci et al. 1971; Musumeci et al. 1974). Het door ons gevonden verschil tussen enzymatisch en immunochemisch bepaalde plasminogeenwaarden is overeenkomstig met de relatie, die Mannucci et al. (1971) vinden in de plasma's van patienten, die behandeld werden met streptokinase voor een acuut hartinfarkt. Mannucci et al. geven als een mogelijke verklaring dat in het complex gevormd tussen plasmine en  $\alpha_2$ macroglobuline plasmine de antigeniciteit voor plasminogeen/plasmine behoudt, terwijl de enzymatische eigenschappen verloren zijn gegaan. Het verschil tussen immunologisch en enzymatisch bepaalde plasminogeenconcentraties is het meest uitgesproken in de fibrinolytisch sterk actieve postmortale sera (tabel 6).

**Tabel 6 RESULTATEN VAN ENZYMATISCH EN IMMUNOLOGISCH  
BEPAAALDE PLASMINOGEENWAARDEN IN POST-  
MORTAAL BLOED MET HOGE FIBRINOLYTISCHE  
AKTIVITEIT**

| sectie-<br>nummer | fibr.akt.<br>mm <sup>2</sup> | fibrinogeen<br>mg/100 ml | plasminogeen<br>enz. % | plasm.<br>imm. % |
|-------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------|
| 472/72            | 666                          | 0                        | sp.                    | 50               |
| 411/72            | 1050                         | 0                        | 0                      | 72               |
| 427/72            | 1318                         | sp.                      | sp.                    |                  |
| 499/72            | 870                          | 0                        | 0                      | 64               |
| 117/73            | 454                          | sp.                      | 0                      | 24               |
| 404/72            | 767                          | 0                        | sp.                    | 72               |
| 494/72            | 615                          | 0                        |                        | 74               |
| 509/72            | 1218                         | sp.                      | 0                      | 100              |
| 506/72            | 620                          | sp.                      | sp.                    | 48               |
| 461/72            | 882                          | 0                        | 0                      | 74               |
| 507/72            | 488                          | sp.                      | 0                      | 46               |

In deze secties met sterke postmortale fibrinolytische activiteit is geen of nagenoeg geen (spoor; minder dan 2%) enzymatisch actief plasminogeen aantoonbaar.

In 7 postmortale citraatplasma's (sera) met hoge plasminogeen aktivatorwaarden kon door ons evenals Müllertz (1972) geen plasmine-activiteit aangetoond worden (Sectienrs. 461/72, 471/72, 494/72, 499/72, bloed uit vena femoralis, 506/72, 507/72).

Harms (1971) vond in 18/38 fibrinolytisch aktieve postmortale bloedplasma's (sera) plasmine-activiteit. In deze bloedplasma's (sera) was naast plasminogeenaktivator ook steeds plasminogeen aantoonbaar. Harms gebruikte voor de plasminogeenbepaling streptokinase voor de aktivatie van plasminogeen. Streptokinase heeft echter ten opzichte van urokinase het nadeel, dat men niet precies weet of plasminogeen, dan wel streptokinaseproaktivator bepaald wordt, voorts zouden hoge streptokinaseconcentraties plasminoreremmend werken (Graeff, Beller 1971). Ook kan er als er plasminogeen en plasminogeenaktivator in het postmortale bloedplasma (serum) aanwezig zijn plasminevorming op de fibrineplaat optreden.

Müllertz (1972) vond in het fibrinolytisch aktieve postmortale bloed twee frakties met behoud van plasminogeen/plasmine antigeniciteit. De grootste fraktie was een complex tussen  $\alpha_2$ macroglobuline (een bekende snelwerkende plasminoreremmer) en plasmine. De andere fraktie zou een complex zijn van plasmine met een nog onbekende plasminoreremmer. Beide frakties zouden hun enzymatische activiteit geheel of nagenoeg geheel verloren hebben.

De verminderde door streptokinase te induceren fibrinolytische capaciteit van postmortaal fibrinolytisch bloedplasma (serum) duidt ook op plasminogeenverbruik (Ishizu et al. 1971).

In alle fibrinolytisch sterk aktieve postmortale bloedplasma's (sera) was geen of nagenoeg geen fibrinogeen gravimetrisch aantoonbaar na omzetting van fibrinogeen tot fibrine.

Bij 12 patienten werd een goede overeenkomst gevonden tussen de immunologisch en enzymatisch bepaalde plasminogeenwaarden (tabel 7).

In het merendeel van deze plasma's (sera) wordt geen of nagenoeg geen fibrinolytische activiteit gevonden of waarden vallend binnen de normaalwaar-

**Tabel 7    SECTIES, WAARBIJ DE ENZYMATISCH EN IMMUNOLOGISCH  
BEPAAALDE PLASMINOGEENWAARDEN OVEREENSTEMMEN**

| sectie-<br>nummer | fibrinolyt.<br>akt.    mm <sup>2</sup> | fibrinogeen<br>mg/100 ml | plasm.<br>enz.    % | plasm.<br>imm.    % |
|-------------------|--|--------------------------|---------------------|---------------------|
| 21/73             | 102                                    | 270                      | 10                  | 22                  |
| 65/73             | 142                                    | 350                      | 5                   | 23                  |
| 110/73            | g.l.                                   | 60                       | 14                  | 30                  |
| 64/73             | g.l.                                   | 0                        | 4                   | 22                  |
| 525/72            | g.l.                                   | 280                      | sp.                 | 4                   |
| 71/73             | g.l.                                   | sp.                      | 0                   | 4                   |
| 59/73             | g.l.                                   | 0                        | 8                   | 0                   |
| 426/72            | g.l.                                   | 0                        | sp.                 | 17                  |
| 98/73             | 59                                     | 40                       | 24                  | 23                  |
| 97/73             | 0                                      | 50                       | 0                   | 5                   |
| 70/73             | sp.                                    | 160                      | sp.                 | 4                   |
| 489/72            | 520                                    | 0                        | 2                   | 10                  |



den van humaan plasma (variërend tussen 80 en 180 mm<sup>2</sup>).

Het fibrinogeengehalte van drie van deze postmortale bloedmonsters valt eveneens binnen de normaalwaarden van menselijk plasma (200-350 mg/100 ml). In deze postmortale bloedplasma's (sera) heeft geen of weinig postmortale aktivering plaatsgevonden. In de andere gevallen lijkt de postmortale fibrinolyse-aktivering geen grote rol gespeeld te hebben en zijn de lage plasminogeenwaarden mogelijk ook een afspiegeling van de lage premortale waarden, die het gevolg zijn van intravitale consumptie.

Een andere mogelijkheid is, dat plasminogeen geïncorporeerd is in de postmortale stolsels.

In de secties met een hoge fibrinolytische aktiviteit (tabel 8) wordt in het rechterhart (waaruit de bloedmonsters genomen zijn) over het algemeen vloeibaar bloed en geen bloedstolsels aangetroffen. In de drie secties, waar macroscopisch enkele rode bloedstolsels gevonden worden (472/72; 506/72; 507/72) zijn de immunochemisch bepaalde plasminogeenwaarden lager, vergeleken met de secties waarbij in het rechterhart het postmortale bloed vloeibaar was zonder macroscopische bloedstolsels.

De immunochemisch gevonden plasminogeenwaarden bij pasgeborenen zijn gemiddeld 30 tot 50% van de normaalwaarde bij volwassenen (Ekelund et al. 1970; Bonnar et al. 1971; Biland et al. 1972). De plasminogeenwaarden bij prematuur geboren kinderen zijn nog lager. Er bestaat hierbij een goede overeenkomst tussen de immunochemisch en enzymatisch (na streptokinase-aktiviteit) bepaalde plasminogeenwaarden, hoewel de enzymatisch bepaalde waarden over het algemeen iets hoger uitvallen (Karitsky et al. 1970).

De plasminogeenwaarde van 24% in het postmortale bloedplasma (serum) van sectie 117/73, een durante partu overleden kind, valt dus bijna binnen de norm, die gevonden wordt bij pasgeborenen.

In de secties met lage plasminogeenwaarden wordt in het rechterhart van drie secties geen stolsels en alleen vloeibaar bloed gevonden (21/73; 525/72; 489/72). In de andere secties worden naast vloeibaar bloed ook bloedstolsels (cruor en/of spekstolsels) gezien.

**Tabel 8 RELATIE HOGE FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT EN  
HOEVEELHEID HYALIENE GLOBULI EN FIBRINERIJKE  
MICROTHROMBI**

| sectie-<br>nummer | fibrinolyt.<br>akt. mm <sup>2</sup> | hyaliene<br>globuli | fibrinerijke<br>microthrombi |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| 472/72            | 666                                 | ++                  | +                            |
| 411/72            | 1050                                | ++                  | -                            |
| 427/72            | 1318                                | +++                 | -                            |
| 499/72            | 870                                 | -                   | -                            |
| 117/73            | 454                                 | -                   | -                            |
| 404/72            | 767                                 | +++                 | -                            |
| 494/72            | 615                                 | +++                 | -                            |
| 509/72            | 1218                                | -                   | -                            |
| 506/72            | 620                                 | +++                 | + <sup>*</sup>               |
| 461/72            | 882                                 | +                   | -                            |
| 507/72            | 488                                 | +++                 | + <sup>**</sup>              |
| 489/72            | 520                                 | -                   | -                            |

\* In de longen werden in de buurt van een uitgebreide abcederende pneumonie meer dan 20 fibrinerijke microthrombi per coupe gevonden.

\*\* In een nier met een niervenethrombose werden meer dan 20 fibrinerijke microthrombi gevonden.

In 5/12 secties met een hoge fibrinolytische activiteit werden in één of meerdere organen 20 of meer hyaliene globuli per coupe aangetroffen. Fibrinerijke microthrombi worden buiten lokaal pathologisch veranderde gebieden nagenoeg niet aangetroffen. Slechts in drie secties worden in één of twee van de systematisch onderzochte organen 1 tot 5 (+) fibrinerijke microthrombi gevonden (Tabel 8). In de secties, waar in de systematisch onderzochte organen in één of meerdere van deze organen 10 of meer fibrinerijke microthrombi per coupe (+++;++++) gevonden worden wordt in het merendeel 8/12 in het postmortale bloedplasma (serum) van het rechterhart geen fibrinolytische activiteit gevonden. In zes secties (398/92; 403/72; 447/72; 466/72; 505/72; 525/72) worden in twee of meer organen 10 of meer fibrinerijke microthrombi aangetroffen. In zes van deze secties worden 20 of meer hyaliene globuli (++++) in één of meerdere coupes van de onderzochte organen gezien (tabel 9).

**Tabel 9    RELATIE HOOG AANTAL MICROTHROMBI MET AANTAL GLOBULI EN FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT**

| sectie-<br>nummer | fibrinerijke<br>microthrombi | hyaliene<br>globuli | fibrinolyt. akt.<br>mm <sup>2</sup> |
|-------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| 398/72            | ++++                         | +++                 | g.l.                                |
| 403/72            | ++++                         | +++                 | g.l.                                |
| 420/72            | +++                          | +++                 | g.l.                                |
| 447/72            | +++                          | +++                 | g.l.                                |
| 466/72            | ++++                         | +                   | g.l.                                |
| 473/72            | ++++                         | -                   | 129                                 |
| 505/72            | ++++                         | +++                 | 144                                 |
| 525/72            | ++++                         | -                   | g.l.                                |
| 471/72            | ++++                         | -                   | 259                                 |
| 21/73             | ++++                         | +++                 | 121                                 |
| 64/73             | ++++                         | +++                 | g.l.                                |
| 97/73             | ++++                         | -                   | g.l.                                |

## DE INVLOED VAN DE PLAATS VAN BLOEDAFNAME OP DE FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT, HET FIBRINOGEEN- EN HET PLASMINOGEENGEHALTE

Omdat de fibrinolytische activiteit van het bloed afkomstig uit verschillende vaatgebieden in een sectie verschillend kan zijn, waarbij ook verschillen gevonden worden tussen bloedmonsters afkomstig uit een arterie en de begeleidende vene (Mole 1948; Berg 1950; Bierstedt 1954; Haba 1971), zijn van 16 secties bloedmonsters genomen uit verschillende vaatgebieden.

Van deze secties werden, indien mogelijk, bloedmonsters verzameld uit het rechter hart/vena cava; vena femoralis; arteria femoralis en vena poplitea. De bloedafname uit de perifere vaatgebieden was  $\frac{1}{2}$  tot 1 uur later dan de bloedafname uit het rechter hart/vena cava. In één sectie werd ook bloed verkregen uit een groot intramusculair haematoom.

**Tabel 10 INVLOED PLAATS VAN BLOEDAFNAME**

| sectie-<br>nummer | afname bloed | fibrinolyt.<br>akt. mm <sup>2</sup> | fibrino-<br>geen mg/<br>100 ml | plasm.<br>enz. % | plasm.<br>imm. % |
|-------------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|
| 21/73             | re.hart/v.c. | 102                                 | 270                            | 10               | 22               |
|                   | v. fem.      | 104                                 | 190                            | 9                |                  |
|                   | haematoom    | 104                                 |                                | 9                |                  |
| 65/73             | re.hart/v.c. | 142                                 | 350                            | 4                | 23               |
|                   | v. fem.      | 154                                 | 180                            |                  | 19               |
| 110/73            | re.hart/v.c. | g.l.                                | 60                             | 14               | 30               |
|                   | v. fem.      | 296                                 | 0                              | 1                | 64               |
| 64/73             | re.hart/v.c. | g.l.                                | 0                              | 4                | 22               |
|                   | v. fem.      | g.l.                                | sp.                            | 5                | 28               |
|                   | a. fem.      | g.l.                                | 130                            | 4                | 24               |
| 71/73             | re.hart/v.c. | g.l.                                | sp.                            | 0                | 4                |
|                   | v. fem.      | 102                                 | 60                             | 0                | 19               |
|                   | a. fem.      | g.l.                                | 90                             | 0                | 2                |
| 59/73             | re.hart/v.c. | g.l.                                | 0                              | 8                | 14               |
|                   | v. fem.      | 83                                  | sp.                            | 4                | 15               |
| 98/73             | re.hart/v.c. | 59                                  | 40                             | 24               | 23               |
|                   | v. fem.      | 324                                 | 190                            | 41               | 24               |
| 499/72            | re.hart/v.c. | 870                                 | 0                              | 0                | 64               |
|                   | v. fem.      | 666                                 | sp.                            |                  | 58               |
|                   | v. poplit.   | 1018                                | 60                             |                  | 56               |
| 509/72            | re.hart/v.c. | 1218                                | sp.                            | 0                | 100              |
|                   | v. fem.      | 888                                 | sp.                            |                  |                  |
|                   | a. fem.      | 1204                                |                                |                  |                  |
| 490/72            | re.hart/v.c. | g.l.                                | sp.                            |                  |                  |
|                   | v. fem.      | sp.                                 | 32                             |                  |                  |
|                   | aorta        | g.l.                                | 110                            |                  |                  |

Vervolg Tabel 10

| sectie-<br>nummer | afname bloed | fibrinolyt.<br>akt. mm <sup>2</sup> | fibrino-<br>geen mg/<br>100 ml | plasm.<br>enz. % | plasm.<br>inn. % |
|-------------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|
| 503/72            | re.hart/v.c. | 56                                  | 0                              |                  | 38               |
|                   | v. fem.      | 372                                 | 0                              |                  | 88               |
|                   | v. poplit.   | 259                                 | 0                              |                  |                  |
| 505/72            | re.hart/v.c. | 144                                 | 70                             |                  | 14               |
|                   | v. fem.      | 166                                 | 270                            |                  | 32               |
|                   | a. fem.      | 154                                 | 280                            |                  | 23               |
|                   | v. poplit.   | 847                                 | 340                            |                  | 34               |
| 497/72            | re.hart/v.c. | g.l.                                | 50                             |                  | 50               |
|                   | v. fem.      | 243                                 | 0                              |                  |                  |
| 70/73             | re.hart/v.c. | sp.                                 | 160                            | sp.              | 4                |
|                   | v. fem.      | 37                                  | 340                            | 3                | 16               |
|                   | a. fem.      | 94                                  | 380                            | 2                | 16               |
| 506/72            | re.hart/v.c. | 620                                 | sp.                            | sp.              | 48               |
|                   | v. fem.      | 620                                 | 0                              |                  | 48               |
| 507/72            | re.hart/v.c. | 488                                 | 0                              | 0                | 46               |
|                   | v. fem.      | 1037                                | 110                            |                  | 67               |
|                   | a. fem.      | 137                                 |                                |                  | 27               |

## Commentaar

De plaats van bloedafname is van invloed op de fibrinolytische activiteit. De bloedmonsters uit de perifere vaatgebieden hebben een hogere fibrinolytische activiteit dan de bloedmonsters uit het rechter hart/vena cava. De verschillen kunnen zeer aanzienlijk zijn. (tabel 10). Zo heeft het bloed uit het rechter hart/vena cava van sectie 505/72 een fibrinolytische activiteit van  $144 \text{ mm}^2$  in de euglobuline fraktie van het citraatplasma (serum), het bloed afkomstig uit de vena poplitea daarentegen een activiteit van  $847 \text{ mm}^2$ .

Van invloed op de wisselende fibrinogeen- en plasminogeenwaarden kunnen zijn, de postmortale stolsels en de werking van de fibrinolytische activiteit. In slechts drie van deze secties (21/73; 499/72; 509/72) werden noch stolsels in het hart gevonden (macroscopisch) noch fibrine in de grote en kleine vaatjes van de systematisch op microthrombi onderzochte organen (histologisch).

In de overige 13 secties werd in het rechter hart macroscopisch postmortaal fibrine aangetroffen in de vorm van cruor (weinig fibrine) en/of spekkige stolsels (veel fibrine).

In drie van deze secties werd in de systematisch onderzochte organen in de grote en kleine vaten geheel geen postmortaal fibrine histologisch aangetroffen (110/73; 71/73; 98/73).

Veel postmortaal fibrine zowel in de grote als de kleine vaten werd histologisch aangetroffen in drie secties (65/73; 64/73; 490/72). Veel fibrine in de grote vaten van vier secties (59/73; 503/72; 497/72; 506/72). In sectie 70/73 wordt weinig fibrine in de kleine vaatjes en in sectie 507/72 wordt weinig postmortaal fibrine in zowel de grote als de kleine vaatjes gezien.

Een verklaring voor de verschillende fibrinogeenwaarden kan in de secties, wanneer de sectie 6 uur of later na overlijden verricht is, gevonden worden in het feit dat de postmortale stolling in de distale vaatgebieden later geschiedt dan in de centrale. Het nog stolbare fibrinogeen is in de bloedmonsters uit de perifere vaatgebieden ook steeds hoger dan in de bloedmonsters uit het rechter hart/vena cava.

In 6 van de 7 secties, waarbij zowel monsters uit



de vena femoralis als uit de arteria femoralis beschikbaar waren, was het veneuze bloed sterker fibrinolytisch aktief dan de arteria femoralis. Er zijn echter sterke verschillen. In sectie 509/72 was de fibrinolytische aktiviteit in het veneuze bloed iets lager dan in het arteriële bloed, respektievelijk 888 en 1204 mm<sup>2</sup>.

### **Samenvatting**

De centrifugale toeneming van de fibrinolytische aktiviteit van postmortaal bloed door anderen (o.a. Mole 1948; Berg 1950) gevonden met andere methodieken kon door ons worden bevestigd, evenals de door Bierstedt (1954) gevonden verschillen tussen bloed van een bepaalde vene en bijbehorende arterie.

Het fibrinogeengehalte (gravimetrisch bepaald via omzetting van fibrinogeen naar fibrine) is in het bloed van de distale vaatgebieden hoger, dan in het bloed uit de vena cava/rechter hart, met uitzondering van drie secties waarbij het postmortale bloed binnen vijf uur na het tijdstip van overlijden verkregen werd.

Ook de bevinding van Mole (1948), dat de postmortale stolling begint in de grote vaten en later geleidelijk in de kleinere vaten, kon bevestigd worden door het hogere nog stolbare fibrinogeengehalte in de distale vaatgebieden.

## RELATIE FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT, ZIEKTEGESCHIEDENIS EN WIJZE VAN OVERLIJDEN

Bij secties met uitgebreide infectueuze processen, sepsis, hyaliene membranepneumonie en gemetastaseerde maligne tumoren met cachexie werd over het algemeen geen of weinig fibrinolytische activiteit gevonden.

Verder werd in ons sectiemateriaal geen duidelijk verband gezien tussen het basislijden en de fibrinolytische activiteit. Dit komt overeen met de gegevens in de literatuur (Mole 1948; Berg 1950; Harms 1971; e.a.).

De wijze van overlijden - acuut of in lange agonie - is duidelijk wel van invloed, zoals ook algemeen in de literatuur wordt aangegeven. Hoge postmortale fibrinolytische activiteit gaat in ons sectiemateriaal in de meeste gevallen gepaard met een plotselinge vaak anoxische dood (tabel 11).

Tabel 11 DOODSOORZAAK BIJ PATIENTEN MET HOGE  
POSTMORTALE FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT

| sectie-<br>nummer | fibrinolyt.<br>akt. mm <sup>2</sup> | doodsoorzaak  |
|-------------------|-------------------------------------|---|
| 472/72            | 666                                 | Akute postoperatieve longinsufficiëntie na hartklepoperatie.                  |
| 411/72            | 1050                                | Akute dood door hartinsufficiëntie (stenoserende coronairsklerose).           |
| 427/72            | 1318                                | Akute dood door pneumothorax.   |
| 499/72            | 870                                 | Akute dood door hartinsufficiëntie (stenoserende coronairsklerose).           |
| 117/73            | 454                                 | Asphyxie durante partu.   |
| 404/72            | 764                                 | Akute dood door arteriele verbloeding.  |
| 494/72            | 615                                 | Akute longoedeem t.g.v. arteria basilaristhrombose.                           |
| 509/72            | 1218                                | Akute dood na longpunctie (vasovagaal).                                       |
| 506/72            | 620                                 | Klinisch plotseling overleden in herstelfase uitgebreide pneumonie (anoxie?). |
| 461/72            | 882                                 | Akute dood door vers hartinfarkt (achterwand).                                |
| 507/72            | 488                                 | Akute dood door massale longembolie.  |
| 489/72            | 520                                 | Doorbraak van hersenbloeding terminaal in de ventrikel.                       |

## Commentaar

De gevonden associatie van hoge fibrinolytische activiteit in het postmortale bloed met akute (plotselinge) anoxische dood wordt in de literatuur door velen aangegeven (Mole 1948; Müllertz 1952; Harms 1971; e.a.).

In al onze fibrinolytisch sterk aktieve secties was het gravimetrisch bepaalde fibrinogeen geheel of praktisch geheel verdwenen.

Het enzymatisch bepaalde plasminogeen is eveneens geheel of praktisch geheel verdwenen, terwijl het immunochemisch bepaalde plasminogeen duidelijk veel hoger is in 9 van de 10 bepaalde gevallen. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat de vrij lage immunochemische waarde van het durante partu overleden kind gezien moet worden tegenover de normaal veel lagere plasminogeenwaarden bij pasgeborenen. In sectie 489/72 vonden we echter een laag immunochemisch bepaald plasminogeen. Een mogelijke verklaring biedt het lage immunochemisch bepaalde  $\alpha_2$ -macroglobulinegehalte in deze sectie (13%, normaalwaarde 100% in de pooled plasma, gemiddelde waarde in de postmortale serie 80%). In fibrinolytisch aktief postmortaal bloed wordt het grootste deel van het immunochemisch bepaalde plasminogeen/plasmine gehalte gevormd door een complex van  $\alpha_2$ -macroglobuline en plasmine, dat niet meer enzymatisch aktief is (Müllertz 1972). In de andere fibrinolytische aktieve postmortale bloedplasma's (sera) varieerde het  $\alpha_2$ -macroglobulinegehalte tussen 50 en 290%.

# HOEVEELHEID FIBRINOLYSEREMMERS (IMMUNOCHEMISCH BEPAALD) IN HET POSTMORTALE BLOED

## Inleiding

Plasma dat onderzocht wordt op fibrinolytische activiteit bevat gewoonlijk fibrinolyseremmers. In normaal plasma wordt door deze fibrinolyseremmers met de meeste gebruikte methoden in onverdund plasma geen fibrinolytische activiteit gevonden.

Voor het bepalen van de fibrinolytische activiteit maakt men dan ook gebruik van verdunningen, of zoals wij van de euglobulinefractie van het bloed. Door de euglobulinefractie van het postmortale bloedplasma (serum) te gebruiken is het grootste deel van de fibrinolyseremmers verwijderd, zodat deze praktisch niet van invloed zijn op de bepaling van de fibrinolytische activiteit.

De factoren, die de fibrinolytische activiteit bepalen, de plasminogeen aktivatoren, zitten voor een belangrijk deel in de euglobulinefractie. In het algemeen worden er twee plasminereammers in het plasma beschreven, een snel werkende en een langzaam werkende. De snelwerkende plasminereammer is identiek met  $\alpha_2$ macroglobuline, de langzaamwerkende is identiek met  $\alpha_1$ antitrypsine. Beide zijn polyvalente proteolyseremmers (Heimburger et al. 1970). Er zijn nog meer endogene remmers van het fibrinolytisch enzym systeem (Heimburger et al. 1970; Prentice et al. 1975), waaronder onder andere C'1 esterasereammer, antithrombine III en plaatjesreammer).

De volgende remmers,  $\alpha_1$ antitrypsine,  $\alpha_2$ macroglobuline en C'1 esterasereammer werden met behulp van een immunochemische methode bepaald in het totaal postmortale bloedplasma (serum). De C'1 esterasereammer lijkt ook te werken als een snelle plasminereammer. Hoewel deze immunochemische bepaling niets hoeft te zeggen over de biologische activiteit, kunnen de waarden toch een indruk geven van de mogelijke invloed op de gevonden fibrinolytische activiteit in totaal postmortaal bloed door andere onderzoekers (Berg 1950; Harms 1971; e.a.).

## **Materiaal en Methoden**

Hetzelfde postmortale citraatplasma (serum), dat ook gebruikt werd voor de immunologische bepaling van plasminogeen, werd ook gebruikt voor de immunochemische bepaling van bekende fibrinolyseremmers. Het gehalte aan  $\alpha_1$ antitrypsine,  $\alpha_2$ macroglobuline en C'1 esteraseremmer (C 1 inaktivator) werd bepaald in totaal postmortaal plasma (serum) met de radiale immunodiffusietechniek volgens Mancini et al. (1965).

De monospecifieke antisera werden gekocht bij Behringwerke. De resultaten zijn uitgedrukt in percentages ten opzichte van het pooled plasma van het Gaubius Instituut.

De normaalwaarden zijn: 100%  $\pm$  10%.

## **Resultaten**

### **Alpha<sub>1</sub>antitrypsine**

De waarden varieerden tussen 45% tot maximaal 565% (n. 36). De gemiddelde waarde was 245%.

### **Alpha<sub>2</sub>macroglobuline**

De waarden varieerden van 13% tot 175% (n. 36). De gemiddelde waarde was 80%.

### **C'1 inaktivator**

De waarden varieerden van 45% tot 375%. De gemiddelde waarde was 150%.

## **Commentaar**

De meeste menselijke bloedeiwitten behouden tot lange tijd na de dood (meer dan 24 uur) hun antigenen eigenschappen (Haferkamp 1964). De premortale waarden komen goed overeen met de binnen 24 uur postmortaal afgenomen bloedmonsters. Dit is ook het geval bij paraproteinaemieën (Haferkamp 1964).

Ook bloedeiwitbepalingen door middel van papierenlectrophorese van zelfs licht hemolytische postmortale bloedmonsters komen goed overeen met de pre-mortaal gevonden waarden (Schleyer 1954; Haferkamp 1964).

Met behulp van immuno-electrophorese kunnen zelfs in autolytische en hemolytische postmortale sera verschillende bloedeiwitten waaronder  $\alpha_2$ macroglobuline worden bepaald, omdat deze vrij lang hun antigene structuur behouden (Leithoff et al. 1963). De hoge postmortale waarden van  $\alpha_1$ antitrypsine zijn waarschijnlijk een afspiegeling van hoge pre-mortale waarden. In allerlei ziekteprocessen (overzicht Heimburger et al. 1970) worden hoge  $\alpha_1$ antitrypsine bloedspiegels gevonden.

De laagste  $\alpha_2$ macroglobuline waarde werd aange troffen in sectie 489/72 met een hoge fibrinolytische activiteit ( $520 \text{ mm}^2$ ) en een laag immunologisch (10%) en enzymatisch plasminogeen. Dit zeer lage  $\alpha_2$ macroglobuline en lage immunologisch bepaalde plasminogeen is geheel tegengesteld aan de bevindingen bij de andere secties met een hoge fibrinolytische activiteit, waarbij de immunochemisch bepaalde plasminogeen- en  $\alpha_2$ macroglobulinewaarden juist veel hoger zijn (in 5 van de 11 secties boven de 100% voor de waarde van het  $\alpha_2$ macroglobuline). De hoogste waarde voor het  $\alpha_2$ macroglobuline wordt gevonden in sectie 117/73 en wel 275%. Hierbij moet opgemerkt worden dat de waarden voor  $\alpha_2$ macroglobuline in het plasma van pasgeborenen aanzienlijk hoger zijn dan bij gezonde volwassenen.

De gemiddelde waarde is 170% en de spreiding 78-291% bepaald met een esterolytische methode en vergeleken met een pooled plasma van gezonde militairen, gemiddelde leeftijd 20 jaar (Ekelund et al. 1970).

De gemiddelde waarde van  $\bar{C}_I$  inaktivator is 150%, dus ook duidelijk hoger dan de normaalwaarde.  $\alpha_2$ macroglobuline is de meest specifieke plasminere-mmer en speelt in vivo en fysiologische omstandigheden waarschijnlijk de belangrijkste rol. Induktie van de fibrinolyse door middel van urokinase geeft geen of praktisch geen daling van het  $\alpha_1$ antitrypsine, terwijl er wel een daling van het  $\alpha_2$ macroglobulinegehalte waargenomen wordt (Arnesen et al. 1972).

Een mogelijke verklaring voor het lage  $\alpha_2$  macroglobulinegehalte kan een gedeeltelijk verbruik en klaring zijn tijdens de premortale en agonale fase.

#### Invloed van de plaats van bloedafname

In 14 secties werden in twee of meer bloedmonsters (afkomstig uit re.hart/vena cava, vena femoralis, arteria femoralis en vena poplitea) het  $\alpha_1$  antitrypsine-,  $\alpha_2$  macroglobuline en het  $C\bar{I}$  inaktivatorgehalte bepaald.

De gevonden waarden in de uit verschillende vaatgebieden afkomstige bloedmonsters kwamen per sectie vrij goed overeen. In twee secties werd verschil gevonden.

|        |              | $\alpha_1$<br>antitrypsine | $\alpha_2$<br>macroglobuline | $C\bar{I}$ inak-<br>tivator |
|--------|--------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 507/72 | re.hart/v.c. | 440%                       | 290%                         | 210%                        |
|        | a. fem.      | 230%                       | 178%                         | 110%                        |
|        | v. fem.      | 295%                       | 238%                         | 130%                        |
| 497/72 | re.hart/v.c. | 130%                       | 38%                          | 60%                         |
|        | v. fem.      | 390%                       | 158%                         | 50%                         |

Overwogen moet worden of hierbij een verdunnings-effect of een bepalingsfout een rol spelen. In ieder geval lijkt in het algemeen de plaats van afname niet van invloed te zijn.



### III FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT IN WEEFSELS

#### FIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT VAN WEEFSELCOUPES IN ONS ONDERZOEKINGSMATERIAAL

##### Inleiding

Fibrinolytische activiteit van weefsels is bekend sinds het begin van deze eeuw, toen men plasmastolsels als medium voor weefselkweken ging gebruiken (Astrup 1966).

Fleischer en Loeb (1915) zagen tijdens hun uitgebreide studie over de fibrinolytische activiteit van weefsels (weefselfibrinolysinen), dat zoutemulsies (NaCl 0,85%) vooral van leverweefsel een sterk remmend effect hadden op de fibrinolytische activiteit. Rosenmann in een serie artikelen over fibrinolyse (1920, 1922, 1936, 1937) kon fibrinolytische activiteit en fibrinolysieremming aantonen in weefselextracten van de meeste organen. De fibrinolytische activiteit was gelokaliseerd in de globulinefractie, de fibrinolysieremming in de albuminefractie.

MacFarlane et al. (1948) vonden in de weefselextracten van organen met een hoge fibrinolytische activiteit in de globulinefractie (long, nier en bijnier) een overwegend lage fibrinolysieremming in de albuminefractie van dezelfde organen. Daarentegen in de organen met een lage fibrinolytische activiteit in de globulinefractie (lever, milt en hart) een sterke fibrinolysieremming in de albuminefractie van dezelfde organen. De gevonden fibrinolytische activiteit was verder afhankelijk van de wijze van overlijden, in de gevallen van plotselinge dood werd de hoogste fibrinolytische activiteit gevonden in de verschillende weefselextracten.

Door Astrup et al. (1947) is aangetoond, dat de fibrinolytische activiteit in weefsels gewoonlijk wordt veroorzaakt door een plasminogeenaktivator (overzicht Astrup 1966). Deze weefsel plasminogeenaktivator is in weefselhomogenaten vast gebonden aan weefselfragmenten en kan geëxtraheerd worden onder andere door een geconcentreerde zoutoplossing

(2 M KCNS), ureum, bij lage pH of incubatie gedurende 6 uur bij kamertemperatuur in een gebufferde fysiologische zoutoplossing (pH 7,3 tot 7,4) (Rickly et al. 1967).

Albrechtsen (1957) heeft met behulp van een kwantitatieve methode (Astrup et al. 1957) de hoeveelheid plasminogeenaktivator bepaald in de verschillende organen, gebaseerd op extractie met kaliumthiocyanaat. Albrechtsen vond hoge activiteit in de uterus, lymfklier, bijnier, schildklier en long, lage activiteit in milt en lever.

Door Todd (1958, 1959) is een methode ontwikkeld om fibrinolytische activiteit in weefselcoupes aan te tonen, zodat de fibrinolytische activiteit gerelateerd kan worden aan histologische structuren. Deze methode werd door hem "fibrinolyse autografie" genoemd. Het is een indirecte histochemische methode en een histologische modificatie van de fibrineplaattechniek (Permin 1947).

Een ongefixeerde vriescoupe wordt bedekt door of gelegd op een plasminogeenrijke fibrinefilm, vervolgens gedurende een bepaalde tijd geïncubeerd bij 37°C, hierna gefixeerd in formaline en gekleurd. Gedurende de incubatietijd ontstaat een meer of minder groot gat in de fibrinefilm, afhankelijk van de hoeveelheid plasminogeenaktivator, aanwezig in de coupe.

Deze methode (ook wel "fibrine slide techniek" genoemd) wordt sindsdien algemeen gebruikt voor het aantonen en lokaliseren van weefselplasminogeenaktivator.

Todd (1958, 1959, 1960, 1964, 1967, 1969, 1972) vond evenals andere onderzoekers (Warren 1964; Kwaan 1965, 1966, 1967, 1969; Bleyl 1969; Pandolfi 1967, 1972) de fibrinolytische activiteit grotendeels gelokaliseerd in het endotheel van de vaten, vooral de kleine venen en venulae.

Omdat de "fibrin slide techniek" een kwalitatieve methode is zijn ook semikwantitatieve modificaties ontwikkeld om een indruk te krijgen over de hoeveelheid enzymatische activiteit en om de verkregen resultaten te kunnen vergelijken.

Door Kwaan et al. (1963, 1967) is ingevoerd de "focal lysis time", de kortste incubatietijd nodig om lysis te kunnen veroorzaken en deze te vergelijken met de lysiszone veroorzaakt door een oplossing met

een bekende concentratie urokinase of weefselplasminogeenaktivator.

Pandolfi et al. (1967, 1972) scoren de fibrinolytische aktiviteit per coupe bij 4 verschillende vaste incubatietijden, de som van de aktiviteit van deze vier coupes is een maat voor de fibrinolytische aktiviteit.

Er is een goede overeenkomst tussen de kwantitatieve plasminogeenaktivatorbepalingen door middel van de extractiemethode (Astrup et al. 1957) en de resultaten met behulp van de Todd-slide techniek (Astrup 1969).

Ook in andere cellen dan endotheelcellen wordt met deze methode fibrinolytische aktiviteit gezien evenals in orgaan- en weefselkweken (overzicht Todd 1972; Pandolfi 1972).

Door Aoki et al. (1971) en Ishizu (1971, 1972) is aangetoond, dat de plasminogeenaktivator gemakkelijk in het vaatlumen uitstort en door middel van een fysiologische zoutoplossing geëxtraheerd kan worden. Todd et al. (1975) zijn er onlangs ook in geslaagd deze plasminogeenaktivator met behulp van immunohistochemie in het endotheel te lokaliseren. Door het merendeel van de auteurs wordt aangenomen, dat de variatie in fibrinolytische aktiviteit, die gevonden wordt in de verschillende bloedvaten, het gevolg is van een geringere concentratie of van afwezigheid van plasminogeenaktivator. Door Warren (1964) en Bleyl (1969) is echter opgemerkt dat de duidelijke variatie van aktiviteit tussen de bloedvaten van verschillende organen waarschijnlijk grotendeels moet worden toegeschreven aan aanwezige remmers van de reaktie. Ook de vaatwandstructuur is van belang, de vena saphena van de mens toont in het algemeen eenzelfde fibrinolytisch patroon, tenzij de structuur van de vaatwand afwijkend is (Barchewitz et al. 1972).

## EIGEN ONDERZOEK

### Materiaal

Van dezelfde organen, waarvan bij sectie weefsel is uitgenomen van een macroscopisch zo normaal mogelijk gebied voor het aantonen van microthrombi (zie blz. 68), werd een aangrenzend weefselstukje genomen

voor het bepalen van de fibrinolytische activiteit van de weefsels.

Het weefsel is ingevroren met behulp van koolzuursneeuw of vloeibare stikstof. Een deel is snel ingevroren met behulp van isopentaan en vloeibare stikstof.

Het materiaal werd bewaard bij  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Additioneel werden van meerdere secties stukjes uitgenomen van venen, arteriën en andere weefsels. Deze weefselstukjes zijn op overeenkomstige wijze ingevroren en bewaard.

## Methodie

De fibrinolytische activiteit van het weefsel werd bepaald met behulp van de Todd "fibrin slide" techniek (Todd 1959).

De cryostaatcoupes bedekt met fibrine, werden 10, 20, 40, 60 en 120 minuten geïncubeerd, vervolgens gefixeerd in formaline en gekleurd met Harris Haematoxyline of volgens Lawson (1936), een elastica-kleuring met een goed contrast, die tevens de mogelijkheid geeft om venen van arteriën te onderscheiden.

Opeenvolgende vriescoupes werden gekleurd met haematoxyline-azophloxine safran, Ladewig, Picro-Mallory en Lawson elasticakleuring met Martius yellow scarlet blue (M.S.B.). De fibrinolytische activiteit werd gescoord volgens een licht gemodificeerde methode van Pandolfi et al. (1972).

|   |             |
|---|-------------|
| Microscopisch kleine ronde lysiszones         | = 1 punt.   |
| Uitbreider meestal vervormde lysiszones       | = 2 punten. |
| Grotere confluërende lysiszones               | = 3 punten. |
| Alle fibrine in contact met weefsel gelyseerd | = 4 punten. |

De som van deze scores van de coupes met de verschillende incubatietijden (10, 20, 40, 60 en 120 minuten) is een maat voor de fibrinolytische activiteit.

De weefselfibrinolytische activiteit kan dus variëren van geen tot maximaal 20 punten.

Om specifieke plasminogeenaktivator activiteit van niet specifieke proteolyse te kunnen onderscheiden, werd runderfibrinogeen met en zonder plasminogeen gebruikt volgens de methode Brakman (1967).

Van 44 secties werd op deze manier de gemiddelde fibrinolytische activiteit per orgaan uitgerekend.

De resultaten verkregen met de "fibrin slide" techniek zijn goed reproduceerbaar. De fibrinolytische activiteit neemt van de ingevroren weefsels na een jaar bewaren iets af. Over het algemeen vindt men bij langere incubatietijden, grotere zich geleidelijk uitbreidende lysiszones. Soms worden bij langere incubatietijd kleinere lysiszones gevonden, de oorzaak is dan over het algemeen een technische fout, zoals indrogen van de coupe tijdens de bewerking. Een enkele maal vindt men reeds na 10 minuten alle fibrine in contact met het weefsel, geheel gelyseerd, zoals de plexus chorioideus van sectie 509/72.

Semikwantitatief komt men dan tot 20 punten omdat ook bij de langere incubatietijden het fibrine geheel gelyseerd is.

## **Resultaten**

De gevonden lokalisatie van de fibrinolytische activiteit is in overeenstemming met de resultaten vermeld in de literatuur (overzicht Pandolfi 1972; Todd 1972).

De activiteit was het grootst in de kleine venen en venulae.

De fibrinolytische activiteit was gerelateerd aan het endotheel. Mesotheliale of epitheliale fibrinolytische activiteit kon, hoewel hier uitgebreid naar gezocht is, in ons materiaal niet overtuigend worden aangetoond. Indien er activiteit werd gevonden werd in de aangrenzende histologisch gekleurde vriescoupe fibrine of verontreiniging gezien.

## **Milt**

De weefselfibrinolytische activiteit is beperkt tot en gelokaliseerd in de grote trabekels, en wel de trabekelvenen.

