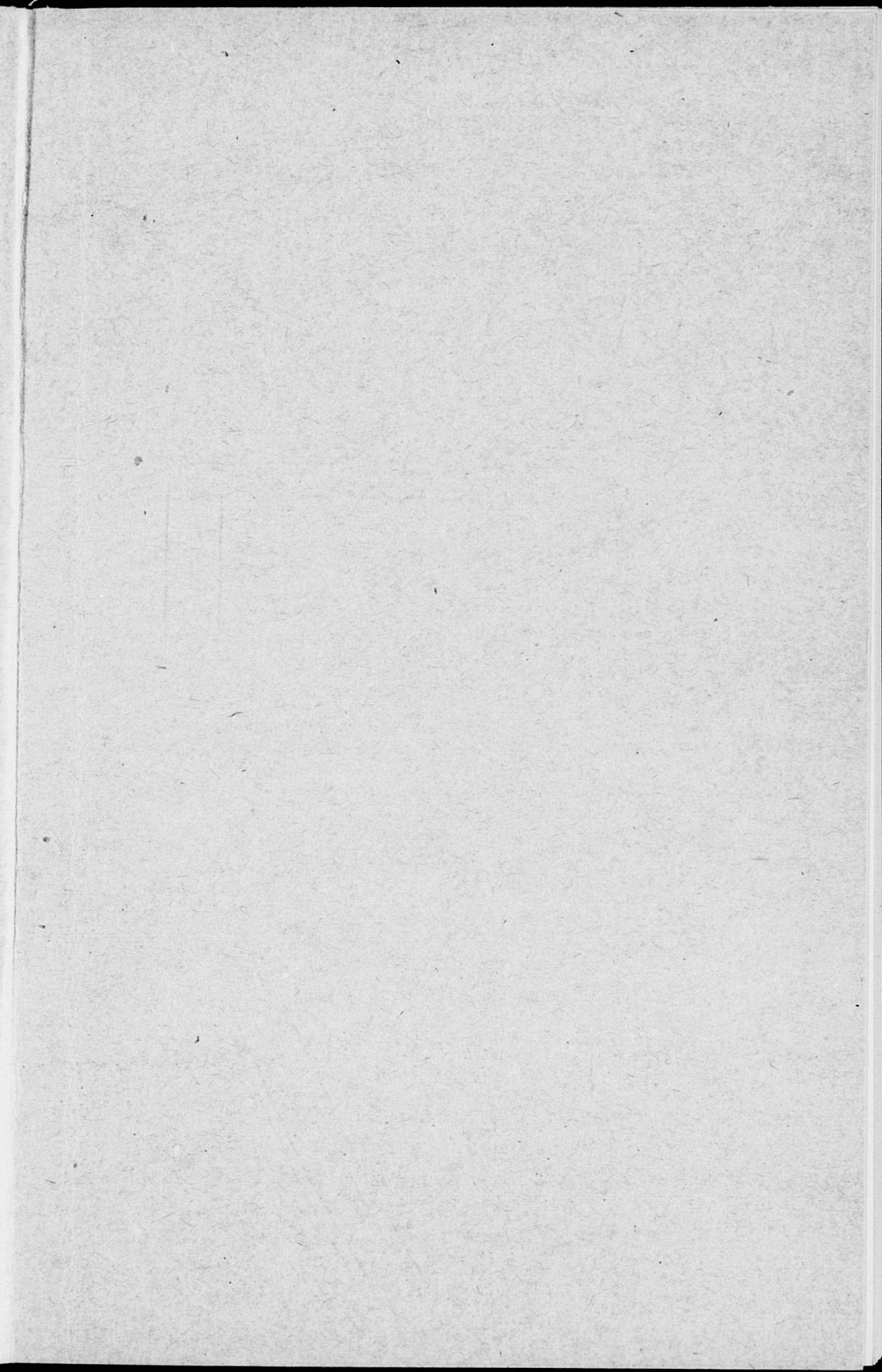
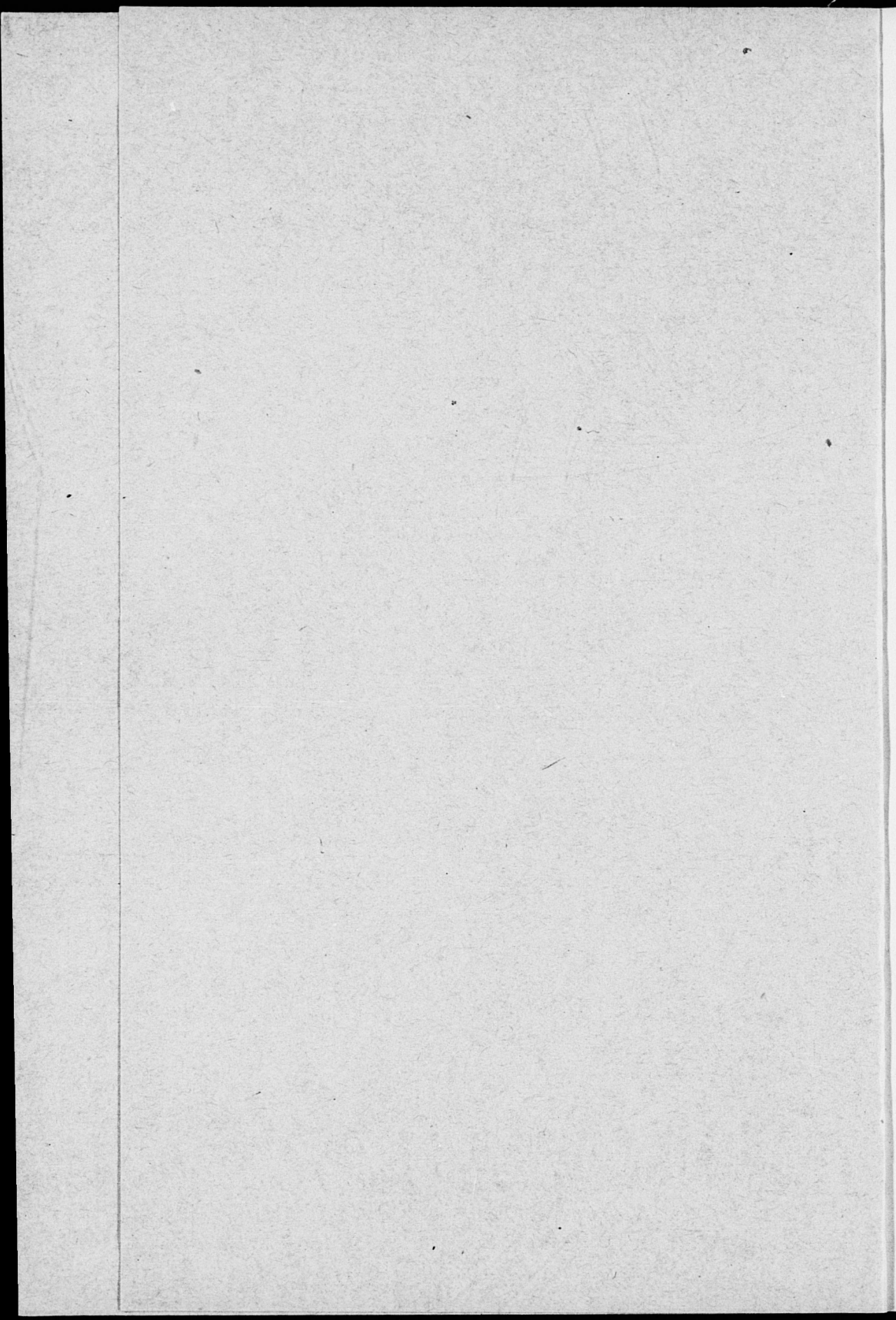