De gemiddelde fibrinolytische activiteit is : 5.5 punten (n. 37). Spreiding tussen 3 en 9 punten.

## Longen

De longen hebben vaak een vrij sterke weefselfibrinolytische activiteit, zowel in de grote als kleinere vaten. De arteriën en de bijbehorende venen hebben geen duidelijk verschil in activiteit (figuur 19, 20, 21 en 22).

De kleinere musculieuze arterietakjes tonen wel duidelijk minder activiteit dan de bijbehorende venen. Gemiddelde fibrinolytische activiteit: 7.5 punten (n. 44). Spreiding tussen 1 en 13 punten.

## Nieren

De activiteit is gelokaliseerd in de interlobaire en arcuaire vaten. In het kapsel zijn de venae stellatae actief, terwijl in de secties met hoge activiteit ook de vasa recta in het merg en glomeruli fibrinolytische activiteit tonen.

Gemiddelde fibrinolytische activiteit: 9 punten (n. 38). Spreiding tussen 0 en 15 punten.

## Lever

De fibrinolytische activiteit is gelokaliseerd in de grotere en soms ook wel kleinere portale gebieden. De fibrinolytische activiteit breidt zich praktisch nooit uit onder of boven het aangrenzende leverparenchym.

Gemiddelde fibrinolytische activiteit: 4 punten (n. 44). Spreiding tussen 0 en 7 punten.

## Hart

In het myocard is de fibrinolytische activiteit vooral aanwezig in de kleine vaatjes (vooral venu-lae), die omgeven zijn door een bindweefselmantel. De gemiddelde fibrinolytische activiteit: 6 punten (n. 36). Spreiding tussen 0 en 10 punten.

## **Pancreas**

Slechts in enkele secties wordt in de vaten activiteit gezien en wel als deze vaten omgeven zijn door een bindweefselmantel, die deze vaten scheidt van het aangrenzende pancreasparenchym. De fibrinolytische activiteit van de vasa vasorum in de adventitia van de arteria en vena lienalis breidt zich niet uit onder het aangrenzende parenchym.

In de secties uitgevoerd meer dan 24 uur na overlijden wordt gewoonlijk niet specifieke proteolytische activiteit van het parenchym gevonden.

De gemiddelde fibrinolytische activiteit: 0 punten (n. 23). Spreiding tussen 0 en 4 punten.

## **Bijnier**

De activiteit is gerelateerd aan de kapselvaatjes en de mergvaten (vooral de venen).

De fibrinolytische activiteit breidt zich niet of slechts na lange incubatietijd onder de schors uit. De gemiddelde fibrinolytische activiteit: 10 punten (n. 36). Spreiding tussen 0 en 13,5 punten.

## **Schildklier**

De fibrinolytische activiteit is gelokaliseerd in de kleine en grotere vaatjes (vooral venen en venu-lae) van het vaatbindweefsel skelet.

De fibrinolytische activiteit is hoog. Gemiddeld 14 punten (n. 33). Spreiding 0 tot 17 punten.

## **Hersenen**

De fibrinolytische activiteit is gelokaliseerd vooral in de arachnoidea (kleine vaatjes) en de kleine vaatjes van het hersenparenchym.

De lysis breidt zich gemakkelijk onder het aangrenzende hersenparenchym uit.

Gemiddelde activiteit hersenen: 8 punten (n. 26).

Spreiding 1 tot 10 punten.

Gemiddelde activiteit plexus chorioideus: 14 punten (n. 12). Spreiding 0 tot 20 punten.

## **Grote vaten**

De fibrinolytische aktiviteit van de grote vaten is grotendeels gelokaliseerd in de vasa vasorum van de adventitia. Aktiviteit van het endotheel van het vat zelf kan in venen soms en in arterieën sporadisch waargenomen worden.

Gemiddelde fibrinolytische aktiviteit adventitia: 11 punten (n. 44). Spreiding 0 tot 18 punten.

## **Weefselfibrinolytische aktiviteit in de verschillende secties**

### **Inleiding**

Er zijn tussen de verschillende secties, onafhankelijk van de tijdsduur tussen tijdstip van overlijden en het verrichten van de sectie, grote verschillen in de weefselfibrinolytische aktiviteit in de verschillende organen.

Omdat ook de verschillende organen verschillen in fibrinolytische aktiviteit van hoog (b.v. long, schildklier, adventitia van grote vaten) tot laag (b.v. pancreas, lever, milt) werd de weefselfibrinolytische aktiviteit van de verschillende organen per sectie semikwantitatief gescoord ten opzichte van het orgaangemiddelde (zie figuur 30).

In het centrale zenuwstelsel worden ook lokale verschillen gevonden. De gemiddelde aktiviteit van het cerebellum (bijna 10 punten) is bijna 4 punten hoger, dan die van de medulla oblongata (iets meer dan 6 punten). Dit verschil kan niet verklaard worden door een lokaal pathologisch proces (b.v. lokale bloedingen). Mogelijk speelt een verschil in vascularisatie een rol.

### **Fibrinolytische aktiviteit van de weefsel in de 50 secties**

De mate van weefselaktiviteit in de 50 secties is aangegeven in tabel III.

Voorbeelden:



Secties met sterke weefselfibrinolytische activiteit:

a. Sectie 509/72, sectie verricht 18.00 uur na de dood, doodsoorzaak: vasovagale shock met irreversibele asystolie na diagnostische longpunctie.

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| plexus chorioideus     | 20 punten |
| myometrium             | 17 punten |
| adventitia grote vaten | 15 punten |
| schildklier            | 14 punten |
| bijnier                | 13 punten |
| longen                 | 13 punten |
| hersenen gemiddeld     | 10 punten |
| cerebellum             | 12 punten |
| stamganglia            | 11 punten |
| frontaalkwab           | 9 punten  |
| medulla oblongata      | 9 punten  |
| myocard                | 10 punten |
| milt                   | 9 punten  |
| lever                  | 4 punten  |
| pancreas               | 0 punten  |

b. Sectie 446/72, sectie verricht 18<sup>15</sup> uur na de dood, doodsoorzaak: vasovagale shock tijdens bronchoscopie wegens atelectase linker onderkwab, waarna patient in coma bleef en 5 dagen later op de beademingsafdeling overleed.

|                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| adventitia grote vaten | 16 punten                   |
| nieren                 | 15 punten                   |
| schildklier            | 12 punten                   |
| bijnier                | 13.5 punten                 |
| longen                 | 11 punten                   |
| hersenen gemiddeld     | 10 punten                   |
| cerebellum             | 12 punten                   |
| stamganglia            | 7 punten                    |
| frontaalkwab           | 10 punten                   |
| medulla oblongata      | 10 punten                   |
| myocard                | 9 punten                    |
| milt                   | 7 punten                    |
| lever                  | 5 punten                    |
| pancreas               | niet specifieke proteolyse. |

De semikwantitatieve waarden van de fibrinolytische activiteit van de systematisch onderzochte organen van deze voorbeelden a. en b. zijn evenals de gemiddelde waarden van 44 secties in blokdiagrammen uitgezet (figuur 30, 31 en 32).

Secties met lage fibrinolytische activiteit in de weefsels.

c. Sectie 403/72, sectie verricht 16<sup>50'</sup> uur na de dood, doodsoorzaak: hyaliene membranepneumonie.

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| adventitia van de grote vaten | 5 punten     |
| nieren                        | 5 punten     |
| schildklier                   | 8 punten     |
| bijnier                       | 4 punten     |
| longen                        | 1 punt       |
| hersenen gemiddeld            | 1.5 punt     |
| cerebellum                    | 0 punten     |
| stamganglia                   | 0 punten     |
| frontaalkwab                  | 3 punten     |
| medulla oblongata             | 3 punten     |
| myocard                       | 0 punten     |
| milt                          | niet bepaald |
| lever                         | 0 punten     |
| pancreas                      | 0 punten     |

d. Sectie 504/72, sectie verricht 15<sup>20'</sup> uur na de dood, doodsoorzaak: ventrikelbloeding bij een hyaliene membranepneumonie.

|                        |            |
|------------------------|------------|
| plexus chorioideus     | 0 punten   |
| adventitia grote vaten | 3.5 punten |
| nieren                 | 0 punten   |
| schildklier            | 0 punten   |
| bijnier                | 0 punten   |
| longen                 | 1 punt     |
| hersenen gemiddeld     | 0 punten   |
| cerebellum             | 0 punten   |
| stamganglia            | 0 punten   |
| frontaalkwab           | 0 punten   |
| medulla oblongata      | 0 punten   |
| myocard                | 3 punten   |
| milt                   | 3 punten   |
| lever                  | 0 punten   |
| pancreas               | 0 punten   |

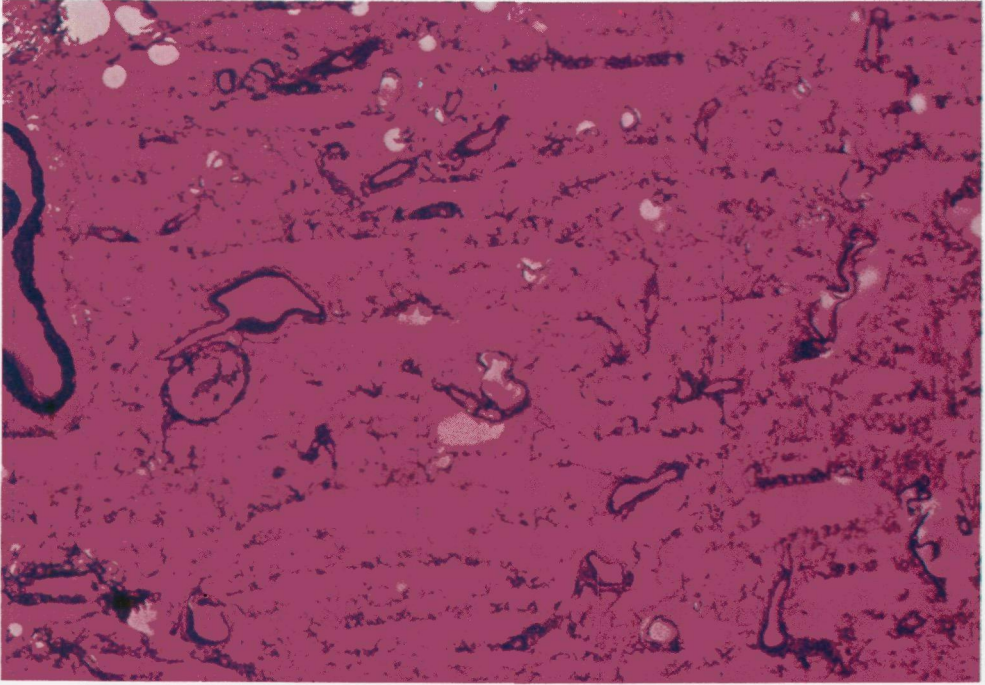


Fig. 19. Lawson. "Fibrin slide" long. Incubatie 10 minuten (S. 503/72)

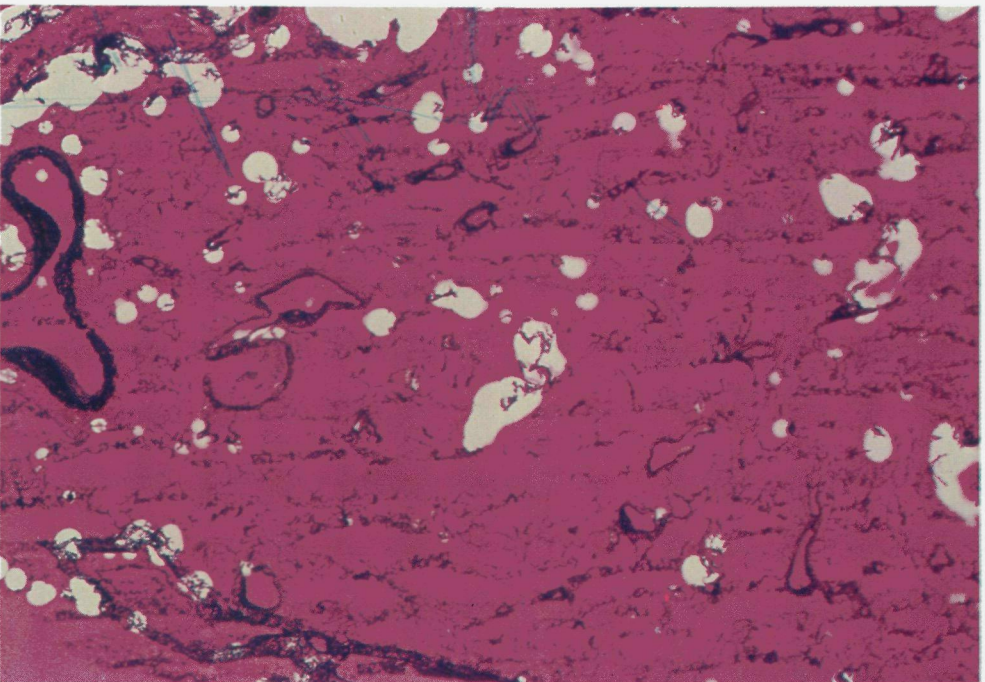


Fig. 20. Lawson. "Fibrin slide" long. Incubatie 20 minuten (S. 503/72)

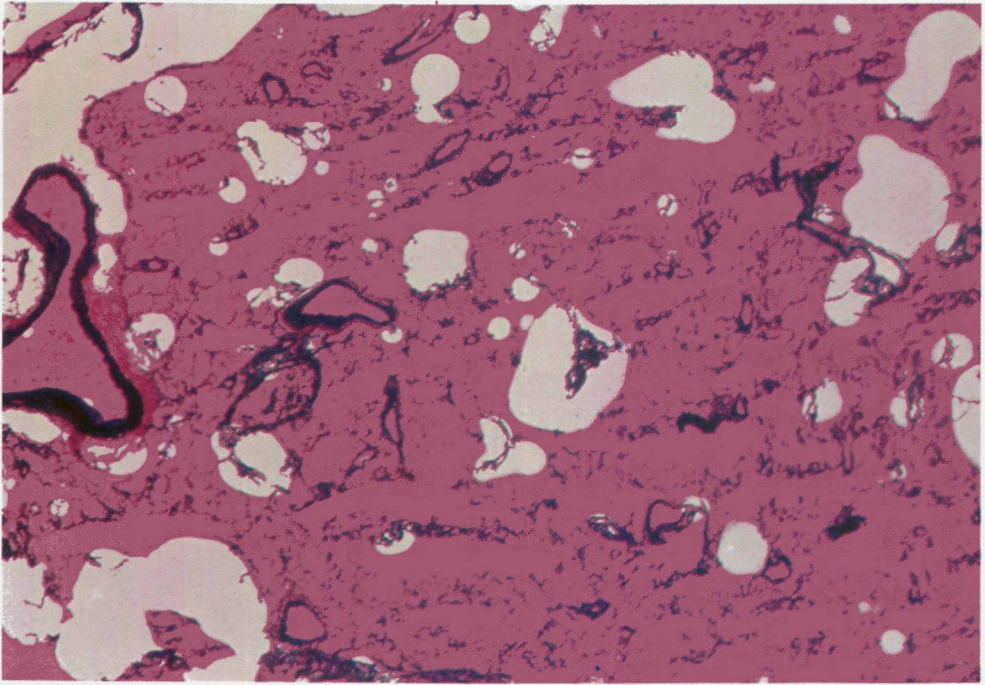


Fig. 21. Lawson. "Fibrin slide" long. Incubatie 40 minuten (S. 503/72)

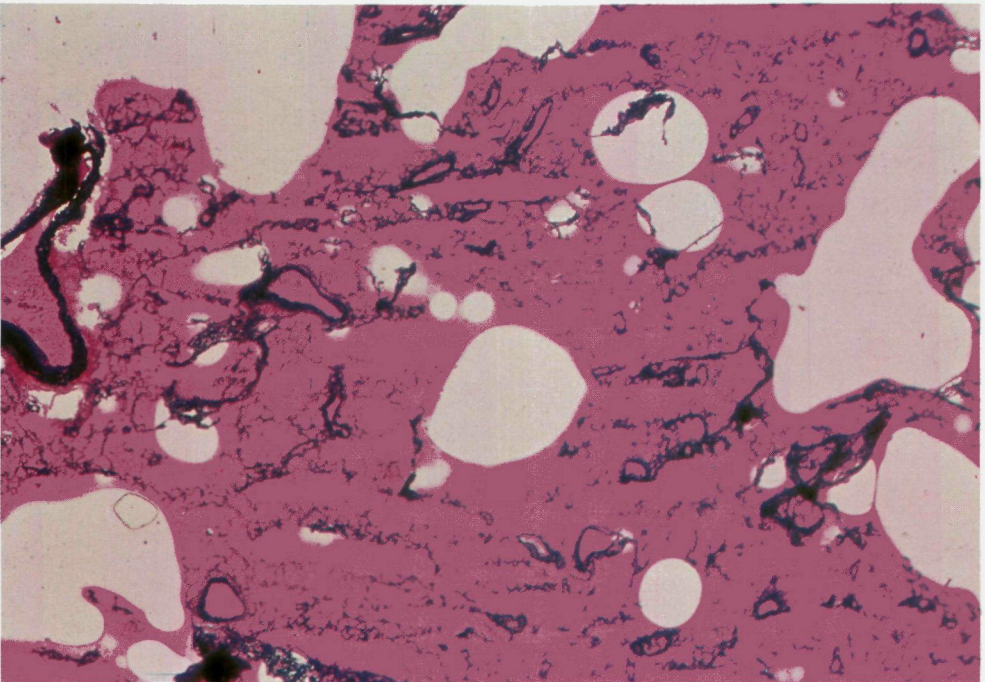


Fig. 22. Lawson. "Fibrin slide" long. Incubatie 60 minuten (S. 503/72)

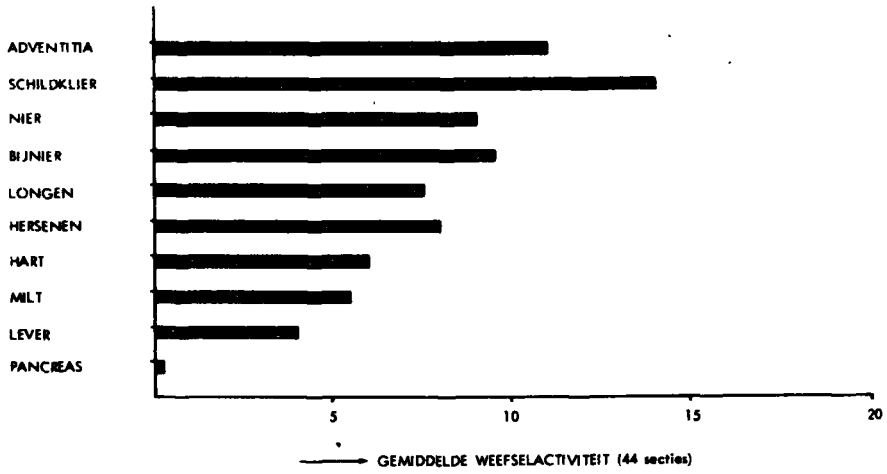


Fig. 30.

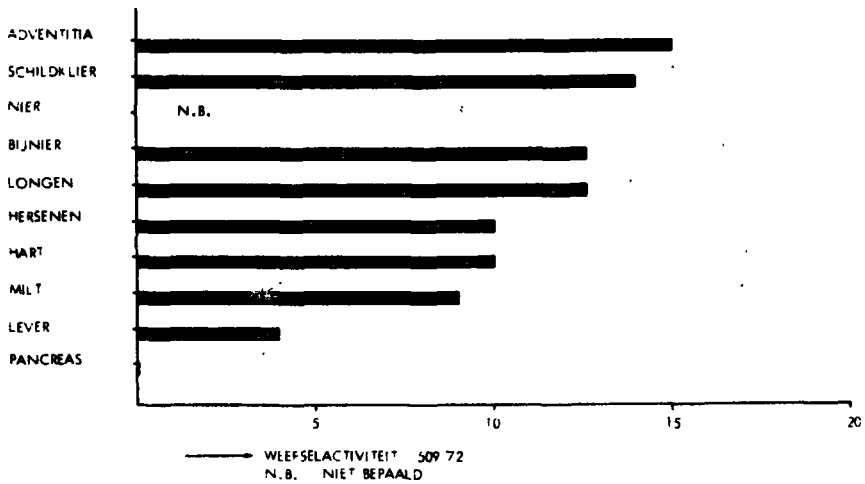


Fig. 31.

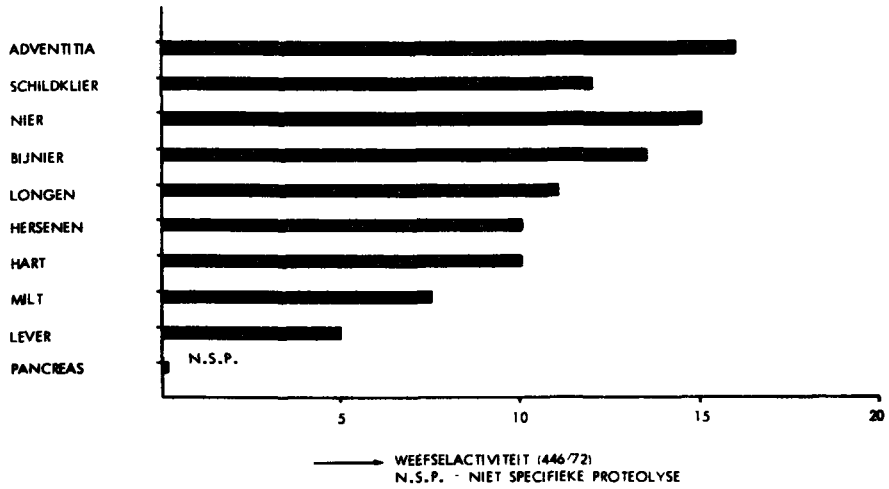


Fig. 32.

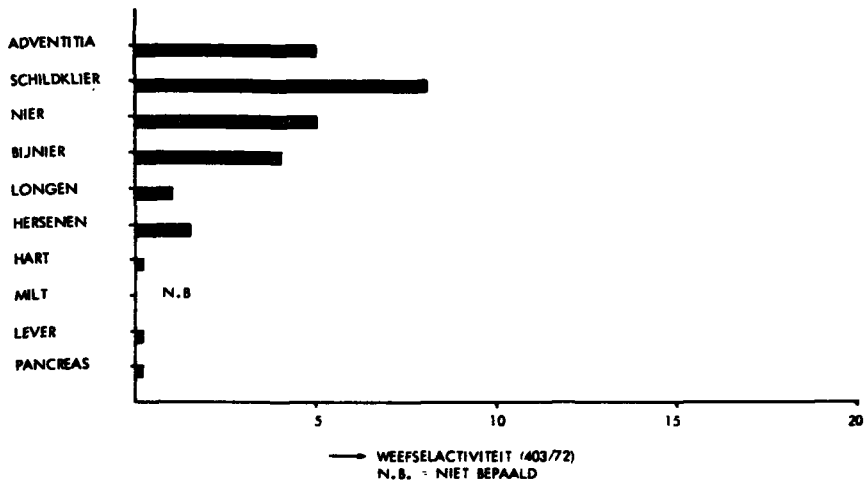


Fig. 33.

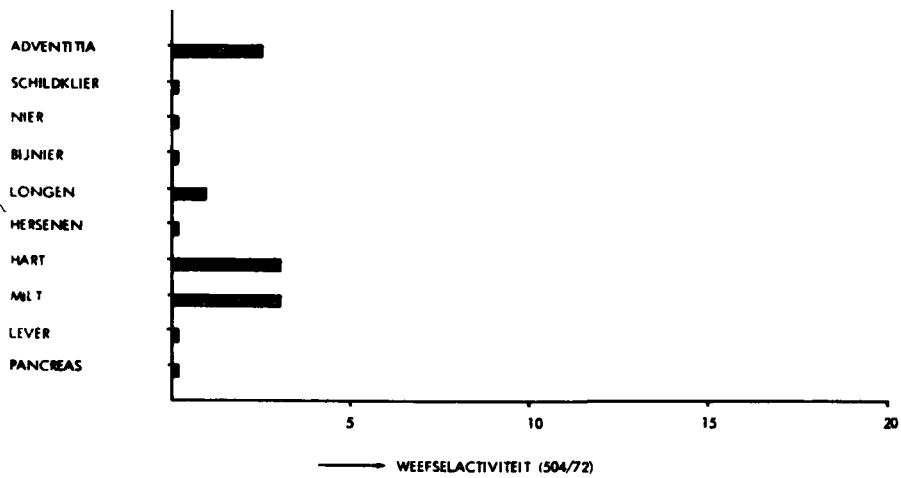


Fig. 34.

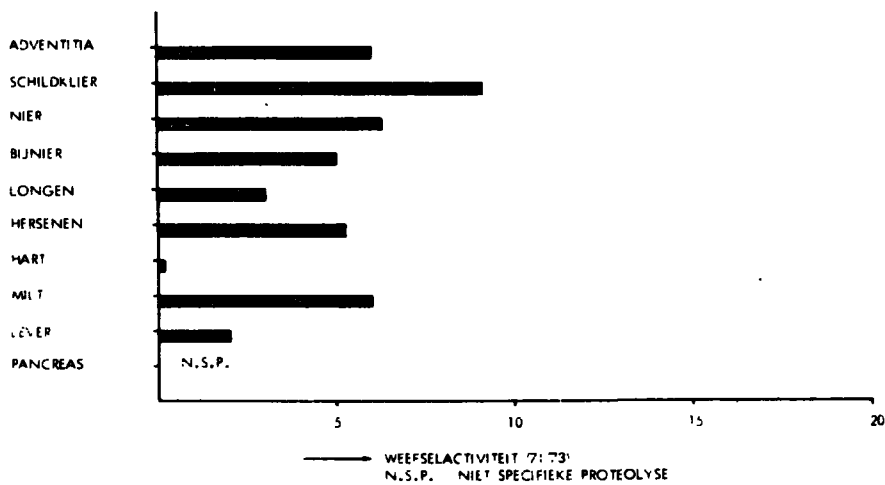


Fig. 35.

e. Sectie 71/73, sectie verricht 7 uur na de dood, doodsoorzaak: toxisch infectueuze shock ten gevolge van urosepsis (pseudomonas).

|                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|
| adventitia van de grote vaten | 6 punten                    |
| nieren                        | 6 punten                    |
| schildklier                   | 9 punten                    |
| bijnier                       | 5 punten                    |
| longen                        | 3 punten                    |
| hersenen gemiddeld            | 5 punten                    |
| cerebellum                    | 6 punten                    |
| stamganglia                   | 6 punten                    |
| frontaalkwab                  | 6 punten                    |
| medulla oblongata             | 3 punten                    |
| myocard                       | 0 punten                    |
| milt                          | 6 punten                    |
| lever                         | 2 punten                    |
| pancreas                      | niet specifieke proteolyse. |

De weefselfibrinolytische activiteit van de voorbeelden c., d. en e. zijn ook naast de gemiddelde fibrinolytische activiteit in blokdiagrammen uitgezet (figuur 30, 33, 34 en 35).

### Opmerkingen

Lokale fibrinolytische activiteit in één orgaan kan wisselen. Een dysplastische nodulus in een schildklier is over het algemeen niet fibrinolytisch actief, terwijl het omgevende schildklierweefsel wel actief is.

Ontstekingshaarden geven een duidelijk lagere fibrinolytische activiteit in de weefsels, een longinfarkt en atelectase geven meestal geheel geen fibrinolytische activiteit.

Bij meer diffuse longprocessen zoals hyaliene membranepneumonie en shocklongen is er gewoonlijk geen of praktisch geen fibrinolytische activiteit in deze longgedeelten. In deze secties is dan meestal ook de fibrinolytische activiteit in de andere organen verlaagd.

In het lumen van de grote vaten wordt soms fibrinolytische activiteit gezien op een ongewone plaats, niet in relatie met het endotheel. Vaak worden hier dan losgelaten endotheelcellen aangetroffen. Ook



kan fibrinolytische aktiviteit gevonden worden rond een fibrinethrombus of postmortaal stolsel. In één van de secties werd een sterke bandvormige fibrinolytische aktiviteit van het mesotheel van de pleura gezien. De aangrenzende histologisch gekleurde vriescoupes gaven echter aan, dat de pleura bedekt was door een laagje fibrine.

Ook in de coupes van venae cavae met endotheliale aktiviteit kon vaak in de histologisch gekleurde aangrenzende vriescoupes een laagje fibrine of fibrinoid materiaal gezien worden, gelegen op dit endotheel. Vooral in de secties verricht binnen 8 uur na overlijden was er een storende invloed van intraluminaal gelokaliseerde fibrinolytische aktiviteit gerelateerd aan postmortaal gevormd fibrine. Behalve onder lever-, milt-, pancreas- en bijnierschorsparenchym breidt de fibrinolytische aktiviteit zich ook meestal niet of slechts na lange incubatietijden uit onder glad spierweefsel.

Door Noordhoek Hegt et al. (1973, 1974, 1975) is door een gemodificeerde fibrine "slide" techniek, door hen "fibrin slide sandwich" techniek genoemd, aangetoond, dat dit verschijnsel berust op een remmende invloed op de fibrinolyse, die eigen is aan deze weefsels. Deze door hen aangetoonde fibrinolyseremming verklaart goed de grote variatie, die gevonden wordt in de verschillende organen en het vaatstelsel.

De fibrinolytische aktiviteit in de adventitia van de grote vaten lijkt het minst beïnvloed te worden door lokale pathologische processen, zodat deze aktiviteit de beste indruk geeft van de fibrinolytische aktiviteit van het gehele organisme, vooral omdat in de adventitia geen fibrinolyse (plasmine) remming kan worden aangetoond, indien in de adventitia geen grote bundels glad spierweefsel liggen (Noordhoek Hegt 1974).

Ook de longen geven een goede indruk van de fibrinolytische aktiviteit van het gehele organisme, indien ze niet door een ziekteproces zijn aangetast. Bij de volgende secties hebben zowel de longen als de adventitia van de grote vaten een duidelijk lage (-) of geen of praktisch geen (0) weefselfibrinolytische aktiviteit (tabel 12).

Tabel 12 SECTIES MET LAGE WEEFSELFIBRINOLYTIÏSCHE  
AKTIVITEIT

| sectie-<br>nummer | fibrinolyt.<br>akt. mm <sup>2</sup> | hyaliene<br>globuli | fibrine<br>thrombine | doods-<br>oorzaak  |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------|--|
| 393/72            | g.l.                                | +++                 | +                    | dampperforatie met<br>faecale peritonitis.   |
| 398/72            | g.l.                                | +++                 | +++                  | gram negatieve sep-<br>sis (E. coli).  |
| 403/72            | g.l.                                | +++                 | +++                  | hyaliene membranen-<br>pneumonie.  |
| 426/72            | g.l.                                | +++                 | -                    | geprotaheerde irre-<br>versibele shock na<br>gram negatieve sep-<br>sis (E.coli) t.g.v.<br>toxische colitis<br>ulcerosa. |
| 451/72            | 306                                 | +++                 | +                    | postoperatieve ir-<br>reversibele akute<br>longinsufficiëntie.   |
| 460/72            | g.l.                                | +++                 | -                    | gram negatieve sep-<br>sis (E. coli).  |
| 466/72            | g.l.                                | +                   | +++                  | Waterhouse Fride-<br>richsen syndroom<br>(H. influenzae).  |
| 504/72            | g.l.                                | -                   | +                    | subependymale bloe-<br>ding bij hyaliene<br>membranenpneumonie.  |
| 525/72            | g.l.                                | -                   | +++                  | sepsis met akute<br>longinsufficiëntie<br>en terminaal can-<br>didasepsis.   |
| 71/73             | g.l.                                | -                   | -                    | gram negatieve sep-<br>sis (pseudomonas).  |

- = geen thrombi per coupe  
 + = 1-5 thrombi per coupe  
 ++ = 5-10 thrombi per coupe  
 +++ = 10-20 thrombi per coupe  
 ++++ = > 20 thrombi per coupe

Negen secties met een hoge fibrinolytische aktivi-  
teit in de adventitia van de grote vaten en longen  
(+) zijn verzameld in tabel 13.

**Tabel 13    SECTIES MET HOGE WEEFSELFIBRINOLYTISCHE  
                  AKTIVITEIT**

| sectie-<br>nummer | fibr.akt.<br>eugl.fr.<br>mm <sup>2</sup> | hyaliene<br>globuli | fibrine<br>thrombine | doods-<br>oorzaak   |
|-------------------|--|---------------------|----------------------|---|
| 411/72            | 1050                                     | ++                  | -                    | plotseling t.g.v. ven-<br>trikelfibrilleren.                                  |
| 446/72            | 213                                      | +++                 | +                    | irreversibele vaso-<br>vagale shock, na 5<br>dagen coma overleden.            |
| 456/72            | 85                                       | +++                 | +                    | ischemische enteritis<br>met centrolobulaire<br>levercelneurose<br>(shock).   |
| 489/72            | 520                                      | -                   | -                    | ventrikelbloeding<br>(cerebraal).   |
| 509/72            | 1218                                     | -                   | -                    | plotseling t.g.v.<br>irreversibele vaso-<br>vagale shock.                     |
| 21/73             | 102                                      | +++                 | +++                  | hersenvloeding bij<br>eclampsie.  |
| 55/73             | 352                                      | -                   | -                    | hartinsufficiëntie<br>t.g.v. therapieresis-<br>tente decompensatio<br>cordis. |
| 65/73             | 142                                      | -                   | -                    | irreversibele toe-<br>nemende longinsuffi-<br>ciëntie bij longcar-<br>cinoom. |
| 98/73             | g.l.                                     | -                   | -                    | hersenvloeding t.g.v.<br>thrombocytopenie bij<br>ziekte van Pfeiffer.         |

- = geen thrombi  
+ = 1-5 thrombi per coupe  
++ = 5-10 thrombi per coupe  
+++ = 10-20 thrombi per coupe  
++++ = > 20 thrombi per coupe

## Bespreking

De weefselfibrinolytische activiteit in ons sectiemateriaal is vooral gerelateerd aan het endotheel van de kleine vaatjes (vooral venen en venulae). Dit is in overeenstemming met de literatuurgegevens (overzicht Pandolfi 1972).

De verschillen in fibrinolytische activiteit in het arteriële en veneuze vaatstelsel, evenals het niet of pas na lange incubatietijd uitbreiden van de fibrinolytische activiteit onder bepaalde parenchymateuze organen (lever, pancreas, bijnierschors e.a. en milt) kan theoretisch berusten op geringere hoeveelheid plasminogeenaktivator in het vaatendotheel in deze organen of op de aanwezigheid van fibrinolyseremmers.

De door Noordhoek Hegt et al. (1973, 1974, 1975) met behulp van hun "fibrin slide sandwich" techniek aangetoonde fibrinolyseremming in onder andere leverweefsel, pancreasweefsel en gladspierweefsel, maakt het zeer waarschijnlijk, dat de met behulp van de fibrine "slide" techniek gevonden fibrinolytische activiteit het netto resultaat is van de fibrinolyseremming en de fibrinolytische capaciteit (plasminogeenaktivator) aanwezig in de te onderzoeken weefselcoupe.

De autolyse lijkt geen grote invloed te hebben op de fibrinolytische activiteit van de weefsels. De fibrinolytische activiteit van de vena saphena magna en andere vaten in ons sectiemateriaal tonen eenzelfde variatie in fibrinolytische activiteit, als de vaten verkregen tijdens operaties (Noordhoek Hegt 1974).

In de 10 secties met een erg lage weefselfibrinolytische activiteit zijn 7 gevallen met gram negatieve infecties (1 faecale peritonitis en 6 met sepsis). De overige secties zijn twee hyaliene membranepneumonieën en postoperatieve longinsufficiëntie na laparotomie wegens een inoperabel maagcarcinoom.

In deze secties met een lage fibrinolytische activiteit in de weefsels is de fibrinolytische activiteit in de euglobuline fraktie van het bloed genomen uit re.hart/vena cava in 9 van de 10 secties afwezig. Ook worden in het merendeel van deze secties veel hyaliene globuli en fibrinerijke microthrombi aangetroffen.

In sectie 71/73 werd ondanks een lage fibrinolytische activiteit van het weefsel en het ontbreken van fibrinolytische activiteit in de euglobuline fraktie van het bloed uit re.hart/vena cava in de systematisch onderzochte organen geen enkele hyaliene globulus en/of fibrinerijke microthrombus gevonden.

In de secties met een hoge fibrinolytische activiteit in de weefsels is de euglobuline fraktie van het bloed uit het re.hart/vena cava in 8 van de 9 secties fibrinolytisch actief, in 3 van de 9 secties zelfs sterk actief.

Hoge fibrinolytische activiteit in het bloed (zie tabel 11) gaat samen met hoge of gemiddelde fibrinolytische activiteit in de weefsels (zie tabel III). Deze overeenkomst van fibrinolytische activiteit in het bloed en in de weefsels werd ook gevonden door MacFarlane et al. (1948) en Bierstedt (1954).

In secties met een hoge activiteit in de weefsels worden in de systematisch onderzochte organen geen of weinig (1 tot 5) fibrinerijke microthrombi aangetroffen. Sectie 21/73 is hierop een uitzondering. In de eclampsielever van deze patiënte werden talrijke fibrinerijke microthrombi gevonden, vooral gelokaliseerd in en grenzend aan de haemorrhagische necrotische periportale gebieden. Deze thrombi, die vaak beschouwd worden als bewijs, dat ze het gevolg zijn van gedissemineerde intravasale stolling die bij eclampsie kan optreden, lijken ons echter secundair aan de haemorrhagische-necrotische periportale lesies. Met name worden in de andere uitvoerig microscopisch onderzochte organen, alleen in de longen nog enkele fibrinerijke microthrombi gevonden. Deze opvatting wordt gedeeld door Sheehan et al. (1973) in hun uitvoerige monografie over eclampsie. In het lumen van de bloedvaten wordt naast de rond losliggend endotheel gelokaliseerde fibrinolytische activiteit ook de fibrinolytische activiteit gerelateerd aan postmortaal fibrine als storend onderzonden. Ook wordt vaak fibrinolytische activiteit gezien aan het oppervlak van thrombi (Todd et al. 1967). Deze fibrinolytische activiteit breidt zich dan niet uit onder de thrombus (fig. 23, 24, 25, 26 en 27) door de aanwezigheid van fibrinolyseremmers, zoals met behulp van de fibrine "slide sandwich" techniek kan worden aangetoond (Noordhoek Hegt 1974).

## Samenvatting

De fibrinolytische activiteit in weefsels, die bepaald wordt met behulp van de Todd slide techniek is het netto resultaat van in de coupe aanwezige fibrinolytische capaciteit (plasminogeenaktivator) en in de weefselcoupe aanwezige fibrinolyseremmers. De gevonden fibrinolytische activiteit is verder afhankelijk van lokale pathologische processen. Uitgebreide gram negatieve infecties geven een gegeneraliseerde verlaging van de fibrinolytische weefselactiviteit, die het gemakkelijkst herkend wordt aan de fibrinolytische activiteit in de adventitia van grote vaten. Ook hyaliene membranepneumonie en shocklongen zijn geassocieerd met een gegeneraliseerde verlaging van de weefselfibrinolytische activiteit.

Deze gegeneraliseerde verlaging van de fibrinolytische weefselactiviteit kan berusten zowel op uitputting van het fibrinolytisch systeem (verbruik van de plasminogeenaktivator) of op de invloed van normaal niet aanwezige fibrinolyseremmers.

In de secties met een hoge weefselfibrinolytische activiteit worden over het algemeen geen of weinig fibrinerijke microthrombi in de systematisch onderzochte organen gevonden, in de secties met een lage fibrinolytische weefselactiviteit worden frequent fibrinerijke microthrombi gevonden.

## FIBRINOLYSEREMMING IN WEEFSELCOUPES MET EEN LAGE WEEFSELFIBRINOLYTISCHE AKTIVITEIT

### Inleiding

In 10 van de 50 onderzochte secties werd een generaliseerde lage fibrinolytische activiteit in de weefsels gevonden.

Zoals reeds is opgemerkt zou de verminderde fibrinolytische activiteit in de longen en de adventitia van de grote vaten berusten op verminderde activiteit (door uitputting, verbruik van de plasminogeen-aktivator) of op de aanwezigheid van normaal niet aanwezige fibrinolyseremmers.

Om hierin een inzicht te verkrijgen werden de volgende secties (403/72; 466/72; 525/72; 393/72; 451/72) onderzocht met behulp van de fibrine slide sandwich techniek.

### Methode

Voor het aantonen van de fibrinolyseremming in weefsels werd gebruikt de fibrine slide sandwich techniek (Noordhoek Hegt et al. 1973, 1974, 1975). De fibrine slide sandwich techniek is een modificatie van de Todd slide techniek. Een vriescoupe van het te onderzoeken weefsel wordt bedekt door een vrij dikke fibrinelaag (120  $\mu$ ). Deze door een fibrinelaag bedekte vriescoupe wordt ten minste twee uur in een vochtige koelkast gezet om diffusie van de remmende componenten te verkrijgen. Vervolgens wordt boven op de fibrinelaag een fibrinolytisch aktieve coupe (van fibrinolytisch aktief longweefsel of een coupe van een tevoren ingevroren urokinase of plasmine-oplossing) gelegd en vervolgens geïncubeerd bij 37°C. Na verschillende incubatietijden (tussen de 40 en 180 minuten) wordt de coupe 15 minuten in formaline gefixeerd, gewassen en gekleurd met haematoxyline. Gedurende de incubatie wordt het fibrine van de fibrinelaag opgelost, behalve boven die weefselstructuren die fibrinolyseremmende componenten bevatten.