OVER DEN INVLOED
VAN
SALICYLVERBINDINGEN
OP DE SAMENSTELLING DER URINE.





OVER DEN INVLOED
VAN SALICYLVERBINDINGEN
OP DE SAMENSTELLING DER URINE.

Diss. Ut. 1888.

OVER DEN INVLOED
VAN
SALICYLVERBINDINGEN
OP DE
samenstelling der urine.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

NA MAGHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. G. H. LAMERS

Hoogleeraar in de Faculteit van Godgeleerdheid

MET TOESTEMMING VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Donderdag, den 8^{sten} Maart 1888, des avonds te 6¹/₂ uur,

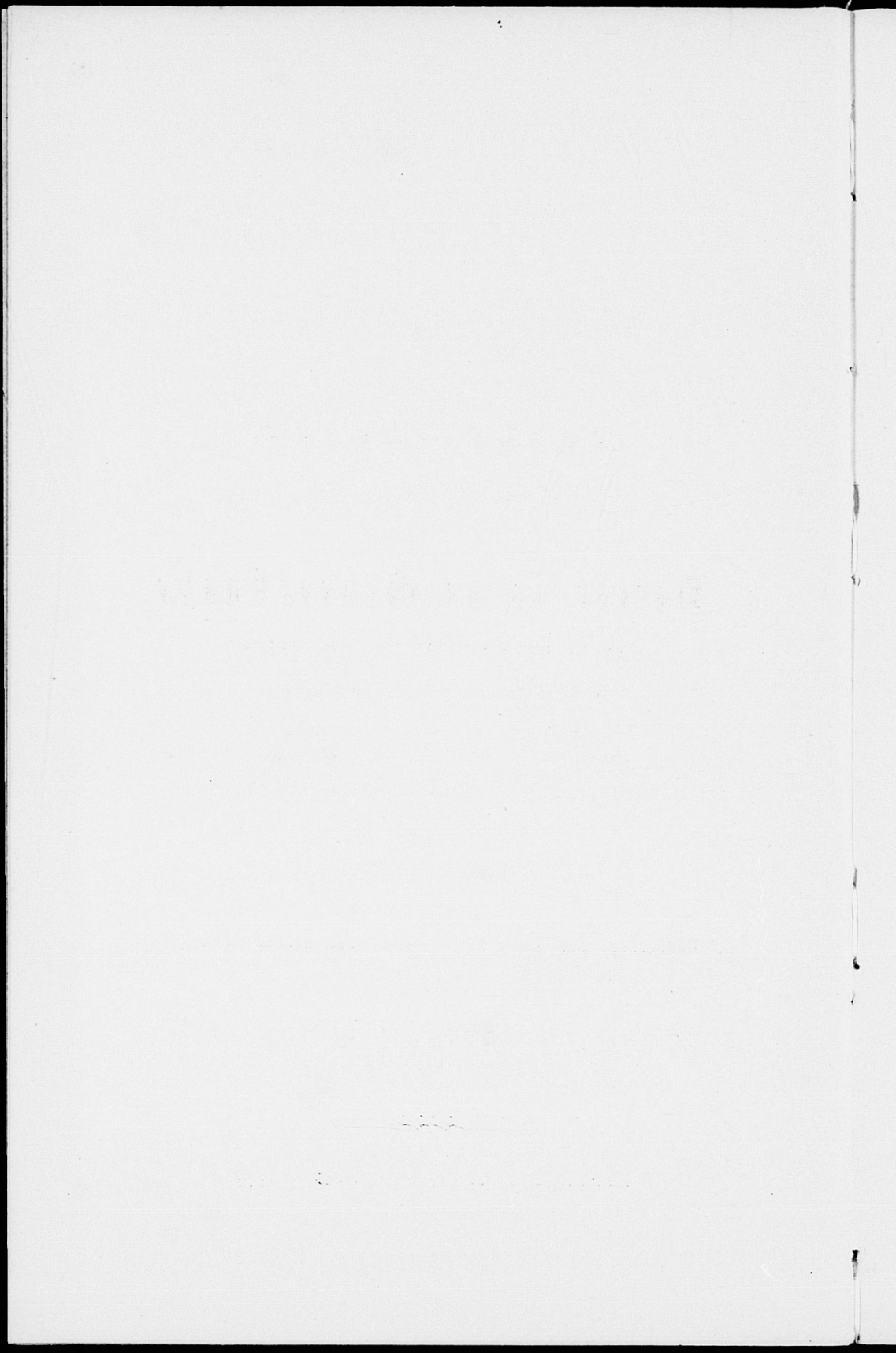
DOOR

JOHAN CHRISTIAAN SCHREUDER,
geboren te Leeuwarden

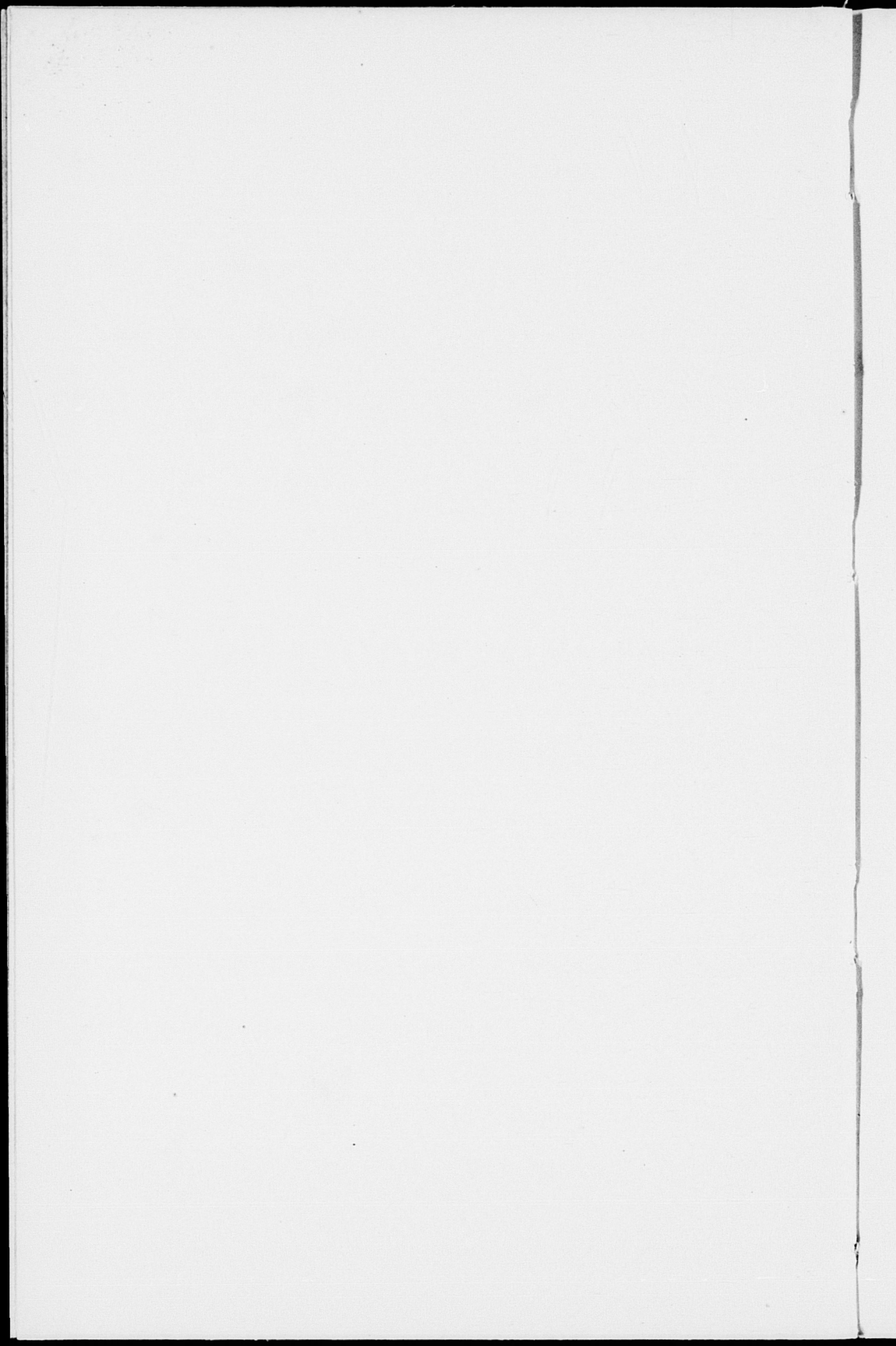


UTRECHT — KEMINK & ZOON — 1888.





AAN MIJNE OUDERS.



Aan het einde van mijne academische loopbaan gekomen, is het mij eene aangename plicht U, Professoren en Docenten in de Faculteit der Geneeskunde, mijn oprechten dank te betuigen, voor hetgeen Gij tot mijne vorming hebt bijgedragen.

Voor al denk ik daarbij aan U, Hoog Geleerde Talma, hoog geachte Promotor.

Niet alleen hoop ik te toonen, dat uwe lessen bij mij de gewenschte vruchten dragen, maar U ben ik bovenal verplicht door uwen steun bij de keuze en de samenstelling van dit proefschrift. Uwe vriendschappelijke omgang zal mij steeds in herinnering blijven, en, zoo het toeval mij gunstig is, hoop ik later mijne erkentelijkheid hiervoor door daden te kunnen toonen.

Ook U, Hoog Geleerde Hertz, betuig ik mijnen hartelijken dank voor de vele wenken, die ik, gedurende de jaren, waarin ik onder uwe bijzondere leiding werkzaam was, van u ontving. Met de praktijk kennis te maken, met uwen raad tot steun, was voor mij een voorrecht, dat ik niet hoog genoeg kan waardeeren.

En gij, die in mijne studiejaren mijne vrienden geworden zijt, thans voor het grootste deel reeds overal verspreid; weest overtuigd, dat de herinneringen aan u een band vormen, die mij dikwijls onweerstaanbaar naar Utrecht trekken zal. Laat het ons gegeven zijn bij menig Lustrum de onvergetelijke uren te herdenken, die wij hier hebben doorgebracht.

INHOUD.

	Blz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Ziekten der organa uropoëtica, waarbij salicylpraeparaten gunstig werken . . .	3
HOOFDSTUK II. Physiologische werking van salicylzuur en van zijne verbindingen (Na en Am) op de secretie en de samenstelling der urine	22
Gesplitst in onderafdeelingen:	
<i>a.</i>	blz. 22
<i>b.</i>	„ 41
<i>c.</i>	„ 120
OVERZICHT	„ 134
HOOFDSTUK III. De therapeutische waarde der gevonden feiten en hunne toepassing	137
VERKLARING DER CURVEN	145
STELLINGEN.	147

INLEIDING.

Zoo in de geschiedenis der geneeskunde één jaargetal merkwaardig mag genoemd worden, dan is het zeker het jaar 1874, toen Kolbe in het „Journal für practische chemie” zijne onderzoekingen meedeelde over het tot dien tijd toe niet zeer bekende salicylzuur. Door zijne nieuwe bereidingswijze bracht hij deze stof onder het bereik van elken medicus, en de stroom van onderzoekingen, die spoedig volgde, bewees voldoende welk een onschatbaren dienst hij door zijne synthese aan de wetenschap had bewezen; een stroom, wiens vaart nog niet is gestuit en waarin ook dit onderzoek zich wenscht opgenomen te zien, al maakt het slechts op een zeer bescheiden plaatsje aanspraak.

Van de vele aandoeningen, waarbij salicylzuur en zijne verbindingen worden toegediend, trokken mij gedurende den tijd dat ik de Utrechtsche Kliniek bezocht en vooral later toen ik in het Binnengasthuis te Amsterdam meer zelfstandig en geregeld kon waarnemen, die der organa uropoëtica steeds

zeer aan. Wat natuurlijker, dan dat mij, toen ik den raad inwon van Professor Talma bij het kiezen van een onderwerp voor mijn proefschrift en Z.H.G. mij op den invloed van salicylzuur en zijne verbindingen bij blaas- en nierlijden wees, een onderzoek naar de therapeutische waarde der genoemde geneesmiddelen in die gevallen zeer toelachte.

De ondervinding aan het ziekbed had gewezen op de uiteenlopende waarde van salicylzuur en enkele zijner zouten. Dit door een methodisch onderzoek nauwkeuriger na te gaan en, zoo mogelijk, te verklaren, ziedaar hetgeen wij ons voorstelden te bereiken. Iets bij te dragen tot de kennis der physiologische werking van salicylzuur, van zijn natrium en ammoniumzout, de gunstige werking aan het ziekbed waargenomen te verklaren en fingerwijzingen te verkrijgen voor meerdere toepassingen, dat is het doel en vormt den inhoud van dit proefschrift.

Wenschelijk komt het ons voor, aan het experimenteele gedeelte een kort overzicht te laten voorafgaan van die aandoeningen der organa uropoëtica waarin salicylverbindingen ons zulke uitstekende diensten bewezen hebben. Het toetsen der waarnemingen aan het experiment en het scherper stellen der indicaties als gevolg van ons onderzoek, zal ten slotte den inhoud uitmaken van het laatste hoofdstuk.

HOOFDSTUK I.

Ziekten der organa uropoëtica, waarbij salicyl- praeparaten gunstig werken.

Reeds een jaar nadat op salicylzuur aller aandacht gevestigd geworden was, maakte Fürbringer ¹⁾ zijne resultaten bekend, bij het intern gebruik hiervan verkregen, in die gevallen van aandoeningen der urinewegen, waarbij ammoniakale gisting in het spel was. Niet steeds zag hij succes, maar toch vond hij, zoo hij met de doses slechts hoog genoeg klom (tot 10 gr. de die) verbeteringen, die hij merkwaardig genoeg achtte om wereldkundig te maken.

Alleen stond hij niet in zijne ervaring. Boegehold ²⁾ uit Berlijn wijdde in de „Deutsche medizinische Wochenschrift” een opstel aan de behandeling van den acuten blaascatarrh en deze was zóó tevreden over het bij een twintigtal patienten met salicylzuur

1) Berl. Klin. Wochenschr. 1875. N^o. 46.

2) Boegehold. Deutsch. Medizin. Wochenschrift. 1883. p. 512.

verkregen effect en zóó dankbaar tevens voor de hulp, die hij zelf van dit middel ondervond, dat hij dit lezenswaardig artikel sluit met de woorden: „an Sicherheit, Schnelligkeit und Annehmlichkeit für den Kranken wird diese Methode der Behandlung gewisser Arten von Blasenkatarrh van keiner anderen übertroffen.”

Het is aan „gewisser Arten” in deze conclusie, dat de meeste beteekenis moet worden gehecht. De vormen, waarbij hij als door een tooverslag de urine weder normaal zag worden, waren de rheumatische en de gonorrhöische, als gevolg van het nog acute in de urethra aanwezige ontstekingsproces. Bij chronische cystitides, tengevolge van strictura urethrae of bij die vormen, waarbij prostatahyperthrophie ten grondslag ligt, was het verloop weinig verschillend, van hetgeen hij tot dien tijd met de bekende middelen had bereikt.

De chirurgische handboeken hechten aan het inwendig gebruik van salicylzuur (volgens Fürbringer) of als salicylzuur natrium (volgens Boeghold) meer gewicht dan hunne interne collega's, zooals mij bij het nazien van het vroeger algemeen gebruikte handboek van Niemeijer en het thans overal doordringende van Eichhorst is opgevallen.