## Resultaten

In de vriescoupes van de genoemde secties met lage fibrinolytische activiteit werden met behulp van de fibrine "slide sandwich" techniek in het longweefsel en de adventitia van de grote vaten plasminerekking en sterke urokinaseremming gevonden (figuur 28).

In het longweefsel en de adventitia van de grote vaten van secties met hoge fibrinolytische activiteit wordt géén plasminerekking aangetroffen.

## Commentaar

De vermindering van de fibrinolytische activiteit in de longen en de adventitia van de grote vaten kan dus geheel of ten dele verklaard worden door de aanwezigheid van normaal niet aanwezige fibrinolyseremmers.

Fibrinolyseremming wordt vooral gezien bij akute longinsufficiëntie (shocklongen) na trauma, bij sepsis, pancreatitis, e.d. (Lindquist et al. 1972).

De fibrinolyseremming begint 24 uur na het trauma en bereikt zijn maximum 2 tot 4 dagen later (Rammer et al. 1970; Saldeen 1972).

In de secties met een lage weefselfibrinolytische activiteit in de longen en de adventitia is de doodsoorzaak sepsis en/of akute longinsufficiëntie (eigen onderzoek).

Door Rammer et al. (1970) is in humaan sectiemateriaal en door Saldeen (1969) experimenteel gevonden, dat de verminderde weefselactiviteit en verhoogde urokinaseremmingscapaciteit samengaat met een verlaagde bloedfibrinolytische activiteit en een sterkere urokinaseremming.

Het meest waarschijnlijk is, dat deze normaal hier niet in weefsel aanwezige fibrinolyseremmers, aangetoond door de fibrine "slide sandwich" techniek, afkomstig zijn uit het bloed, dat mogelijk een verhoogde concentratie van fibrinolyseremmers heeft (Lindquist et al. 1972; Saldeen 1972).

In de longen van de 10 secties met een gegeneraliseerde lage fibrinolytische activiteit wordt in praktisch alle secties longoedeem en/of hyaliene membranen aangetroffen. In vele gevallen, vooral



van de shocklongen, is het oedeem grotendeels interstitieel.

Voor de adventitia van de grote vaten is dit veel minder duidelijk, omdat dit gedeeltelijk losmazig bindweefsel betreft en oedeem in de formaline gefixeerde paraplast ingebedde coupes en de vriescoupes niet met zekerheid kan worden aangetoond. De ziektegeschiedenissen doen echter vermoeden dat er ook hier zeer goed perivasculair oedeem kan zijn geweest door de shock en de acidose bij de hyaliene membranepneumonie.

Bovendien induceren gram'negatieve infecties hypercoagulabiliteit (Thomas et al. 1964; Lipinski et al. 1969; Preston et al. 1973) met uiteindelijk vorming van microthrombi. Hoe dit precies gebeurt is niet precies bekend. In de beginfase lijken ook vasoactieve stoffen (histamine, serotonine, adrenaline en noradrenaline) een rol te spelen.

Ook directe beschadiging van endotheel door endotoxine mogelijk ten dele via deze vasoactieve stoffen spelen een rol (McGrath et al. 1969; Stewart et al. 1971). De beschadiging van het endotheel gaat vooraf aan de vorming van thrombi (Gaynor 1971).

In de secties met lage fibrinolytische weefselactiviteit worden veel meer fibrinerijke microthrombi gevonden, dan in de secties met een hoge bloedactiviteit. Ook Rammer et al. (1970), Lindquist et al. (1972) en Saldeen (1972) vinden in de secties met fibrinolyseremming en akute longinsufficiëntie veel vaker fibrinerijke microthrombi.

Experimenteel zijn er sterke aanwijzingen dat deze fibrinerijke thrombi normaal door lokale fibrinolyse (Saldeen 1969; Bergstein et al. 1974) verdwijnen.

## **Samenvatting**

De in 10 secties waargenomen lage gegeneraliseerde weefselfibrinolytische activiteit berust geheel of grotendeels op normaal niet aanwezige fibrinolyseremming die waarschijnlijk uit het bloed afkomstig is.

Vaatbeschadiging in de loop van het ziekteproces speelt waarschijnlijk een belangrijke rol. Vooral gram negatieve infecties en akute longinsufficiënties zijn belangrijk voor het ontstaan.

Deze fibrinolyseremming is mogelijk van belang voor het persisteren en niet lyseren van fibrinerijke

microthrombi, die zo frequent gevonden worden bij gram negatieve infectueuze shock en shocklongen (Sandritter et al. 1974).

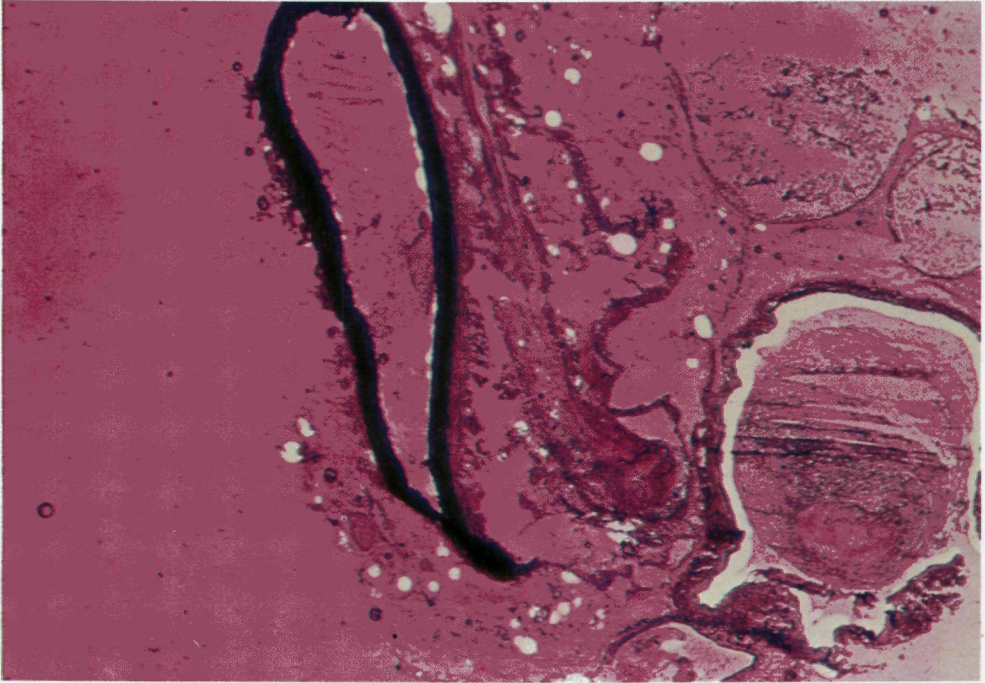


Fig. 23. Lawson. "Fibrin slide" art. en v. mammaria int.  
Incubatie 10 minuten (S. 447/72)

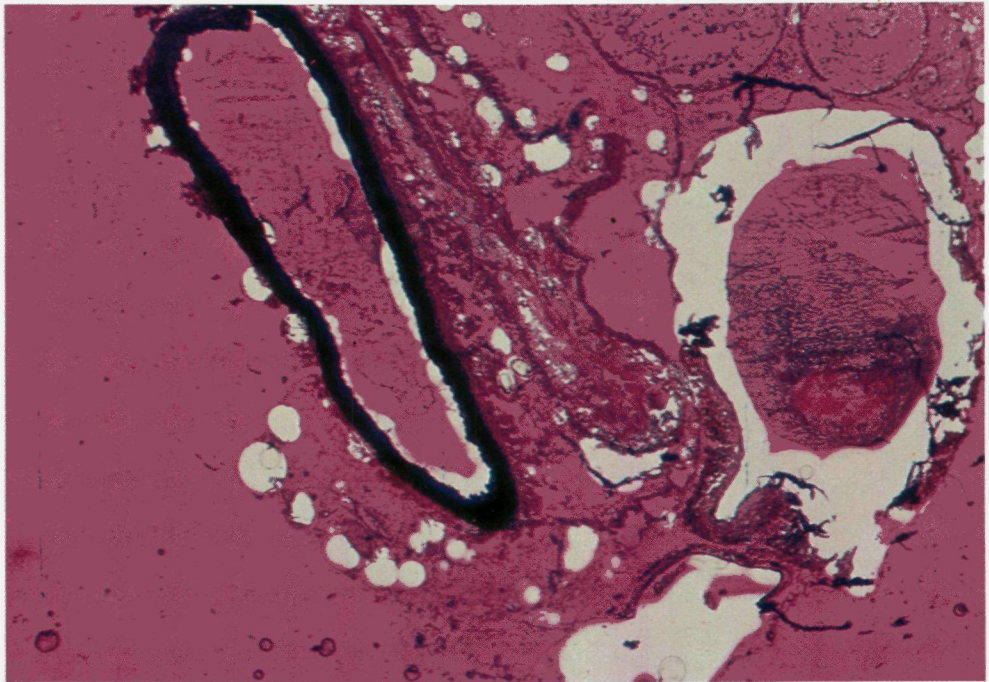


Fig. 24. Lawson. "Fibrin slide" art. en v. mammaria int.  
Incubatie 20 minuten (S. 447/72)



Fig. 25. Lawson. "Fibrin slide" art. en v. mammaria int.  
Incubatie 40 minuten (S. 447/72)



Fig. 26. Lawson. "Fibrin slide" art. en v. mammaria int.  
Incubatie 60 minuten (S. 447/72)

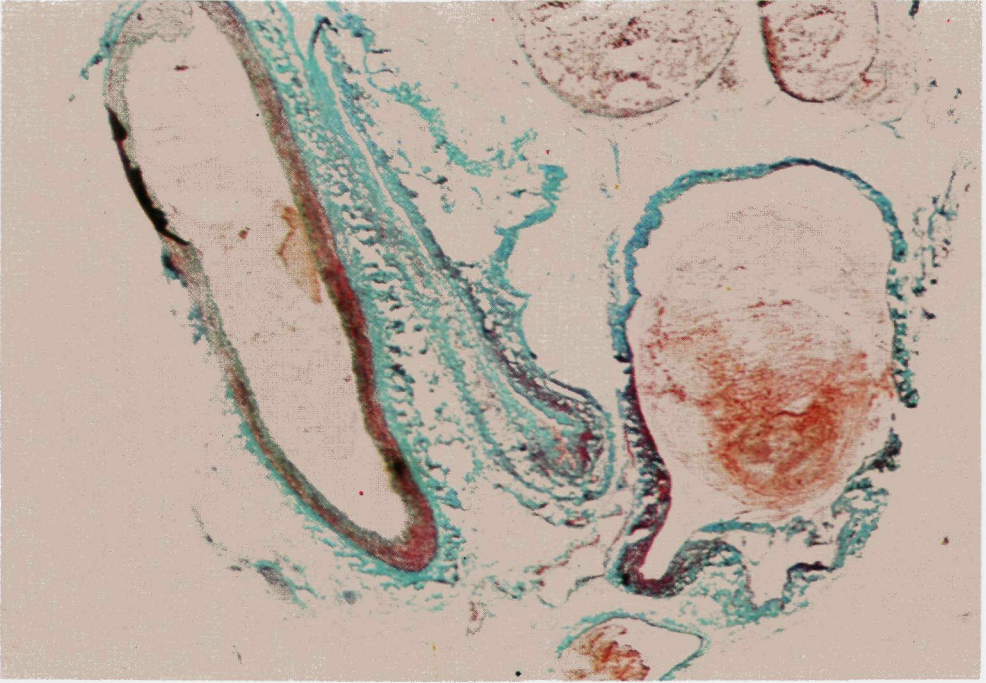


Fig. 27. Vriescoupe. Picro-Mallory. Art. en v. mammaire int. Fibrine in lumen  
- arterie en vene (S. 447/72)

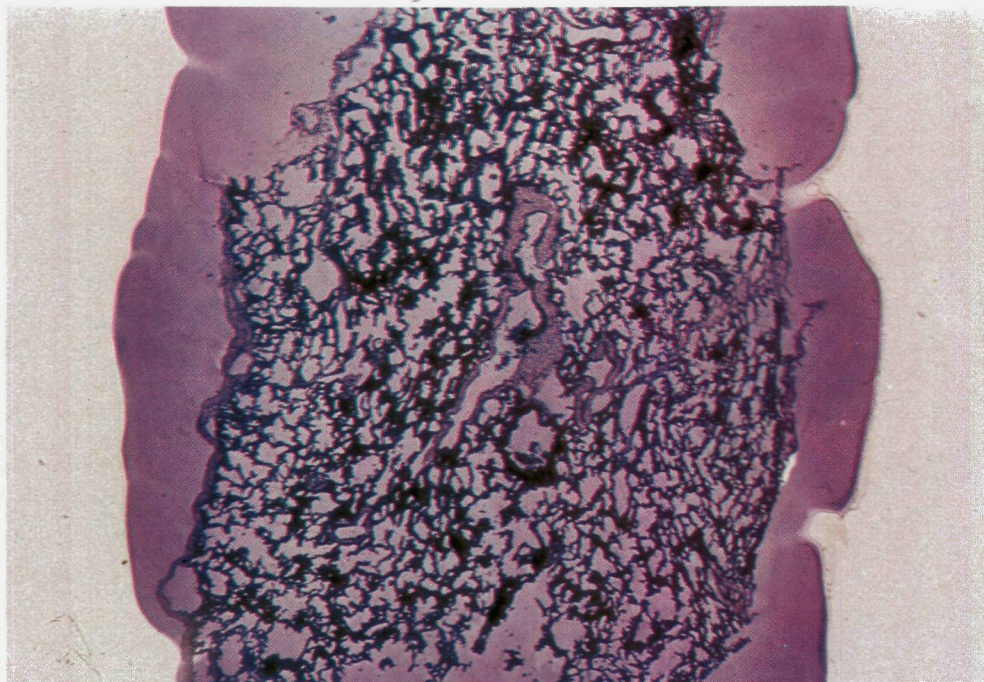


Fig. 28. Harris H. "Fibrin slide sandwich" longen. Fibrinolyserekking boven longweefsel

#### IV PATHOLOGISCHE ANATOMIE

In de vorige hoofdstukken hebben we aangetoond, dat de fibrinolytische aktiviteit in het bloed en de weefsels verschilt van sectie tot sectie en dat samenhangend hiermee ook het aantal microthrombi varieert.

De postmortale fibrinolyse bij plotselinge dood, is de sterkst gegeneraliseerde aktivering van de fibrinolyse, die we kennen (zie blz. 97).

In vivo vinden we in minder sterker mate gegeneraliseerde aktivering van de fibrinolyse in allerlei omstandigheden, geassocieerd met stress, zoals operaties, verwondingen, shock, hartinfarkt e.d. Zowel de postmortale fibrinolyse bij plotselinge dood, als de stimuli, die leiden tot gegeneraliseerde aktivering van de fibrinolyse gaan gepaard met verhoging van catecholamines in het bloed (Berg 1950; Ishizu et al. 1971; Cash 1975). Deze aktivering van de fibrinolyse zou kunnen verklaren, dat microthrombi in de beginfase van de shock praktisch niet gevonden worden (Eeles et al. 1967), toch worden microthrombi door verschillende auteurs als karakteristiek voor shock beschouwd (McGovern 1972), en deze zouden belangrijk zijn als oorzaak voor het irreversibel worden.

Microthrombi worden vooral gevonden tussen 12-48 uur na het begin van de shock (Eeles et al. 1967; Remmele et al. 1968, 1974). Het frequent vinden van microthrombi gaat samen met het vinden van verminderde fibrinolytische aktiviteit, die zou berusten op fibrinolyseremming (Innes et al. 1964; Rammer et al. 1970; Lindquist et al. 1972; Saldeen 1972).

Om een indruk te krijgen van postmortale aantoonbare microthrombose en de fibrinolytische aktiviteit in verband met eventueel voorafgaande shock is het sectiemateriaal uitvoerig onderzocht op morfologische kenmerken van shock.

## PATHOLOGISCHE ANATOMIE VAN DE SHOCK

### Algemeen

Shock is een syndroom dat over het algemeen klinisch gemakkelijk herkend en regelmatig gezien wordt.

Het is echter moeilijk shock te definiëren door de grote verscheidenheid van oorzaken en uitingsvormen (Wright 1974). Het beste kan men shock definiëren als een levensbedreigende ziekte-toestand, die berust op een algemeen of lokaal tekort aan circulerend bloed. Door de aanhoudende verminderde capillaire doorbloeding worden de weefsels in relatief korte tijd eerst functioneel en later ook morfologisch beschadigd (Messmer et al. 1971).

Onder deze definitie vallen ook shocksyndromen met een normaal of vergroot hartminutenvolume, zoals onder andere in de eerste fase van septische shock (Siegel et al. 1967; Cohn et al. 1967; Johnson et al. 1969; Wright 1974).

Als reactie op de verminderde bloedstroom en anoxie van de weefsels worden direkt bij iedere vorm van shock compensatiemechanismen in gang gezet om de schade zo veel mogelijk te beperken. Gegeneraliseerde stimulering van het sympathicussysteem via baroreceptoren zorgen voor een herverdeling van het beschikbare bloed naar vitale centra door middel van selektieve vasoconstrictie. Deze selektieve perifere vasoconstrictie wordt ondersteund door centrale vasomotoren centra, catecholamines uit het bijniermerg, aldosteron, A.D.H. en het renine-angiotensine systeem (Robbins 1974).

Bij iedere vorm van shock treden in meer of mindere mate veranderingen in het stollingssysteem op. De plaatjes tonen verhoogde neiging tot aggregatie (Sandritter et al. 1967; Breddin 1971; Remmele et al. 1973), er is hypercoagulabiliteit, de stollingstijd neemt af, en er is afhankelijk van de shockvorm meer of minder afname van circulerende stollingsfactoren zoals plaatjes, fibrinogeen enz. (Sandritter 1967; Lasch 1969; Loew et al. 1971; Sandritter et al. 1974). De hypercoagulabiliteit wordt gecompenseerd door een verhoogde fibrinolytische activiteit (Walter et al. 1974; Sandritter et al. 1967; Lasch 1969).

Door de gestoorde microcirculatie ontstaat er aggre-



gatie van erythrocyten (sludge) (Bicher 1972), door weefseloedeem is er indikking van het bloed en er treedt marginatie van neutrofiële leukocyten op (Sandritter 1967).

De slechte weefseloxygenatie heeft als gevolg een overschakelen op anaerobe stofwisseling en hierdoor ontstaat een metabole acidose door ophoping van melkzuur en pyrodruivezuur intracellulair en intravasaal.

Dit veroorzaakt regressieve celveranderingen, waardoor lysosomen vrijkomen, die weer bijdragen tot verdere celbeschadiging (Janoff et al. 1962; Bitensky et al. 1963; Glenn et al. 1970; Lefer 1973).

Indien de shock aanhoudt en/of de compenserende mechanismen te kort schieten spreekt men van gede-compenseerde of irreversibele shock. De weefsel-anoxie neemt toe en door de toenemende acidose werken de endogene catecholamines niet meer op de refraktair geworden precapillaire sfincters, terwijl de constrictie van de postcapillaire sfincters blijft bestaan (Lillelei et al. 1964; Messmer et al. 1971).

De hypercoagulabiliteit neemt toe door de lokale perifere stase, de sterkere haemoconcentratie en de neutralisatie van endogeen heparine door grote hoeveelheden melkzuur. In de kleine vaatjes ontstaan nu plaatjes- en fibrinethrombi (Hardaway 1966, 1968) als morfologisch substraat van intravasale stolling.

Andere factoren die van belang zijn voor het irreversibel worden van de shock zijn humorale toxische factoren, die bij shock in de bloedbaan komen (overzicht Lefer 1973). De best bekende van deze shock-factoren is de "myocardial depressant faktor" (M.D.F.), die aangetoond is bij verschillende vormen van shock, zowel bij mens als dier (Lefer 1974).

Ook de gestoorde water- en zouthuishouding met als gevolg hyperkaliemie en hypermagnesemie (Gillette et al. 1958) door electrolyt verschuivingen van intra- naar extracellulair, hypoxie van de vasomotoren centra en bacteriële factoren (Fine 1964; Caridis et al. 1972; Tamakuma et al. 1971) zouden een rol spelen bij het irreversibel worden van de shock.

Omdat shock vaak samengaat met bepaalde ziektebeel-

den wordt shock klinisch onderverdeeld in:

- traumatische shock, volgend op uitgebreide weefselbeschadiging zonder sterke bloeding. Een bijzondere vorm is de chirurgische (postoperatieve) shock.
- verbrandingsschok, gepaard gaande met grote hoeveelheden vocht- en zoutverlies.
- haemorrhagische shock door bloedverlies.
- septische shock, vooral door gram negatieve bacteriën (endotoxine shock).
- cardiogene shock, bij b.v. hartinfarkt, harttamponnade, massale longembolie en arhythmieën.
- neurogene shock, bij intracraniele processen en vagusprikkeling.

In de literatuur zijn vele pathologisch anatomische veranderingen beschreven, die regelmatig bij ernstige shock voorkomen.

De gevolgen van shock voor het weefsel zijn reversibele of irreversibele veranderingen, leidend tot necroses en bloedingen. De vroege, vaak reversibele veranderingen zijn ook ultrastructureel goed bekend (Robbins 1974; Walter et al. 1974; Trump et al. 1975). De lichtmicroscopische reversibele veranderingen als troebele zwellings, vacuolaire en vettige degeneratie zijn in sectiemateriaal moeilijk of niet van autolyse te onderscheiden en zijn niet specifieke gevolgen van celbeschadiging (Walter et al. 1974). Het bij shocktoestanden optredende intracellulaire oedeem is vaak macroscopisch te herkennen door de bleekheid, de toegenomen turgor en het toegenomen orgaangewicht.

De veranderingen van de vaatinhoud en van de organen zullen in dit hoofdstuk nader besproken worden.

### **Intravasale afwijkingen**

Aggregatie van erythrocyten (Knisely 1961; Bicher 1972), leukocyten en thrombocyten kunnen in sectiemateriaal niet met zekerheid als premortaal geïdentificeerd worden, zodat deze veranderingen niet gebruikt kunnen worden voor eventuele postmortale shockdiagnostiek.

a. Voorkomen van onrijpe bloedcellen.

Tijdens shock is er een leukocytose met linksverschuiving en komen er myelocyten in het bloeditstrijkje voor (Walter et al. 1974). Tevens worden bij hypoxie in bloeditstrijkjes voorstadia van erythrocyten gezien (Ward et al. 1967). Ook in sectiemateriaal worden bij shock intravasaal in de organen onrijpe bloedcellen gevonden (Zinck 1940).

Zinck nam aan, dat deze cellen waarschijnlijk uit het beenmerg stammen en dat dit zeer snel optreedt. Vooral door Baker (1958) is de aandacht gevestigd op het voorkomen van onrijpe bloedcellen in de vasa recta van het niermerg bij gevallen van shock. Baker (1958) en Schoenemann (1962) beschouwen dit als een vorm van intravasale haematopoïese.

De associatie shock en het voorkomen van onrijpe bloedcellen in de vasa recta van de nier is verder onder andere bevestigd door Remmele et al. (1964, 1968), Schubert (1968) en Solez et al. (1974).

Het voorkomen van deze onrijpe bloedcellen wordt door hen karakteristiek beschouwd voor shock en akute nierinsufficiëntie.

Door Remmele et al. (1964, 1968) zijn dezelfde cellen ook in het perifere bloed aangetoond, terwijl experimenteel waarschijnlijk is gemaakt, dat deze cellen uit het beenmerg stammen.

Behalve in de nieren komen deze onrijpe cellen, hoewel in veel mindere mate, voor in de lever, milt en de longen.

b. Hyaliene globuli. (zie blz. 39).

Hyaliene globuli zijn atypische fibrinepolymerisaties (Sandritter 1967, 1974; Skjórten 1968). Ze worden ook wel "shockbodies" genoemd (Sandritter 1973), komen frequent voor (Skjórten 1969) en worden beschouwd als aanwijzing voor een doorgemaakte shocktoestand (Hardaway et al. 1965, 1966, 1968; Sandritter 1967, 1973; Lederer et al. 1970; Remmele et al. 1968; Schubert 1971; Rotter 1971, e.a.).

c. Fibrinerijke microthrombi. (zie blz. ).

Vooral het voorkomen van fibrineneerslagen in de kleine vaatjes heeft in de shockliteratuur veel aandacht gekregen (McGovern 1971). Vele auteurs (Hardaway 1965, 1966, 1967, 1968; McKay 1965;

Sandritter 1967, 1973, e.a.) stellen, dat deze fibrinerijke microthrombi verantwoordelijk zijn voor het irreversibel worden van de shock en de weefselnecroses.

Door anderen worden fibrinerijke microthrombi beschouwd als een uiting van de gestoorde microcirculatie (Rotter 1971), die bijdragen tot eventuele weefselbeschadiging.

In bepaalde vormen van shock spelen ze reeds in het begin een belangrijke rol en dragen bij tot de ischemie van de weefsels (Rotter 1971), zoals b.v. bij endotoxine shock en shockvormen, die gepaard gaan met het vrijkomen van grote hoeveelheden thromboplastine uit de weefsels.

## Orgaanafwijkingen

### 1. Akute nierinsufficiëntie (shocknieren).

Akute nierinsufficiëntie is de meest voorkomende complicatie van shock bij de mens. Klinisch is akute nierinsufficiëntie gekenmerkt door een periode van oligurie, anurie, toenemende uraemie en isosthenurie (Editorial Lancet 1973).

De pathogenese van de an- of oligurie is onbekend (Harrington et al. 1975). De oorzaak is een vermindering van de corticale perfusie tijdens shocktoestanden onder invloed van het sympathicussysteem (Hollenberg et al. 1968), en het falen van het reninesysteem (Brown et al. 1970). Ook intraglomerulaire stolling kan een belangrijke faktor zijn bij het ontstaan en/of handhaven van de oligurie. Door Clarkson et al. (1970) en MacDonald et al. (1973) is in de gevallen van akute nierinsufficiëntie elektronenmicroscopisch en immunochemisch fibrine aangetoond.

Ook door Haanen et al. (1971) is aannemelijk gemaakt, dat intravasale stolling een rol speelt bij akute nierinsufficiëntie of mogelijk zelfs de oorzaak is van de akute nierinsufficiëntie. Tegenwoordig wordt aangenomen dat het falen van het renine angiotensine systeem verantwoordelijk is voor de ischemie en dat de oligurie op terugresorptie van het glomerulusfiltraat berust (Dunhill 1974). Ook experimenteel zijn er aanwijzingen dat het angiotensine-renine systeem misschien de belangrijkste rol speelt, om-

dat akute nierinsufficiëntie ook kan optreden bij uitschakeling van het sympathicussysteem en denervatie (van der Meer 1975).

Akute nierinsufficiëntie met verminderde glomerulaire filtratie kan voorkomen zonder dat er lichtmicroscopisch en elektronenmicroscopisch (Dalgaard 1960; Olsen 1971) morfologisch herkenbare afwijkingen zijn te vinden.

Lysozymurie als uiting van proximale tubulusbeschadiging wordt echter wel regelmatig gezien (Harrison et al. 1973).

Tubuluscelnecrose komt slechts in 26% van de gevallen voor (Schubert 1971). Zeer zelden komt het tot een bilaterale nierschorsnecrose (McGovern 1971; Marcussen et al. 1972). Vooral in sectiemateriaal zijn door de autolyse regressieve veranderingen van het tubulusepitheel en recente tubuluscelnecroses moeilijk of niet te herkennen. Hoewel akute nierinsufficiëntie geen enkel specifiek morfologisch kenmerk heeft, kan men bij een combinatie van macroscopische en microscopische afwijkingen de diagnose met voldoende zekerheid stellen (Schubert 1968, 1971; Burck 1967, 1969). Zie voor morfologische criteria voor de diagnose akute nierinsufficiëntie blz. 172 en 173.

De pathologisch anatomische diagnose van akute nierinsufficiëntie berust vooral op het verhoogde niergewicht, de dilatatie van de proximale tubuli, de ophoping van onrijpe cellen in de mergvaten en het interstitiele oedeem. Dilatatie van proximale tubuli is echter inconstant en is gevonden in 55% van de gevallen met klinisch vastgestelde shock (N = 66, Solez et al. 1974) tot 73% (N = 300, Remmele et al. 1968). Interstitieel oedeem werd in 40% (N = 140, Schubert 1968) en 53% (N = 66, Solez et al. 1974; Heptinstall et al. 1975) gezien. Het aantal onrijpe cellen in de mergvaten lag tussen 45% (N = 140, Schubert 1968) en 96% (N = 66, Solez et al. 1974; Heptinstall et al. 1975).

Vindt men in een sectie dilatatie van de tubuli contorti, ophoping van onrijpe cellen in het merg en microthrombose (hyaliene globuli en/of fibrinerijke microthrombi), dan is het wel zeer waarschijnlijk dat de patient premortaal een shocktoestand heeft doorgemaakt (Remmele et al. 1968).

De dilatatie van de proximale tubuli kan binnen enkele minuten optreden, de ophopingen van onrijpe cellen binnen een half uur na het begin van de shock (Rotter 1971; Remmele et al. 1968). Hoewel morfologisch de diagnose akute ischemische nierbeschadiging met een grote mate van zekerheid gesteld kan worden, kan men histologisch meestal een terminaal optredende nierbeschadiging tijdens een lange agonie niet onderscheiden van klinisch relevante akute nierinsufficiëntie (Bruck 1969).

## 2. Shocklever

De vroege hepatocellulaire veranderingen zijn goed bekend, maar slechts elektronenmicroscopisch met zekerheid te onderscheiden (Boler et al. 1967).

Wel kunnen lysosomale enzymen, als teken van vroege hepatocellulaire veranderingen in het bloed worden aangetoond (Rangel et al. 1970). Ook de snel optredende glycogeen-depletie kan in het bloed als hyperglycaemie teruggevonden worden. De vroege lichtmicroscopische veranderingen als troebele zwelling, vacuolaire en vettige degeneratie worden vooral gezien in de centrolobulaire gebieden. Deze veranderingen zijn echter in sectiemateriaal niet of nauwelijks met zekerheid van de snel optredende autolyse te onderscheiden. De karakteristieke lichtmicroscopische leverlaesie in gevallen van shock is de centrolobulaire of soms midzonaal gelokaliseerde necrose van levercellen (Cook 1969). Deze levercelnecrose is direct afhankelijk van de duur van de shock. Bij een shockduur van minder dan 10 uur worden praktisch nooit levercelnecroses aangetroffen (Bywaters 1948; Ellenberg et al. 1951; Korb et al. 1969; Cook 1969; Beneke 1970; Remmele et al. 1973). Tussen 10 en 24 uur kunnen over het algemeen gedissemineerde fokale levercelnecroses gevonden worden, terwijl centrolobulaire levercelnecrose gewoonlijk aanwezig is bij een shockduur van 24 uur of langer (Ellenberg et al. 1951; Cook 1969; Beneke 1970; Remmele et al. 1973).

Differentiaal diagnostisch moet centrolobulaire levercelnecrose afgegrensd worden van chronische

stuwingslever, virale hepatitis, halothaanhepatitis en toxische hepatitis (b.v. tetrachloorvergiftiging). Centrolobulaire levercelnecroses kunnen onvolledig of totaal zijn. Bij onvolledige necroses kan volledig herstel optreden binnen enkele weken afhankelijk van de uitgebreidheid van de lesie (Remmele et al. 1973, Beneke 1970).

De Kupffercellen tonen ook regressieve veranderingen, zwellen, ronden zich af en worden soms in de sinusoiden afgestoten. Fibrine, die in relatie met Kupffercellen gezien kan worden (Beneke 1970), wordt niet gefagocyteerd door de Kupffercellen, hoewel de morfologische beelden dit soms doen vermoeden (Emeis et al. 1975).

### 3. Akute longinsufficiëntie (shocklongen).

De laatste jaren wordt steeds vaker, parallel lopend met de sterk verbeterde therapeutische mogelijkheden en het ontstaan van "intensive care" en beademingsafdelingen, akute vaak progressief en letaal verlopende longinsufficiëntie gezien als complicatie en gevolg van de verschillende vormen van shock. Het syndroom werd het eerst herkend tijdens de tweede wereldoorlog bij patiënten, die aanvankelijk succesvol behandeld waren voor uitgebreide traumatische en haemorrhagische shock. Tijdens de oorlog in Vietnam werd het beeld steeds vaker gezien (Webb 1969), vooral door het snelle transport naar het hospitaal en de verbeterde therapeutische mogelijkheden.

Het syndroom werd bekend onder verschillende namen als "shocklongen", "traumatische wet lung", "Da Nang lung", haemorrhagisch longoedeem, stuwingsatelectase, posttraumatische longinsufficiëntie, "respirator lung", zuurstoflong, microthrombose of microemboliseringssyndroom en hyaliene membranenpneumonie bij volwassenen (Jenkins et al. 1950; Blaisdell et al. 1966; Hardaway et al. 1967; Moore et al. 1969; Webb 1969; Mittermayer et al. 1970; Bleyl et al. 1971; Macha et al. 1972; Pontopiddan et al. 1972; Webster et al. 1972; Saldeen 1972; Fishman 1973; Pietra 1974; van Haeringen et al. 1974; Wiemers 1974).

De longen tonen pathologisch anatomisch een karakteristiek, echter niet specifiek beeld.

### Macroscopie

De afwijkingen zijn in het begin haardvormig en beperkt tot de dorsale delen en het hilusgebied van de midden- en onderkwab. Er zijn enkele bloedinkjes en verspreid gebieden met stuwings en enige atelectase (Blaisdell et al. 1970; Sevitt 1974).

18 uur na het begin van de shock zijn deze haardvormige afwijkingen uitgebreid tot grote rode zones en uiteindelijk kunnen beide longen geheel aangedaan zijn. In de loop van 1 tot 3 à 5 dagen ontwikkelt zich het beeld van de rode hepatitis (Blaisdell 1970). De rode gebieden zijn oedemateus en gestuwd. Na de eerste week worden de longen vaster, droger en brokkelig, er ontstaat het beeld van de grijsrode hepatitis (Hill 1970; Orell 1971). Additioneel worden min of meer uitgebreidere bronchopneumoniehaarden gevonden, die het beeld kunnen vertroebelen.

### Microscopie

De eerste 24 uur na het begin van de shock is er stuwings van de capillairen en venen, vooral interstitieel oedeem van de alveolaire, lobulaire en lobaire longsepten, enig intraalveolair oedeem, focaal microscopisch stuwingsatelectase en enkele interstitiele en intraalveolaire bloedinkjes (Webb 1969; Blaisdell et al. 1970; Hill 1970; Mittermayer et al. 1970; Pietra 1974).

Meer dan 24 uur na het begin van de shock is er hyperplasie en hypertrofie van de bekleedende alveolaire cellen, ophoping van alveolaire macrofagen en vorming van hyaliene membranen. Tevens worden nu ontstekingscellen gezien in het interstitiele oedeem (Webb 1969; Moore et al. 1969; Blaisdell 1970; Hill 1970). De vroege exsudatieve fase met hyaliene membranen gaat



over in een late proliferatieve fase met sterke intraalveolaire en interstitiele fibroblastproliferatie, die kan resulteren in een interstitiele longfibrose volgens Hamman-Rich (Moore et al. 1969; Hill 1970; Sevitt 1974).

Buiten de bronchpneumonieën worden regelmatig vetembolieën, thromboembolieën en microthrombi aangetroffen (Hill 1970; Blaisdell et al. 1970; Orell 1971; Mittermayer et al. 1970; Sevitt 1974; Sandritter et al. 1974; Wiemers 1974).

Hyaliene membranen treden vrij laat op en lijken afhankelijk van de duur en de ernst van de shock (Webb 1969; Pietra 1974). De pathogenese van de vroege laesie is niet geheel bekend.

Waarschijnlijk zijn multipele etiologische oorzaken verantwoordelijk en niet gemakkelijk van elkaar te onderscheiden, omdat de long vrij uniform reageert op vele beschadigingen, stress en shock (Wiemers 1974).

Vasoconstrictie van zowel venulae en kleine venen (Keller et al. 1967; Cook et al. 1968) als van arteriolen (Veith et al. 1968) worden beschouwd als belangrijke oorzaak voor het oedeem, de stuwingsatelectase en de bloedinkjes. De thrombi zouden secundair hieraan zijn (Hill 1970). Door Blaisdell et al. (1970), Saldeen (1972)

e.a. worden de microthrombi als primair beschouwd. De meeste hypothesen beschouwen een periode van hypoperfusie van gedeelten van de longen als een belangrijk, mogelijk centraal, beginnend mechanisme voor het ontstaan van akute longinsufficiëntie (Fishman 1973; Schulz et al. 1974). Op het ogenblik lijkt de belangrijkste primaire oorzaak de vorming van plaatjes- en leukocytenaggregaten, die aanleiding geven tot mechanische obstructie van grote delen van de microcirculatie van de longen (Pietra 1974). Dit effect wordt versterkt door het vrijkomen van vaso- en bronchoconstrictieve stoffen uit de thrombo- en leukocyten, zoals o.a. histamine, bradykinine, serotonine en catecholamines (Pietra 1974). Ook lysosomale enzymen uit de leukocyten zouden een rol spelen (Walter et al. 1974).

In gevallen van shock treedt in de eerste fase een vooral door thrombocytenthrombi veroorzaakte reversibele respiratoire insufficiëntie op, die ook experimenteel kan worden aangetoond (Neuhof et al. 1969; Mittermayer et al. 1970).

De tweede vaak irreversibele fase gaat gepaard met intravasale stolling en verbruikscoagulopathie. In deze fase worden de patienten vaak opgenomen op de beademingsafdeling en kunstmatig beademd (Mittermayer et al. 1970, 1971).

Tot de ontwikkeling van de latere laesies met name de hyaliene membranen zouden ook bijdragen het verlies of inaktivatie van de surfactant faktor (Hardaway et al. 1967; Pietra 1974; Orell 1971), inhibitie van de fibrinolyse (Lindquist et al. 1972), overtransfusie, toxische beschadiging door zuurstof en kunstmatige ademhaling (Orell 1971; Jenkins 1950).

Longafwijkingen met hyaliene membranen moeten differentieel diagnostisch onderscheiden worden van viruspneumonie, uraemie, longafwijkingen bij rheuma, longafwijkingen bij toxische chemische stoffen, bestralingsafwijkingen, sommige bacteriële infecties, congenitale cyanotische hartafwijkingen en hyaliene membranenpneumonie bij de pasgeborene (Moore et al. 1969; Orell 1971; Bleyl et al. 1971). Hoewel zuurstofbeschadiging of kunstmatige ademhaling niet geheel zijn uit te sluiten als mogelijk bijdragende factoren tot akute longinsufficiëntie met vorming van hyaliene membranen, is dit toch minder waarschijnlijk, omdat de zuurstofconcentratie in de gebruikte experimentele modellen veel hoger is en langer toegediend wordt (Nash et al. 1974).

Macha et al. (1972) vonden in één groot sectiemateriaal geen relatie tussen het voorkomen van hyaliene membranen en kunstmatige beademing. Ze stellen, dat de hyaliene membranen eerder het gevolg zijn van de ziekteoorzaak, die tot de longinsufficiëntie en de daarop volgende kunstmatige ademhaling aanleiding heeft gegeven.

Akute longinsufficiëntie moet differentiaal diagnostisch verder van andere oorzaken van longoedeem onderscheiden worden zoals mitraalstenose, insufficiëntie van het linker hart, hypalbuminemie door nefrose of honger-oedeem, intoxicaties, bacteriële en virale infecties en neurogene (cerebrale) oorzaken als arachnoidale bloeding, hersenbloeding en hersentumoren (Robin et al. 1973; Lasch et al. 1973).

Ook wordt bij shock in de capillairen van de alveolaire septa een verhoogd aantal megakaryocytenkernen aangetroffen (Remmele et al. 1973).

Het voorkomen van megakaryocytenemboli is goed bekend sinds het einde van de vorige eeuw (overzicht R. Beneke 1913). Deze komen uit het beenmerg en zijn op allerlei manieren ook experimenteel op te wekken. De megakaryocytenemboli moeten onderscheiden worden van trofoblastemboli bij langdurige partus en eclampsie. Soms moeten de megakaryocytenemboli ook nog onderscheiden worden van osteoclastenemboli. In veel mindere mate kunnen megakaryocytenemboli aangetroffen worden in de leversinussen en de capillair-lissen van de nierglomeruli.

#### 4. Bijniere

Naast de vroege reversibele degeneratieve veranderingen zijn de voornaamste afwijkingen, die bij shock in de bijniere gevonden worden bloedingen, fibrinerijke microthrombi en necrose (Sandritter et al. 1967; McGovern 1971; Russel 1972). Verder wordt als morfologisch teken van corticale hyperaktiviteit lipoiddepletie in de schors gevonden (Zinck 1940; Robbins 1974; Sevitt 1974).

Verlies van chromaffine substantie in de cellen van het bijniermerg kan soms gevonden worden (Zinck 1940) en is een laat symptoom bij shock. De hyperaktiviteit van het bijniermerg, die in het bloed soms zeer hoge catecholaminespiegels geeft (Sevitt 1974), kan dus volgens Zinck pas laat morfologisch waarneembare veranderingen geven in de lichtmicroscopie.

#### 5. Maag-darmkanaal

Het maag-darmkanaal is frequent aangedaan in shock. De afwijkingen bestaan uit bloedingen, fibrinethrombi en necroses. Meestal worden kleine gedissemineerde petechiale slijmvliesbloedinkjes gevonden. Hiernaast komen haemorrhagische segmentale slijmvlieslesies voor, vaak gecombineerd met erosies, necroses en ulcera. Soms komt het tot perforaties en massale transmurale necroses (McGovern 1971; Rotter 1971; Margaretten et al. 1971; Whitehead 1972, 1973; Morson 1972; Rodin et al. 1973).

Martinoli et al. (1970) vonden in een sectiemateriaal van 11352 volwassenen in ruim 6%

haemorrhagische erosies in maag en/of duodenum, in bijna 2% werden akute ulcera aangetroffen. Darmlesies bij shock worden ook wel ischemische enteritis genoemd (McGovern 1971).

De ischemische lesies ten gevolge van shock kunnen in sterk wisselende uitbreiding elk darmgedeelte aantasten, maar hebben een voorkeur voor het gebied van de flexura lienalis en moeten gedifferentieerd worden van ischemische lesies door vaatafsluiting, volvulus of incarceration.

Het frequent vinden van fibrinerijke microthrombi met bloedinkjes in de vroege slijmvliesafwijkingen brengt sommigen ertoe de fibrinethrombi als oorzaak van de ischemische darmlesie te beschouwen (Sandritter et al. 1967; Margaretten et al. 1970; McGovern 1971). Anderen zien de thrombi meer in de omgeving van ulcera en mogelijk secundair aan het ulcus (Rotter 1971).

#### 6. Myocard.

Naast de reversibele degeneratieve veranderingen van myocardvezels (Zinck 1940; Robbins 1974) kunnen ook fokale necroses optreden en soms vooral subendocardiaal gelokaliseerde bloedinkjes (Zinck 1940; Sandritter et al. 1967; McGovern 1971; Page et al. 1971; Sevitt 1974). De afwijkingen zijn bij de mens in tegenstelling tot de dier experimenten weinig uitgesproken (Sandritter 1967).

De laat bij shock voorkomende hyperkaliemie (Anderson 1971) die hartstilstand tot gevolg kan hebben met een karakteristiek E.C.G. (Moore 1965; Bernheim et al. 1974) heeft buiten de ventrikeldilatatie als teken van de hartinsufficiëntie histopathologisch geen karakteristiek beeld (Robbins 1974). De histologische afwijkingen zijn weinig uitgesproken en bestaan uit interstitieel oedeem met enkele ontstekingscellen en mogelijk enkele microscopische necrosehaardjes.

#### 7. Grote vaten.

In de vroege stadia van de shock treedt er oedeem op, vooral rond de vasa vasorum, die uiteindelijk door langdurige spasmen van de vasa

vasorum kan leiden tot medianecrose (Zinck 1940; Sandritter et al. 1967).

#### 8. Pancreas.

Ook hier kunnen bloedingen en necroses gevonden worden. Akute necrotiserende pancreatitis kan als complicatie van shock een directe doodsoorzaak zijn (Sandritter et al. 1967; McGovern 1971).

#### 9. Lymfklieren en milt.

In de milt en de lymfklieren worden regelmatig bloedinkjes, necroses vooral van follikelcentra, fibrineneerslagen in de follikelcentra en microthrombi gevonden (Zinck 1940; Sandritter et al. 1967; Stutte et al. 1973; Anderson 1971).

#### 10. Hersenen.

De hersenen tonen afhankelijk van de duur en de ernst van de anoxie meer of minder ernstige ischemische ganglioncelafwijkingen, die kunnen leiden tot zonale necroses. Hierbij kunnen bloedinkjes, oedeem en fibrinethrombi in de venulae met ring- of kogelbloedinkjes gevonden worden (Zinck 1940; Sandritter et al. 1967; McGovern 1971).

#### 11. Hypophyse.

Er is als gevolg van de sterke corticotrope hormoonsecretie basofiele degranulatie (Zinck 1940; Sevitt 1974). Dit kan aangetoond worden met de P.A.S. kleuring en gaat samen met de lipoiddepletie in de bijnierschors. Ook de ischemische lesies en fibrinethrombi kunnen gevonden worden (Zinck 1940; Sandritter et al. 1967; McGovern 1971).

#### 12. Beenmerg.

In het beenmerg van patienten gestorven onder het klinisch beeld van shock worden in meer dan 75% netvormige fibrineprecipitaten gevonden in de sinussen en het perisinusoidale interstitium.

In de controlegroep zou dit slechts in geringe mate in 16% het geval zijn. In 20% van de gevallen werden in de sinussen kernhoudende erythrocyten gevonden (controle 8%). Karakteristiek waren microthrombi, plaatjesaggregaten, necroses van kleine celgroepen en kleine infarctjes (Schubert 1975).

Individuele celkenmerken, zoals waargenomen door Hill et al. (1973) konden in het door ons onderzochte materiaal niet bevestigd worden.

13. Bijzondere uitingsvormen van shock.

Bijzondere met shock geassocieerde lesies zijn de ischemische opticus neuropathie (Drance et al. 1973) en de niet bacteriële verruceuze of thrombotische endocarditis, ook wel marantische endocarditis genoemd (Mittermayer et al. 1971). Verder wordt door de laatste auteur ook de ziekte van Pfeiffer-Weber-Christian, een nodulaire niet etterige panniculitis, die gepaard gaat met koorts en algemeen ziek zijn, beschouwd als een door shock veroorzaakte lesie. Vervolgens kunnen in de overige organen vroege reversibele degeneratieve veranderingen en latere lesies zoals bloedingen en necroses gevonden worden b.v. huid (McGovern 1971), dwarsgestreept spierweefsel (Zinck 1940).

# MORFOLOGISCHE KENMERKEN VAN SHOCK IN ONS ONDERZOEKINGSMATERIAAL

## EIGEN ONDERZOEK

### Inleiding

Bij patienten, die ondanks de behandeling zijn overleden in een afdeling voor "intensive care" of voor beademing vindt men vaak vroege, meestal in andere gevallen reversibele door shock veroorzaakte degeneratieve parenchymateuze afwijkingen. De lever vertoont vaak glycogendepletie, er is zeer vaak lipoiddepletie van de bijnierschors en in secties verricht kort na de dood kunnen regelmatig niet gehinderd door de autolyse vettige en hydro-pische degeneratie, evenals troebele zwelling in de parenchymateuze organen gevonden worden.

Ook gegeneraliseerde stuwingsatelectase in de dorsale delen van de midden- en onderkwab worden regelmatig gezien.

Al deze vroege shocklesies hebben klinisch geen betekenis en zijn in ons materiaal het beste te beschouwen als een agonaal of terminaal vaak ook nog therapeutisch beïnvloed verschijnsel. Klinisch wel van belang zijn de orgaaninsufficiënties zoals nier-, long-, lever-, bijnier- en hartinsufficiëntie, ischemische enteritis en bloedingen in vitale centra.

Bij de mens zijn de nieren het voor shock gevoeligste orgaan en akute nierinsufficiëntie wordt dan ook frequent gezien in allerlei vormen van shock. De macroscopie en lichtmicroscopie van akute nierinsufficiëntie zijn bij de mens goed bekend. Echter geen van de criteria is pathognomisch voor akute nierinsufficiëntie.

Duidelijke tubulusnecrose wordt slechts zelden gevonden en bilaterale nierschorsnecrose is uitermate zeldzaam.

Wel kan biochemisch lysozymurie, als teken van tubuluscelbeschadiging worden aangetroffen.

Verder zijn de degeneratieve tubuluscelveranderingen in sectiemateriaal over het algemeen niet van

autolyse te onderscheiden. In volgorde van shockgevoeligheid worden steeds vaker nier-, lever- en longinsufficiëntie, evenals ischemische enteritis herkend en aangetroffen.

De lesies zijn afhankelijk van de duur, ernst en soort van shock, de in gang gezette compenserende mechanismen en de toegepaste therapie. Bij een shockduur van minder dan 12 uur komen over het algemeen geen necroses voor, tussen 12 en 24 uur kunnen gedissemineerde individuele celnecroses gezien worden en bij een shockduur van meer dan 24 uur kunnen uitgebreidere necroses gevonden worden. Indien bloedingen op de voorgrond staan, dan is dit over het algemeen een betrekkelijk vroeg verschijnsel.

## **Gebruikte criteria**

### **Akute nierbeschadiging bij shock**

De morfologische criteria zijn vooral gebaseerd op de criteria aangegeven door Schubert (1968, 1971) en Burck (1969). Deze criteria zijn op bruikbaarheid getest en aangepast aan de hand van eigen sectiemateriaal van patienten met klinisch duidelijk akute nierinsufficiëntie en bij sectie tevens centrolobulaire levercelnecrose (12 secties 1970, ongepubliceerde waarnemingen).

- **Macroscopisch.** Het gezamenlijk gewicht van beide nieren is 340 gram of meer bij volwassenen. De bleke meestal wat verbrede oedemateuze schors heeft een scherpe begrenzing met het gestuwde merg. Het verhoogde niergewicht is over het algemeen een zeer betrouwbaar criterium.
- **Microscopisch.** Ophopingen van onrijpe cellen in de vasa recta van merg. Geringe ophopingen van lymfocyten en plasmacellen werden buiten beschouwing gelaten. Het voorkomen van normoblasten, myeloblasten en soms megakaryocyten is een betrouwbaar en zeer frequent voorkomend criterium.



- Dilatatatie van de proximale tubuli (nefrohydrose).
- Dubbelbrekende kristallen (oxalaat) in de lumina van de tubuli.
- Interstitieel oedeem bij toenemende autolyse door postmortale vloeistofverplaatsingen.
- Tubuluscelnecroses vooral rond haemoglobinecilinders (zelden).
- Regelmatig hyaliene globuli als teken van doorgemaakte shock.
- Interstitiele ontstekingsinfiltraatjes op de schors/merg grens.
- Na meer dan 10 dagen oligo/anurie atrofisch afgeplat tubulusepitheel met gecollabeerde en wijde tubuluslumina.
- Diffuse interstitiele fibrose enkele weken na het begin van de acute nierinsufficiëntie, afhankelijk van de ernst en de beginschade.
- "Osmotische necrose" treedt gemakkelijker op bij ischemisch veranderd tubulusepitheel.
- Fibrinethrombi in de glomeruluslissen (zeer zelden).
- Megakaryocytenemboli in de glomeruluslissen.

Shocknieren op morfologische gronden gediagnosticeerd hadden in ons sectiemateriaal over het algemeen een gezamenlijk niergewicht van 340 gram of meer voor beide nieren, dilatatatie van de proximale tubuli, enig interstitieel oedeem en onrijpe cellen in de kleine mergvaatjes. De andere kenmerken zijn veel minder constant aanwezig. Het grootste bezwaar van alleen op deze morfologische criteria gediagnosticeerde acute nierinsufficiëntie is, dat op deze manier geen onderscheid gemaakt kan worden tussen klinisch relevante acute nierinsufficiëntie en agonale en preterminale nierinsufficiëntie.

Ook gebeurt het, dat acute nierinsufficiëntie niet is vermeld of opgemerkt, omdat het basislijden het klinisch beeld overheerst en de opgetreden acute nierinsufficiëntie niet meer klinisch van belang is.

### **Akute ischemische leverbeschadiging**

- De vroege en de late lesies zijn centrolobulair gelokaliseerd. De vroege shocklesie kan macroscopisch het beeld van een fijne nootmuskaattekening geven. De leverbalkjes zijn echter niet atrofisch en minder vervet. De centrale sinussen zijn ten dele verwijd en zitten ten dele dicht met soms bloedinkjes en verstoring van het reticulineskelet. De centrolobulaire levercelnecroses treden over het algemeen pas op na een shockduur van 24 uur en zijn karakteristiek. Bij een shockduur van minder dan 10 uur worden ze praktisch nooit gevonden. In dit sectiemateriaal is alleen naar de centrolobulaire levercelnecrose gezocht.

### **Akute longinsufficiëntie**

- Lesies gevonden de eerste 24 uur na het begin van de shock als kleine petechiale bloedinkjes en verspreid stuwingsatelectase in de dorsale delen van midden- en onderkwab werden buiten beschouwing gelaten. Longen, waar grote delen gestuwd zijn met vooral interstitieel oedeem van grotere en alveolaire septa en enkele interstitiele en intraalveolaire bloedinkjes worden als een vroege akute longinsufficiëntie (shocklong) beschouwd. In ons materiaal moet deze lesie onderscheiden worden van cerebraal (neurogeen) longoedeem. Bij patienten, die langer overleven ontstaan hyaliene membranen.

## Ischemische enteritis

- De darmen tonen frequent afwijkingen bij shock, de afwijkingen variëren van kleine slijmvliesbloedinkjes tot uitgebreide transmurale soms haemorrhagische necroses. Vooral de partiële slijmvliesdefecten (erosies en oppervlakkige necroses) worden gemakkelijk gemist door de snel optredende autolyse van de mucosa. Bij systematisch onderzoek wordt ischemische enteritis regelmatig gevonden (Gratama 1975). In ons materiaal zijn de darmen echter niet systematisch onderzocht.

Ook in andere organen (bijnier, hersenen, pancreas, milt, lymfklieren, hart, hypofyse, grote vaten e.a.) kunnen bloedinkjes, necroses en thrombi gevonden worden.

In de bijnieren kan het komen tot bilaterale haemorrhagische bijniernecroses (Waterhouse-Friedrichsen syndroom en posttraumatische bilaterale bijnierschorsapoplexie).

De karakteristieke fibrinerijke microthrombi en de hyaliene globuli zijn reeds besproken.

## Akute ischemische nierbeschadiging in ons sectiemateriaal

In 26 secties werd een macroscopisch en microscopisch beeld gevonden, dat past bij akute nierinsufficiëntie volgens de bovengenoemde criteria.

Dit percentage (52%) is veel hoger dan in vergelijkbare series van Burck (17%) en Schubert (10%), waarbij de serie van Burck 1000 obdukties betreft (Burck 1969).

## Klinische relevantie

In 7 van de 26 gevallen met morfologische kenmerken van akute ischemische nierbeschadiging is akute

nierinsufficiëntie ook als duidelijk klinisch relevant vermeld en werden de patienten eventueel hiervoor behandeld.

Door de mogelijkheden van dialyse behoeft akute nierinsufficiëntie in vele gevallen niet meer tot de dood te leiden. Bij deze 7 patienten waren bij allen tevens andere organen ernstig beschadigd.

- 426/72. Toxisch infectueuze shock na colectomie wegens toxische colitis ulcerosa met seosis. Naast akute nierinsufficiëntie tevens akute longinsufficiëntie met hyaliene membranen en centrolobulaire levercelnecrose (shocklever). Uiteindelijk irreversibele asystolie.
- 434/72. In coma geraakt vier dagen voor overlijden tijdens ontwateringstherapie voor ascites op basis van levercirrhose. In shock overleden met akute nierinsufficiëntie. Pathologisch anatomisch beeld van akute ischemische nierbeschadiging. Tevens centrolobulaire levercelnecrose (shocklever) en akute longinsufficiëntie (shocklongen zonder hyaliene membranen). Haemorrhagische diathese in de vorm van multipelbloedinkjes in verschillende organen, waaronder subendocardiaal (shock) (Sevitt 1974).
- 472/72. Postoperatief na een hartoperatie met re-commisurotomie en valvuloplastiek wegens mitraliesstenose ontstond er akute nieren- en longinsufficiëntie waarvoor patiente gedialyseerd en beademd werd. Histologisch beeld van akute nierbeschadiging en akute longinsufficiëntie met hyaliene membranen (shocklongen).
- 503/72. Na shockbehandeling wegens haemorrhagische shock door een maagbloeding, cardiaruptuur tijdens een diagnostische gastroscopie. Hierna reanimatie, pneumomediastinum, akute nierinsufficiëntie en hartinsufficiëntie met atriumfibrilleren. Twee weken na de eerste shocktoestand en twee dagen na een proeflaparotomie, waarbij een inoperabel maagcarcinoom gevonden werd, is patient overleden onder het beeld van long- en hartinsufficiëntie. Pathologisch anatomisch het beeld van akute ischemische nierbescha-

diging, akute longinsufficiëntie met hyaliene membranen en kleine hersenbloedinkjes.

- 525/72. Tijdens voorbereidingsfase voor een beenmergtransplantatie wegens aplastische anaemie kreeg patient een sepsis met akute nierinsufficiëntie en akute longinsufficiëntie. Na de beenmergtransplantatie verergerde de akute nierinsufficiëntie, kreeg patiente een candidasepsis en is overleden onder het beeld van toenemende respiratoire insufficiëntie met progressieve hypotensie en haemorrhagische diathese. Pathologisch anatomisch werden naast het beeld van akute ischemische nierbeschadiging, centrolobulaire levercelnecrose (shocklever), akute longinsufficiëntie met hyaliene membranen (shocklongen), haemorrhagische diathese met mutipele bloedinkjes in de verschillende organen, grote parenchymateuze hersenbloedingen met doorbraak in de ventrikels en fokale necroses van dwarsgestreept spierweefsel gevonden.
- 21/73. Eclampsie 8 uur post partum met ernstige lever- en nierfunctiestoornissen. Na 1 dag diep coma ten gevolge van hersenbloeding overleden. Pathologisch anatomisch eclampsielever, akute ischemische nierbeschadiging en haemorrhagische diathese met talrijke petechiale bloedinkjes in verschillende organen en grote bloedingen in de spierloge van het bovenbeen en de hersenen met doorbraak in de zijventrikels en de arachnoidea.
- 97/73. Na operatie wegens een gecompliceerd hartvitium geraakt patientje door de hartinsufficiëntie in shock met akute nierinsufficiëntie. Patientje is uiteindelijk overleden aan de hartinsufficiëntie met ventrikelfibrilleren en extreme bradycardie. Pathologisch anatomisch waren er tekenen van centrolobulaire levercelnecrose (shocklever), akute nierbeschadiging en vroege akute longinsufficiëntie zonder hyaliene membranen.

Bij 10 patienten met morfologische kenmerken van akute ischemische nierbeschadiging is klinisch wel

- shock vermeld, maar geen akute nierinsufficiëntie.
- 398/72. Toxisch infectueuze shock (gram negatief).  
Na 2 dagen overleden.
- 460/72. Toxisch infectueuze shock (gram negatief).  
Na 1 dag overleden.
- 466/72. Toxisch infectueuze shock (gram negatief).  
Binnen 6 uur na opname overleden.
- 71/73. Toxisch infectueuze shock (gram negatief).  
Na 5 dagen overleden.
- 507/72. Shock (infectueus?). Na 2 dagen overleden.
- 456/72. Praeterminaal shock met ischemische enteritis.
- 399/72. Cardiogene shock. Na 1 dag overleden.
- 55/73. Cardiogene shock. Na 2 dagen overleden.
- 446/72. Irreversibele vasovagale shock. Na 5 dagen overleden.
- 403/72. Shock zich uitend in slechte perifere circulatie, hetgeen bij zuigelingen een karakteristiek shockkenmerk is (Lutz et al. 1974). Hyaliene membranenpneumonie. Na 1 dag overleden.

Het morfologisch gevonden beeld van de akute ischemische nierbeschadiging is in deze 10 secties over het algemeen waarschijnlijk terminaal ontstaan, hoewel in het merendeel der gevallen ten minste 24 uur verstreken is tussen het begin van de shock en het tijdstip van overlijden.

Bij 9 patienten bij wie bij obduktie akute ischemische nierbeschadiging werd vastgesteld, was noch akute nierinsufficiëntie, noch shock als klinisch relevant vermeld.

- 411/72. Plotseling overleden ten gevolge van ventrikelfibrilleren. Een week voor overlijden passagère akute linksdecompensatie.
- 397/72. Chronische longinsufficiëntie met gegeneraliseerd anoxisch insult twee dagen voor overlijden.
- 447/72. Uitgebreid gemetastaseerd pleuramesotheliom.  
Pathologisch anatomisch tevens centrolobulaire levercelnecrose en petechiale bloedinkjes.
- 448/72. Overleden tijdens een derde relaps van een chronische myeloïde leukaemie met haemorrhagische diathese.

- 450/72. Uitgebreid gemetastaseerd kleincellig anaplastisch longcarcinoom. Uiteindelijk ca-  
chectisch overleden.
- 451/72. Postoperatief snelle verslechtering van de  
algemene toestand en 10 dagen na proeflapa-  
rotomie wegens gemetastaseerd adenocarci-  
noom van de maag overleden.
- 505/72. Uitgebreid gemetastaseerd kleincellig ana-  
plastisch longcarcinoom.  
Pathologisch anatomisch tevens centrolobu-  
laire levercelnecrose en fokale necrose-  
hardjes in de bijnier.
- 64/73. Leukaemische reticuloendotheliose. Een  
week voor overlijden interstitiele pneumo-  
nie. Tijdens opname aanwijzingen voor intra-  
vasale stolling. Haemorrhagische diathese.
- 110/73. Akute promelocytenleukaemie met intravasa-  
le stolling. Twee dagen voor overlijden  
verslechterde de toestand duidelijk en  
overleed patient onder het beeld van een  
hersensbloeding.  
Pathologisch anatomisch haemorrhagische  
diathese met arachnoidale bloeding, ulcero-  
flegmoneuze proctitis en fokale necrose-  
hardjes in de bijnieren.

Hoewel bij deze 9 patienten klinisch geen akute  
nierinsufficiëntie of shock aangegeven werd, is het  
zeer waarschijnlijk gezien de fokale necroses, dat  
drie patienten terminaal in shock zijn geweest  
(447/72; 505/72; 110/73).

Bij de andere 6 kan zeer goed akute nierinsufficien-  
tie terminaal zijn opgetreden, maar niet klinisch  
relevant zijn geweest in verhouding tot het over-  
heersende ziektebeeld, zoals bijvoorbeeld bij de  
leukaemieën (448/72; 64/73), het uitgebreide geme-  
tastaseerde longcarcinoom (450/72) en de postope-  
ratieve complicaties van het inoperabele maagcar-  
cinoom (451/72).

#### **Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever) in ons sectiemateriaal**

In 10 secties werd centrolobulaire levercelnecro-  
se gevonden. 426/72; 434/72; 447/72; 456/72;  
492/72; 493/72; 505/72; 525/72; 507/72; 97/73.

In twee van deze secties werd morfologisch geen overtuigende akute ischemische nierbeschadiging aangetroffen.

Vooraf bij cardiogene shock kan centrolobulaire levercelnecrose zonder ischemische nierbeschadiging gevonden worden (Beneke 1969). In deze secties zonder akute ischemische nierbeschadiging was de doodsoorzaak een cardiogene shock.

492/72. Hartoperatie wegens pentalogie van Fallot, nadat 6 weken voor overlijden een Blalock-anastomose was aangelegd. Postoperatief progressieve rechtscompensatie met reoperatie. Na 1 dag in shock overleden.

493/72. Sinds 9 jaar voor overlijden bekend met mitralisstenose en mitralisinsufficiëntie, naast geringe aortainsufficiëntie als gevolg van op 5-jarige leeftijd doorgemaakt acuut rheuma. Op de dag van overlijden in diepe shock opgenomen. Tijdens opname asystolie met vrij snel herstel na hartmassage. Patiënte is overleden na irreversibele tweede asystolie.

### **Akute longinsufficiëntie (shocklongen) in ons sectiemateriaal**

In 11 secties werd een pathologisch anatomisch beeld gevonden passend bij akute longinsufficiëntie. 426/72; 434/72; 446/72; 447/72; 451/72; 466/72; 472/72; 493/72; 503/72; 525/72; 97/73.

In de longen van 4 van deze secties werden tevens hyaliene membranen aangetroffen (426/72; 446/72; 472/72; 525/72).

In de secties 426/72; 434/72; 446/72 en 525/72 werden zowel ischemische nierbeschadiging als centrolobulaire levercelnecrose als akute longinsufficiëntie gevonden.

### **Bespreking**

In 28 van de 50 secties werden ofwel akute ischemische nierbeschadiging en/of centrolobulaire



levercelnecrose en/of akute longinsufficiëntie pathologisch anatomisch gediagnosticeerd.

In 20 van deze 28 gevallen werd klinisch shock vastgesteld, hoewel in een groot aantal slechts terminaal.

In 9 gevallen werd van shock geen melding gedaan, voor een groot deel, omdat het klinisch geen relevant verschijnsel was. De pathologisch-anatomische bevinding van geïsoleerde akute ischemische nierbeschadiging betreft in het merendeel van de 15 gevallen een agonaal verschijnsel.

Akute ischemische nierbeschadiging, centrolobulaire levercelnecrose en akute longinsufficiëntie zijn relatief vrij late shockverschijnselen vergeleken met de bloedinkjes en de intravasale afwijkingen (ophoping van onrijpe cellen, fibrinerijke microthrombi en hyaliene thrombi).

In 10 secties werd centrolobulaire levercelnecrose gevonden. Centrolobulaire levercelnecrose gaat over het algemeen gepaard met een shockduur van 24 uur of langer.

Centrolobulaire levercelnecrose treedt gemakkelijker op bij levercirrhose, chronische stuwings- en cardiogene shock. De hoge frequentie, waarmee deze late gevolgen van shock in ons sectiemateriaal voorkomen is te verklaren uit de reanimatie en intensieve shockbestrijding, die in het A.Z.L. plaatsvindt. Hierdoor herstellen vele patiënten uit een ernstige shocktoestand en bij degenen die toch overlijden zijn de orgaanbeschadigingen vaak duidelijker ontwikkeld.

## **RELATIE AKUTE ISCHEMISCHE NIERBESCHADIGING, FIBRINERIJKE MICROTHROMBI EN HYALIENE GLOBULI**

Van de secties met pathologisch anatomische akute ischemische nierbeschadiging zijn in de volgende tabel vermeld het hoogste aantal gevonden fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli in de systematisch onderzochte organen en het aantal fibrinerijke microthrombi en hyaliene globuli in de nieren (tabel 14).

**Tabel 14    OBDUKTIES MET AKUTE ISCHEMISCHE  
NIERBESCHADIGING**

| sectie-<br>nummer | max.hoev.<br>fibrinethr. | max.hoev.<br>hyaliene glob. | fibrine<br>thr.nier | hyaliene<br>glob.nier |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|
| 397/72            | -                        | ++                          | -                   | ++                    |
| 398/72            | ++++                     | ++++                        | -                   | -                     |
| 399/72            | +                        | +                           | +                   | +                     |
| 403/72            | ++++                     | ++++                        | -                   | ++++                  |
| 411/72            | -                        | ++                          | -                   | -                     |
| 426/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 434/72            | -                        | +                           | -                   | -                     |
| 446/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 447/72            | +++                      | ++++                        | -                   | +                     |
| 448/72            | +                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 450/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 451/72            | +                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 456/72            | +                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 460/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 466/72            | ++++                     | +                           | ++++                | -                     |
| 472/72            | +                        | ++                          | -                   | -                     |
| 503/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 505/72            | ++++                     | ++++                        | +                   | ++++                  |
| 507/72            | ++++                     | ++++                        | ++++                | ++++                  |
| 525/72            | ++++                     | -                           | +                   | -                     |
| 21/73             | ++++                     | ++++                        | -                   | -                     |
| 55/73             | -                        | -                           | -                   | -                     |
| 64/73             | ++++                     | +++                         | -                   | ++                    |
| 71/73             | -                        | -                           | -                   | -                     |
| 97/73             | ++++                     | -                           | -                   | -                     |
| 110/73            | +                        | +                           | -                   | -                     |

In 18 van deze 26 secties met pathologisch anatomisch akute ischemische nierbeschadiging worden 20 of meer fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli in één of meerdere van de systematisch onderzochte organen (milt, longen, nieren, lever, hart, pancreas, bijnier, schildklier en hersenen) gevonden. In twee secties werden in het geheel geen fibrinerijke microthrombi, noch hyaliene globuli gezien (55/73 cardiogene shock; 71/73 urosepsis met gram negatieve toxisch infectieuze shock). In 9 van de secties werden ook hyaliene globuli en/of fibrinerijke microthrombi in de nieren aangetroffen.

Er is geen relatie met de hoeveelheid microthrombi en het niet vermelden van de shock en de akute nierinsufficiëntie.

**Tabel 15    RELATIE CENTROLOBULAIRE LEVERCELNECROSE,  
                  FIBRINERIJKE MICROTHROMBI EN HYALIENE GLOBULI**

| sectie-<br>nummer | max.hoev.<br>fibrinethr. | max.hoev.<br>hyaliene glob. | fibrine<br>thr.liever | hyaliene<br>glob.liever |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 426/72            | -                        | ++++                        | -                     | -                       |
| 434/72            | -                        | +                           | -                     | -                       |
| 447/72            | +++                      | ++++                        | ++                    | ++                      |
| 456/72            | +                        | ++++                        | +                     | +++                     |
| 492/72            | -                        | +                           | -                     | -                       |
| 493/72            | -                        | -                           | -                     | -                       |
| 505/72            | ++++                     | ++++                        | ++++                  | ++++                    |
| 507/72            | ++++                     | ++++                        | +                     | ++++                    |
| 525/72            | ++++                     | -                           | -                     | -                       |
| 97/73             | ++++                     | -                           | ++++                  | -                       |

In 7 van de 10 secties met centrolobulaire levercelnecrose worden 20 of meer fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli in één of meerdere van de systematisch onderzochte organen gevonden. In sectie 493/72 (cardiogene shock) werden in het geheel geen fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli aangetroffen.

In 5 van de 10 secties met centrolobulaire levercelnecrose werden fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli gezien in de lever.

**Tabel 16 RELATIE AKUTE LONGINSUFFICIENTIE, FIBRINERIJKE MICROTHROMBI EN HYALIENE GLOBULI**

| sectie-<br>nummer | max.hoev.<br>fibrinethr. | max.hoev.<br>hyaliene glob. | fibrine<br>thr.long | hyaliene<br>glob.long |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|
| 426/72            | -                        | ++++                        | -                   | +                     |
| 434/72            | -                        | +                           | -                   | -                     |
| 446/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 447/72            | +++                      | ++++                        | +++                 | ++++                  |
| 451/72            | +                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 466/72            | ++++                     | +                           | ++++                | -                     |
| 472/72            | +                        | ++                          | +                   | -                     |
| 493/72            | -                        | -                           | -                   | -                     |
| 503/72            | -                        | ++++                        | -                   | -                     |
| 525/72            | ++++                     | ++++                        | ++++                | -                     |
| 97/73             | ++++                     | -                           | -                   | -                     |

In 8 van de 11 secties met akute longinsufficiëntie werden 20 of meer fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli in één of meerdere van de systematisch onderzochte organen gevonden.

In sectie 493/72 (cardiogene shock) werden in het geheel geen fibrinerijke microthrombi of hyaliene globuli aangetroffen.

In 5 van de 11 secties met akute longinsufficiëntie werden fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli gezien in de longen.

**HET AANTAL FIBRINERIJKE MICROTHROMBI EN HYALIENE  
GLOBULI IN DE OVERIGE SECTIES**

In de overige secties kon morfologisch geen akute ischemische nierbeschadiging en/of centrolobulaire levercelnecrose en/of akute longinsufficiëntie worden aangetoond.

**Tabel 17 MICROTHROMBI IN DE OVERIGE SECTIES**

| sectie-<br>nummer | max.hoev.<br>fibr.thr. | max.hoev.<br>hyal.glob. | basislijden en/of direkte<br>doodsoorzaak  |
|-------------------|------------------------|-------------------------|--|
| 393/72            | +                      | ++++                    | gemetasteerd cervixcarcinoom;<br>darmperforatie met faecale<br>peritonitis.  |
| 401/72            | +                      | +                       | hartinfarkt met harttamponade.   |
| 404/72            | -                      | ++++                    | akute dood door arteriele ver-<br>bloeding.  |
| 420/72            | +++                    | ++++                    | gesystematiseerde lupus erythe-<br>matodes met nierinsufficien-<br>tie.  |
| 425/72            | +                      | +++                     | diverticulitis coli met darm-<br>perforatie en peritonitis.  |
| 427/72            | -                      | ++++                    | lymforeticulaire maligniteit,<br>bronchopneumonie abscederend,<br>pneumothorax.  |
| 461/72            | -                      | +                       | vers hartinfarkt.  |
| 471/72            | ++++                   | ++                      | sclerodermatomyositis met snel<br>progressieve nierinsufficien-<br>tie.  |
| 473/72            | +++                    | -                       | fibrosarcoom van het centrale<br>zenuwstelsel met cerebraal<br>(neurogeen) longoedeem.   |
| 489/72            | -                      | -                       | contusiebloeding met doorbraak<br>naar het ventrikelsysteem,<br>neurogeen longoedeem.  |
| 490/72            | +                      | ++++                    | uitgebreid gemetastaseerd<br>kleincellig anaplastisch long-<br>carcinoom, thromboembolus ar-<br>teria pulmonalis linker onder-<br>kwab met haemorrhagische in-<br>farcering; bronchopneumonie. |

Vervolg tabel 17

| sectie-<br>nummer | max.hoev.<br>fibr.thr. | max.hoev.<br>hyal.glob. | basislijden en/of direkte<br>doodsoorzaak   |
|-------------------|------------------------|-------------------------|---|
| 494/72            | -                      | +++                     | arteria basilaristhrombose met necrose hersenstam, cerebellum en delen van de occipitaal-kwab; cerebraal longoedeem, enkele kleine longemboli.  |
| 497/72            | ++                     | +                       | arachnoidale bloeding uit een aneurysma van de a. carotis interna; ligatie arteria carotis communis met thrombose van de arteria cerebri media dextra met infarcering van het verzorgingsgebied; broncho-pneumonie. |
| 499/72            | -                      | -                       | plotseling overleden. Sterke stenoserende coronairsclerose. Oud hartinfarkt.  |
| 504/72            | +                      | -                       | hyaliene membranenpneumonie, subependymale bloeding met doorbraak naar het ventrikel-systeem.   |
| 506/72            | +++                    | +++                     | "Oligofrenie". Convexe cervico-thoraco-lumbale scoliose met secundair liggingsafwijkingen van de inwendige organen. Bronchiectasie, uitgebreide ten dele confluerende broncho-pneumonie.                            |
| 509/72            | -                      | -                       | irreversibele vasovagale shock tijdens diagnostische long-punctie.  |
| 59/73             | ++                     | +++                     | "destroyed lung" door asthmatische bronchitis en recidiverende longinfekties. Pulmonale hypertensie. Thromboembolus arteria pulmonalis.   |
| 65/73             | -                      | -                       | bestraling voor een inoperabel plaveiselcarcinoom van de rechterlong met vena cava superior syndroom.   |

Vervolg tabel 17

| sectie-<br>nummer | max.hoev.<br>fibr.thr. | max.hoev.<br>hyal.glob. | basislijden en/of direkte<br>doodsoorzaak   |
|-------------------|------------------------|-------------------------|---|
| 70/73             | -                      | +++                     | Pancytopenie met secundaire myelofibrose en sterke extramedullaire haematopoiese. Peliosis hepatis. Ischemische darmulcera met sepsis. Haemorrhagische diathese. Enkele longemboli. |
| 98/73             | -                      | -                       | Ziekte van Pfeiffer met thrombocytopenie. Hersenbloeding. Cerebraal longoedeem.   |
| 117/73            | -                      | -                       | Asphyxie durante partu.   |

In 10 van de 21 secties, waarin morfologisch géén akute ischemische nierbeschadiging, noch centrolobulaire levercelnecrose, noch akute longinsufficiëntie kon worden aangetoond, worden in één of meerdere van de systematisch onderzochte organen 20 of meer fibrinerijke microthrombi en/of hyaliene globuli gevonden. Bij verschillende van deze patienten betrof het ziekten en/of directe doodsoorzaken, die frequent zijn geassocieerd met shock en microthrombose, zoals de darmporoties met peritonitis (393/72; 425/72) en de ischemische darmulcera zonder vaatafsluiting met sepsis (70/73).

In andere gevallen werden de fibrinerijke microthrombi voornamelijk gevonden in door ziekte aangetaste organen, zoals in de nierlesie bij gesystematiseerde sclerodermatomyositis en in de longen in de buurt van bronchopneumoniehaarden.

Hyaliene globuli komen frequent gedissemineerd voor bij uitgebreide infecties in een bepaald orgaan, zoals uitgebreide bronchopneumonieën.

Thrombose van de grote vaten werd gevonden in de volgende 6 secties:

- thrombose van de grote hersen arterieën in sectie 494/72 en 497/72;
- thrombose van de vena cava superior door compressie van tumorweefsel in sectie 65/73;



- thromboemboli in de art. pulmonalistakken in 4 secties (490/72; 494/72; 59/73; 70/73).

In secties 401/72, 404/72 en 509/72 was de shockduur te kort om de morfologisch vrij laat in de shock optredende akute ischemische nierbeschadiging en/of centrolobulaire levercelnecrose en/of akute longinsufficiëntie te geven, wel worden in sectie 404/72 de bij verbloeding frequent gesignaleerde hyaliene globuli aangetroffen.

In 6 secties (489/72; 499/72; 509/72; 65/73; 98/73; 117/73) werd geen enkele (hyaliene en fibrinerijke) microthrombus gevonden.

In secties 499/72, 509/72 en 117/73 was er sprake van plotselinge dood. Twee patienten stierven vrij snel na een hersenbloeding respektievelijk na contusie en door thrombocytopenie bij de ziekte van Pfeiffer (489/72; 98/73). De zesde patient stierf zonder akuut moment aan een inoperabel longcarcinoom (65/73).

De fibrinolytische aktiviteit van het bloed was in vier van deze secties hoog (489/72; 499/72; 509/72 en 117/73). In sectie 98/73  $95 \text{ mm}^2$  en in sectie 65/73  $142 \text{ mm}^2$ . De fibrinolytische aktiviteit van de longen was in sectie 499/72 gemiddeld en in de overige vijf secties boven het gemiddelde (hoog).

De fibrinolytische aktiviteit van de adventitia was in de secties 499/72 en 117/73 gemiddeld en in de overige vier secties hoog.

Het vinden van geen enkele microthrombus en het niet aanwezig zijn van morfologische shockkenmerken in de organen is geassocieerd met een hoge fibrinolytische aktiviteit van het bloed. Deze patienten zijn over het algemeen vrij akuut overleden.

## PATHOLOGISCHE ANATOMIE VAN GEDISSEMINEERDE INTRAVASALE STOLLING

Sinds de publikatie van de monografieën van McKay (1965) en Hardaway (1966) over het syndroom van gedissemineerde intravasale stolling als belangrijke complicatie van allerlei ziekten, wordt gedissemineerde intravasale stolling beschouwd als een apart klinisch en pathologisch-anatomisch syndroom. In de laatste edities van leerboeken over algemene pathologie en pathologie is dit syndroom nu ook apart vermeld (Robbins 1974; Walter et al. 1974). Het pathologisch-anatomisch substraat van gedissemineerde intravasale stolling is gekenmerkt door het naast elkaar voorkomen van thrombi en bloedingen. Het spectrum van pathologisch-anatomische veranderingen varieert van uitgebreide bloedingen, thromboses en necroses tot het ontbreken van iedere duidelijke morfologische verandering. Zoals besproken is het zekerste histopathologische criterium het aantonen van fibrine microthrombi in de kleine vaatjes, die niet in een lokaal ziekteproces betrokken zijn. In de literatuur is er veel tegenspraak over de structuur van fibrine microthrombi, de hoeveelheid microthrombi en de lokalisatie van microthrombi, als men over intravasale stolling spreekt (zie hoofdstuk I). Soms kan men fibrine slechts aantonen met behulp van elektronenmicroscopie of immunohistochemie. Vooral de ernstige akute vormen van gedissemineerde intravasale stolling zijn geassocieerd met shock en/of orgaaninsufficiënties en/of weefselnecroses. Hoewel door velen microthrombose een belangrijke etiologische rol wordt toegekend in het ontstaan van orgaaninsufficiënties (nier-, lever-, long- en hartinsufficiëntie evenals "ischemische enteritis"), is dit niet zeker in alle vormen van gedissemineerde intravasale stolling. De gegevens van dierexperimenten zijn vaak direkt geëxtrapoleerd naar de mens zonder rekening te houden met speciesverschillen in het stollings- en fibrinolytisch systeem. Waarschijnlijk spelen vasoactieve stoffen en neurogene factoren een belangrijker of even belangrijke rol bij het ontstaan van de orgaanlesies en zijn de microthrombi een (soms laat) begeleidingsverschijnsel (Rotter 1971).

De pathologische anatomie van gedissemineerde intravasale stolling komt praktisch geheel overeen met de pathologische anatomie van shock. Beide geven ook secundaire aktivatie van het fibrinolytische systeem. De akute vormen van intravasale stolling geven vaak shock en shock op zich is ook een oorzaak voor intravasale stolling.

Het vinden van gefragmenteerde erythrocyten (schizocyten) in bloeduitstrijkjes is klinisch een belangrijke aanwijzing voor gedissemineerde intravasale stolling (Lohrmann 1974). Erythrocyten kunnen door intravasale fibrineneerslagen beschadigd worden, zoals ook experimenteel waarschijnlijk is gemaakt (Bull et al. 1968). Het vinden van gefragmenteerde erythrocyten heeft in sectiemateriaal geen diagnostische betekenis, omdat deze regelmatig voorkomen in routine sectiemateriaal (Monroe et al. 1953).