In de door mij gebruikte uitgave van Niemeijer ¹⁾ wordt niets hierover vermeld en Eichhorst ²⁾ deelt

1) Niemeijer, Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie. 1879.

2) Eichhorst, Specielle Pathologie und Therapie. Deel II. p. 593.

slechts mede, dat Friedreich en Fürbringer met goed gevolg acidum salicylicum bij cystitis hebben gegeven, maar voegt terstond hieraan toe, dat hij met andere schrijvers bekennen moet, dat dit middel de gekoesterde verwachtingen heeft beschaamd.

Hüter ¹⁾ daarentegen, die „jede Cystitis als eine lebensgefährliche Krankheit betrachtet” laat zich bij het opnoemen der middelen, die, inwendig gegeven, blaascatarrhen kunnen bestrijden over salicylas natricus veel gunstiger uit en König ²⁾ zegt in zijn „Lehrbuch der Chirurgie” dat salicylzuur „wegen ihrer bedeutenden antifermentativen und antiseptischen Eigenschaft zu empfehlen ist.”

Maar op groote doses dringt hij aan, en wel omdat „ihre antifermentative Wirkung hier nicht zur Verhütung, sondern zur Aufhebung einer bereits unter denkbar günstigen Verhältnissen bestehenden Fäulniss,” zich ontwikkelen moet. Hij geeft dan ook elk uur 1 gram en gaat eerst, nadat de urine weer goed zuur geworden is en niet ammoniakaal ruikt, tot het geven van 3 tot 4 gr. over.

Van Engelsche zijde is nog bekend eene mededeeling van Roberts ³⁾ op het Internationale Congres in 1881, die op den gunstigen invloed wees van salicylzuur in eenige door hem waargenomen gevallen van bacterurie, waarbij de urine na eenige dagen normale reactie en voorkomen had herkre- gen.

1) Hüter, Grundriss der Chirurgie. 1882. Deel II. p. 630.

2) König, Lehrbuch der Chirurgie. p. 387.

3) Roberts, Brit. Medical Journal. 1881. p. 359.

Ziedaar alles wat bij het nazien der literatuur over dit onderwerp mij onder de oogen gekomen is en onwillekeurig dringt zich de vraag op: waaraan is het toe te schrijven, dat door de medische wereld zoo weinig aandacht geschonken werd aan het door de verschillende schrijvers met zooveel overtuiging uitgesprokene, wat toch ieder verrassen moest, die bij ondervinding weet, welk een ondankbaar veld voor therapeutisch ingrijpen aandoeningen der urine-wegen zijn.

Die vraag te beantwoorden zou voor mij te vermetel zijn, maar bij het lezen van een paar mededeelingen, waarin aan salicylzuur voor lijden der urinewegen geen waarde wordt toegekend, bleek mij, dat door het niet nauwkeurig nagaan der aetiologie, soms blaaslijden van geheel verschillenden aard aan dezelfde oorzaak werd toegeschreven en dat de werking van salicylzuur, in zulke uiteenloopende gevallen, op gelijke wijze nagegaan, tot conclusies leiden moest, ongunstig voor de goede eigenschappen van salicyl-paeparaten, maar mijns inziens onjuist.

Schüller ¹⁾ o. a., die in 1877 zijne ervaringen met salicylzuur verkregen als zeer bedroevend schetst, voegt hieraan eenige proeven toe om de aetiologie der blaascatarrhen een stap verder te brengen.

Traube ²⁾ die het eerst, geleid door zijne ondervinding, de meening opperde, dat blaas-catarrhen

1) Schüller, Deutsch. Mediz. Wochenschrift. 1877.

2) Traube, Berl. Klin. Woch. 1864. N^o. 2. p. 18.

hun ontstaan in den regel te danken hebben aan het indringen van bacteriën door het inbrengen van onzuivere instrumenten, zoo urine stagneert, vond in Schüller een criticus, die tot geheel andere gevolgtrekkingen kwam, na proeven bij honden met kunstmatige sticturen, die zoodanig waren aangelegd dat slijmvlies-beleediging niet had plaats gehad, terwijl tevens catheteriseeren zorgvuldig was vermeden. Hij zag dat de urine spoedig alcalisch en troebel werd en microscopisch toonde hij de voor blaascatarrh kenmerkende bestanddeelen aan. Hij meende dan ook het recht te hebben hieruit te besluiten, dat door verhinderde urineloozing een blaascatarrh tot stand kwam, daar elke wond en elke vijand van buiten zorgvuldig was geweerd. Boegehold wees hem echter op het tegendeel. Daar bij genoemde proeven slechts van eene strictuur en niet van eene geheele sluiting sprake was, was de mogelijkheid, dat bacteriën in de steeds urine bevattende urethra waren binnen gedrongen, niet uitgesloten en wat was meer waarschijnlijk dan dat de deze vergezellende rotting zich door de wegens het voortdurend persen niet gesloten sphincter vesicae tot de blaas had voortgeplant.

Zoo bracht hij overeenstemming tusschen Schüller's experiment en Traube's uitspraak en bleef de leer van Cohnheim, die het normaal blijven der urine, zoo zij afgesloten van de lucht bewaard wordt, verkondigt, onaangetast.

Maar Schüller trok uit deze proeven een resultaat, dat waarschijnlijk tot zijne afkeuring van

het door de vorigen zoozeer geprezen salicylzuur heeft bijgedragen. Zoo urinestuwung de oorzaak van den blaascatarrh was, moest hij natuurlijk aan paralysis vesicae door centraal lijden en aan urinestuwung post stricturam urethrae voor de therapie gelijke waarde hechten. De catarrhen, die beide aandoeningen vergezellen, hadden volgens hem denzelfden oorsprong en indien salicyl in het laatste geval niet hielp was het in het eerste niet aan te raden.