## V BESPREKING

Zoals in de inleiding en vraagstelling is aangegeven wordt in de literatuur veelal het vinden van microthrombi, vooral fibrinerijke microthrombi bevestigend geacht voor de diagnose gedissemineerde intravasale stolling.

In hoofdstuk I werden allereerst naar aanleiding van tegenstrijdigheden in de literatuur onze histologische criteria van microthrombi vastgesteld. Als premortale fibrinerijke microthrombi werden beschouwd die intravasale neerslagen, die behalve positieve kleuring in de conventionele fibrinekleuringen, ook dubbelbreking tonen.

Deze fibrinerijke microthrombi werden onderscheiden van de hyaliene globuli, sferische ronde tot ovale structuren, meestal niet in contact met de vaatwand en positief kleurend in de voor fibrine specifieke histologische kleuringen.

Deze globuli zijn over het algemeen niet dubbelbrekend, hoewel soms in de grotere (meer dan 15  $\mu$ ) enige dubbelbreking aan de rand gezien kan worden. De omschreven criteria van de fibrinerijke microthrombi werden bij enkele secties met behulp van elektronenmicroscopie getest op hun betrouwbaarheid.

In vitro konden we op fibrinerijke microthrombi gelijkende structuren verkrijgen zowel enzymatisch (met thrombine) bij lage pH als zonder thrombine (paracoagulatie) door interactie met basische en zure polymeren bij verschillende pH, waarbij als substraat runderfibrinogeen en runderfibrinemonomeren werden gebruikt.

Op hyaliene globuli gelijkende structuren konden in vitro verkregen worden door middel van interactie van fibrinemonomeren met D.E.A.E. dextran bij een pH van 9,9.

Hyaliene globuli komen in ons sectiemateriaal zeer frequent voor. Slechts in 12 secties (n. 50) werden geen hyaliene globuli aangetroffen. De diagnostische waarde is vaak overschat en waarschijnlijk slechts gering, hetgeen overeenkomt met de ervaring van anderen (Skjrten 1969; Boddaert et al. 1971; Delsol 1972; Fabre et al. 1973 en 1974).

Desondanks duiken de hyaliene globuli steeds weer op in individuele case reports en wordt er specula-

tief waarde aan toegekend (Ghatak et al. 1976). Ook fibrinerijke microthrombi komen frequent voor. In slechts 21 (n. 50) secties werden in het geheel geen fibrinerijke microthrombi gevonden. Indien het vinden van slechts een enkele fibrinerijke microthrombus reeds sterk indicatief zou zijn voor gedissemineerde intravasale stolling, zoals door sommige auteurs gesteld wordt (Robboy et al. 1972; Minna et al. 1974), dan zouden we in de overige 29 secties moeten spreken van gedissemineerde intravasale stolling, daar hierbij microthrombi gevonden werden in niet pathologisch veranderde orgaangedeelten.

Volgens de criteria van McKay (1969) en Boddaert et al. (1971) zouden we in 17 van onze 50 secties pathologisch anatomisch moeten spreken van diffuse intravasale stolling, daar hierbij microthrombi in twee of meer organen werden gevonden.

Volgens Skezely et al. (1968) echter, hebben we slechts in de twee secties, waarbij microthrombi in praktisch alle inwendige organen werden gevonden, pathologisch anatomisch gedissemineerde intravasale stolling aangetoond.

We moeten ons echter wel realiseren, dat we bij een sectie te maken hebben met een statische momentopname, de resultante van gecompliceerde intravitale en postmortale veranderingen wat betreft de stolling en de fibrinolyse. Voor een goede interpretatie van onze postmortem bevindingen hebben we dan ook gegevens nodig over deze intravitale en postmortale veranderingen.

Het histopathologisch aantonen van fibrinerijke microthrombi levert hoogst waarschijnlijk geen realistische weergave van de hoeveelheid aanwezige fibrine, zoals ons uit recent experimenteel werk duidelijk is geworden.

Wanneer men bij ratten gedissemineerde intravasale stolling opwekt met behulp van colloidaal zilver (Emeis et al. 1975) kan men met de gebruikelijke histologische voor fibrine specifieke kleurmethoden praktisch geen fibrine vinden. Maakt men echter gebruik van de eigen kleur van het in de fibrine draadjes geïncorporeerde zilver in ongekleurde vibratoomcoupes, of van dunne formaline gefixeerde in paraplast ingebedde even met haematoxyline aangekleurde coupes, of van elektronenmicroscopie, dan vindt men een massale hoeveelheid fibrine, dat

in de lever gerelateerd is aan de Kupffercellen, vooral in de periportale gebieden.

Wanneer men bij de rat, die in het bloed een fibrinolytische activiteit bezit, die vergelijkbaar is met het menselijke, intravasale stolling opwekt d.m.v. eenmalige langzame thrombineinjectie, dan kan men na korte tijd (10 tot 20 minuten) met behulp van elektronenmicroscopie en een conventionele immunochemische methode met een antiserum gericht tegen zuivere rattemonomenen, in de lever korte fibrinedraadjes aantonen gerelateerd aan Kupffercellen, die korte tijd later weer verdwenen kunnen zijn (Emeis et al. 1976; Craane et al. 1976; voor een overzicht over experimentele diermodellen voor het opwekken van gedissemineerde intravasale stolling, F.K. Beller 1971).

Het voordeel van een immunochemische (enzymatische) detectiemethode (tijdens dit onderzoek nog niet beschikbaar) boven de immunofluorescentie is in dit geval, dat met de eerste methode ook de morfologische structuur goed herkend wordt. Op deze manier kan dan gemakkelijk een onderscheid gemaakt worden tussen fibrine en niet fibrillaire neerslagen van fibrinogeen, fibrinemonomenen en/of fibrinogeenafbraakproducten.

Het bovenstaande steunt de resultaten van Tapie (1974) en Fabre et al. (1974), die bij patienten met klinisch vastgestelde diffuse intravasale stolling in de Kupffercellen positieve fluorescentie vaststelden met een antifibrineserum.

Deze bovengenoemde recente gegevens tonen verder aan, dat men met de gebruikte histologische technieken de fijne fibrinedraden met licht microscopische conventionele technieken niet kan waarnemen. De licht microscopisch herkenbare fibrinerijke microthrombi zijn waarschijnlijk slechts het topje van een ijsberg.

Concluderend kunnen we dus stellen:

1. Histologisch onderzoek met histologisch specifieke fibrinekleuringen toont een deel van het fibrine niet aan.
2. Hieruit volgt, dat men voor het aantonen van kleine hoeveelheden fibrine andere technieken moet gebruiken.

In hoofdstuk II en III werden de resultaten besproken van het onderzoek van de postmortale fibrinolytische activiteit van het bloed en de weefsels.

Gegevens over deze aktiviteit zouden ook een deel van de discrepantie kunnen verklaren tussen het klinische beeld (ernst van de klinisch vastgestelde diffuse intravasale stolling) en het pathologisch anatomische substraat. De resultaten, die we verkregen met onze methodieken bevestigden de in de literatuur bekende gegevens over de fibrinolytische aktiviteit van het postmortale bloed, die merendeels met andere methodieken waren verkregen. Hoge fibrinolytische aktiviteit van het bloed werd gevonden in 17 van de 60 secties (vooronderzoek en dit onderzoek).

De hoge fibrinolytische aktiviteit van het bloed was eerder geassocieerd met de wijze van overlijden ("sudden death") dan met de direkte oorzaak of het basislijden.

Sterke postmortale fibrinolytische aktiviteit gaat samen met ontbreken van stolbaar fibrinogeen, afwezigheid van enzymatisch bepaalde plasminogeenaktiviteit en met een normaal immunochemisch bepaald plasminogeen gehalte.

In deze secties met een hoge fibrinolytische aktiviteit van het bloed werden buiten lokale pathologische processen nagenoeg geen fibrinerijke microthrombi gevonden.

In verschillende van deze secties met een hoge postmortale fibrinolytische aktiviteit zouden we wel fibrinerijke microthrombi verwacht hebben op grond van de ziektegeschiedenis en van het hoge aantal hyaliene globuli, die niet aan een lokaal ziekteproces kunnen worden toegeschreven.

Het ontbreken van fibrinerijke microthrombi in deze secties suggereert, dat deze thrombi door de hoge postmortale fibrinolytische aktiviteit opgelost kunnen zijn.

De direkte klinische betekenis van het vinden van hyaliene globuli, die frequent gevonden worden in zowel secties met een hoge als lage fibrinolytische aktiviteit, is waarschijnlijk nihil.

De hyaliene globuli kunnen zeer snel intravitaal ontstaan en zijn waarschijnlijk het resultaat van lokale ( b.v. ontstekingsprocessen) en/of gegeneraliseerde aktivering van stolling en fibrinolyse.

Het lijkt zeer wel mogelijk, dat hyaliene globuli het morfologisch equivalent zijn van fibrinemonomeren en/of grotere fibrinogeenafbraakprodukten, mogelijk in combinatie met andere eiwitten.

Het vinden van fibrinerijke microthrombi bij postmortaal onderzoek in niet door een lokaal ziekteproces aangedane organen moet wel bewijzend geacht worden voor gedissemineerde intravasale stolling, het geeft echter geen aanwijzing of deze zich in de terminale fase heeft afgespeeld of juist belangrijk is geweest voor het ziektebeloop.

Klinisch belangrijker, vooral voor de diagnose diffuse intravasale stolling, lijkt het aantonen van fibrinerijke microthrombi in biopsiemateriaal (b.v. huid (Haim et al. 1970; Robboy et al. 1973), lever (Tapie 1974; Fabre et al. 1974), en darm (Lindeman 1975)).

Het gebruik van een immunochemische methode (b.v. peroxidase) met antifibrine/fibrinogeen of elektronmicroscopie is dan wel aan te bevelen (zie boven).

Daar de pathologisch anatomische veranderingen bij shock en bij gedissemineerde intravasale stolling grote gelijkenis met elkaar vertonen, werden de secties onderzocht op morfologische kenmerken, die wijzen op een premortaal doorgemaakte shocktoestand (Hoofdstuk IV).

Fibrinerijke microthrombi worden vooral gevonden bij gram negatieve endotoxine shock. Deze ervaring komt ook in de literatuur naar voren (Skezely et al. 1974).

Bij gram negatieve endotoxineshock spelen de fibrinerijke microthrombi waarschijnlijk ook een belangrijke etiologische rol in de ischemische lesies, die kunnen optreden. Door de endotoxinen ontstaan reeds vroeg endotheellesies. De fibrinolytische activiteit in postmortaal bloed en de weefsels is hierbij laag. Met behulp van de fibrine "slide sandwich" techniek (Noordhoek Hegt 1975) kan hierbij tevens in de weefsels fibrinolyseremming gevonden worden, die normaal in deze weefsels niet aanwezig is.

Deze lage fibrinolytische activiteit, waarschijnlijk berustend op een combinatie van endotheelbeschadiging en fibrinolyseremming en mogelijk van oedeem, is waarschijnlijk vooral verantwoordelijk voor het regelmatig gedissemineerd persisteren van fibrinerijke microthrombi bij gram negatieve infecties.

In ons sectiemateriaal vonden we shockkenmerken in een hoog percentage. Er worden in deze secties met



shockkenmerken globaal wel meer microthrombi gevonden, maar deze kunnen ook geheel ontbreken. Morfologisch vrij late shockkenmerken (akute ischemische nierbeschadiging en/of centrolobulaire levercelnecrose en/of akute longinsufficiëntie) werden in 28 secties gevonden. Deze late morfologische shockkenmerken hebben merendeels ook slechts beperkte klinische betekenis. Slechts in 27% van de 26 gevallen waarbij akute ischemische nierbeschadiging werd gevonden, was deze als klinisch relevant vermeld; meestal betrof het dus een terminaal verschijnsel. Concluderend kunnen we zeggen, dat het niet juist lijkt aan het vinden van microthrombi in sectiemateriaal zwaarwegende klinische conclusies te verbinden, zonder rekening te houden met het klinisch beloop en de andere pathologisch anatomische bevindingen.

## VI SAMENVATTING VAN DE VOORNAAMSTE RESULTATEN EN CONCLUSIES

1. Hoge fibrinolytische activiteit in de euglobuline fractie van het postmortale bloed werd gevonden in 17 van de 60 secties.
2. Hoge fibrinolytische activiteit van het bloed was eerder geassocieerd met de wijze van overlijden ("sudden death") dan met de doodsoorzaak of het basislijden.
3. In de secties met een hoge fibrinolytische activiteit in het bloed is het enzymatisch bepaalde plasminogeen afwezig of praktisch afwezig, terwijl het immunologisch bepaalde plasminogeen-  
verwante antigeen vrij hoog is, hetgeen doet vermoeden dat het plasminogeen postmortaal gedeeltelijk is afgebroken en niet geklaard.
4. Hoge fibrinolytische activiteit van het bloed gaat samen met gemiddelde of hoge fibrinolytische activiteit in de weefsels.
5. In de secties met een hoge fibrinolytische activiteit worden bijna geen fibrinerijke microthrombi gevonden buiten lokale pathologische processen.
6. Het ontbreken van fibrinolytische activiteit in het postmortale bloed werd gevonden bij 20 van de 60 secties.
7. Secties met een lage of ontbrekende fibrinolytische activiteit in de weefsels tonen over het algemeen geen fibrinolytische activiteit van het postmortale bloed.
8. In de secties met een lage of ontbrekende fibrinolytische activiteit in de weefsels worden meer fibrinerijke microthrombi gevonden; gram negatieve endotoxine shock en hyaliene membranepneumonie is hier vaak de doodsoorzaak.
9. In secties met lage of ontbrekende fibrinolytische activiteit van de weefsels kan in weefsels waarin normaal geen of weinig fibrinolyseremming aanwezig is, met behulp van de "fibrin slide sandwich" techniek fibrinolyseremming aangetoond worden.
10. Hyaliene globuli worden vaak gevonden en komen voor zowel in secties met een hoge als met een lage fibrinolytische activiteit.

Gedissemineerde microthrombose in ons sectiemateriaal was een frequent voorkomend, merendeels terminaal verschijnsel; de klinische betekenis van bij obductie aangetoonde gedissemineerde microthrombose is meestal gering geweest.

Het voorkomen van verschillende fibrinerijke microthrombi in meerdere organen kan echter wijzen op het bestaan van een gram negatieve infectie en op, (zoals ook bij hyaliene membranenpneumonie), fibrinolyseremming in weefsels, die normaal geen fibrinolyseremming tonen.

Fibrinerijke microthrombi zijn in tegenstelling tot de hyaliene globuli, talrijker in secties met een lage fibrinolytische activiteit in het bloed en de weefsels.

Het persisteren van deze microthrombi berust kenmerkend op deze lage fibrinolytische activiteit.

## GENERAL DISCUSSION

The histological criteria we used for microthrombi were described in chapter I.

In the literature, the criteria used by different authors appear to be rather contradictory. We defined antemortem fibrin microthrombi as those intravascular precipitations which could be stained with conventional fibrin staining techniques and which also displayed birefringence.

The fibrin microthrombi had to be distinguished from hyaline globules, spherical to oval structures which have no contact with the vascular wall and can also be stained with conventional fibrin stains. These globules are generally not birefringent. In large globules (extending to 15  $\mu$ ), however, some birefringence may be noted.

The reliability of the above-described criteria was tested by means of electron microscopy on tissue samples obtained at autopsies.

We obtained structures resembling fibrin microthrombi in vitro with thrombin at low pH and also without thrombin (paracoagulation) by inducing interaction between alkaline and acidic polymers at different pH values. Bovine fibrinogen and bovine fibrin monomers were used as substrates.

Structures resembling hyaline globules were produced in vitro by interaction between fibrin monomers and DEAE dextran at pH 9.9.

Hyaline globules were very often found in the histological preparations of the tissue specimens obtained at autopsy. In only 12 autopsies (24%), were no hyaline globules found. The diagnostic value of these globules, often overestimated, is probably limited, as was also reported by others (Skjørten 1969; Boddaert et al. 1971; Delsol 1972; Fabre et al. 1973, 1974).

Although one can only speculate on their significance, case histories reporting the occurrence of hyaline globules have been recently published (Ghatak et al. 1976).

Fibrin microthrombi are also frequently encountered. In only 21 (42%) of the autopsies were no fibrin microthrombi found. If the finding of an occasional fibrin microthrombus would be a significant indication of disseminated intravascular coagulation, as is postulated by some investigators (Robboy et

al. 1972; Minna et al. 1974), disseminated intravascular coagulation would have to be diagnosed in the other 29 (58%) autopsies, because microthrombi were found in tissues without evidence of disease in these cases.

According to the criteria of McKay (1969) and Boddaert et al. (1971), diffuse intravascular coagulation would have to be diagnosed in 17 of our 50 autopsies, since microthrombi were found in two or more organs.

Using the criteria of Skezely et al. (1968), in only two autopsy cases was diffuse intravascular coagulation in the form of microthrombi encountered in nearly all organs.

However, we must be aware of the fact that histological findings at autopsy are a result of complicated living and postmortem coagulation and fibrinolytic processes.

In order to be able to interpret post mortem findings, data have to be obtained concerning these living and post mortem changes. Recent experiments prove that the demonstration of fibrin microthrombi in histological sections does not allow a reliable estimation of the amount of fibrin present.

If disseminated intravascular coagulation is induced in rats by means of intravenous injection of colloidal silver (Emeis et al. 1976), practically no fibrin can be demonstrated with the usual staining techniques for fibrin.

If, however, unstained sections prepared with a vibratome, thin sections of routinely processed tissue stained (lightly) with haematoxylin or electron microscopical sections are examined, large amounts of fibrin can be demonstrated in the liver associated with the Kupffer cells, especially in the periportal areas. If intravascular coagulation is induced in rats (the level of fibrinolytic activity of which is comparable to that of humans) by a single injection of thrombin, fibrin fibers related to the Kupffer cells can be demonstrated in the liver after 10-20 minutes either electron microscopically or immunohistochemically, using a monospecific anti-rat fibrin monomer antibody. (Emeis et al. 1976; Craane et al. 1976). An advantage of the immunohistochemical (enzyme) detection in comparison to immunofluorescence is the possibility to study morphology simultaneously in the same section.

This technique enables the discrimination between fibrin and nonfibrillar precipitations of fibrinogen, fibrin monomers and/or fibrinogen degradation products.

These results confirm the observations of Tapie (1974) and Fabre et al. (1974), who reported specific fluorescence of Kupffer cells with antifibrin antibodies in patients with a clinical history of diffuse intravascular coagulation.

They furthermore prove that the minute fibrin fibres cannot be demonstrated in histological sections with conventional light microscopical techniques. It may be concluded therefore that fibrin-specific histological staining techniques allow detection of only a portion of the existing fibrin. If small amounts of fibrin are to be detected, other techniques must be used.

In chapters II and III, the results of the investigations concerning the postmortem fibrinolytic activity of blood and tissues are discussed. The data could, in part, explain the discrepancy between the clinical symptoms (degree of intravascular coagulation) and the histological findings.

Our results confirm the data reported by others, which were mostly obtained using other techniques. A high level of fibrinolytic activity of the blood was found in 17 out of 60 autopsies (including pilot study). This high level of activity appeared to be more closely related to the duration of the agonal period than to the direct cause of death or the clinical diagnosis.

A high level of postmortem fibrinolytic activity correlates with a lack of fibrinogen, a very low level of plasminogen activity as determined enzymatically and a normal level of plasminogen as determined immunologically.

In autopsies with a high fibrinolytic activity of the blood, fibrin microthrombi could be demonstrated only in relation to localized pathological processes. In several of these autopsies, fibrin microthrombi could have been expected, according to the clinical history and to the large number of hyaline globules that could not be attributed to a localized pathological process. The lack of fibrin microthrombi in these autopsies suggests that these thrombi could have been lysed due to the high level of postmortem fibrinolytic activity.

The diagnostic value of hyaline globules, which are frequently found in both autopsies with high and low fibrinolytic activity of the blood, is probably nil.

Hyaline globules may have been formed during life, as a result of local (e.g. inflammatory processes) and/or generalized activation of coagulation and fibrinolysis.

It seems probable that hyaline globules are morphologically equivalent to fibrin monomers and/or fibrin degradation products, possibly in combination with other proteins.

The demonstration of fibrin microthrombi in tissues which are not affected by localized disease should be considered conclusive evidence of disseminated intravascular coagulation. However, it does not imply that intravascular coagulation played an important role in the cause of the disease. It might well have been restricted to the agonal period.

For the diagnosis of diffuse intravascular coagulation, the demonstration of fibrin microthrombi in biopsy specimens (e.g. skin, liver or gut) seems to be more important.

In this respect, the use of immunohistochemical methods (e.g. peroxidase labelled antifibrin/fibrinogen antibodies) or electron microscopy is to be recommended.

The histopathology of shock and of disseminated intravascular coagulation are quite similar. For this reason, the autopsy specimens were examined with regard to morphological changes indicative of antemortem shock (Chapter IV).

Fibrin microthrombi were especially found in gram negative endotoxic shock. This observation is in agreement with the findings of others (Skezely et al. 1968; Winkelstein et al. 1969; Kleinknecht et al. 1972; Sandritter et al. 1974).

The fibrin microthrombi are probably very important in the etiology of ischemic lesions, which can be found in gram negative endotoxic shock. The endotoxins cause early endothelial destruction. The fibrinolytic activity of postmortem blood and the tissues is low in such cases. Using the fibrin "slide sandwich" technique (Noordhoek Hegt 1975) in these cases, inhibition of fibrinolysis can be demonstrated in tissues, in which no inhibition can be recognized otherwise.

The low level of fibrinolytic activity, which is probably due to a combination of endothelial damage, inhibition of fibrinolysis and edema, is probably also responsible for the persistence of disseminated intravascular fibrin thrombi in gram negative infections.

In a high percentage of our autopsies, histopathological evidence of shock was found. In these cases, more microthrombi were found on the average but these may be lacking entirely.

Morphological evidence of terminal renal failure, centrolobular hepatic necrosis or pulmonary failure was found in 28 cases. These findings are usually of restricted clinical importance.

In only 27% of the 26 cases, in which acute ischaemic renal failure was found, was this finding regarded as clinically important. It appeared therefore to be mostly a terminal phenomenon.

It may be concluded that the demonstration of microthrombi in autopsy specimens should not be regarded as significant if not supported by clinical evidence or other histopathological changes.



## Summary

1. A high level of fibrinolytic activity was found in the euglobulin fractions of postmortem blood in 17 out of 60 autopsy cases.
2. A high level of fibrinolytic activity in the blood appeared to be associated with the agonal phase ("sudden death") rather than with the cause of death or the kind of disease.
3. In the autopsy cases with high fibrinolytic activity of the blood, the enzymatically determined plasminogen levels are low, while the immunologically determined plasminogen levels are relatively high. This suggests that plasminogen is partially degraded during the postmortem period and not cleared.
4. A high level of fibrinolytic activity of the blood together with an average or high level of fibrinolytic activity in tissues is found.
5. In autopsy cases with high fibrinolytic activity, fibrin microthrombi are mostly restricted to tissues with localized disease.
6. Fibrinolytic activity in postmortem blood could not be demonstrated in 20 of the 60 autopsy cases.
7. In autopsy cases with low levels of fibrinolytic activity in the tissues, no fibrinolytic activity can usually be demonstrated in postmortem blood.
8. More fibrin microthrombi are found in autopsy cases with low levels of fibrinolytic activity in the tissues. In these cases, gram negative dotoxic shock and hyaline membrane disease are usually the causes of death.
9. In autopsy cases with low levels of fibrinolytic activity in tissues normally showing no inhibition of fibrinolysis, fibrinolysis inhibition can be demonstrated using the "fibrin slide sandwich" technique.
10. Hyaline globules often occur in both autopsies with high and low levels of fibrinolytic activity.

Disseminated microthrombosis frequently occurred in our autopsy cases, usually as an agonal phenomenon. The clinical significance of disseminated microthrombosis demonstrated at autopsy is usually limited.

The occurrence of several fibrin microthrombi in several organs may be indicative of the existence of a gram negative infection and also (for example, in hyaline membrane disease) inhibition of fibrinolysis in tissues which normally show no inhibition of fibrinolysis.

In contrast to hyaline globules, fibrin microthrombi occur more frequently in autopsies with a low level of fibrinolytic activity in blood and tissues. Persistence of microthrombi is apparently due to a low level of fibrinolytic activity.

Tabel I Hyaliene globuli

|             | 393/72 | 397 | 398  | 399 | 401 | 403  | 404  | 411 | 420  | 425 | 426  | 427  | 434 |
|-------------|--------|-----|------|-----|-----|------|------|-----|------|-----|------|------|-----|
| milt        | +++    | ++  | +    | +   | -   | +    | ++++ | ++  | +    | +   | ++++ | ++++ | +   |
| longen      | +      | ++  | +    | -   | -   | ++++ | +++  | -   | +    | -   | +    | +++  | -   |
| nieren      | +      | ++  | -    | +   | -   | ++++ | -    | -   | ++   | -   | -    | -    | -   |
| lever       | +      | ++  | ++++ | -   | -   | ++++ | -    | -   | +    | ++  | -    | ++   | -   |
| hart        | -      | -   | x    | -   | -   | -    | -    | -   | +    | -   | -    | -    | -   |
| pancreas    | -      | ++  | -    | -   | -   | -    | -    | -   | -    | -   | -    | +++  | -   |
| bijnier     | -      | -   | -    | -   | -   | -    | -    | -   | -    | +++ | -    | -    | -   |
| schildklier | -      | -   | -    | -   | -   | -    | -    | -   | ++   | -   | -    | -    | -   |
| hersenen    | +      | +   | +    | -   | +   | -    | -    |     | ++++ | +++ |      |      |     |

+ = 0- 5 hyaliene globuli per coupe  
 ++ = 5-10 hyaliene globuli per coupe  
 +++ = 10-20 hyaliene globuli per coupe  
 ++++ = > 20 hyaliene globuli per coupe

0 = orgaanweefsel is volledig door  
 tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

|             | 448  | 446  | 447  | 450  | 451  | 456  | 460  | 461 | 466 | 471 | 472 | 473 | 489 | 490  |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| milt        | ++++ | ++   | ++++ | ++++ | ++++ | -    | ++++ | +   | -   | ++  | -   | -   | x   | -    |
| longen      | +++  | -    | ++++ | -    | -    | -    | -    | -   | -   | +   | -   | -   | -   | -    |
| nieren      | -    | -    | +    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | -   | -   | -   | x   | +    |
| lever       | -    | ++++ | ++   | ++++ | +    | +++  | -    | -   | +   | -   | -   | -   | -   | -    |
| hart        | +    | -    | -    | -    | -    | ++++ | -    | -   | x   | -   | -   | -   | -   | -    |
| pancreas    | -    | -    | +    | 0    | +    | +    | -    | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ++   |
| bijnier     | +++  | -    | -    | 0    | -    | -    | ++++ | -   | -   | -   | ++  | -   | -   | ++   |
| schildklier | ++   | -    | +    | -    | -    | -    | -    | +   | -   | -   | -   | -   | -   | -    |
| hersenen    | ++++ |      | ++++ |      | ++++ |      | -    |     | +   |     |     |     |     | ++++ |

+ = 0- 5 hyaliene globulie per coupe  
 ++ = 5-10 hyaliene globuli per coupe  
 +++ = 10-20 hyaliene globuli per coupe  
 ++++ = > 20 hyaliene globuli per coupe

0 = orgaanweefsel is volledig door tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

Vervolg tabel I Hyaliene globuli

|             | 492 | 493 | 494  | 497 | 499 | 503  | 504 | 506  | 507  | 509  |
|-------------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|------|------|------|
| milt        | +   | -   | ++++ | +   | -   | ++++ | -   | -    | +    | ++   |
| longen      | -   | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -    | -    |
| nieren      | -   | -   | -    | -   | -   | -    | -   | ++++ | -    | ++++ |
| lever       | -   | -   | ++++ | -   | -   | ++   | -   | ++++ | -    | ++++ |
| hart        | x   | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -    | ++++ |
| pancreas    | -   | -   | ++++ | -   | -   | -    | -   | -    | -    | +    |
| bijnier     | -   | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -    | -    |
| schildklier | -   | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -    | -    |
| hersenen    |     |     | -    | -   | -   | ++++ | -   |      | ++++ |      |

+ = 0- 5 hyaliene globuli per coupe  
 ++ = 5-10 hyaliene globuli per coupe  
 +++ = 10-20 hyaliene globuli per coupe  
 ++++ = > 20 hyaliene globuli per coupe

0 = orgaanweefsel is volledig door  
 tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

Vervolg tabel I Hyaliene globuli

|             | 21/73 | 55 | 59  | 64  | 65 | 70   | 71 | 97 | 98 | 110 | 117 |
|-------------|-------|----|-----|-----|----|------|----|----|----|-----|-----|
| milt        | -     | -  | +++ | -   | -  | -    | -  | -  | -  | -   | -   |
| longen      | -     | -  | -   | +   | -  | -    | -  | -  | -  | -   | -   |
| nieren      | ++    | -  | -   | ++  | -  | -    | -  | -  | -  | +   | -   |
| lever       | ++++  | -  | -   | +++ | -  | -    | -  | -  | -  | -   | -   |
| hart        | -     | -  | -   | -   | -  | -    | -  | x  | -  | -   | -   |
| pancreas    | -     | -  | -   | -   | -  | -    | -  | -  | -  | +   | -   |
| bijnier     | -     | -  | -   | -   | -  | +++  | -  | -  | -  | -   | -   |
| schildklier | +     | -  | -   | -   | -  | -    | -  | -  | -  | -   | -   |
| hersenen    | -     |    |     |     |    | ++++ | -  |    |    |     |     |

+ = 0- 5 hyaliene globuli per coupe  
 ++ = 5-10 hyaliene globuli per coupe  
 +++ = 10-20 hyaliene globuli per coupe  
 ++++ = > 20 hyaliene globuli per coupe

0 = orgaanweefsel volledig door  
 tumor doorwoerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

Tabel II Fibrinerijke microthrombi

|             | 393/72 | 397 | 398  | 399 | 401 | 403  | 404 | 411 | 420 | 425 | 426 | 427 | 434 |
|-------------|--------|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| milt        | -      | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| longen      | +      | -   | -    | -   | -   | ++++ | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| nieren      | -      | -   | -    | +   | -   | -    | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| lever       | -      | -   | ++++ | -   | -   | ++++ | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| hart        | -      | -   | x    | -   | -   | -    | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| pancreas    | -      | -   | -    | -   | +   | -    | -   | -   | -   | +   | -   | -   | -   |
| bijnier     | -      | -   | ++++ | -   | -   | ++++ | -   | -   | +   | +   | -   | -   | -   |
| schildklier | +      | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -   | +++ | -   | -   | -   | -   |
| hersenen    | +      | -   | -    | -   | -   | -    | -   | -   | +   | -   | -   | -   | -   |

+ = 0- 5 microthrombi per coupe  
 ++ = 5-10 microthrombi per coupe  
 +++ = 10-20 microthrombi per coupe  
 ++++ = > 20 microthrombi per coupe

0 = orgaanweefsel volledig door  
 tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

Vervolg tabel II Fibrinerijke microthrombi

|             | 448 | 446 | 447 | 450 | 451 | 456 | 460 | 461 | 466  | 471  | 472 | 473  | 489 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|------|-----|
| milt        | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ++++ | -    | +   | -    | x   |
| longen      | +   | -   | +++ | -   | -   | -   | -   | -   | ++++ | -    | +   | ++++ | -   |
| nieren      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ++++ | ++++ | -   | -    | x   |
| lever       | -   | -   | ++  | -   | -   | +   | -   | -   | ++++ | -    | +   | -    | -   |
| hart        | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | x    | -    | -   | -    | -   |
| pancreas    | +   | -   | ++  | 0   | -   | -   | -   | -   | ++++ | -    | -   | -    | -   |
| bijnier     | -   | -   | ++  | 0   | -   | +   | -   | -   | ++++ | -    | -   | -    | -   |
| schildklier | +   | -   | +   | -   | -   | -   | -   | -   | ++++ | -    | -   | -    | -   |
| hersenen    | -   | -   | -   |     | +   | -   | -   |     | ++++ |      |     | -    | -   |

+ = 0- 5 microthrombi per coupe  
 ++ = 5-10 microthrombi per coupe  
 +++ = 10-20 microthrombi per coupe  
 ++++ = > 20 microthrombi per coupe

0 = orgaanweefsel volledig door  
 tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar



Vervolg tabel II Fibrinerijke microthrombi

|             | 490 | 492 | 493 | 494 | 497 | 499 | 503 | 504 | 505  | 506  | 507  | 509 | 525  |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-----|------|
| milt        | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -   | -    |
| longen      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | +++  | ++++ | +    | -   | ++++ |
| nieren      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | +    | -    | ++++ | -   | +    |
| lever       | -   | -   | -   | -   | ++  | -   | -   | +   | ++++ | -    | +    | -   | -    |
| hart        | -   | x   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -   | -    |
| pancreas    | +   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -   | -    |
| bijnier     | -   | -   | -   | -   | ++  | -   | -   | -   | -    | -    | -    | -   | ++++ |
| schildklier | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -    | +    | -    | -   | -    |
| hersenen    | -   |     |     | -   | -   | -   | -   | -   |      |      |      |     |      |

+ = 0- 5 microthrombi per coupe  
 ++ = 5-10 microthrombi per coupe  
 +++ = 10-20 microthrombi per coupe  
 ++++ = > 20 microthrombi per coupe

0 = orgaanweefsel volledig door  
 tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

|             | 21/73 | 55 | 59 | 64   | 65 | 70 | 71 | 97   | 98 | 110 | 117 |
|-------------|-------|----|----|------|----|----|----|------|----|-----|-----|
| milt        | -     | -  | +  | -    | -  | -  | -  | -    | -  | -   | -   |
| longen      | +     | -  | ++ | ++++ | -  | -  | -  | -    | -  | +   | -   |
| nieren      | -     | -  | +  | -    | -  | -  | -  | -    | -  | -   | -   |
| lever       | ++++  | -  | -  | -    | -  | -  | -  | ++++ | -  | -   | -   |
| hart        | -     | -  | -  | -    | -  | -  | -  | x    | -  | +   | -   |
| pancreas    | -     | -  | -  | -    | -  | -  | -  | -    | -  | -   | -   |
| bijnier     | -     | -  | +  | -    | -  | -  | -  | -    | -  | -   | -   |
| schildklier | -     | -  | +  | -    | -  | -  | -  | -    | -  | -   | -   |
| hersenen    | -     |    |    |      |    | -  | -  |      |    |     |     |

+ = 0- 5 microthrombi per coupe  
 ++ = 5-10 microthrombi per coupe  
 +++ = 10-20 microthrombi per coupe  
 ++++ = > 20 microthrombi per coupe

0 = orgaanweefsel volledig door  
 tumor doorwoekerd  
 x = geen materiaal beschikbaar

Tabel III Weefsel fibrinolytische activiteit

|                                | gemiddelde<br>waarde | 393/72 | 397 | 398 | 399 | 401 | 403 | 404 | 411 | 420 | 425 | 426 |
|--------------------------------|----------------------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| milt                           | 5,5                  | -      | x   | 0   | 0   | 0   | x   | 0   | -   | g   | g   | -   |
| longen                         | 7,5                  | -      | g   | 0   | +   | -   | 0   | g   | +   | -   | g   | -   |
| nieren                         | 9                    | -      | x   | 0   | -   | -   | -   | g   | +   | g   | x   | +   |
| lever                          | 4                    | 0      | g   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | +   | 0   | g   | 0   |
| hart                           | 6                    | 0      | 0   | x   | x   | 0   | 0   | x   | g   | +   | g   | -   |
| pancreas                       | 0                    | A      | 0   | 0   | A   | A   | 0   | A   | 0   | A   | x   | x   |
| bijnier                        | 10                   | +      | x   | 0   | x   | -   | -   | 0   | +   | g   | -   | +   |
| schildklier                    | 14                   | x      | x   | x   | x   | g   | -   | x   | +   | g   | +   | -   |
| hersenen                       | 10,5                 | -      | x   | 0   | x   | x   | 0   | x   | x   | +   | +   | x   |
| adventitia<br>(grote<br>vaten) | 11                   | -      | g   | 0   | -   | g   | -   | g   | +   | +   | +   | -   |

+ = boven gemiddelde waarde  
 - = onder gemiddelde waarde  
 0 = geen activiteit

g = gemiddelde waarde  
 A = niet specifieke proteolyse  
 x = niet bepaald

Vervolg tabel III Weefsel fibrinolytische activiteit

|                  | gemiddelde<br>waarde | 427 | 434 | 448 | 446 | 447 | 450 | 451 | 456 | 460 | 461 | 466 |
|------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| milt             | 5,5                  | -   | -   | g   | g   | g   | x   | +   | +   | -   | -   | x   |
| longen           | 7,5                  | g   | g   | g   | +   | g   | g   | -   | +   | -   | g   | 0   |
| nieren           | 9                    | +   | 0   | +   | +   | g   | g   | x   | +   | x   | +   | 0   |
| lever            | 4                    | +   | 0   | g   | g   | g   | g   | -   | -   | 0   | 0   | 0   |
| hart             | 6                    | -   | -   | g   | +   | g   | -   | -   | -   | g   | x   | x   |
| pancreas         | 0                    | A   | x   | 0   | A   | x   | 0   | x   | 0   | 0   | 0   | A   |
| bijnier          | 10                   | +   | g   | +   | +   | +   | -   | -   | g   | x   | +   | 0   |
| schildklier      | 14                   | g   | x   | g   | g   | g   | x   | -   | +   | x   | -   | 0   |
| hersenen         | 10,5                 | g   | +   | g   | +   | +   | x   | -   | x   | x   | x   | 0   |
| adventitia       | 11                   | +   | -   | g   | +   | g   | g   | -   | +   | +   | g   | 0   |
| (grote<br>vaten) |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

+ = boven gemiddelde waarde  
 - = onder gemiddelde waarde  
 0 = geen activiteit

g = gemiddelde waarde  
 A = niet specifieke proteolyse  
 x = niet bepaald

Vervolg tabel III Weefsel fibrinolytische aktiviteit

|                  | gemiddelde<br>waarde | 471 | 472 | 473 | 489 | 490 | 492 | 493 | 494 | 497 | 499 | 503 |
|------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| milt             | 5,5                  | x   | +   | g   | x   | g   | g   | g   | -   | g   | g   | x   |
| longen           | 7,5                  | g   | g   | g   | +   | g   | g   | -   | -   | g   | g   | +   |
| nieren           | 9                    | -   | -   | x   | x   | -   | -   | x   | -   | -   | g   | g   |
| lever            | 4                    | g   | g   | 0   | g   | g   | g   | x   | g   | g   | g   | +   |
| hart             | 6                    | g   | -   | g   | -   | g   | x   | g   | x   | -   | x   | g   |
| pancreas         | 0                    | 0   | 0   | A   | A   | A   | 0   | 0   | 0   | 0   | A   | A   |
| bijnier          | 10                   | -   | g   | x   | g   | g   | g   | g   | -   | g   | x   | x   |
| schildklier      | 14                   | -   | -   | -   | g   | -   | g   | x   | x   | x   | g   | x   |
| hersenen         | 10,5                 | x   | -   | -   | -   | -   | x   | x   | 0   | g   | g   | g   |
| adventitia       | 11                   | g   | g   | g   | +   | -   | g   | g   | x   | +   | g   | -   |
| (grote<br>vaten) |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

+ = boven gemiddelde waarde  
 - = onder gemiddelde waarde  
 0 = geen activiteit

g = gemiddelde waarde  
 A = niet specifieke proteolyse  
 x = niet bepaald

Vervolg tabel III Weefsel fibrinolytische activiteit

|                  | gemiddelde<br>waarde | 504 | 505 | 506 | 507 | 509 | 525 |
|------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| milt             | 5,5                  | -   | g   | g   | g   | +   | 0   |
| longen           | 7,5                  | 0   | g   | -   | 0   | +   | 0   |
| nieren           | 9                    | -   | -   | g   | g   | x   | 0   |
| lever            | 4                    | 0   | g   | 0   | g   | g   | 0   |
| hart             | 6                    | -   | +   | +   | g   | +   | 0   |
| pancreas         | 0                    | 0   | x   | A   | x   | 0   | 0   |
| bijnier          | 10                   | -   | -   | g   | x   | +   | -   |
| schildklier      | 14                   | -   | x   | g   | -   | g   | x   |
| hersenen         | 10,5                 | 0   | -   | g   | x   | +   | x   |
| adventitia       | 11                   | -   | g   | g   | g   | +   | -   |
| (grote<br>vaten) |                      |     |     |     |     |     |     |

+ = boven gemiddelde waarde  
 - = onder gemiddelde waarde  
 0 = geen activiteit

g = gemiddelde waarde  
 A = niet specifieke proteolyse  
 x = niet bepaald

Vervolg tabel III Weefsel fibrinolytische activiteit

|                  | gemiddelde<br>waarde | 21/73 | 55 | 59 | 64 | 65 | 70 | 71 | 97 | 98 | 110 | 117 |
|------------------|----------------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|
| milt             | 5,5                  | +     | g  | +  | g  | +  | g  | g  | +  | -  | x   | -   |
| longen           | 7,5                  | +     | +  | g  | 0  | +  | g  | -  | g  | +  | +   | +   |
| nieren           | 9                    | +     | +  | g  | -  | +  | +  | -  | g  | +  | g   | +   |
| lever            | 4                    | +     | g  | g  | -  | +  | g  | -  | +  | g  | -   | +   |
| hart             | 6                    | +     | +  | +  | g  | +  | g  | 0  | x  | g  | x   | -   |
| pancreas         | 0                    | +     | 0  | +  | +  | +  | A  | A  | x  | A  | 0   | 0   |
| bijnier          | 10                   | +     | g  | g  | g  | +  | g  | -  | x  | g  | g   | -   |
| schildklier      | 14                   | +     | g  | g  | g  | g  | g  | -  | x  | g  | g   | x   |
| hersenen         | 10,5                 | +     | x  | x  | x  | x  | +  | -  | x  | x  | g   | g   |
| adventitia       | 11                   | +     | +  | g  | g  | +  | +  | -  | g  | +  | g   | g   |
| (grote<br>vaten) |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |

+ = boven gemiddelde waarde  
 - = onder gemiddelde waarde  
 0 = geen activiteit

g = gemiddelde waarde  
 A = niet specifieke proteolyse  
 x = niet bepaald

A.