Dit nu is niet in overeenstemming met hetgeen in de Utrechtsche kliniek is waargenomen. Een blaascatarrh na strictura urethrae, is meestal voor salicylverbindingen inwendig gegeven even weinig gevoelig als voor andere middelen. Bij paralysis vesicae echter, zonder anatomisch lijden der blaas, heeft salicyl, hetzij om cystitis te bestrijden, hetzij om haar te voorkomen, steeds zijne waarde getoond.

Wanneer wij in de literatuur verder nagaan bij welke andere aandoeningen der urinewegen salicyl is aangewend, dan is de oogst zeer schraal. Pyelitis, pyelonephritis en nephrolithiasis¹⁾ zijn zeker even hardnekkig tegenover inwendig gebruikte medicijnen als blaaslijden en zoo het mogelijk is, geleid door ervaring en experiment enkele gegevens te verzamelen, die in sommige gevallen aan salicylverbindingen eenig effect verzekeren, dan achten wij ons ruimschoots beloond. Natuurlijk dient ook hierbij in de eerste plaats de aetiologie

1) Fürbringer, Wreden's Sammlung medicin. Lehrbücher. 1884. Die Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane. p. 176. 194. 241.

der aandoening te worden nagegaan. Zoo bijv. de ontsteking van het nierbekken het gevolg van blaas- en ureterlijden is, wordt dit vóór alles behandeld, evenals in andere gevallen nephritis suppurativa en nephrolithiasis het eerst ons ingrijpen vereischen.

't Is bij Nephrolithiasis dat ik hier en daar iets over het gebruik van salicyl vermeld gevonden heb. Eichhorst wijst slechts ter loops op het gebruik van salicylzuur lithium bij uraatsteen en Fürbringer, getrouw aan zijne ondervinding, dat salicylzuur een betrekkelijk onschadelijk antisepticum is, dat in groote hoeveelheden de ammoniakale gisting tegengaat, prijst het als het middel dat, hoewel zwakker zuur, meer belooft dan andere zuren, omdat deze in te geringe hoeveelheid gegeven kunnen worden om veel uit te werken, daar de ammoniakale gisting der urine hierbij eene hoofdrol speelt, en deze langs zuiver chemischen weg niet dan door groote hoeveelheden zuur kan worden bestreden. Vandaar dat hij tot salicylzuur wegens zijne antiseptische werking zijne toevlucht genomen, en zooals hij zelf verklaart „in einem Theil der Fälle als wirksam befunden” heeft.

Wanneer wij nu de ervaring der genoemde schrijvers vergelijken met die, welke in de laatste jaren in de Utrechtsche kliniek is verkregen, dan vinden wij veel terug, wat ons bij het naslaan der literatuur heeft getroffen. Van de gewone salicylpreparaten werd hier meestal salicylas ammoniae voorgeschreven en dit om de volgende redenen:

Boven salicylzuur werd het gekozen omdat het

oneindig gemakkelijker door maag en darmen verdragen werd. Zelden klaagden patienten over onaangename gewaarwordingen na langdurig gebruik en zoo slechts een goed corrigens, waarvoor melk het geschiktst bleek te zijn, werd toegevoegd, konden patienten hunne medicijn maanden lang zonder tegenzin innemen. De groote oplosbaarheid van salicylas ammoniae was tevens een voordeel, dat het gebruik hiervan in de kliniek boven dat van niet dan in ouwels te geven salicylzuur stellen deed.

Dat door salicylzuur plaatselijk lijden ontstaat, werd in 1875 door Wolffberg bevestigd, hoewel door Riess ¹⁾ en anderen ontkend. Hogg ²⁾ deelt in zijne dissertatie mee — volgens de „Jahresberichte der gesammten Medizin” — dat bij een patient na het gebruik van 8 gram in 2 doses hevige kolieken en diarrhoea volgden, terwijl hij bij een konijn na het geven van 3 gram acidum salicylicum talrijke haemorrhagische haarden in den maagwand vond.

Sée ³⁾ daarentegen bestrijdt in hetzelfde jaar de nadeelige inwerking van salicylzuur en salicylzuur natrium op maag en darmkanaal. Alleen vermeldt hij dat soms walging van den kant der patienten bij lang voortgezet gebruik tijdelijke staking noodzakelijk maakte.

1) Riess, Berl. Klin. Woch. 50 p. 673.

2) Hogg, De l'usage thérapeutique de l'acide Salicylique etc. 1877. Thèse IV. Paris.

3) De studiën van Germain Sée over de werking van Salicylzuur en zijne verbindingen zijn verschenen in de „Bulletins de l'Académie de médecine. N°. 26, 27, 28, 35 en 39.

Nog anderen hebben hunne ervaring ten beste gegeven, maar de feiten zijn zóó uiteenlopend, dat wij, de plaatselijke werking van salicylzuur op de mucosa van keel en neus en de geringe oplosbaarheid indachtig, bij de behandeling van patienten voorloopig van salicylzuur geen gebruik meenden te mogen maken, te meer omdat salicylzuur ammonium ten volle aan de verwachting beantwoordde. Sterke toename der aciditeit en duidelijk rottingwerende eigenschappen werden na het toedienen hiervan vrij spoedig waargenomen.

Salicylzuur natrium, waarmede ook in den aanvang werd geëxperimenteerd, voldeed minder. De urine werd niet zoo spoedig en niet zoo duidelijk zuur als met het ammoniumzout en de patienten konden het bij lang voortgezet gebruik veel slechter verdragen. Dikwijls moest het door de ammoniumverbinding vervangen worden, waarna hoogst zelden verschijnselen van maag en darmen volgden. Soms vertoonde zich eene idiosyncrasie tegenover salicylverbindingen en dan werd het eene zoo min als het andere verdragen; soms werd bij tuberculosis der intestina ook door salicylas ammoniae diarrhoea veroorzaakt.

Onze onderstelling dat het ammonium- beter dan het natriumzout moest werken, omdat alle ammoniumzouten vrij losse verbindingen zijn en waarschijnlijk een groot deel ¹⁾ der ammoniak in

1) Verder kan een deel der ammoniak langs de longen ontwijken,

ureum omgezet het binden van salicylzuur aan alcaliën of alcalische aarden noodzakelijk zou maken, waardoor de totale hoeveelheid der zure zouten zou moeten toenemen, werd volgens de waarnemingen aan het ziekbed niet gelogenstraft.

Alle voordeelen waren dus schijnbaar aan den kant van het ammoniumzout. Van daar dat dit werd voorgeschreven. Uit de gevallen, waarin het hier de beste diensten bewees, hetgeen ik helaas niet met officieele staten kan staven, daar niet alles geboekt staat, bleek het volgende.

Succes werd verkregen:

a. Bij Cystitis, het meest bij oppervlakkige, ten gevolge van kouïvatten, en in het begin van ruggemergslijden. Acute gonorrhoeïsche cystitis, waarbij Boegehold nuttig effect zag, werd door ons niet waargenomen.

Bij dieper gaande cystitis bleek salicylzuur ammonium van even weinig waarde te zijn als de bekende middelen van vroegeren en lateren tijd. Hier was steeds plaatselijke behandeling de eenige therapie.

b. Bij paralysis vesicae zonder anatomisch lijden der blaas was salicylas ammoniae een prachtig middel om cystitis te voorkomen of, zoo zij reeds aanwezig was, te bestrijden.

terwijl ook een deel onveranderd met de urine wordt afgescheiden, zooals Neubauer voor enkele ammoniakpraeparaten heeft aange-
toond. Zie: Neubauer en Vogel: Anleitung zur qualitativen und
quantitativen Analyse des Harns. 1885. p. 553.

c. Bij Pyelitis en pyelonephritis.

Het waren vooral die secundaire vormen, waarbij de primaire aandoening in blaas of ureter school, die den gunstigsten invloed ondervonden. Waar tuberculosis of nieuwvormingen aanwezig waren, was meestal eenig succes niet te ontkennen, hoewel uit den aard der zaak niet schitterend. Die vormen, waarbij de oorzaak niet gevonden kon worden in primair nierlijden, of die niet van cystitis waren voorafgegaan, hoe zeldzaam ook, ondergingen steeds eene verandering ten goede.

Zulk een geval is het volgende:

Mevrouw X., vroeger volkomen gezond, voor de eerste maal zwanger, begon in de tweede helft der graviditeit te klagen over pijn in de linker nierstreek, somtijds verdwijnend, om later erger en somtijds zeer heftig te worden. De urine was zwak alcalisch, bevatte een spoor albumen, spoedig na de lozing veel schizomyceten, roode bloedcellen en epithelia, die hoogst waarschijnlijk uit het nierbekken afkomstig waren.

Salicylzuur ammonium (3 gr. salicylzuur + Ammonia liquida ad saturationem) wordt gegeven. De urine wordt zuur; de schizomyceten verdwijnen; de epithelia nemen in aantal af; de pijn houdt op.

De behandelende medicus, die gediagnosticeerd had zwangerschapsnephritis en zich niet met het toedienen van salicylas ammoniae had kunnen verzoenen, raadde aan het gebruik te staken. Langzamerhand kwamen de oude objectieve en subjectieve verschijnselen van

nierbekkenlijden weder voor den dag om voor salicyl op nieuw te wijken.

Patient beviel en hield nu (op raad van den medicus) voor goed op met het gebruiken van salicylzure ammoniae. Acht dagen later kwam de pijn met de oude hevigheid terug. Onderzoek der urine was onmogelijk. Onder het gebruik van salicylzuur (als boven toegediend) verdwenen de pijnen spoedig op nieuw. Na vier weken werd de behandeling gestaakt en de urine bleef normaal. Een steen werd nooit geloosd.

Waren steenen de oorzaak, dan was voor therapeutisch ingrijpen hoogst noodzakelijk de aard der lithiasis te kennen. Juist hierbij werden in een paar gevallen van oxalaatsteenen resultaten verkregen, zoo schitterend, dat zij eene uitvoeriger vermelding verdienen. Eén der gevallen was het volgende:

Doctor X. loosde vóór 15 jaren een steen per urethram van oxalzure kalk, die moeielijk passeerde en waarbij nierkolieken aan de rechterzijde voorafgingen. Gedurende dien tijd klaagde hij steeds over geringe, maar blijvende pijnlijkheid in de rechter nierstreek, uitstralende langs den rechter ureter. Voor eenige maanden loosde hij op nieuw een kleine oxalaatsteen. De urine was zwak alcalisch, bevatte vele ettercellen, bekkenepithelia, schizomyceten, vele kristallen van oxalas calcis, mucus en eiwit.

Hij stelde zich onder behandeling. Salicylas ammoniae (3 gr. de die) had hier een schitterend gevolg. De urine werd spoedig zuur, bevatte allengs minder

en minder epithelia en ettercellen en spoedig geen schizomyceten meer. Na een paar maanden werden nog slechts enkele kleine kristallen van oxalas calcis gevonden en de patient vertelde, dat nu eerst het onaangenaam gevoel rechts in den buik verdwenen was. Geconstateerd werd door den patient, die, medicus zijnde, zichzelf nauwkeurig waarnam, dat sedert 15 jaren de voor een paar maanden geloosde steen de eenige was, die zich in al dien tijd had vertoond.

De vraag, die wij ons stelden, in hoever salicylzuur ammonium hierbij gunstiger werkte dan andere middelen, kan a priori opgelost door hetgeen wij in navolging van Fleischer ¹⁾ meenden te mogen aannemen, dat nl. salicylzuur de eigenschap heeft dinatriumphosphaat in het zure- of mononatriumphosphaat te veranderen.