## ADDENDUM

393/72. vr. 79 jaar.

### Ziektegeschiedenis

13 maanden voor overlijden bestraald voor een cervixcarcinoom graad IV.

Patiënte ging langzamerhand achteruit en kreeg een uitgebreide pijnmedicatie.

Daags voor overlijden koude rilling, koorts (39°C) en is patiënte overleden onder een toxisch infectueus beeld.

### Pathologisch—anatomische diagnoses

Slecht gedifferentieerd plaveiselcarcinoom van de cervix met uitgebreide doorgroei en lymfogene en haematogene metastases.

Darmperforatie met faecale peritonitis.

Longoedeem met bronchopneumonie van beide onderkwabben.

397/72. vr. 48 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Sinds 12 jaar ziekte van Besnier Boeck (sarcoidose). Langzamerhand toenemende respiratoire insufficiëntie.

Cortison therapie, de laatste jaren 5 mg per dag.

Twee dagen voor overlijden gegeneraliseerd insult op basis van cerebrale anoxie.

Overleden onder het beeld van respiratoire insufficiëntie.

### Pathologisch—anatomische diagnoses

Ziekte van Besnier Boeck van de longen en longhilus lymfklieren met sterke longfibrose.

Uitgebreid panacinair deels bulleus longemfyseem.

Talrijke fibreuze pleuraadhesies.

Hypertrofie rechter hartventrikel.

Chronische lever- en miltstuwning.

Cushingface en bijnierschorsatrofie (zona fascicu-



B.

lata) ten gevolge van cortisontherapie.  
Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 360 gram).  
Dilatatie linker en rechter hart.

398/72. m. 40 dagen.

### Ziektegeschiedenis

Congenitaal hartgebrek (hypoplasie rechter ventrikel, atresie ostium pulmonale en truncus pulmonalis).

Waterstone anastomose en Rashkindoperatie 22 dagen voor overlijden.

Postoperatief kunstmatige beademing en antibiotica-prophylaxe.

Na staken van de antibioticaprophylaxe ontstond plotseling het beeld van sepsis en is het kind binnen 2 dagen ondanks intensieve therapie overleden. Uit een premortale bloedkweek werd nog een coliforme bacterie gekweekt.

### Pathologisch—anatomische diagnoses

Hypoplasie rechter ventrikel, atresie ostium pulmonale, tricuspidalis stenose.

Waterstone shunt (anastomose arteria pulmonalis dextra en aorta ascendens).

Rashkindoperatie (vergroting van het open foramen ovale).

Purulente pericarditis en pleuraempyeem.

Purulente meningitis (kweek: Escherichia coli).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie.

Sepsis.

Een door antibiotica gemaskeerde chirurgische infectie (pleuraempyeem en purulente pericarditis) heeft geleid tot een sepsis en purulente meningitis (E. coli). Patientje is overleden in een toxisch infektueuze shock.

C.

399/72. m. 43 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Klepprothese wegens stenose en insufficiëntie van het mitralis ostium 5 jaar voor de dood.

Opname voor een bypassoperatie wegens ernstige angineuze klachten.

Ventrikelfibrilleren 1 dag voor overlijden met defibrillatie en hartmassage.

Tijdens spoedoperatie was de a. coronaria circumflexa dextra praktisch geheel geoblitereerd en de hartfunctie niet meer op gang te brengen na aanlegging van een aortacoronaire bypass.

#### Pathologisch—anatomische diagnoses

Klepprothese mitralis ostium.

Ernstige stenoserende coronairsklerose met myocardfibrose.

Obliteratie van de arteria coronaria circumflexa dextra door een atheroomembolus.

Hypertrofie linker en rechter ventrikel.

Siderose in de nieren.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 350 gram).

Goed doorgankelijke aorta-coronaire bypass.

401/72. m. 67 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Opname wegens hartinfarkt.

Plotseling overleden twee dagen na opname.

#### Pathologisch—anatomische diagnoses

Vers hartinfarkt achterwand linker ventrikel.

Thrombose arteria coronaria circumflexa sinistra.

Ruptuur achterwand linker ventrikel.

Harttamponade.

D.

403/72. vr. 1½ dag.

#### **Ziektegeschiedenis**

Spontaan prematuur (+ 36 weken) geboren.  
Opname wegens cyanosē direkt na de geboorte.  
Recidiverende acidose met slechte perifere circulatie.

Beademing.

Overleden onder het beeld van een hyaliene membranen pneumonie.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Prematuur (2430 gram, 44 cm).

Hyaliene membranenpneumonie.

Perinatale pneumonie met aspiratie van waarschijnlijk geïnfekteerd amnionvocht.

Petechieën pericard, thymus, pleura, dura en maag slijmvlies.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie.

404/72. m. 59 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Zes maanden voor overlijden laryngectomie, oesofagusresectie en blokresectie hals rechts wegens een matig gedifferentieerd plaveiselcarcinoom van de hypopharynx met nabestraling.

Na beëindiging van de nabestraling (3½ maand na de operatie) fistelvorming in het operatiegebied.

Akoot overleden door een arteriele verbloeding uit de arteria carotis communis dextra.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na laryngectomie, oesofagusresectie en blokresectie hals rechts wegens een matig gedifferentieerd plaveiselcarcinoom van de hypopharynx.

Ter plaatse van het bestralings- en operatiegebied necrotiserende ontsteking met holtevorming, fisteling naar oesophagus en huid en arrosie van de arte-

E.

ria carotis communis dextra.  
Akute dood door arteriele verbloeding.

411/72. m. 71 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Vijf jaar voor overlijden groot hartinfarkt voorwand linker ventrikel.  
Een maand voor overlijden recidief voorwandinfarkt.  
Een week voor overlijden passagère akute linksdecompensatie.  
Plotseling overleden ten gevolge van ventrikelfibrilleren.

#### Pathologisch—anatomische diagnoses

Sterke stenoserende coronairsklerose met afsluiting van de ramus descendens anterior.  
Litteken oud voorwandinfarkt met een enkele weken oud recidief.  
Harthypertrofie (600 gram) met sterke myofibrose.  
Longoedeem met intraalveolaire bloedingen in beide longen.  
Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 440 gram).

420/72. vr. 59 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Sinds 12 jaar voor overlijden bekend met gesystematiseerde lupus erythematoses (huidafwijkingen, L.E. fenomeen, nefrotisch syndroom met nierinsufficiëntie).  
Therapie: prednison en cytostatica (imuran en later endoxan).  
Anemie en aphteuze stomatitis ten gevolge van de cytostatica therapie.  
Een dag voor overlijden epileptisch insult, in coma geraakt en overleden.

#### Pathologisch—anatomische diagnoses

Gesystemineerde lupus erythematoses.

F.

Chronische proliferatieve glomerulonefritis.  
Necrotiserende stomatitis en oesophagitis.  
Longoedeem met focaal necrotiserende mogelijk septische haardjes.  
Akute meningitis.

425/72. m. 80 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Een week voor overlijden werd deze demente man behandeld met antibiotica op de klinische diagnose pleuritis.

Twee dagen later ontstond er een subileus.  
Patient was in te slechte conditie voor chirurgische therapie en overleed na 5 dagen.

#### Pathologisch-anatomische diagnoses

Diverticulosis en diverticulitis coli met perforatie en peritonitis.  
Abscederende bronchopneumonie beide onderkwabben, middenkwab en basale delen van beide bovenkwabben.  
Bulleus longemfyseem met pneumothorax links.  
Kleine longembolus met klein haemorrhagisch infarkt.  
Sterke centrolobulaire leverstuwung.

426/72. m. 32 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Sinds 18e levensjaar bekend met colitis ulcerosa. Hiervoor werd patient behandeld met conservatieve therapie en een tijdelijke anus praeternaturalis op het colon transversum.

Zes dagen voor overlijden colectomie wegens toxische colitis ulcerosa met sepsis.

Postoperatief toxisch infectueuze shock, akute long- en nierinsufficiëntie en postoperatieve cholestatische icterus.

Therapie: beademing, corticosteroiden en antibiotica.

Defibrinatiesyndroom gecoupeerd met heparine.

Toenemende longinsufficiëntie.  
Akute irreversibele asystolie.

G.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na colectomie wegens toxische colitis ulcerosa met sepsis zes dagen voor de dood.  
Dehiscentie van de operatiewond.  
Multipele leverabscessen.  
Shocklongen met hyaliene membranen, uitgebreide bronchpneumonie en fibrineuze pleuritis.  
Pneumothorax rechts.  
Splenomegalie met infarcten (gewicht 1130 gram).  
Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).  
Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 470 gram).  
Necrotiserende tracheitis.

427/72. m. 78 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

10 maanden voor overlijden behandeld met leukeran voor een lymforeticulaire maligniteit met paraproteïnaemie (igG, IgM, vnl. labdatatype).  
Drie weken voor overlijden opname wegens algemene malaise en hoge koorts.  
Een bronchopneumonie (klebsiella) werd behandeld met ampicilline.  
Patient bleef ernstig ziek, werd toenemend cachectisch, dyspnoeïsch en overleed plotseling onder de waarschijnlijkheidsdiagnose longembolie.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

"Lymforeticulaire maligniteit met paraproteïnaemie (igG, igM, vnl. labdatatype)".  
Status na cytostaticatherapie.  
Lymfklieren met lymforeticulaire maligniteit, waarin focaal necrose.  
Uitgebreide deels abscederende bronchopneumonie (cytomegalie en klebsiella).  
Pleuritis links.  
Pneumothorax links met atelectase linker long.

H.

434/72. m. 66 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

17 dagen voor overlijden opgenomen op verdenking van levercirrhose met ascites.  
Ontwateringstherapie door zoutloos dieet en diuretica.  
Toestand bleef ondanks het effect van de diuretica gedurende 10 dagen stationair.  
Vier dagen voor overlijden ontstond een hepatisch coma met shock en akute nierinsufficiëntie.  
Overleden in shock na vier dagen coma.

### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Aktieve fijn nodulaire levercirrhose met sterke steatose.  
Chronische stuwingsmilt.  
Oesofagusvarices.  
Uitgebreid longoedeem met pleuratranssudaat (shocklongen).  
Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 280 gram bij vrij sterke arteriolo-sklerose en schrompelnier rechts).  
Levercelnecrose centraal in de noduli (shocklever).  
Multipele kleine bloedinkjes nierbekken, blaas, maagslijmvlies en subendocardiaal.  
Dilatatie linker en rechter ventrikel.

446/72. m. 72 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Opname ter analyse van poliklinisch gevonden hypercalcaemie met een anamnese van algemene malaise, vermagering en opgeven van sanguinolent vocht.  
Tijdens opname vasovagale shock tijdens bronchoscope wegens atelectase linker onderkwab.  
Patient bleef in coma en overleed 5 dagen later op de beademingsafdeling.  
Klinische waarschijnlijkheidsdiagnose: parathormoonproducerende tumor van de linker onderkwab.

I.

**Pathologisch—anatomische diagnoses**

Middelgrootcellig ongedifferentieerd carcinoom linker onderkwab.

Pleura en pericard metastases.

Lymfogene metastasering naar mediastinale en para-aortale lymfklieren.

Longoedeem met hyaliene membranen (shocklongen) en bronchopneumonie beide onderkwabben.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 500 gram).

Sterke centrolobulaire leverstuwung.

Akute pyelonefritis.

447/72. m. 37 jaar.

**Ziektegeschiedenis**

Opname 1 jaar voor overlijden wegens exsudaat linker pleuraholte met een anamnese van algemene malaise, vermagering en pijn links in de flank.

Diagnose pleurabiopsie: mesotheliom.

Therapie: pleura talkage en pijnbestrijding.

Overleden onder het beeld van respiratoire insufficiëntie.

**Pathologisch—anatomische diagnoses**

Pleuramesotheliom met uitgebreide doorgroei in de linker long, pericard en diafragma.

Uitgebreide hematogene en lymfogene metastasering.

Longoedeem met bronchopneumonie linker onderkwab.

Recente fibrinetumorthrombus vena renalis links en vena cava inferior.

Petechieën maagslijmvlies.

Alveolaire longbloedinkjes.

Sterke stuwung lever en milt.

Dilatatie linker en rechter hart.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (niergewicht 390 gram).

Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).



J.

448/72. vr. 44 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

14 maanden voor overlijden opname wegens algemene malaise, haemorrhagische diathese en koorts.  
Diagnose: chronische myeloïde leucaemie, die behandeld werd met prednison en vincristine.  
Meningeale lokalisatie werd met succes bestreden door intrathecaal toegediend methotrexaat.  
Patient is overleden tijdens een derde relaps met blastencrisis.

### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Chronische myeloïde leucaemie (lokalisaties beenmerg, milt en lymfklieren).  
Haemorrhagische diathese met talrijke slijmvlies- en orgaanbloedinkjes.  
Haemorrhagische infarcering van beide onderkwabben met fibrineuze pleuritis.  
Vetlever met lichte fibrose (methotrexaat).  
Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 360 gram).

450/72. m. 27 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Acht maanden voor overlijden werd er een kleincellig anaplastisch carcinoom van de bovenkwab van de linker long gediagnosticeerd, waarvoor patient zonder duidelijk effect behandeld werd met cytostica.  
Drie maanden voor overlijden bestraling linker heup en femur wegens botmetastases.  
Toestand ging geleidelijk achteruit en patient is cachectisch overleden.

### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Kleincellig anaplastisch longcarcinoom van de linker bovenkwab.  
Uitgebreide hematogene en lymfogene metastasering.  
Pleurametastases links.  
Pericarditis carcinomatosa.

K.

Poststenotische abscederende pneumonie linker bovenkwab.

Sterke cholestase door obstructie van de ductus choledochus door compressie van lymfogene tumormetastases.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 450 gram).

451/72. m. 61 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Deze 61-jarige man, bekend met diabetes mellitus en een cerebrovasculair accident werd ter nadere analyse opgenomen wegens algemene malaiseklachten, toenemende anorexie, retentiebraken en gewichtsverlies.

Door middel van röntgenfoto's en gastroscopie werd een maagtumor gediagnosticeerd.

Bij proeflaparotomie werd een inoperabel gemetastaseerd maagcarcinoom gevonden.

Postoperatief ging patient snel achteruit en overleed 10 dagen na de laparotomie.

### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Status na proeflaparotomie wegens maagcarcinoom 10 dagen voor de dood.

Goed gedifferentieerd mucineus praepylorisch adenocarcinoom.

Talrijke haematogene lever en lymfogene paraaortale metastases.

Massaal longoedeem met bronchopneumonie beide onderkwabben (shocklongen).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 340 gram bij sterke arteriolosklerose).

456/72. vr. 58 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Sinds 10 jaar voor overlijden bekend met mitralisstenose.

Drie jaar later cerebrovasculair accident met hemiparese rechts en afasie door een hersenembolie ten

L.

gevolge van atriumfibrilleren.

Twee maanden voor overlijden opname voor commissurotomie wegens ernstige hartinsufficiëntie.

Overgeplaatst naar de interne afdeling voor febris e causa ignota.

Preterminaal kreeg patiente buikklasten, hoge koorts, ernstige dyspnoe en hypotensie.

Patiente overleed korte tijd later onder de waarschijnlijkheidsdiagnose mesenteriaalembolie met darminfarkt.

#### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Mitralisklepstenose met cor pulmonale en pulmonale hypertensie.

Murale thrombose linker hartaurikel.

Ischemische necrotiserende ontsteking colon descendens en sigmoid.

Sterke gegeneraliseerde arteriosklerose.

Arteriosklerotische schrompelnier links met infarcten.

Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).

Beeld in de rechter nier passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht rechter nier 180 gram).

Nauwe ostia arteriae mesentericae superior en inferior.

460/72. vr. 57 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Drie maanden voor overlijden leukopenie geconstateerd tijdens preoperatieve controle voor een cysteuze ovariumtumor.

Drie weken voor overlijden kon de diagnose akute promyelocytenleukemie gesteld worden, waarvoor patiente met cytostatica behandeld werd.

Enkele dagen na het staken van de therapie trad er koorts op met bacteriemie (*Escherichia coli*).

Een dag voor overlijden *Escherichia coli* sepsis met toxisch infectieuze shock, die aanvankelijk goed opgevangen kon worden.

M.

**Pathologisch—anatomische diagnoses**

Akute promyelocytenleukemie.

Papillair cystadenoom linker ovarium met bloeding en doorbraak van de bloeding naar de peritoneaalholte.

Fibrineuze peritonitis.

Sepsis met septische thrombus in de linker vena femoralis.

Ulcererende schimmeloesofagitis (Candida).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 350 gram).

Longoedeem.

Bijnierbloeding.

461/72. m. 56 jaar.

**Ziektegeschiedenis**

De laatste 20 jaar voor overlijden angina pectoris. Plotselinge asystolie vermoedelijk ten gevolge van een hartinfarkt.

**Pathologisch—anatomische diagnoses**

Sterke stenoserende coronairsklerose met uitgebreide myofibrose.

Litteken hartinfarkt achterwand linker ventrikel.

Vers hartinfarkt achterwand linker ventrikel en septum.

Hypertrofie en dilatatie linker hartventrikel.

Arterio- en arteriosklerose beide nieren.

Sterke gegeneraliseerde stuwings.

466/72. m. ½ jaar.

**Ziektegeschiedenis**

Patientje werd opgenomen in diepe shock met een anamnese van verkoudheid en een otitis media met spontane perforatie, waarvoor hij behandeld werd met ampiciline.

Liquor verkregen door middel van ventrikelpunctie was troebel, 7900/3 cel met pleomorfe staafjes.

Kweek: haemophilus influenzae.

N.

Twee uur na opname overleed het patientje onder het beeld van een therapie resistente shock.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Otitis media beiderzijds.  
Purulente meningitis (H. Influenzae).  
Haemorrhagische bijnieren beiderzijds.  
Beeld passend bij shocklongen met enige aspiratiepneumonie.  
Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie.  
Uitgebreide microthrombose.  
Waterhouse-Friderichsensyndroom na een verkoudheid en otitis media ten gevolge van Haemophilus Influenzae infectie.

471/72. m. 56 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Gegeneraliseerde sklerodermatomyositis op 31-jarige leeftijd begonnen met symptomatologie van Raynaud. Drie weken voor overlijden werd patient opgenomen onder het beeld van een akute renale vorm van sklerodermie.  
Patient is overleden aan de snel progressieve nierinsufficiëntie.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Gegeneraliseerde dermatomyositis met arteriitis in vele organen.  
Nierafwijkingen passend bij sklerodermie.  
Longoedeem met intraalveolaire bloedinkjes en bronchpneumonie van beide onderkwabben.  
Panacinair deels bulleus longfyseem.  
Stenoserende coronairsklerose.  
Hypertrofie van het linker hart (ventrikel).  
Thrombus linker hartaurikel.  
Dilatatie linker en rechter hart.

O.

472/72. vr. 51 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

18 jaar na commissurectomie van de mitraalklep wegens mitralisstenose werd patiente opgenomen wegens restenose van de mitralisklep. Postoperatief na recommissurectomie en valvuloplastiek ontstond er akute long- en nierinsufficiëntie, waarvoor patiente beademd en gedialyseerd werd.

Na aanvankelijke verbetering overleed patiente 13 dagen na operatie onder het beeld van snel verergerende longinsufficiëntie met asystolie.

### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Status na recommissurectomie en valvuloplastiek 13 dagen voor de dood wegens mitralisstenose.

Aortastenose.

Multipele miltinfarcten.

Bloedinkjes in de bijnier, peripyale vetweefsel en intra-alveolair.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 480 gram).

Shocklongen.

Harthypertrofie vooral van linker ventrikel (gewicht 540 gram).

473/72. vr. 80 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Sinds één maand voor overlijden progressief verlopende neurologische afwijkingen met hemiparese.

Opname afdeling neurologie twee weken voor overlijden.

Tijdens de opname nam de hemiparese toe, patiente werd toenemend suf en overleed.

### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Deels necrotiserend fibrosarcoom gelokaliseerd in de linker frontaalkwab, bodem aquaduct en vierde ventrikel.

Hersenoedeem.

P.

Longoedeem met dilatatie van linker en rechter ventrikel.

489/72. vr. 6 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Na een vrij interval van 7 dagen na ongeval ontwikkelde zich op de dag van overlijden een progressief verergerend neurologisch beeld en overleed patientje onder het beeld van een tentoriele inklemming.

#### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Fractura cranii met subcutaan haematoom.  
Contusiebloeding rechts temporaal met doorbraak naar het ventrikelsysteem.  
Hersenoedeem met tekenen van inklemming.  
Longoedeem met plaatselijk interstitiele ontsteking en bronchopneumoniehaardjes beide onderkwabben (shock?).  
Enkele slijmvliesbloedinkjes dunne en dikke darm.

490/72. m. 69 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

De laatste 25 jaar chronische bronchitis en longemfyseem.  
Zes jaar voor overlijden bilobectomie van onder- en middenkwab rechter long wegens plaveiselcelcarcinoom.  
Vijf maanden voor overlijden werd er een oatcellcarcinoom gediagnosticeerd in de linker onderkwab. Patient werd hiervoor behandeld met cytostatica.  
Wegens toenemende klachten en pulmonale hypertensie heropname.  
Patient is 1 maand na heropname overleden aan respiratoire insufficiëntie, waarschijnlijk op basis van maligniteit, longemfyseem en secundaire longinfekties.

#### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Status na bilobectomie onder- en middenkwab rechter long zes jaar voor de dood.

Q.

Kleincellig anaplastische carcinoom van de linker onderkwab met uitgebreide hematogene en lymfogene metastases.

Thromboembolus arteria pulmonalis linker onderkwab met haemorrhagisch longinfarkt.

Chronische bronchitis met panacinair, deels bulleus longemfyseem.

Longoedeem met bronchpneumonie.

492/72. vr. 2 jaar, 4 mnd.

#### Ziektegeschiedenis

Zes weken voor overlijden Blalockanastomose aangelegd wegens pentalogie van Fallot, gediagnostiseerd op de leeftijd van 7 maanden.

Heroperatie met totale correctie pentalogie van Fallot met onderbinding van de Blalockanastomose wegens onvoldoende verbetering na de eerste operatie.

Postoperatief ontwikkelde zich een progressieve rechtsdecompensatie welke bevestigd werd bij reoperatie op verdenking van harttamponade en patientje overleed 1 dag na de operatie in shock.

#### Pathologisch-anatomische diagnoses

Status na Blalockanastomose 6 weken voor de dood.

Status na volledige correctie pentalogie van Fallot en onderbinding van de Blalockanastomose.

Recanalisatie van een middelgrote arterie pulmonalistak.

Sterke lever- en miltstuwning.

Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).

Talrijke petechiale bloedinkjes.

493/72. vr. 31 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Sinds 9 jaar voor overlijden bekend met mitralisstenose en mitralisinsufficiëntie naast geringe aortainsufficiëntie als gevolg van op 5-jarige leeftijd doorgemaakt acuut rheuma.

Op de dag van overlijden in diepe shock opgenomen.

Tijdens de opname asystolie met vrij snel herstel



R.

na hartmassage.

Haemorrhagische diathese tijdens anticoagulantiatoediening.

Patiënte is overleden na irreversibele tweede asystolie met intracardiaal adrenalinetoediening.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Stenose en insufficiëntie van de mitralisklep met murale thrombose op de klepranden en chordae tendineae.

Enige verdikking en verminderde beweeglijkheid van de aortakleppen.

Hypertrofie en dilatatie linker en rechter hartventrikel.

Haemorrhagische diathese met haemopericard, bloeding in ovariumcyste, bijnier- en maagslijmvliesbloedinkjes.

Chronische leverstuwung.

Pulmonale hypertensie.

Sterke longstuwung met alveolaire bloedinkjes en haemorrhagisch pleuraexsudaat (shocklongen).

Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).

494/72. m. 58 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Opname 2½ week voor overlijden wegens bulbairsyndroom en een 4 maanden anamnese van kortdurende cerebrale verschijnselen, waarschijnlijk berustend op ischemie (T.I.A.'s).

Drie dagen na opname hemiparese links.

Twee weken later is patiënt overleden met de klinische diagnose arteria basillaristhrombose.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Sterke gegeneraliseerde arterie- en atherosklerose.

Thrombose van de sterk atherosklerotisch gestenoseerde arteria basillaris met voortzetting van de thrombose in de arteria cerebelli superior, rami ad pontem en arteria communicans posterior rechts.

Necrose van het rostrale gedeelte van de hersenstam, dorsale delen van rechter cerebellum hemisfeer en de

S.

mediale delen van de rechter occipitaal pool.  
Uitgebreid deels haemorrhagisch longoedeem met bronchopneumonie van beide onderkwabben.  
Enkele kleine longembolieën.

497/72. vr. 65 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Een maand voor overlijden opname op de afdeling neurologie in verband met een arachnoidale bloeding uit een aneurysma van de a. carotis interna rechts. Een week na opname recidiefbloeding. Twee weken voor overlijden werd een Silverstoneklem aangelegd op de arteria carotis communis rechts met tijdens het dichtdraaien van de klem een tweede recidiefbloeding. Vier dagen voor overlijden werd de a. carotis communis dextra geligeerd. Twee dagen na de ligatie werd patiente subcomateus en er ontwikkelde zich een hemiparese links. De toestand verslechterde geleidelijk en patiente overleed.

#### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Status na onderbinding van de arteria carotis communis rechts 4 dagen voor de dood.  
Gebarsten aneurysma van de arteria carotis interna rechts met doorbraak in de arachnoidaalruimte.  
Thrombose aneurysma en arteria carotis interna en externa rechts.  
Recente infarcering van het arteria cerebri media gebied van de rechter hemisfeer.  
Uitgebreide purulente bronchopneumonie in de rechter onderkwab.

499/72. vr. 66 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

De laatste drie jaar bekend met angina pectoris. Plotseling op straat overleden onder verdenking van een hartinfarkt.  
Reanimatiepogingen waren niet succesvol.

T.

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Sterke stenoserende coronairsklerose met een oude gerecanaliseerde thrombus in de rechter coronairarterie en een infarktlitteken in de achterwand van de linker ventrikel.

Matige hypertrofie van de linker ventrikel.

Dilatatie linker en rechter hart.

503/72. m. 73 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Opname twee weken voor overlijden na collaps op straat na braken van zwarte maaginhoud.

Na shockbehandeling treedt tijdens gastroscopie een kortdurende ademstilstand op ten gevolge van een cardiaruptuur.

Na reanimatie pneumomediastinum, akute nierinsufficiëntie en akute linksdecompensatie met atriumfibrilleren.

Twee dagen voor de dood werd bij proeflaparotomie een maagcarcinoom met doorgroei in de lever gevonden en werd een voedingsfistel in het jejunum aangelegd.

Twee dagen na operatie is patient overleden onder het beeld van long- en hartinsufficiëntie.

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na reanimatie wegens hartstilstand 12 dagen voor de dood.

Status na aanleggen van een voedingsfistel in het jejunum wegens een inoperabel maagcarcinoom.

Slecht gedifferentieerd maagcarcinoom met doorgroei in de lever.

Perforatiescheur van 1 cm in de cardia.

Mediastinaal absces.

Milt- en prostaatinfarkt, waarschijnlijk ten gevolge van atriumfibrilleren tijdens reanimatie 12 dagen voor de dood.

Shocklongen.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie.

Enkele kleine hersenbloedinkjes.

Thrombus vena femoralis.

U.

504/72. vr. 2 dagen.

### **Ziektegeschiedenis**

Per sectie caesarea prematuur (35 zwangerschapsweken) geboren meisje, waarvan de moeder bekend was met latente diabetes mellitus.

Enkele uren na de geboorte ontwikkelde zich een progressieve respiratoire insufficiëntie.

Na twee dagen is patientje overleden onder het beeld van een intracraniele bloeding bij een hyaliene membranepneumonie.

(liquorpunctie preterminaal gaf haemorrhagische liquor).

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Prematuritas (lengte 42 cm, gewicht 2400 gram, 35 zwangerschapsweken).

Hyaliene membranepneumonie met plaatselijk purulente pneumonie.

Cyanose extremiteiten.

Subependymale bloeding met doorbraak in de rechter ventrikel.

505/72. m. 76 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Zes maanden voor overlijden werd een inoperabel kleincellig anaplastisch longcarcinoom gediagnosticeerd, waarvoor patient met radiotherapie en cytostatica behandeld werd.

Zes weken voor overlijden kreeg patient een longembolie, waarvoor hij behandeld werd met anticoagulantia en analgetica.

De toestand verslechterde langzamerhand en patient is overleden onder het beeld van een respiratoire insufficiëntie.

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Kleincellig anaplastisch longcarcinoom uitgaande van de linker hoofdbronchus met uitgebreide hematogene en lymfogene metastases.

V.

**Pleuritis carcinomatosa.**

Atelectase van de linker long ten gevolge van afsluiting van de linker hoofdbronchus door tumorweefsel.

Longoedeem rechter long (gewicht 930 gram).

Sterke centrolobulaire leverstuwung met centrolobulaire necrose (shocklever).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 400 gram).

Oude longembolieën in middelgrote arteria pulmonalis takken.

Dilatatie rechter hart.

Bijnier fokaal kleine necrosehaardjes (microscopisch).

506/72. m. 23 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Oligofrenie met partiële syndactylie, hypoplasie 5e teen links, ptosis en geringe waarschijnlijk functionele systolische soufflé.

Sterke links convexe cervico-thoraco-lumbale scoliose.

De laatste vijftien jaar voor overlijden bekend met bronchiectasieën en recidiverende bronchopneumonieën.

Chromosomen onderzoek: mozaik-monosomie E?

Patient is plotseling overleden, nadat enige verbetering was opgetreden tijdens een behandeling voor een uitgebreide pneumonie.

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Oligofrenie (klinisch) met sterke convexe cervico-thoraco-lumbale scoliose met secundair liggingsafwijkingen van lever, maag, nieren en spieratrofie. Cachexie.

Partiële syndactylie en hypoplasie van linker teen. Tweeslippige aortaklep.

Chronische bronchitis.

Bronchiectasieën vooral in de onderkwab van de linker long.

Trommelstokvingers en -tenen.

Beeld passend bij pulmonale hypertensie met hyper-

W.

trofie van de rechter ventrikel.

Akute leverstuwung.

Longoedeem rechter long (gewicht 950 gram).

Multipele bronchopneumoniahaarden in de rechter long en confluerende bronchopneumonie in de bovenkwab van de linker long.

507/72. m. 19 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Zes en een half jaar voor overlijden operatie met nabestraling voor een chromophoob adenoom van de hypofyse met suprasellaire uitbreiding.

Postoperatief arteria carotis interna thrombose rechts met linkszijdige hemiplegie.

Blindheid.

Epilepsie.

Panhypopituitarisme.

Diabetes insipidus met herhaaldelijk ontregeling van het watermetabolisme, waarvoor patient steeds opgenomen werd.

Tijdens laatste opname 1 maand voor overlijden verslechterde de toestand en werd patient twee maal behandeld voor een aspiratiepneumonie.

Terminaal kreeg patient hoge koorts, werd comateus met tensiedaling en slechte perifere circulatie. Twee dagen later is patient overleden.

### Pathologisch-anatomische diagnoses

Status na links transtemporale hypofysectomie met nabestraling voor een chromophoob adenoom 6½ jaar voor de dood met sterke fibrose van het operatieterrain en bestralingsveranderingen in de rechter temporaalpool.

Demyelinisatie en sterke astrogliose van de nervus opticus.

Verwijde sella turcica met nog enig hypofyseweefsel.

Hypoplasie van schildklier, bijnieren en testikels.

Georganiseerde thrombose van de arteria carotis interna rechts met oud infarkt rechts fronto-temporaal.

Multipele thromboembolieën beide longen.

X.

Niervenethrombose met beginnende infarcering linker nier.

Flegmoneuze proctitis.

Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie.

509/72. vr. 52 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

Twee jaar voor overlijden bestraald voor een reticulumcelsarcoom (patholoog-anatomische diagnose op een vergrote liesklier).

Twee weken voor overlijden opname wegens thrombose-been rechts, waarvoor patiënte behandeld werd met anticoagulantia en bedrust.

Tijdens diagnostische longpunctie wegens schaduw (Röntgenfoto) in de rechter long asystolie.

Ondanks onmiddellijke reanimatie 1½ uur later overleden.

#### Pathologisch—anatomische diagnoses

Status na longpunctie rechts met als complicatie asystolie 1½ uur voor de dood.

Status na reanimatie.

Status na bestraling rechter bovenbeen en onderbuik voor een reticulumcelsarcoom twee jaar voor de dood.

Reticulumcelsarcoom met multipale kleine hardjes (tot 3 mm doorsnede) in beide longen en een grote (3½ cm doorsnede) in de onderkwab van de rechter long met ingroei en afsluiting van onderkwabsarterie.

Geen aanwijzingen voor luchtembolie of pneumothorax.

525/72. vr. 47 jaar.

#### Ziektegeschiedenis

De laatste zeven jaar voor overlijden bekend met chronische rheumatoïde arthritis, waarvoor patiënte behandeld werd met salicylaten.

Een half jaar voor overlijden begonnen met een goud-

Y.

kuur (totaal 1300 mg) wegens verergering van de klachten.

Twee weken voor overlijden haemorrhagische diathese en overplaatsing naar het academisch ziekenhuis onder de diagnose aplastische anemie ten gevolge van goudtherapie.

Wegens de slechte prognose werd patiente voorbereid voor een beenmergtransplantatie met onder andere hoge doses endoxan.

Tijdens de voorbereidingsfase maakte patiente 4 dagen voor overlijden een sepsis door met akute nieren akute longinsufficiëntie.

Twee dagen later onderging patiente een beenmergtransplantatie.

De respiratoire insufficiëntie verergerde, er ontstond een apneu en patiente werd overgeplaatst naar de beademingsafdeling. Er was ook een candidasepsis.

Twee dagen later is patiente overleden onder het beeld van toenemende respiratoire insufficiëntie met progressieve hypotensie en haemorrhagische diathese.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na beenmergtransplantatie wegens pancytopenie ten gevolge van een goudkuur voor chronische rheumatoïde arthritis.

Haemorrhagische diathese (multipelle huid-, slijmvlies- en arachnoïdea bloedinkjes).

Multipelle intraparenchymateuze kleine en grotere hersenbloedingen met doorbraak naar de zijventrikels.

Beenmergaplasie.

Ulcererende proctitis (Candida).

Septische haarden in de milt (Candida).

Centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).

Shocklongen met hyaliene membranen.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 420 gram).

Fokale necrosehaardjes in dwarsgestreept spierweefsel (microscopisch).



Z.

21/73. vr. 30 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Patiënte kreeg 8 uur na een ongestoorde tweede graviditeit en spontane à terme partus epileptiforme insulden en geraakte in coma. Klinisch werd een ernstig defibrinatiesyndroom vastgesteld met lever- en nierfunctiestoornissen. De volgende ochtend geraakte patiënte in een diep coma ten gevolge van een hersenbloeding en overleed enkele uren later.

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na epileptiforme insulden beginnend 8 uur post partum.

Eclampsielever.

Haematoom intramusculair rechter dijbeen.

Bloedinkjes peritoneum parietale, galblaaswand en vetweefsel rond het nierbekken.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 350 gram).

Grote hersenbloeding rechts parietotemporaal met doorbraak naar de zijventrikel en arachnoidea.

55/73. m. 88 jaar.

### **Ziektegeschiedenis**

Eén jaar voor overlijden pacemaker geplaatst wegens totaal atrioventriculair hartblok met Adam-Stokes aanvallen.

Zes maanden voor overlijden maakt patiënt een pleuropulmonaal proces links door, waarschijnlijk berustend op een infectie of een longembolie.

Terminaal werd patiënt opgenomen met ernstige decompensatio cordis en overleed twee dagen later aan zijn therapieresistente hartinsufficiëntie.

### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na pacemaker-implantatie 1 jaar voor de dood wegens Adam-Stokes aanvallen.

Harthypertrofie (530 gram) met myofibrose.

Chronische stuwingslever.

Chronische bronchitis met panacinair emfyseem.

A

Pyelonefritische schrompelnier rechts (40 gram).  
Longoedeem met pleuratrassudaat (beiderzijds 2000 cc).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht linker nier 280 gram).

Dilatatie linker en rechter hartkamer.

59/73. vr. 40 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Sinds haar 3e levensjaar bekend met asthmatische bronchitis en recidiverende luchtweginfecties. Twee jaar voor overlijden opgenomen wegens longinsufficiëntie en rechtsdecompensatie in aansluiting aan een luchtweginfectie.

Bij onderzoek werd een "destroyed lung" rechts en een aanzienlijke pulmonale hypertensie gevonden.

Twee weken voor overlijden werd patiente weer opgenomen met een gedecompenseerd cor pulmonale.

Een dag voor overlijden kreeg patiente in redelijke conditie (na micorenbehandeling) een epileptisch insult.

Patiente is overleden onder het beeld van convulsies.

### Pathologisch—anatomische diagnoses

Panacinair longemfyseem beiderzijds met uitgebreide fibrose van de rechter long met bronchiectasieën.

Chronische bronchitis.

Chronische leverstuwning.

Thromboembolus arteria pulmonalis.

Pleuraadhesies beiderzijds.

Cachexie.

Beeld passend bij pulmonale hypertensie.

Hypertrofie rechter hartkamer met sterke dilatatie.

64/73. m. 63 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Eén jaar voor overlijden opname wegens haemorrhagische diathese, die bleek te berusten op leucaemische reticuloendotheliosis (cytologische en histologische

B

diagnose).

Therapie: cytostatica en miltbestraling, waarop patient gunstig reageerde.

Een week voor overlijden is patient met uitgebreide infiltratieve longafwijkingen opgenomen. Tijdens opname aanwijzingen voor intravasale stolling (positieve fibrinogeenafbraakprodukten, thrombocytopenie).

Patient reageerde niet op antibiotica en is overleden.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Leucaemische reticuloendotheliosis met infiltratie van lever, milt, beenmerg en mediastinale als para-aortale lymfklieren.

Uitgebreide interstitiele pneumonie met beginnende organisatie (waarschijnlijk viraal gezien het voorkomen van enkele kerninsluitlichaampjes, adeno/varicella type).

Secundaire hyporeactieve pneumonie (pneudomonas). Haemorrhagische diathese met bloedinkjes hoofd-, halsgebied enextremiteiten.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 450 gram).

65/73. m. 72 jaar.

#### **Ziektegeschiedenis**

Twee maanden voor overlijden bestraald en behandeld met endoxan wegens een inoperabel plaveiselcarcinoom met vena cava superiorsyndroom.

Twee weken voor overlijden leukopenie ten gevolge van de endoxantherapie.

Een week voor overlijden opname wegens koorts, leukopenie en toenemende dyspnoe wegens een infectueus longproces links.

Toestand verslechterde progressief en patient is overleden zonder acuut moment.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

Status na bestraling bovenkwab long en mediastinum wegens inoperabel plaveiselcarcinoom rechter boven-

C

kwabsbronchus twee maanden voor de dood.

Regressief veranderd plaveiselcarcinoom rechter bovenkwabsbronchus met atelectase en fibrose van de rechter bovenkwab.

Thrombose van de vena cava superior ter hoogte van de splitsing van de venae anonymae met lokale vene-compressie door tumorweefsel.

Arteriolosklerose beide nieren.

Stuwingslever.

Granulomateuze hepatitis.

70/73. m. 79 jaar.

### Ziektegeschiedenis

1½ jaar voor overlijden pancytopenie, die een jaar lang goed reageerde op oxamethalone therapie. Het laatste half jaar verslechterde de beenmergfunctie snel en werd patient behandeld met bloedtransfusies.

Terminaal ontwikkelde er zich een sepsis, waarschijnlijk ontstaan vanuit darmulcera en is patient overleden in septische toxisch infectueuze shock.

### Pathologisch-anatomische diagnoses

Pancytopenie met sterke reaktieve myelofibrose.

Sterke extramedullaire haematopoiese.

Peliosis hepatis (oxamethalone therapie).

Haemorrhagische diathese.

Ischemische dunne darmulcera.

Sepsis.

Enkele longemboli in de middelgrote en kleine arterie pulmonalistakken.

71/73. vr. 71 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Drie maanden voor overlijden opgenomen wegens haemorrhagische diathese veroorzaakt door een lymfatische leucaemie.

Tijdens cytostatische behandeling intracerebrale bloeding met halfzijdige hemiparese, recidiverende urineweginfecties, defibrinatiesyndroom en een long-

D

embolie.

Na reïnductie ontstaat mede door overdosering van de cytostatica agranulocytose.

Vijf dagen voor overlijden urosepsis (*pseudomonas*) en is patient in toxisch infectueuze shock overleden.

#### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Lymfatische leucaemie met pancytopenie na overdosering cytostatica.

Purulente cystitis.

Pyelonefritis links met kleine abscesjes in de schors.

Schimmeloesofagitis (*candida*).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (gewicht 390 gram).

Intraalveolaire longbloedinkjes.

97/73. vr. 6 dagen.

#### **Ziektegeschiedenis**

Twee dagen voor overlijden werd door middel van hartcatheterisatie een atriumseptum-, ventrikelseptumdefekt met grote links rechts shunt, een niet gesloten ductus Botalli, hypoplasie van de linker ventrikel en een sterke tubulaire hypoplasie van de aortaboog vastgesteld. Dezelfde dag werd bij patientje wegens gevaar van pulmonale hypertensie de ductus Botalli gesloten en een bandje gelegd ("banding") rond de arteria pulmonalis.

Direkt postoperatief akute bradycardie, die bestreden werd door hartmassage, medicamenten en beademing.

De ochtend voor overlijden sterke hypovolaemie en nierfunctiestoornissen.

Hierna perioden van ventrikelfibrilleren volgend op extreme bradycardie. Ondanks langdurige reanimatiepogingen is patientje na enkele uren overleden.

#### **Pathologisch-anatomische diagnoses**

Status na operatieve sluiting ductus Botalli en "banding" van de arteria pulmonalis.

E

Centraal atrium septum defekt.

Ventrikelseptumdefekt ter hoogte van de septale tricuspidaalslip.

Hypoplasie van de linker ventrikel met mitralisstenose.

Sterke hypoplasie van de arcus aortae tussen de arteria carotis communis sinistra en de arteria subclavia sinistra.

Leverstuwung met centrolobulaire levercelnecrose (shocklever).

Sterke longstuwung met longoedeem (shocklongen).

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie.

98/73. m. 17 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Opgenomen met een haemorrhagische diathese van 1 dag en een anamnese van lichte malaiseverschijnselen gedurende enkele weken.

Bij opname micropolylymfadenie, tonsillitis en een ernstige thrombocytopenie ( $10.000/mm^3$ ) met ernstige haemorrhagische diathese en lichte meningeale prikkeling.

Kort na opname toenemende hoofdpijn, patient braakte oud bloed en geraakte in coma met ademstilstand ten gevolge van een intracraniele bloeding met hersenstamuitval (sanguinolente liquor).

Patient is enkele uren later overleden onder het beeld van inklemming van de hersenstam.

Een bloeditstrijkje toonde talrijke virocyten, welke karakteristiek zijn onder andere voor de ziekte van Pfeiffer.

### Pathologisch-anatomische diagnoses

Ziekte van Pfeiffer met haemorrhagische tonsillitis, splenitis, lymfadenitis en geringe hepatitis met in al deze organen talrijke virocyten.

Thrombocytopenie met haemorrhagische diathese.

Hersenbloeding klinisch (schedelsectie was niet toegestaan).

Bloeding in het pyelum beiderzijds.

Longoedeem.

F

110/73. vr. 39 jaar.

### Ziektegeschiedenis

Drie weken voor overlijden opname met een 5 weken lange anamnese van algemene malaiseklachten, toenemende hoofdpijn, neusbloedingen en menorrhagien.

Vier dagen voor opname heeft patiente twee maal een koude rilling gehad, waarvoor ze behandeld werd met antibiotica.

Bij haematologisch en cytologisch onderzoek bleek patiente een pancytopenie te hebben op basis van een promyelocytenleucaemie.

Stollingsonderzoek gaf een duidelijk defibrinatie-syndroom.

Patiente werd behandeld met cytostatica en bloedtransfusies.

Tijdens de gehele opname bleef patiente febriel en werd enkele malen een coliforme bacterie uit het bloed gekweekt.

Er was een sterke thrombocytenbehoefte.

Twee dagen voor overlijden verslechterde de toestand duidelijk en overleed patiente onder het beeld van een hersenbloeding.

### Pathologisch-anatomische diagnoses

Akute promyelocyten leucaemie.

Uitgebreide haemorrhagische diathese.

Uitgebreide subarachnoidale bloeding met lokaal uitbreiding in het hersenparenchym.

Hersenoedeem met tekenen van inklemming.

Uitgebreide ulcerophlegmoneuze proctitis.

Fokaal necrosehaardjes in lymfklieren.

Miltweek (postmortaal) was positief voor klebsiellen.

Beeld passend bij akute nierinsufficiëntie (420 gram).

117/73. m. durante partu overleden.

### Ziektegeschiedenis

Spontaan in partu gekomen na een ongestoorde derde

G'

zwangerschap van 40 weken.

Drie kwartier voor de partus onduidelijke cortonen bij zeer snel opeenvolgende krachtige weeën.

Tien minuten voor de partus meconiumhoudend vruchtwater bij volledige ontsluiting en negatieve cortonen.

#### **Pathologisch—anatomische diagnoses**

A terme neonaat (gewicht 3500 gram, lengte 51 cm).

Asfyctische bloedinkjes subepicardiaal, rond de bijnieren, en arachnoidaal met sanguinolente liquor.

Uitgebreide aspiratie van meconiumhoudend amnionvocht met veel huidschilfers.

Placenta (500 gram) met enkele kleine infarktjes.



## LITERATUUR

Abildgaard, C.F.

Recognition and treatment of intravascular coagulation.  
The J. of Ped. vol. 74, 163 - 176, 1969.

Adams, C.W.M.

A p-dimethylaminobenzaldehyde-nitrite method for the histochemical demonstration of tryptophane and related compounds.  
J. clin. Path. 10, 56 - 62, 1957.

Adams, C.W.M.

A histochemical method for tryptophan applicable to formalin-fixed tissues.

J. Path. Bact. 80, 442 - 446, 1960.

Albarracin, N.S., Daria Haust, M.

Intravascular coagulation in promyelocytic leukemia.  
Am. J. cli. Path. 55, 677 - 685, 1971.

Albrechtsen, O.K.

The fibrinolytic activity of human tissues.  
Brit. J. Haemat. 3, 284 - 291, 1957.

Anderson, A.J.

The formation of chondromucoprotein-fibrinogen and chondromucoprotein-lipoprotein complexes.  
Biochem. J. 88, 460 - 468, 1963.

Anderson, W.A.D.

Pathology.  
C.V. Mosby Company, St. Louis 1971.

Aoki, N., Kaula, K. von

The extraction of vascular plasminogen activator from human cadavers and a description of some of its properties.  
Amer. J. clin. Path. 55, 171 - 179, 1971.

Apitz, K.

Pathologische Physiologie der Blutgerinnung.  
Kolloid Zschr. 85, 197 - 211, 1938.

Apitz, K.

Die intravitale Blutgerinnung.  
Erg. Inn. Med. Kinderh. 61, 55 - 131, 1942.

Arnesen, H., Fagerhol, M.H.

Alpha<sub>2</sub>-macroglobulin, alpha<sub>1</sub>-antitrypsin and antithrombin III in plasma and serum during fibrinolytic therapy with urokinase.  
Scand. J. clin. Lab. Invest. 29, 259 - 263, 1972.

Aschoff, L.

Ueber den Aufbau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Plättchen in den Blutbildenden Organen.  
Virch. Arch. Path. Anat. 130, 93 - 145, 1892.

- Aschoff, L.  
Thrombosis.  
Arch. int. Med. 12, 503 - 525, 1913.
- Aschoff, L.  
Ueber das Leichenherz und das Leichenblut.  
Beitr. Path. Anat. 63, 1 - 21, 1916.
- Aschoff, L.  
Pathologische Anatomie. Allgemeines Teil.  
Gustav Fischer, Jena 1936.
- Ashford, T.P., Freiman, D.G., Weinstein, M.G.  
The role of the intrinsic fibrinolytic system in the prevention of stasis thrombosis in small veins.  
Am. J. Path. 52, 1117 - 1127, 1968.
- Astrup, T., Permin, P.M.  
Fibrinolysis in the animal organism.  
Nature (Lond.) 159, 681 - 682, 1947.
- Astrup, T., Albrechtsen, O.K.  
Estimation of the plasminogen activator and the trypsininhibitor in animal and human tissues.  
J. clin. Lab. Invest. 9, 233 - 243, 1957.
- Astrup, T., Brakman, P., Nissen, U.  
The estimation of fibrinogen, a revision.  
Scand. J. clin. Invest. 17, 57 - 65, 1965.
- Astrup, T.  
Tissue activators of plasminogen.  
Fed. Proc. 25, 42 - 51, 1966.
- Astrup, T.  
Fibrinolytic mechanisms in man and animals.  
in: Dynamics of thrombus formation and dissolution, ed. S.A. Johnson, N.M. Guest, 275 - 306, Lippincott Compagny, Philadelphia 1969.
- Attar, S., Hanashiro, P., Mansberger, A., McLaughlin, J., Firminger, H., Cowley, R.A.  
Intravascular coagulation - reality or myth?  
Surgery 68, 27 - 33, 1970.
- Bachmann, F.  
Disseminated intravascular coagulation.  
Disease a Month dec. 1969.
- Baker, C.S.B. de  
Intravascular haematopoiesis in renal medulla in shock.  
J. Path. Bact. 75, 421 - 424, 1958.
- Bang, N.U., Beller, F.K., Deutsch, E., Mammen, E.F.  
Thrombosis and Bleeding Disorders.  
Thieme, Stuttgart 1971.
- Barchewitz, G., Guilbert, A., Laurent, G.  
Activité fibrinolytique des veines.  
Path. Biol. 20, 231 - 235, 1972.

- Bayerle, H., Marx, R., Sellhorst, H.  
 Enzymologische Untersuchungen an Leichenblut.  
 Virch. Arch. 317, 449 - 460, 1949.
- Belitser, V.A., Varetskaja, T.V., Malneva, G.V.  
 Fibrinogen-Fibrin Interaction.  
 Biochem. et Biophys. Acta 154, 367 - 375, 1968.
- Beller, F.K.  
 Experimental animal models for the production of disseminated intravascular coagulation.  
 514 - 524, in: Thrombosis and bleeding disorders, ed. N.U. Bang, F.K. Beller, E. Deutsch, E.F. Mammen, Thieme-verlag, Stuttgart, 1971.
- Beneke, G.  
 Modelluntersuchungen zur Reaktion zwischen Mucopolysacchariden und Plasmaeiweißkörpern.  
 Verh. Dtsch. Gesell. Path. 48, 306 - 311, 1964.
- Beneke, G.  
 Veränderungen der Leber in Shock.  
 in: Leber- und Pankreasschäden durch Shock und Narkose. Ed. K. Horatz, G. Thieme Verlag Stuttgart 1970.
- Beneke, G., Rakow, A.D., Rakow, L., Schmitt, W.  
 Nachweis von Fibrin und Amyloid mit morphologischen Methoden in Gewebeschnitten.  
 Beitr. Path. Bd. 141, 404 - 427, 1970.
- Beneke, G.  
 Demonstration of plasma proteins in microscopic sections with emphasis on the identification of fibrin.  
 in: Thrombosis and Bleeding Disorders. Thieme, 1971, Stuttgart.
- Beneke, R.  
 Die Thrombose.  
 in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie. L. Krehl und F. Marchant, zweiter Band, 1913.
- Berg, S.  
 Das postmortale Verhalten des Blutes.  
 Dtsch. Zschr. Gerichtl. Med. 40, 1 - 75, 1950.
- Bergstein, J.M., Hoyer, J.R., Michael, A.G.  
 Glomerular fibrinolytic activity following endotoxin-induced glomerular fibrin deposition in the pregnant rat.  
 Amer. J. Path. 75, 195 - 201, 1974.
- Bernheim, J., Myers, B.D., Griffel, B., Gutman, A.  
 Fievre typhoexanthematique, insuffisance renale aigue et coagulopathie de consommation.  
 Lyon Medical 232, 617 - 622, 1974.
- Bicher, H.I.  
 Blood cell aggregation in thrombotic processes.  
 C.C. Thomas, Springfield 1972.

- Bidwell, E.  
Fibrinolysins of human plasma.  
Biochem. J. 55, 497 - 506, 1953.
- Bierstedt, P.  
Das Gewebe als Quelle der fibrinolytische Aktivität der Körperflüssigkeiten.  
in: Thrombose und Embolie I. Internationale Tagung, Basel.  
B. Schwalbe, 99 - 102, 1954.
- Bierstedt, P.  
Ueber die Beteiligung der Thrombozyten an der Fibrinolyse.  
Z. ges. exper. Med. 120, 164 - 170, 1957.
- Biggs, R., MacFarlane, R.G., Pilling, J.  
Observations on fibrinolysis.  
The Lancet, 403 - 405, 1947.
- Biland, L., Duckert, F.  
Gerinnungsverhältnisse bei Mutter und Neugeborenem.  
Schweiz. med. Wschr. 102, 1611 - 1612, 1972.
- Bitensky, L., Chayen, J., Cunningham, G.J., Fine, J.  
Behaviour of lysosomes in haemorrhagic shock.  
Nature, 199, 493 - 494, 1963.
- Bizzorero, J.  
Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und desser Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung.  
Virch. Arch. Path. Anat. 90, 261 - 332, 1882.
- Blainville, de  
Injections de matière cérébrale dans les veines.  
Gazette med. de Paris, 524, 1834.
- Blaisdell, F.W., Lim, R.C., Amberg, J.R., Choy, S.H.,  
Hall, A.D., Thomas, A.N.  
Pulmonary microembolism.  
Arch. Surg. 93, 776 - 786, 1966.
- Blaisdell, F.W., Lim, R.C., Stallone, R.J.  
The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock.  
Surgery, Gynecology, Obstetrics 15 - 22, 1970.
- Bleyl, U.  
Arteriosklerose und Fibrininkorporation.  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969.
- Bleyl, U., Büsing, C.M.  
Disseminierte intravasale Gerinnung und perinataler Shock.  
Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 495 - 503, 1969.
- Bleyl, U., Sebening, H., Kuhn, W.  
Morphologischer Nachweis vor Fibrinmonomeren im histologischen Schnitt.  
Thromb. diath. haemorrh. 22, 68 - 86, 1969.
- Bleyl, U., Büsing, C.M.  
Kreislaufshock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod.  
Klin. Wschr. 48, 13 - 24, 1970.

- Bleyl, U., Hellmann, K., Adler, D.  
 Generalisierte plasmatische Hypercoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen.  
 Klin. Wschr. 49, 71 - 81, 1971.
- Bleyl, U.  
 Generalisierte plasmatische Hypercoagulabilität hämorrhagische Diathese und Pulmonale hyaline Membranen der Neugeborenen.  
 in: Blutgerinnung, Kreislauf, Stoffwechsel.  
 Ed. H.G. Lasch, Schattauer Verlag Stuttgart, 1971.
- Bleyl, U., Rossner, J.A.  
 Globular Hyaline Microthrombi - Their Nature and Morphogenesis.  
 Virchows Arch. A Pathol. Anat. and Histol. 370, 113 - 128, 1976.
- Boddaert, A., Amouroux, J., Roujeau, J.  
 Coagulation intravasculaire disséminée.  
 Sem. Hôp. Paris 47, 547 - 552, 1971.
- Bohle, A., Krecke, H.J., Sitte, H., Miller, F.  
 I. Internat. Symposium für Immunopath.  
 Basel Seelisberg 1958.  
 Benno Schwabe, Basel 1959, 339 - 350.
- Bohle, A., Krecke, R.J.  
 Ueber das Sanarelli-Schwarzman-Phänomen, sog. generalisierte Schwarzman-Phänomen des Menschen.  
 Klin. Wschr. 37, 802 - 814, 1959.
- Boler, R.K., Bibighaus, A.J.  
 Ultrastructural alterations of dog livers during endotoxin shock.  
 Lab. Invest. 17, 537 - 561, 1967.
- Bonnar, J., McNicol, P., Douglas, A.S.  
 The blood coagulation and fibrinolytic systems in the newborn and the mother at birth.  
 J. Obstetr. Gynaec. Brit. Comm. 78, 355 - 360, 1971.
- Boyd, J.F.  
 Disseminated fibrin thrombo-embolism among stillbirths and neonatal deaths.  
 J. Path. Bact. 90, 53 - 63, 1965.
- Boyd, J.F.  
 Disseminated fibrin thromboembolism among neonates within 48 hours of birth.  
 Arch. Dis. Childh. 42, 401 - 409, 1967.
- Boyd, J.F.  
 Disseminated fibrin thromboembolism among neonates dying more than 48 hours after birth.  
 J. clin. Path. 22, 663 - 671, 1969.

- Brakman, P.  
Fibrinolysis. A standardized fibrin plate method and a fibrinolytic assay of plasminogen.  
Scheltema and Holkema, Amsterdam 1967.
- Brakman, P., Sobrero, A.J., Astrup, T.  
Effects of different systematic contraceptives on blood fibrinolysis.  
Am. J. Obst. Gynec. 106, 187 - 192, 1970.
- Breddin, K.  
Verhalten der Thrombozyten im Schock.  
Med. Welt, 22, 1165 - 1166, 1971.
- Brodsky, I., Siegel, N.H.  
The diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation.  
Med. cli. of North Am. 54, 555 - 565, 1970.
- Brouardel, Prof., Loyer, P.  
Sur la circulation pendant l'asphyxie.  
Arch. de Phys. 5, 449 - 459, 1889.
- Brown, J.J., Gleadle, R.I., Lawson, D.H., Lever, A.F., Linton, A.L., Macadam, R.F., Prentice, E., Robertson, J.I.S., Tree, M.  
Renin and acute renal failure: Studies in man.  
Br. med. J.I, 253 - 258, 1970.
- Buess, H.  
Geschichtliches zur Lehre von Thrombose, Embolie und hämorrhagischer Diathese.  
in: Die thromboembolischen Erkrankungen. ed. Th. Naegeli et al. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1960.
- Bull, B.S., Brain, M.C.  
Experimental models of microangiopathic haemolytic anaemia.  
Proc. Roy. Soc. Med. 61, 1134 - 1136, 1968.
- Burck, H.C.  
Zur Morphologie der Niere beim akutem Nierenversagen und beim akutem Tod.  
Klin. Wschr. 45, 1208 - 1216, 1967.
- Burck, H.C.  
Häufigkeit und Bedeutung der klinischen und patho-anatomischen Diagnose eines akuten Nierenversagens bei 1000 verstorbenen und obduzierten Kranken.  
Med. Klin. 64, 21 - 30, 1969.
- Bywaters, E.G.L.  
Anatomical changes in the liver after trauma.  
Clin. Sc. 6, 19 - 39, 1948.
- Cafferata, H.T., Aggeler, P.M., Robinson, A.J., Blaisdell, F.W.  
Intravascular coagulation in the surgical patient.  
Am. J. Surg. 118, 281 - 291, 1969.

- Caridis, D.T., Reinhold, R.B., Woodruff, P.W.H., Fine, J.  
Endotoxaemia in man.  
Lancet I, 1381 - 1386, 1972.
- Cash, J.D.  
Platelets, Fibrinolysis and stress.  
in: Thrombosis Risk factors and diagnostic approaches.  
Ed. Brinkhous, Schattauer Verl., Stuttgart 1972.
- Cash, J.D.  
Neurohumoral pathways associated with the release of plas-  
minogen activator in man. 97 - 106.  
in: Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis,  
vol. I, ed. J.D. Davison, M.M. Samama, P.C. Desnoyers,  
Raven Press, New York 1975.
- Chandler, A.B.  
Anatomy of a thrombus.  
in: Thrombosis, ed. S.Sherry, K.M. Brinkhous, F. Sengon,  
J.M. Stengle.  
National Academy of Sciences Washington 1969.
- Chargaff, E., Ziff, M.  
Coagulation of fibrinogen by fibrinogen by simple organic  
substances as a model of thrombin action.  
J. Biol. Chem. 138, 787 - 788, 1941.
- Chessels, J.M., Hardisty, R.M.  
Disseminated intravascular coagulation.  
in: Progress in hemostasis and thrombosis vol. 2.  
Ed. T.H. Spaet, Grune and Stratton New York 1974.
- Clarkson, A.R., MacDonald, M.K., Fuster, V., Robson, J.S.
- Cash, J.D.  
Intravascular coagulation in acute ischemic renal failure.  
6th Europ. conf. microcirc. Aalborg 1970, 352 - 355, Karger,  
Basel 1971.
- Cohn, J.D., Goldstein, C.R., Gudwin, A.L., Siegel, J.H.
- Del Guercio, L.R.M.  
Hemodynamic analysis of high cardiac output shock syndromes.  
Surgical Forum 18, 20 - 24, 1967.
- Colman, R.W., Rodriguez-Erdmann, F.  
Terminology of intravascular coagulation.  
New-Engl. J. Med. 289, 99, 1970.
- Colman, R.W., Robboy, S.J., Minna, J.D.  
Disseminated intravascular coagulation (DIC): an approach.  
Am. J. Med. 52, 679 - 689, 1972.
- Cook, W.A., Webb, W.R.  
Pulmonary changes in hemorrhagic shock.  
Surgery 64, 85 - 94, 1968.
- Craane, H., Lindeman, J.  
In bewerking 1976.

Dalgaard, O.Z.

An electron microscopic study on glomeruli in renal biopsies taken from human kidney.

Lab. Invest. 9, 364, 1960.

Damus, P.S., Salzman, E.W.

Disseminated intravascular coagulation.

Arch. Surg. 104, 261 - 265, 1972.

Dastre, A.

Fibrinolyse dans le sang.

Arch. Physiol. 5, 661 - 663, 1893.

Davison, A.M., Thomson, D., MacDonald, M.K., Rae, J.K.

Uttley, W.S., Clarkson, A.R.

Identification of intrarenal fibrin deposition.

J. clin. Path. 26, 102 - 112, 1973.

Delsol, G.

Les aspects morphologiques des coagulopathies de consommation.

Thèse, Médecine, Toulouse nr. 27, 1972.

Delsol, G.

Persoonlijke mededeling 1975.

Denissow, V.M.

La transfusion du sang cadavérique dans la thérapie des brûlés.

Bibl. haemat., nr. 38, 757 - 759, Karger, Basel 1971.

Derechin, M.

Caractères généraux de la paracoagulation fibrinolytique.

Rev. Haem. 10, 35 - 40, 1955.

Derechin, M., Szuchet, S.

Fibrinolytic paracoagulation with different substances.

Acta Phys. Lat. Amer. 6, 170, 1956.

Deykin, D.

The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation.

New. Eng. J. Med. 283, 636 - 644, 1970.

Divall, G.D., Whitehead, P.H.

Post-mortem Fibrinolysis: Identification of post-mortem bloodstains in forensic science.

Bioch. Soc. Transact. I, 1202 - 1204, 1973.

Donald, K.J.

An electron-microscope study of defibrination during carbon clearance in rabbits stimulated by a tubercle bacillary lipid.

J. Path. 108, 229 - 233, 1971.

Doolittle, R.F.

Structural aspects of the Fibrinogen to Fibrin Conversion.

Adv. Prot. Chem. 27, 1 - 109, 1973.



- Drance, S.M., Morgas, R.W., Sweeny, V.P.  
Shock-induced optic Neuropathy.  
New. Engl. J. Med. 288, 392 - 418, 1973.
- Drommer, W.  
Feinstrukturelle Alterationen an den Capilaren und Venulen im Zentralen Nervensystem des Schweines nach experimentellem Colitoxinschock  
Acta Neuropath. 22, 13 - 28, 1972.
- Dungern, M. von  
Polarisationsoptik und Feinbau des Fibringerinnsels.  
Zschr. f. Biol. 98, 136 - 150, 1937.
- Dunhill, M.S.  
A review of the pathology and pathogenesis of acute renal failure due to acute tubular necrosis.  
J. clin. Path. 27, 2 - 13, 1974.
- Dupuy, M.  
Expérience sur l'injection de matière cérébrale dans les veines du cheval.  
Gazette Med. de Paris 139, 1834.
- Eberth, J.C., Schimmelbusch, C.  
Experimentelle Untersuchungen über Thrombose.  
Virch. Arch. Path. Anat. 103, 39 - 87, 1886.
- Editorial.  
Acute renal failure.  
Lancet, July 21, 134 - 135, 1973.
- Edson, J.R.  
Mechanisms and dynamics of intravascular coagulation.  
Geriatrics, 29, 65 - 78, 1974.
- Eeles, G.H., Sevitt, S.  
Microthrombosis in injured and burned patients.  
J. Path. Bact. 93, 275 - 293, 1967.
- Ehrenberg, F.  
Ber. Verhandl. Preusz. Akad., Berlin, 55 - 76, 1849.  
Geciteerd door von Dungern (1937).
- Ekelund, H., Hedner, U., Nilsson, I.M.  
Fibrinolysis in newborns.  
Acta Paed. Scand. 59, 33 - 43, 1970.
- Ellenberg, M., Osseman, K.E.  
The role of shock in the production of central liver cell necrosis.  
Am. J. Med., 170 - 178, 1951.
- Emeis, J.J., Lindeman, J.  
Rat liver macrophages will not fagocytose fibrin during diffuse intravascular coagulation (D.I.C.).  
J. Reticulo-endothelial Society, vol. 18.  
Abstract Suppl. Sept. 1975, abstract 79, p. 41a.

- Emeis, J.J., Lindeman, J.  
Rat liver macrophages will not phagocytose fibrin during disseminated intravascular coagulation  
Haemostasis 1976, In druk.
- Emeis, J.J.  
Persoonlijke mededeling 1976.
- Fabre, J., Delsol, G., Vincent, F., Familiades, J., Boneu, B.  
Aspects morphologiques des coagulopathies de consommation.  
Arch. Anat. Path. 21, 211 - 224, 1973.
- Fabre, J., Delsol, G., Familiades, J., Tapie, C., Boneu, B., Bierme, R.  
Apport de la morphologie dans la mise en évidence des dérivés du fibrinogène.  
Path. Biol. 22, suppl. 53 - 59, 1974.
- Falk, F.  
Ueber eine Eigenschaft des Capillarblutes.  
Arch. Path. Anat. 59, 26 - 38, 1874.
- Fearnley, G.R.  
Fibrinolysis.  
E. Arnold, London 1965.
- Feldman, J.D., Mardiney, M.R., Unanue, E.R., Gutting, H.  
The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura.  
Lab. Invest. 15, 927 - 946, 1966.
- Ferry, J.D., Morrison, P.R.  
Preparation and properties of serum and plasma proteins.  
VIII. The conversion of human fibrinogen to fibrin under various conditions.  
J. Amer. Chem. Soc. 69, 388 - 409, 1947.
- Fine, J.  
Septic shock.  
JAMA 188, 127 - 132, 1964.
- Fischman, A.P.  
Shock lung. A distinctive nonentity.  
Circulation 47, 921 - 923, 1973.
- Fleischer, M.S., Loeb, L.  
On tissue fibrinolysins.  
J. Biological Chem. 21, 477 - 501, 1915.
- Fletcher, A.P., Alkjaersig, N.  
Diagnosis of intravascular coagulation.  
in: Recent Advances in thrombosis, Ed. L. Poller, Churchill Livingstone, Edinburgh 1973.
- Flute, P.T.  
Intravascular coagulation.  
Postgr. Med. J. 48, 346 - 350, 1972.
- French, J.E., Macfarlane, R.G.  
Hemostasis and thrombosis.  
in: Florey. General pathology, 1970.

- Gaynor, E.  
Increased mitotic activity in rabbit endothelium after endotoxin.  
Lab. Invest. 24, 318 - 320, 1971.
- Ghatak, N.R., Husain, M.M.  
Unusual intravascular material in the brain. Autopsy findings in a patient treated with antihemophilic factor concentrates.  
Am. J. clin. Pathol. 65, 508 - 512, 1976.
- Gillette, R.W., Oppenheimer, J.H., Mansberger jr., A.R., Johnson, C.E., Kockootsedes, G.J.  
A new preparation for the study of experimental shock from massive wounds.  
Surgery 43, 740 - 746, 1958.
- Gitlin, D., Craig, J.M., Janeway, C.A.  
Studies on the nature of fibrinoid in the collagen diseases.  
Am. J. Path. 33, 55 - 77, 1957.
- Glenn, T.M., Lefer, A.M.  
Role of lysosomes in the pathogenesis of splanchnic ischemic shock in cats.  
Circ. Research 27, 783 - 797, 1970.
- Græeff, W., Beller, F.K.  
Plasminogen assays using fibrin as a substrate. 360 - 365, in: Thrombosis and Bleeding Disorders. Ed. N.U.Bang, F.K. Beller, E. Deutsch, E.F. Mammen. Thiemeverlag, Stuttgart 1971.
- Gratama, S.  
Ischaemische enteritis.  
Verenigingsverslag N.P.A.V.  
Ned. T. Geneesk. 119, 1916, 1975.
- Gross, R.  
Einige klinische Aspekte von Fibrinolyse und Thrombolyse.  
Behringmitt. 41, 68 - 83, 1962.
- Gurewich, V., Nowak, A., Lipinska, I., Lipinski, B.  
The resistance of soluble derivatives of fibrinogen and the sensitivity of its insoluble forms to fibrinolytic degradation in blood.  
Thromb. diath. haemorrh. 32, 582 - 591, 1974.
- Haanen, C., Holdrinet, A., Wijdeveld, P.  
Intravascular clotting and acute renal failure.  
Scand. J. haemat. suppl. 13, 337 - 350, 1971.
- Haanen, C.  
Gedissemineerde intravasale stolling.  
Ned. T. Geneesk. 120, 381 - 386, 1976.

- Haba, K., Kumano, O., Mohri, M., Takemaru, H., Kawanishi, K.,  
Tobe, S., Kamada, T., Ueno, S.  
Post mortem activation of human blood fibrinolytic enzyme  
in sudden and natural deaths.  
Acta Med. Okayama 17, 279 - 288, 1963.
- Haba, K.  
Immunoelectrophoretic study on the postmortem cadaver blood  
in sudden death.  
Acta Haem. Jap. 34, 219 - 227, 1971.
- Habara, T.  
Studies on fluidity of blood on the basis of fibrinolysis.  
Part IV. Catecholamine concentrations (especially of  
adrenaline) and fibrinolytic phenomenon in normal and post-  
mortem blood of man and animals.  
Jap. J. Leg. Med. 21, 424 - 444, 1967.
- Haeringen, J.R. van, Blokzijl, E.J., Coultre, R. le,  
Dijl, W. van, Kleine, J.W., Sluiter, H.J.  
Het "respiratory distress syndrome" van de volwassene: een  
reactiepatroon van de long op schadelijke invloeden van zeer  
uiteenlopende aard.  
Ned. T. Geneesk. 118, 748 - 754, 1974.
- Haferkamp, O.  
Immunobiologische und immunohistologische Untersuchungsmetho-  
den an Leichenorganen und Leichenseren.  
in: Protides of the biological fluids, proc. of the 12th  
colloquium, Brugge 1964, Ed. H. Peeters.
- Haim, S., Tatarski, I., Zeltzer, M., Amikam, S.  
Disseminated intravascular coagulation presenting with  
cutaneous symptoms.  
Dermatologica 141, 239 - 246, 1970.
- Halse, Th.  
Ueber die Relation der Fibrinolyse zu den Serumphosphatiden  
des menschlichen Blutes.  
Klin. Wschr. 24/25, 121 - 123, 1947.
- Halse, Th.  
Das fibrinolytische Potential.  
Die Medizinische, 2044 - 2053, 2102 - 2108, 1958.
- Hanau, A.  
Zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben.  
Forsch. Med. 4, 385 - 388, 1886.
- Hardaway, R.M., Weiss, F.H.  
Intracapillary clotting as the etiology of shock.  
Arch. Surg. 83, 73 - 85, 1961.
- Hardaway, R.M., Chun, B., Rutherford, R.B.  
Histologic evidence of disseminated intravascular coagula-  
tion in clinical shock.  
Vas. Dis. 2, 254 - 265, 1965.

- Hardaway, R., Chun, B., Rutherford, R.B.  
Coagulation in shock in various species including man.  
*Acta chir. scand.* 130, 157 - 164, 1965.
- Hardaway, R.M.  
Syndromes of disseminated intravascular coagulation, with special reference to shock and hemorrhage.  
Charles C. Thomas, Springfield 1966.
- Hardaway, R.M.  
Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock.  
*Am. J. Path.* 20, 161 - 173, 1967.
- Hardaway, R.M., James, P.M., Anderson, R.W., Bredenberg, C.E., West, R.L.  
Intensive study and treatment of shock in man.  
*J.A.M.A.* 199, 779 - 790, 1967.
- Hardaway, R.M.  
Clinical management of shock.  
C.C. Thomas, Springfield 1968.
- Hardaway, R.M.  
Disseminated intravascular coagulation.  
in: *Current Concepts of coagulation and Hemostasis.*  
Ed. R. Losito, B. Longpré, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1971.
- Harms, D., Lehmann, H.  
Untersuchungen über die periphere Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut.  
*Virch. Arch. abt. A* 347, 57 - 68, 1969.
- Harms, D.  
Grundlagen einer pathologischen Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie.  
*Blut, Band XXII*, 261 - 266, 1971.
- Harms, D., Lehmann, H.  
Ueber die Bedeutung der postmortalen Fibrinolyse für den Nachweis einer peripheren Mikrothrombose.  
*Klin. Wschr.* 49, 648 - 651, 1971.
- Harms, D.  
Verbrauchskoagulopathien im Kindesalter,  
*Verh. Dtsch. Gesell. Path.* 55, 319 - 349, 1971.
- Harms, D.  
Postmortale Fibrinolyse beim Menschen.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1971.
- Harrington, J.T., Cohen, J.J.  
Acute oliguria.  
*New. Engl. J. Med.* 292, 89 - 91, 1975.
- Harrison, J.F.  
Lysozymuria and acute disorders of renal function.  
*J. clin. Path.* 26, 278 - 284, 1973.

- Hathaway, W.E., Mull, M.M., Pechet, G.S.  
Disseminated intravascular coagulation in the Newborn.  
*Pediatrics* 43, 233 - 240, 1969.
- Haverkate, F.  
A simple device for measuring diameters of fibrinolysis zones on fibrin plates.  
*Haemostasis*, 1, 55 - 60, 1972.
- Haverkate, F., Brakman, P.  
Fibrin plate assay, in: *Progress in chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*. ed. J.F. Davidson, M.M. Samama and P.C. Desnoyers, Raven Press, New York 1975. 151 - 159.
- Haverkate, F., Klufft, C.  
Influence of some organic and inorganic ions on fibrinolysis.  
*Folia Haematologica* in Press 1976.
- Hawiger, J., Collins, R.D., Horn, R.G.  
Precipitation of soluble fibrin monomer complexes by lysosomal protein fraction of polymorphonuclear leukocytes.  
*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131, 349 - 353, 1969.
- Heimbürger, H., Haupt, H., Schwick, H.G.  
Proteinase inhibitors of human plasma.  
in: *Proceedings of the international Research conference on proteinase inhibitors*. Ed. H.Fritz, H. Tschesche, München 1970.
- Heptinstall, R.H.  
*Pathology of the kidney*, 2nd edition, Little, Brown and Company, Boston 1975.
- Hermann, L.  
*Handb. d. Physiol.* 1, 1 Teil, S. 253; F.C.W. Vogel, Leipzig 1879. Geciteerd door von Dungern (1937).
- Hill, K.  
Zur Pathomorphologie der posttraumatischen pulmonalen Insuffizienz.  
*Anaesthesist*. 19, 332 - 340, 1970.
- Hill, K., Leuschner, U., Semmler, U.  
Zur Pathomorphologie der akuten hypoxischen Knochenmarkschädigung.  
*Res. exp. Med.* 160, 100 - 111, 1973.
- Hollenberg, N.K., Epstein, M., Rosen, S.M., Basch, R.I.
- Oken, D.E., Merrill, J.P., Parker, R.W., Silva, K.L. de  
Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia.  
*Medicine* 47, 455 - 574, 1968.
- Horn, R.G., Hawiger, J., Collins, R.D.  
Electron microscopy of fibrinlike precipitate formed during the paracoagulation reaction between soluble fibrin monomer complexes and protamine sulphate.  
*Brit. J. Haemat.* 17, 463 - 466, 1969.

Hübner, G.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an paraffineingebettetem menschlichem Biopsie- und Autopsiematerial.

Verh. Dtsch. Gesell. Path. 54, 662 - 663, 1970.

Hultquist, G.T., Karlsson, U.

Use of formalin-fixed, paraffin-embedded biopsy or autopsy material for electron microscopy.

Path. Europ. 7, 97 - 101, 1972.

Hunter, J.

A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds.

G. Nicol, London, 1794.

Innes, D., Sevitt, S.

Coagulation and fibrinolysis in injured patients.

J. clin. Path. 17, 1 - 13, 1964.

Ishizu, H., Nobuhara, M.

Studies on fluidity of blood on the basis of fibrinolysis.

part VII Fibrinolytic activity and blood catecholamine level after the administration of cholinergic stimulants;

Jap. J. Legal Med. 24, 455 - 461, 1970.

Ishizu, H., Nobuhara, M., Takata, H.

Studies on fluidity of blood on the basis of fibrinolysis.

Part 8. Analysis of fibrinolytic activity of the human blood activity of the human blood activated with streptokinase and urokinase in vitro - with special reference to its similarity to fibrinolytic activity of fluid corpse blood.

Jap. J. Leg. Med. 25, 366 - 372, 1971.

Ishizu, H., Nobuhara, M., Kityotani, T., Saito, S., Takata, H.

Funatsu, Y., Ando, K.

Studies on the fluidity of blood on the basis of fibrinolysis. Part 9.

Jap. J. Legal. Med. 26, 262 - 270, 1972.

James, J.

Microscopische waarnemingsmethode.

Oosthoek, Utrecht 1969.

Janoff et al., A.

Pathogenesis of experimental shock (IV). Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia.

J. exp. med. 116, 451, 1962.

Jenevein, E.P., Weiss, D.L.

Platelet microemboli associated with massive blood transfusion.

Amer. J. Path. 45, 313 - 325, 1964.

- Jenkins, M.T., Jones, R.F., Wilson, B., Moyer, C.A.  
 Congestive atelectasis - a complication of the intravenous  
 infusion of fluids.  
 Ann. Surg. 132, 327 - 347, 1950.
- Johannsen, U.  
 Untersuchungen zur Pathomorphologie des Herzens bei sponta-  
 ner Kollenterotoxämie des Schweines.  
 Arch. f. Experm. Veter. Med. 25, 251 - 274, 1971.
- Johnson, G., Womack, N.A., Gabriele, O.F., Peters, R.M.  
 Control of the hyperdynamic circulation in patients with  
 bleeding esophageal varices.  
 Ann. Surg. 169, 661 - 671, 1969.
- Karitzky, D., Pringsheim, W., Künzer, W.  
 Zur Fibrinolyse beim Atemnotsyndrom. Plasminogenspiegel im  
 Plasma von Frühgeborenen.  
 Thromb. Diath. Haemorrh. 24, 17 - 25, 1970.
- Keller, C.A., Schramel, R.J., Hyman, A.L., Creech, O.  
 The cause of acute congestive changes in the lung.  
 J. Thoracic Cardivasc. Surg. 54, 666, 1967.
- Klebs.  
 1889, geciteerd door Manasse (1892).
- Kleinknecht, D., Kanfer, A., Josso, F.  
 Intravascular coagulation and heparin therapy in acute re-  
 nal failure: a reappraisal.  
 Rev. europ. études clin. et biol. 17, 695 - 700, 1972.
- Knisely, M.H., Eliot, T.E., Bloch, E.H.  
 Sludged blood in traumatic shock.  
 Arch. surg. 51, 220 - 236, 1945.
- Knisely, M.H.  
 The settling of sludge during life.  
 Acta anatomica, suppl. 41, 1961.
- Kobayashi, Namikawa.  
 Mitt. med. Akad. Kioto. 19, 1331, 1937.  
 Geciteerd door Berg (1950).
- Konttinen, Y.P.  
 Fibrinolysis.  
 Oy Star. Ab, Pharm. Man. Tampere, Finland 1968.
- Köppel, G.  
 Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Gestalt und  
 zum makromolekularen Bau des Fibrinogenmoleküls und der  
 Fibrinfasern.  
 Zschr. Zellforsch. 77, 443 - 517, 1967.
- Köppel, G.  
 Elektronenmikroskopische Funktionsmorphologie der Thrombo-  
 zyten unter Berücksichtigung von Fibrinogen und Fibrin.  
 in: Der Thrombozyt, Ed. R. Marx, Lehmann 1969, München.



- Korb, G., Müller, R., Hellwig, K.  
 Ueber die Entstehung und Abheilung von Lebernekrosen nach einem einmaligen Shock.  
 Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 348, 374 - 393, 1969.
- Kretschmann, H.J.  
 Ueber die Feinstruktur des subchorialen Placentafibrins im Vergleich mit der des Blutfibrins.  
 Acta Anat. 66, 339 - 364, 494 - 503, 1967.
- Künzer, W., Schindera, F., Mittermayer, C.  
 Akute Encephaloenteritis und Verbrauchskoagulopathie.  
 Klin. Wschr. 50, 76 - 85, 1972.
- Kwaan, H.C., Astrup, T.  
 Localization of fibrinolytic activity in the eye.  
 Arch. Pathol. 76, 595, 1963.
- Kwaan, H.C., Astrup, T.  
 Fibrinolytic activity in thrombosed veins.  
 Circ. Research. 17, 477 - 483, 1965.
- Kwaan, H.C.  
 Tissue fibrinolytic activity studied by a histochemical method.  
 Ped. Proc. 25, 52 - 56, 1966.
- Kwaan, H.C., Astrup, T.  
 Demonstration of cellular fibrinolytic activity by the histochemical fibrin slide technique.  
 Lab. Invest. 17, 140 - 145, 1967.
- Kwaan, H.C.  
 Endothelial fibrinolytic activity.  
 in: Dynamics of thrombus formation and dissolution,  
 ed. S.A. Johnson, N.M. Guest, 340 - 349, Lippincott Company, Philadelphia 1969.
- Ladewig, P.  
 Ueber eine einfache und vielseitige Bindegewebsfärbung (Modifikation der Mallory-Heidenhainschen Methode).  
 Z. wiss. Mikr. 55, 215 - 217, 1938.
- Lasch, H.G., Heene, D.L., Huth, K., Sandritter, W.  
 Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy.  
 Am. J. Card. 20, 381 - 391, 1967.
- Lasch, H.G.  
 Coagulation disturbances in shock.  
 Postgrad. med. J. 45, 539 - 542, 1969.
- Lasch, H.G., Huth, K., Heene, D.L., Müller-Berghaus, G., Hörder, M.H., Janzarik, H., Mittermayer, C., Sandritter, W.  
 Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie.  
 Dtsch. Med. Wschr. 96, 715 - 727, 1971.

- Lasch, H.G., Knorpp, K.  
Pathophysiologie und Therapie des Lungenödems.  
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1434 - 1442, 1973.
- Lawson, W.H.  
Elastic tissue staining. A modification of the Weigert-Sheridan Method.  
J. of Technical Methods, 16, 42 - 44, 1936.
- Lechner, E., Asbeck, F., Loo, J. van de  
Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie.  
Dtsch. Med. Wschr. 100, 22 - 24, 1975.
- Lederer, B., Sauer, H.  
Zum Verhalten des Darmes nach vorübergehender Kreislaufunterbrechung.  
Zbl. allg. Path. 113, 110, 1970.
- Lefer, A.M.  
Blood borne humoral factors in the pathophysiology of circulatory shock.  
Circ. Research. 32, 129 - 129, 1973.
- Lefer, A.M.  
Myocardial depressant factor and circulatory shock.  
Klin. Wschr. 52, 358 - 370, 1974.
- Leithoff, H., Leithoff, I.  
Immunelektrophoretische Differenzierung der Proteine faulen Leichenblutes.  
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 54, 286 - 296, 1968.
- Lendrum, A.C., Fraser, D.S., Slidders, W., Henderson, R.  
Studies on the character and staining of fibrin.  
J. clin. Path. 15, 401 - 413, 1962.
- Lenggenhager, K.  
Wann und warum ist Leichenblut flüssig.  
Schweiz. med. Wschr. 19, 719 - 722, 1938.
- Letterer, E.  
Allgemeine Pathologie.  
Thiemeverlag, Stuttgart 1959.
- Lilienberg, G., Rammer, L., Saldeen, T., Thorén, L., Uddströmer, L.  
Intravascular coagulation and inhibition of fibrinolysis in fat embolism.  
Acta Chir. Scand. 136, 87 - 90, 1970.
- Lillelei, R.C., Longerbeam, J.K., Bloch, J.H., Manax, W.G.  
The nature of irreversible shock.  
Ann. Surg. 160, 682 - 710, 1964.
- Lindeman, J.  
Ischaemische enteritis.  
Verenigingsverslag N.P.A.V.  
Ned. T. Geneesk. 119, 1916 - 1917, 1975.

- Lindquist, O., Rammer, L., Saldeen, T.  
Pulmonary insufficiency, microembolism and fibrinolysis inhibition in a post-traumatic autopsy material.  
Acta Chir. Scand. 138, 545 - 549, 1972.
- Lipinsky, B., Jeljaszewicz, J.  
A hypothesis for the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction.  
J. Infect. Dis. 120, 160 - 168, 1969.
- Lipinsky, B., Gurewich, V.  
'Non-clottable, protamine sulfate precipitable protein of blood.  
Thrombosis Research. 1, 569 - 580, 1972.
- Loew, D., Wiedeman, R., Remmele, W.  
Gerinnungsanalytische und pathologisch-anatomische Untersuchungen beim traumatischen Shock.  
Klin. Wschr. 49, 1101 - 1108, 1971.
- Lohmann, H.P.  
Mikroangiopathische hämolytische Anämie bei malignen Tumorerkrankungen.  
Klin. Wschr. 52, 1143 - 1150, 1974.
- Lutz, H., Klose, R.  
Pathophysiologie des Shocks.  
Mschr. Kinderheilk. 122, 101 - 106, 1974.
- MacIver, A.G.  
A comparison of tinctorial and immunohistological methods for the detection of fibrinoid change and fibrin deposition in the kidney.  
Histochem. J. 4, 169 - 176, 1972.
- Macha, H.N., Masshoff, W.  
Hyaline Membranen in den Lungen von Erwachsenen bei künstlicher Beatmung und ihr Schicksal.  
Beitr. Path. 141, 365 - 380, 1972.
- MacMillan, R., Adams, C.W.M., Ibrahim, M.Z.M.  
Histochemical identification of plasma proteins in the human aortic intima.  
J. Path. Bact. 89, 225 - 231, 1965.
- Manasse, P.  
Ueber hyaline Ballen und Thromben in den Gehirn gefäßen bei akuten Infektionskrankheiten.  
Arch. Path. Anat. R. Virchow. 130, Folge XII, Bd. X. 217 - 233, 1892.
- Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.  
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.  
Immunochemistry 2, 235 - 254, 1965.

- Mannucci, P.M., Stabilini, R., Bragotti, R., Marasini, B., Agostoni, A.  
 Enzymatic and immunochemical determination of plasminogen and plasmin in different physiological and pathological states.  
 J. clin. Path. 24, 228 - 233, 1971.
- Marcussen, H., Asnaes, S.  
 Renal cortical necrosis.  
 Acta Path. microbiol. Scand. 80, 351 - 356, 1972.
- Margaretten, W., McKay, D.G.  
 Thrombotic ulcerations of the gastrointestinal tract.  
 Arch. Intern. Med. 127, 250 - 253, 1971.
- Martinolli, E., Ganner, J.  
 Die Hämorrhagischen Erosionen von Magen und Duodenum im Vergleich mit den akuten und chronischen Ulzera in einem Sektionsgut von 11352 Erwachsenen.  
 Schweiz. med. Wschr. 100, 37 - 41, 1970.
- Mayo, H.  
 Physiology, 3 ed. 1833, p. 17.  
 Geciteerd door Palmer (1837).
- Macdonald, M.K., Clarkson, A.R., Davison, A.M.  
 The role of coagulation in renal disease.  
 in: Glomerulonephritis, Ed. p. Kinkaid-Smith et al.  
 John Wiley and sons, New York 1973, 808 - 828.
- McGehee, W.G., Rapaport, S.I., Hort, P.J.  
 Intravascular coagulation in fulminant meningococemia.  
 Ann. Intern. Med. 67, 250 - 260, 1967.
- McGovern, V.J.  
 Shock.  
 in: Pathology annual 1971, 279 - 298.
- McGrath, J.M., Stewart, G.J.  
 The effects of endotoxin on vascular endothelium.  
 J. Exp. Med. 129, 833 - 847, 1969.
- McKay, D.G., Gitlin, D., Craig, J.M.  
 Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized Shwartzman reaction.  
 Arch. Path. 67, 270 - 273, 1959.
- McKay, D.G.  
 Disseminated intravascular coagulation.  
 Harper and Row, New York 1965.
- McKay, D.G., Goldenberg, V., Kaunitz, H., Csavossy, I.  
 Experimental Eclampsia.  
 Arch. Path. 84, 557 - 597, 1967.
- McKay, D.G.  
 Progress in disseminated intravascular coagulation.  
 California Medicin, 111, 186 - 199, 269 - 290, 1969.

- McKenzie, J.M.  
Factors affecting the fluidity of the blood after death.  
Diss. Austin, Texas, 1960.
- McKenzie, J.M., Celander, D.R., Guest, M.M.  
Fibrinogen destruction in the cadaver: Effects of ante-mortem stress and inhibitors.  
Am. J. Physiol. 208, 1009 - 1015, 1965.
- Meer, C. van der  
Persoonlijke mededeling 1975.
- Meixner, K.  
Anatomische Erfahrungen aus dem Felde.  
Wien. Klin. Wschr. 32, 77 - 81, 1919.
- Merskey, C., Johnson, A.J., Kleiner, G.J., Wohl, H.  
The defibrination syndrome: clinical features and laboratory diagnosis.  
Brit. J. Haemat. 23, 528 - 549, 1967.
- Merskey, C.  
Defibrination syndrome.  
in: Human Blood coagulation, haemostasis and thrombosis,  
ed. R. Biggs, Blackwell, Oxford 1972.
- Messmer, K., Brendel, W.  
Pathophysiologische Aspekte des hypovolämischen kardiogenen und bacteriotoxischen Schock.  
Med. Welt. 22, 1159 - 1164, 1971.
- Mills, C.A.  
The action of tissue extracts in the coagulation of blood.  
The J. of Biol. Chem. 46, 167 - 192, 1921.
- Minna, J.D., Robboy, S.L., Colman, R.W.  
Disseminated intravascular coagulation in man.  
C.C. Thomas, Springfield 1974.
- Mittermayer, C., Vogel, W., Buchardi, H., Birzle, H.,  
Wiemers, K., Sandritter, W.  
Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Shocklunge).  
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1999 - 2016, 1970.
- Mittermayer, C., Pfrieme, B., Vogel, W., Zimmerman, W.E.  
Funktionelle und morphologische Veränderungen der Lungen im Shock.  
Langebecks Arch. Chir. 329, 664 - 670, 1971.
- Mittermayer, C., Sandritter, W.  
Besondere Manifestationsformen des Shocks beim Menschen.  
in: Blutgerinnung - Kreislauf - Stoffwechsel.  
Ed. H.G. Lasch, K. Huth, H. Neuhof. Schattauer Verlag,  
Stuttgart, New York 1971.

- Moe, N., Abildgaard, U.  
 Histological staining properties of in vitro formed fibrin clots and precipitated fibrinogen.  
 Acta Path. Microbiol. Scand. 76, 61 - 73, 1969.
- Mole, R.H.  
 Fibrinolysis and the fluidity of the blood post mortem.  
 J. Path. Bact. 60, 413 - 427, 1948.
- Monroe, W.M., Strauss, A.F.  
 Intravascular hemolysis, a morphologic study of schizocytes in thrombotic purpura and other diseases.  
 Southern Med. J. 46, 837 - 741, 1953.
- Moore, F.D.  
 Terminal mechanisms in human injury.  
 Am. J. Surg. 110, 317 - 323, 1965.
- Moore, F.D., Lyons, J.H., Pierce, E.C., Morgan, A.P., Drinker, P.A., MacArthur, J.D., Dammin, G.J.  
 Post-traumatic pulmonary insufficiency.  
 Saunders, Philadelphia, London, Toronto 1969.
- Morawitz, P.  
 Ueber einige postmortale Blutveränderungen.  
 Beitr. chem. Phys. Path. 8, 1 - 14, 1906.
- Morgagni, J.B.  
 De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis,  
 Translated by B. Alexander: The seats and causes of diseases investigated by anatomy.  
 2e ed. vol. 3, book 4, London, Miller 1769.
- Morson, B.C.  
 Pathology of ischaemic colitis.  
 in: Clinics of Gastroenterology, Sept. 1972, 765 - 766.
- Mueller, B.  
 Gerichtliche Medizin.  
 Springer, Heidelberg 1953.
- Muir, R.  
 Textbook of pathology.  
 Ninth edition, Arnold, London 1971.
- Muirhead, E.E., Booth, E., Montgomery, P.O.B.  
 Derivation of certain forms of "fibrinoid" from smooth muscle.  
 Arch. Path. 63, 213 - 228, 1957.
- Miller-Berghaus, G., Róka, L., Lasch, H.G.  
 Induction of glomerular microclot formation by fibrin monomerinfusion.  
 Thromb. diath. haemorrh. 29, 375 - 383, 1973.
- Müllertz, S.  
 Fibrinolytic activity of human blood after death.  
 Acta Physiol. Scand. 27, 265 - 271, 1952.

- Millertz, S.  
Molecular forms of plasmin and protease inhibitors in human fibrinolytic post mortem plasma.  
Scand. J. clin. Lab. Inverst. 30, 369 - 379, 1972.
- Musumeci, V., Leonen, G., Bizzi, B.  
Discrepancies between immunological and caseinolytic plasma plasminogen assays in health and hyperfibrinolytic states.  
J. clin. Path. 27, 794 - 797, 1974.
- Myhre-Jensen, O., Sommer Hansen, E., Buitrago, B.  
Renal microthrombosis.  
Acta Path. Microbiol. Scand. A. 80, 403 - 411, 1972.
- Nalbandian, R.M., Henry, R.L., Kessler, D.L., Camp, F.R., Wolf, P.L.  
Consumption coagulopathy.  
Human Path., 2, 377 - 388, 1971.
- Nash, G., Foley, F.D., Langlinsais, B.C.  
Pulmonary interstitial edema and hyaline membranes in adult burn patients.  
Human Path. 5, 149 - 160, 1974.
- Neuhof, H., Hecker, H., Mittermayer, Ch.  
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verlegung der Lungenstrombahn durch Thrombozytenaggregate.  
Thromb. Diath. Haemorrh. 21, 93 - 102, 1969.
- Nikitin, Yu. P., Baskakova, Yu. I., Kurbakov, G.P., Shershevsky, M.G., Shunkova, E.I.  
Coagulative and anticoagulative properties of cadaverous blood and the influence of its infusion on coagulative parameters of the recipient's blood.  
Bibl. haemat., 38 part I, 752 - 754, 1971.
- Nolf, P.  
De la nature de l'hypoleucocytose propeptonique.  
Arch. intern. Physiol. 1, 242 - 260, 1904.
- Noordhoek Hegt, V., Brakman, P.  
Inhibition of fibrinolysis in human tissue as revealed by a modified fibrin slide technique.  
in: Abstracts of the IVth international congress on thrombosis and haemostasis. Vienna 1973, 457.
- Noordhoek Hegt, V., Brakman, P.  
Histochemical study of an inhibitor of fibrinolysis in the human arterial wall.  
Nature 248, 75 - 76, 1974.
- Noordhoek Hegt, V.  
Persoonlijke mededelingen 1974.
- Noordhoek Hegt, V., Brakman, P.  
Inhibition of fibrinolysis by the human vascular wall related to the presence of smooth muscle cells.  
Haemostasis 3, 118 - 128, 1974.

- Noordhoek Hegt, V., Brakman, P.  
 Histochemical demonstration of inhibition of fibrinolysis  
 in human tissues by means of the fibrin slide sandwich  
 technique, 229 - 239.  
 in: Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis,  
 vol. I, ed. J.F. Davison, M.M. Samama, P.C. Desnoyers,  
 Raven Press, New York 1975.
- Im Obersteg, J.  
 Tod und Blutgerinnung.  
 Dtsch. Zschr. Gerichtl. Med. 43, 177 - 216, 1954.
- Oki, T.  
 Ueber die Ursachen des Flüssigbleibens des Blutes von  
 Erstickten.  
 Fukuoka Acta Med. 27, 97 - 99, 1934.
- Olsen, S.  
 Some observations on the structure and ultrastructure in  
 the acute anuric kidney, 63 - 72.  
 in: Pathogenesis and clinical findings with renal failure.  
 ed. U. Gessler, K. Schröder, H. Weidinger, G. Thieme,  
 Stuttgart 1971.
- Orell, S.R.  
 Lung pathology in respiratory distress following shock in  
 the adult.  
 Acta path. microbiol. scand. section A 79, 65 - 76, 1971.
- Owen, C.A., Bowie, E.J.W.  
 Chronic intravascular coagulation Syndromes.  
 Mayo Clin. Proc. 49, 673 - 679, 1974.
- Page, D.L., Caulfield, J.B., Kastor, J.A., Sanctis, R.W. de,  
 Sanders, C.A.  
 Myocardial changes associated with cardiogenic shock.  
 New. Engl. J. Med. 285, 133 - 137, 1971.
- Palmer, J.F.  
 Bewerking van J.F. Hunter. A treatise on the blood, inflam-  
 mation and gun-shot wounds. 1837.
- Pandolfi, M., Nilsson, I.M., Robertson, B., Isacson, S.  
 Fibrinolytic activity in human veins.  
 Lancet II, 127, 1967.
- Pandolfi, M., Bjernstad, A., Nilsson, I.M.  
 Technical remarks on the microscopical demonstration of  
 tissue plasminogen activator.  
 Thromb. Diath. haemorrh. 25, 469 - 480, 1972.
- Pandolfi, M.  
 Histochemistry and assay of plasminogen activator.  
 Rev. Europ. études clin. biol. 17, 254 - 260, 1972.
- Pearse.  
 Histochemistry, Churchill, London 1970.



- Pechet, L.  
Fibrinolysis.  
New Eng. J. Med. 273, 966, 1965.
- Peck, S.D., Reiquam, C.W.  
Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: supportive evidence.  
Cancer, 31, 1114 - 1119, 1973.
- Permin, P.M.  
Properties of the fibrinokinase-fibrinolysin system.  
Nature 160, 671 - 672, 1947.
- Pietra, G.G.  
The lung in shock.  
Human path. 5, 121 - 122, 1974.
- Ponfik.  
1877, geciteerd door Welti (1889).
- Pontopiddan, H., Geffin, B., Lowenstein, E.  
Acute respiratory failure in the adult.  
New. Engl. J. Med. 287, 690 - 698, 743 - 752, 799 - 806, 1972.
- Poole, J.C.F., French, J.E.  
Thrombosis.  
J. Atherosclerosis Res. 1, 251 - 282, 1961.
- Prentice, C.R.M., Thomson, C., Forbes, C.D.  
Endogenous inhibitors of the fibrinolytic enzyme system, 209 - 216.  
in: Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 1, ed. J.F. Davison, M.M. Samama, P.C. Desnoyers, Raven Press, New York 1975.
- Preston, F.E., Malia, R.G., Sworn, M.J., Blackburn, E.K.  
Intravascular coagulation and E. coli septicaemia.  
J. clin. Path. 26, 120 - 125, 1973.
- Puchtler, H., Sweat, F.  
Amidoblack as a stain for hemoglobin.  
Arch. Path. 73, 81 - 85, 1962.
- Rabinovitz, M., Schen, R.J., Fischer, I.L.  
Fibrinolytic split products in cadaver blood.  
J. Forensic Med. 4, 138 - 145, 1967.
- Rangel, D.M., Byfield, J.E., Adomian, G.E., Stevens, G.H., Fonkalsrud, E.W.  
Hepatic ultrastructural response to endotoxin shock.  
Surg. 68, 503 - 511, 1970.
- Rangel, D.M., Dinbar, A., Stevens, G.H., Cooper, R., Fonkalsrud, E.W.  
The hepatic response to endotoxin shock.  
Hemodynamic and enzymatic observation.  
J. Surg. Res. 10, 181 - 188, 1970.

Rammer, L., Saldeen, T.

Inhibition of fibrinolysis in post-traumatic death.

Thromb. Diath. haemorrh. 24, 68 - 75, 1970.

Reid, W.O., Somlyo, A.V., Somlyo, A.P., Custer, R.P.

Role of platelet in fibrinolysis.

Am. J. clin. Path. 37, 561 - 566, 1962.

Remmele, W., Bleyl, H., Löffler, H.

Das Vorkommen unreifer Blutzellen im Leukocytenkonzentrat nach Kreislaufkollaps.

Schweiz. med. Wschr. 94, 1336 - 1338, 1964.

Remmele, W., Bleyl, U., Carstensen, H.

Untersuchungen über die Cytologie des Blutes im Kreislauf-schock.

Zschr. ges. esp. Med. 147, 333 - 345, 1968.

Remmele, W., Gille, J., Harms, D.

Vergleichende Untersuchungen zur histologischen Schockdiag-nostik beim Menschen.

Verh. Dtsch. Ges. Path. 52, 281 - 287, 1968.

Remmele, W., Gille, J.

Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen II.

Klin. Wschr. 46, 636 - 642, 1968.

Remmele, W., Harms, D.

Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim

Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße.

Klin. Wschr. 46, 352 - 357, 1968.

Remmele, W., Loew, D.

Pathophysiologie der Thrombozyten im Schock.

Klin. Wschr. 51, 3 - 9, 1973.

Remmele, W., Loeper, H.

Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim

Menschen IV. Pathomorphologie der Schockleber.

Klin. Wschr. 51, 10 - 24, 1973.

Remmele, W., Goebel, U.

Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim

Menschen V. Pathomorphologie der Schocklunge.

Klin. Wschr. 5, 25 - 36, 1973.

Rickly, E.E., Baunok, I., Zaugg, H., Nitschmann, Hs.

Solubilization of a tissue-bound activator of plasminogen under physiological conditions.

Chimia 21, 262 - 264, 1967.

Robbins, S.L.

Pathologic basis of disease.

Saunders, Philadelphia 1974.

Robboy, S.L., Colman, R.W., Minna, J.D.

Pathology of disseminated intravascular coagulation.

Human Path. 3, 327 - 343, 1972.

- Robboy, S.J., Mihm, M.C., Colman, R.W., Minna, J.D.  
The skin in disseminated intravascular coagulation.  
Brit. J. Derm. 88, 221 - 229, 1973.
- Robin, E.D., Cross, C.E., Zelis, R.  
Pulmonary edema.  
New. Engl. J. Med. 288, 239 - 246, 292 - 304, 1973.
- Rodin, A.E., Nichols, M.M., Hsu, F.L.  
Necrotizing enterocolitis occurring in full-term neonates at birth.  
Arch. Path. 96, 335 - 338, 1973.
- Roll, H.F.  
Ueber das Herzblut nach dem Ertrinkungstode.  
Vierteljschr. Gerichtl. Med. 55, 260 - 305, 1918.
- Rosenmaan, M.  
Ueber Fibrinolyse. I Mitteilung.  
Biochem. Z. 128, 372, 1922.
- Rosenmann, M.  
Ueber Fibrinolyse. III Mitteilung.  
Biochem. Z. 129, 101, 1922.
- Rosenmann, M.  
Ueber Fibrinolyse. V Mitteilung.  
Biochem. Z. 287, 26, 1936.
- Rosenmann, M.  
Ueber die Beziehungen des Thrombolysins und thromboligins zur Blutgerinnung. VI Mitteilung über Fibrinolyse.  
Biochem. Z. 290, 213, 1937.
- Rosing, D.R., Brakman, P., Redwood, D.R., Goldstein, R.E., Beiser, G.D., Astrup, T., Epstein, S.E.  
Blood fibrinolytic activity in man.  
Circ. Research. 27, 171 - 184, 1971.
- Rotter, W.  
Das morphologische Substrat des Schocks.  
Med. Welt 22, 1175 - 1180, 1971.
- Russell, P.  
The adrenal glands in schock.  
Pathology 4, 5 - 8, 1972.
- Saldeen, T.  
The occurrence of fibrin in the lungs in an autopsy material.  
Virch. Arch. Path. Anat. 343, 20 - 25, 1967.
- Saldeen, T.  
The disappearance of fibrin from the pulmonary vessels in experimental fat embolism.  
Thromb. Diath. Haemorrh. 22, 360 - 371, 1969.
- Saldeen, T.  
Fat embolism and signs of intravascular coagulation in a posttraumatic autopsy material.  
J. Trauma 10, 273 - 286, 1970.

- Saldeen, T.  
The microembolism syndrome.  
Forens. Sci. 1, 179 - 187, 1972.
- Sandritter, W.  
Die pathologische Anatomie der Thrombose und Lungenembolie.  
Behringwerke-Mitteilungen 41, 37 - 68, 1962.
- Sandritter, W.  
Pathologische Anatomie des Schocks.  
Dtsch. Med. J. 18, 408 - 411, 1967.
- Sandritter, W., Lasch, H.G.  
Pathologic aspects of shock.  
Meth. Achievm. exp. Path. 3, 86 - 121, 1967.
- Sandritter, W., Beneke, G.  
Thrombose.  
in: Lehrbuch der spez. Path. Anat. E. Kaufmann.  
Ergänzungsband I. 1968.
- Sandritter, W.  
Editorial. Zur pathologischen Anatomie des Schocks.  
Klin. Wschr. 51, 1 - 2, 1973.
- Sandritter, W., Beneke, G.  
Allgemeine Pathologie.  
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1974.
- Scheraga, H.A., Laskowski jr., M.  
The fibrinogen-fibrin conversion.  
Adv. Prot. Chem. 12, 1 - 132, 1957.
- Scheuner, W., Gabler, W.  
Histochemische und polarisationsoptische Untersuchungen  
am Fibrin der geburtsreifen menschlichen Plazenta.  
Acta Histochem. 23, 199 - 221, 1966.
- Schleyer, F.  
Quantitative Untersuchungen über den Fibrinogenschwund im  
Leichenblut.  
Arch. exp. Path. Pharmak. 211, 292 - 302, 1950.
- Schleyer, F.  
Papierelektrophoretische Untersuchungen des Eiweißbildes  
von Leichenseren.  
Arch. exp. Path. Pharmak. 221, 306, 1954.
- Schmauss, A.K.  
Die Transfusion von Leichenblut am Sklifosovsky-Institut  
in Moskau.  
Münch. med. Wschr. 31, 1418 - 1423, 1962.
- Schneider, C.L.  
"Fibrin embolism" (Disseminated intravascular coagulation)  
with defibrination as one of the end results during placen-  
ta abruption.  
Surg., Gyn. and Obstetr. 92, 27 - 34, 1951.

- Schneider, C.L.  
 Mechanisms of production of acute fibrinogen deficiencies.  
 in: Progress in hematology, ed. L.M. Tocantins, vol. I.  
 Grune and Stratton New York 1956.
- Schneider, C.L.  
 Defibrination syndrome.  
 in: Clinical Obstetrics and Gynecology.  
 Haemorrhagic Disorders in pregnancy, Hoeber Medical  
 New York 1964.
- Schneider, C.L.  
 When patients hemorrhage at delivery.  
 Postgraduate Med. 43, 133 - 146, 1968.
- Schoenemann, J.  
 Beitrag zur intravasaler Blutbildung in der Niere.  
 Beitr. Path. Anat. 127, 327 - 334, 1962.
- Schubert, G.E.  
 Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.  
 Ergebnisse der Pathologie B. 49, 1 - 112, 1968.
- Schubert, G.E.  
 Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.  
 in: Pathogenesis and clinical findings with renal failure.  
 Ed. U. Gessler, K. Schröder, H. Weidinger,  
 Thieme Stuttgart 1971.
- Schubert, G.E.  
 Pathologisch-anatomische Befunde im Knochenmark des Menschen  
 nach Schockzuständen.  
 Klin. Wschr. 53, 481 - 488, 1975.
- Schulz, V., Schnabel, K.H., Schmidt, W.  
 Untersuchungen zum pulmonalen Gasaustausch in der akuten  
 Schockphase und nach Uebergang in eine Schocklunge.  
 Klin. Wschr. 52, 624 - 630, 1974.
- Serck-Hanssen, A.  
 Posttraumatic fat embolism.  
 Acta Path. Microbiol. Scand. 65, 31 - 45, 1965.
- Sevitt, S.  
 Glomerular microthrombosis after injury and burns: Is this  
 the Shwartzman reaction.  
 J. Trauma 10, 430, 1970 (editorial).
- Sevitt, S.  
 Venous thrombosis and pulmonary embolism.  
 Ed. M. Hume, S. Sevitt, D.P. Thomas, Harvard Un. Press,  
 Cambridge Mass. 1970.
- Sevitt, S.  
 Reactions to injury and burns and their clinical importance.  
 W. Heinemann Medical Books LTD 1974.

- Sheehan, H.L., Lynch, J.B.  
Pathology of toxæmia of pregnancy.  
Churchill Livingstone, London, 1973.
- Sherry, S., Lindemeyer, R.J., Fletcher, A.P., Alkjaersig, N.  
Studies on enhanced fibrinolytic activity in man.  
J. clin. Invest. 38, 810 - 822, 1959.
- Siegel, J.H., Greenspan, M., Del Guercio, L.R.M.  
Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock.  
Ann. Surg. 165, 504 - 517, 1967.
- Skezely, A.M., Amstutz, P.  
Coagulation intravasculaire et choc toxi-infectieux.  
Arch. Anat. Path. 16, 313 - 316, 1968.
- Skjørten, F.  
Bilateral cortical necrosis and the generalized Shwartzmann reaction.  
1. Review of literature and report of seven cases.  
II. Observations on the morphology of fibrin precipitates and discussion of mechanism of thrombus formation.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 61, 394 - 414, 1964.
- Skjørten, F.  
Generalized Shwartzman reaction.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 68, 517 - 534, 1966.
- Skjørten, F.  
On the nature of hyaline microthrombi.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 73, 489 - 501, 1968.
- Skjørten, F.  
Hyaline microthrombi in an autopsy material.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 76, 361 - 375, 1969.
- Skjørten, F.  
Formation of hyaline microthrombi in the mouse.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 78, 351 - 361, 1970.
- Solez, K., Kramer, E.C., Heptinstall, R.H.  
The pathology of acute renal failure: leukocyte accumulation in the vasa recta. Abstract: the American Association of Pathologists and Bacteriologists, march 10, 1974, 31a - 32a, Amer. J. Path. 1974.
- Stewart, G.J., Niewiarowski, S.  
Aggregation of fibrinogen and its degradation products by basic proteins.  
Thromb. Diath. hæmorrh. 30, 566 - 579, 1971.
- Stewart, G.J., Anderson, M.J.  
An ultrastructural study of endotoxin induced damage in rabbit mesenteric arteries.  
Br. J. exp. Path. 52, 75 - 80, 1971.
- Straub, P.W.  
Chronic intravascular coagulation.  
Acta Med. Scand. suppl. 526, 54 - 95, 1971.

- Stutte, H.J., Schütte, E.  
Zur Aetiologie von Fibrinpräcipitaten in den Lymphfollikeln der menschlichen Milz.  
Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 356, 32 - 41, 1972.
- Sun, N.C.J., Bowie, E.J.W., Titus, J.L., Owen, C.A.  
The effect of induced intravascular coagulation on tissue plasminogen activator in dogs.  
Lab. Invest. 30, 405, 1974.
- Skezely, A.M., Amstutz, P.  
Coagulation intravasculaire et choc toxi-infectieux.  
Arch. Path. Anat. 16, 313 - 316, 1968.
- Tait, J., Burke, H.E.  
Platelets and bloodcoagulation.  
Quart. J. Exp. Physiol. 16, 129 - 140, 1926.
- Tait, J., Elvidge, A.R.  
Effect upon platelets and bloodcoagulation of injecting foreign particles into the blood stream.  
J. of Physiol. 62, 9 - 144, 1926/27.
- Tamakuma, S., Rojas-Corona, R., Cuevas, P., Fine, J.  
Demonstration of a lethal endotoxaemia of intestinal origin in refractory non-septic shock.  
Ann. Surg. 173, 219 - 224, 1971.
- Tapie, C.  
Apports de la Morphologie dans la mise en évidence de certains dérivés du fibrinogène.  
Thèse, Médecine, Toulouse no. 33, 1974.
- Tarasov, M.M.  
Cadaveric blood trasfusion.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 87, 513 - 521, 1960.
- Thackrah.  
1834, geciteerd door Palmer (1837).
- Thomas, D.P., Wessler, S.  
Stasis thrombi induced by bacterial endotoxin.  
Circ. Research 14, 486 - 493, 1964.
- Todd, A.S.  
Fibrinolysis autographs.  
Nature (London) 181, 495, 1958.
- Todd, A.S.  
The histological localisation of fibrinolysis activator.  
J. Path. Bact. 78, 281 - 283, 1959.
- Todd, A.S.  
The tissue activator of plasminogen and thrombosis.  
in: Thrombosis and anticoagulant therapy. Ed. W. Walker, Livingstone Ltd., London 1960.
- Todd, A.S.  
Some topographical observations on fibrinolysis.  
J. clin. Path. 17, 324 - 327, 1964.

- Todd, A.S.  
Localization of fibrinolytic activity in tissues.  
Brit. med. Bulletin 20, 210 - 212, 1964.
- Todd, A.S., Nunne, A.  
Fibrinolytic activity in tissues and thrombi. First international symposium on tissue factors in the homeostasis of the coagulation-fibrinolysis system, 57 - 77, Firenze, Maggio 1967.
- Todd, A.S.  
Endothelium and fibrinolysis.  
Atherosclerosis 15, 137 - 140, 1972.
- Todd, A.S.  
The blood vessel wall and fibrinolytic activity.  
in: Dynamics of thrombus formation and dissolution, ed. S.A. Johnson, N.M. Guest, 321 - 339, Lippincott Company, Philadelphia 1969.
- Todd, A.S., Hargreaves, L.N.McF.  
Identification of plasminogen activator in tissue.  
217 - 224, in Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. I, Eds. J.F. Davison, M.M. Samama, P.C. Desnoyers, Raven Press, New York 1975.
- Trump, B.F., Valigorsky, J.M., Jones, R.T., Mergner, W.J., Garcia, J.H., Cowley, R.A.  
The application of electron microscopy and cellular biochemistry to the autopsy.  
Observations on cellular changes in human shock.  
Hum. Path. 6, 499 - 520, 1975.
- Ueno, S.  
Studies on fluidity of blood on the basis of fibrinolysis.  
Jap. J. Legal Med. 23 (2), 98 - 116, 1969.
- Vassali, P., Simon, G., Rouiller, C.  
Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation.  
Am. J. Path. 43, 578 - 616, 1963,
- Vaughn, J.  
Blood transfusion in the U.S.S.R.  
Transfusion 7, 212 - 229, 1967.
- Vazquez, J.J., Dixon, F.J.  
Immunohistochemical analysis of lesions associated with "fibrinoid change".  
Arch. Path. 66, 504 - 517, 1958.
- Veith, F.J., Hagstrom, J.W.C., Panossian, A., Nehlsen, S.L., Wilson, J.W.  
Pulmonary microcirculatory response to shock, transfusion and pump-oxygenator procedures: A unified mechanism underlying pulmonary damage.  
Surgery, 64, 95 - 109, 1968.



Vergoz, D.

Les coagulopathies de consommation. Définition et limites d'application d'un concept, notamment dans le domaine des états de choc.

Presse Med. 79, 431 - 434, 1971.

Virchow, R.

Thrombose und Embolie.

Ges. Abhandl. zur wissenschaftl. Medizin, Meidinger, Frankfurt 1856.

Virchow, R.

Cellular Pathologie 4 Aufl.

A. Hirschwald, Berlin 1871.

Vogel, H.

Untersuchungen über die Blutgerinnung und ihre Bedeutung für die gerichtliche Medizin.

Dtsch. Zschr. ges. Gerichtl. Med. 8, 180 - 201, 1926.

Vreeken, J.

Enkele beschouwingen over pathogenese en therapie van de diffuse intravasculaire bloedstolling.

Ned. T. Geneesk. 115, 526 - 532, 1971.

Vreeken, J.

Diffuse intravascular coagulation (DIC): a basic mechanism of disease in internal medicine.

Neth. J. Med. 16, 237 - 248, 1973.

Walter, J.B., Israel, M.G.

General Pathology.

Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1974.

Ward, H.P., Holman, J.

The association of nucleated red cells in the peripheral smear with hypoxemia.

Ann. intern. Med. 67, 1190 - 1194, 1967.

Warren, B.A.

Fibrinolytic activity of vascular endothelium.

Brit. med. Bull. 20, 213 - 216, 1964.

Webb, W.R.

Pulmonary complications of non-thoracic trauma: Summary of the national research conference.

J. Trauma 9, 700 - 711, 1969.

Webster, I., Blum, L.J.

Traumatic Lung.

Forensic Sc. 1, 167 - 178, 1972.

Welch, W.H.

The structure of white thrombi.

Trans. Path. Soc. Philadelphia 13, 281 - 302, 1887.

Welch, W.H.

Diseases of bloodvessels.

in: T.C. Allbutt ed. A system of medicine, vol 6, London MacMillan and co. 1899.

- Wolti, E.  
 Ueber die Todesursachen nach Hautverbrennungen.  
 Betr. Path. Anat. u. Allgem. Path. (Ziegler), 4, 521 - 555,  
 1889.
- Wertheim.  
 1868, geciteerd door Wolti (1889).
- Whitehead, R.  
 The pathology of intestinal ischaemia.  
 in: Clinics in Gastroenterology, Sept. 1972, 613 - 639.
- Whitehead, T.  
 Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract.  
 Saunders, London, Philadelphia, Toronto, 1973.
- Wiemers, K.  
 Schocklunge - Beatmungslunge - Transfusionslunge.  
 Langebecks Arch. Chir. 336, 275 - 280, 1974.
- Wiener, J., Spiro, D., Latters, R.G.  
 The cellular pathology of experimental hypertension.  
 Amer. J. Path. 47, 457 - 485, 1965.
- Winternitz, M.C., Mylon, E., Katzenstein, R.  
 Studies on the relation of the kidney to cardiovascular  
 disease.  
 Yale J. of Biol. and Med. 13, 595 - 622, 1940/41.
- Winkelstein, A., Songster, C.L., Caras, T.S., Berman, H.H.,  
 West, W.L.  
 Fulminant meningococemia and disseminated intravascular  
 coagulation.  
 Arch. Intern. Med. 124, 55 - 59, 1969.
- Wolpers, C.H.  
 Die Fibrinquerstreifung.  
 Klin. Wschr. 24/25, 424 - 426, 1947.
- Woolridge, L.C.  
 Ueber intravaskuläre Gerinnungen.  
 Archiv für Physiologie, 397 - 399, 1886.
- Wright, C.J.  
 Shock: the essentials of recognition and management.  
 CMA Journal 110, 917 - 920, 1974.
- Yudin, S.S.  
 Das Problem der Leichenbluttransfusion.  
 Wien. med. Wschr. 84, 817 - 122, 1934.
- Yudin, S.S.  
 Transfusion of stored cadaver blood.  
 J. Am. Ass. 105, 997 - 999, 1936.
- Yudin, S.S.  
 Transfusion of cadaver blood.  
 Lancet, 361 - 366, 1937.

Zahn, W.

Untersuchungen über Thrombose.

Arch. Path. Anat. Physiol. Klin. Med. R. Virchow.

62, 81 - 124, 1875.

Zenker, K.

Ueber intravasculäre Fibringerinnung bei der Thrombose.

Ziegler Path. Anat. u. Physiol. 17, 450 - 504.

Zinck, K.H.

Pathologische Anatomie der Verbrennung.

Veröffentl. Konst. Wehrpath. G. Fischer, Jena 1940.

Zykova, K.I., Petrova, L.I.

Fibrinolytic properties of cadaveric blood plasma and its clinical use in myocardial infarctions.

Bibl. haemat. 38, 759 - 763, 1071.

Zykova, K.I., Pafomov, G.A., Artamonova, S.A.

Effect of storage conditions on the fibrinolytic activity of cadaver blood plasma.

Appl. Bioch. Microbiol. 3, 291 - 296, 1967.

Zykova, K.I., Pafomov, G.A., Simirnjva, E.A.

Comparative characteristics of the fibrinolytic activity of fibrinolysin preparations of cadaver blood plasma.

Applied Biochemistry and Microbiology 4, 670 - 675, 1968.

## STELLINGEN

1. Bij gram negatieve infecties is endotheelbeschadiging waarschijnlijk oorzaak van het persisteren van fibrine in de microcirculatie.
2. Het semikwantitatief aantonen van membraan-gebonden IgE in mestcellen gelegen in de bronchusmucosa is een veelbelovend objectief criterium voor de diagnostiek van atopische longziekten.
3. De verhouding IgA, IgM en IgG producerende cellen in jejunumbiopsieën voor en na een glutenvrij dieet levert een belangrijke bijdrage voor de diagnose coeliakie in de histopathologisch weinig afwijkende vormen.
4. Bij patienten boven de 40 jaar mag de histopathologische diagnose "chronische atrofische gastritis" niet gebruikt worden als verklaring voor het klinisch klachtenpatroon.
5. Onvoldoende wordt beseft, dat het aantonen van virusantigeen in liquorcelsedimenten bewijzend is voor de diagnose virale meningitis en/of encefalitis.
6. Kennis van specifieke fluorescentiepatronen, met name lokalisatie van virusantigeen in de cel, is onontbeerlijk voor virusdiagnostiek in liquorcelsedimenten door middel van immunofluorescentie.

7. De diagnose "voedingsallergie" kan in histologisch niet duidelijk afwijkende biopsieën van de dunne darm gesteld worden met behulp van immunochemie op dezelfde biopsieën.
8. De gastrineproducerende cellen in de metaplastisch veranderde fundusmucosa zijn vooral verantwoordelijk voor de hoge gastrinewaarden in het bloed van patiënten met de ziekte van Addison-Biermer.
9. Het gebruik van enzymhistochemie is onontbeerlijk voor de morfologische diagnostiek van spierziekten.
10. "Split-ileostomy" bij de ziekte van Crohn is een van de weinige therapeutische ingrepen, die de pathologisch-anatomische diagnostiek vergemakkelijken.
11. De ondernemingsraden behoren aangepaste werktijden voor vrouwen met kinderen te bevorderen en mogelijk te maken.