Verder is bekend door onderzoekingen van Neubauer en Kühne, door Cantani ²⁾ vermeld in zijne voorlezing over de door hem in de rij der stofwisselingsziekten opgenomen oxalaemie, eene ziekte die tot nu toe slechts weinig verdedigers vindt, dat in urine met veel zuur phosphorzuur natrium geen typische oxalas calciskristallen worden aangetroffen. De in niet dan sterke minerale zuren oplosbare kristallen van oxalas calcis vertoonen deze

1) Fleischer, Deutsches Archiv für Klin. Medizin. D. 19. pag. 67.

2) Cantani, Specielle Path. und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. Aus dem Italienischen von Dr. Hahn. p. 4.

zelfde eigenschap tegenover zuur phosphorzuurnatrium.

Wat ligt nu meer voor de hand dan dat de oxalaatstenen, door „per os” toegediend salicylzuur, in hunnen schuilhoek zullen worden aangetast en dat daardoor oplossing en verwijdering gemakkelijker dan anders tot stand komen.

Salicylzuur paart bovendien aan zijne oplossende, zijne antiseptische, rottingwerende werking en daardoor juist is het boven phosphorzuur of phosphas natricus te verkiezen (zooals Cantani voorschrijft). Hoewel het door ons waargenomen aantal gevallen klein is, en onze ervaring daardoor zeer gering, had geen patient zich over onze keus te beklagen.

Hoogst verleidelijk is het even stil te staan bij Cantani's uitspraak:

„De pathologische oxalurie is eene ziekte, die als stofwisselingsziekte aan diabetes mellitus verwant is.”

De vermeerdering van oxalzuur, niet afhankelijk van het toedienen van spijsen, die veel van dit zuur bevatten, als: druiven, spinasie, pieterselie, sellerie, rhabarbar, enz., berust volgens hem op eene functioneele uitputting van het organisme, waardoor dit niet in staat is de gebruikte koolhydraten om te zetten in koolzuur en water. „Die umwandelenden Kräfte des Organismus” zouden door te groote toevoer van meelspijsen en suiker uitgeput raken.

Meer in het bijzonder wijst hij op de volgende oorzaken voor oxalaemie:

1°. Te veel albuminaten. Daardoor slechts onvolkomen omzetting.

2°. Te veel in het bloed aanwezig koolzuur. Daardoor onvolkomen verbranding van acidum uricum.

3°. Te veel koolhydraten. De opgenomen zuurstof is voor volledige omzetting onvoldoende.

4°. Respiratiestoornissen. Vandaar voortdurend zuurstofhonger.

Als constante verschijnselen wijst Cantani op de progressieve vermagering, de toenemende spierzwakte, de lendenpijnen en de psychische depressie, soms tot zelfmoord voerend. Dikwijls werd waargenomen virile impotentie en herhaalde drang tot urineeren.

In alle gevallen (ten getale van 20) door hem meegedeeld, was de urine steeds zeer rijk aan kristallen van oxalas calcis, en met genezing ging verdwijnen hiervan gepaard. Steenen werden niet altijd gevonden, bijna steeds waren de patienten gewoon groote hoeveelheden melkspijzen en ooft te gebruiken, dikwijls werden in dezelfde familie mel-liturie en oxalurie, soms jicht aangetroffen, en in enkele gevallen was het verband tusschen nerveuze symptomen en het optreden van veel oxalas calcis niet te miskennen.

Het voornaamste wat tegen dezen Morbus Cantanii, waarvan het bestaan bij het lezen van zijn opstel zeer aannemelijk schijnt, is aan te voeren, is het volgende:

a. In de genoemde ziektegeschiedenissen wordt de hoeveelheid oxalas calcis steeds microscopisch

geschat, hoewel geen verband tusschen het voorkomen van oxalzuur calcium in oplossing en in kristallen bekend is (Eichhorst¹⁾).

b. Door lichte rotting van mucinehoudende urine vormen zich kristallen van oxalas calcis, geheel onafhankelijk van het al of niet aanwezig zijn van veel oxalzuur calcium in versch geloosde urine.

c. Door oxydatie kan uit organische stoffen zich licht oxalzuur vormen, wat natuurlijk even goed in de urine na de secretie kan plaats hebben als in het bloed, wat juist door Cantani als bewijs wordt aangevoerd voor een mogelijk ontstaan zijner oxalaemie, daar al die stoffen, die bij normale verbranding koolzuur en water tot eindproducten geven, bij onvolledige oxydatie oxalzuur zouden kunnen vormen.

d. Oxalaatsteen en groeien zeer langzaam. In het door ons meegedeelde geval waren 15 jaar lang oxalaatsteen vrij zeker aanwezig, en hoogst waarschijnlijk zou eene stofwisselingsziekte over zulk een lang tijdsverloop, meer stoornissen ten gevolge hebben, dan in genoemd geval aanwezig waren, want behalve de steeds aanwezige pijnlijkeheid was patient volkomen wel.

e. De steenen gaan steeds gepaard met pyelitis. Epitheel en roode bloedcellen zijn altijd in de urine aanwezig. Hierdoor zijn verschillende symptomen te verklaren die door Cantani als constant voor oxalurie worden aangenomen.

1) Eichhorst, l. c. B. II. pag. 442.

f. De ervaring heeft in die gevallen, die hier waargenomen werden, geleerd, dat door salicylzuur de objectieve en subjectieve verschijnselen van irritatie binnen eenigen tijd zeer afnemen, zoo niet geheel verdwijnen, hetgeen ook sterk pleit tegen eene abnormale stofwisseling, die geheel ander ingrijpen zou vereischen.

g. Volgens Kühne behoeft zich maar eene kleine hoeveelheid oxalzure kalk in de urinewegen neer te slaan om steentjes te vormen, zonder dat oxalzuur meer dan gewoonlijk in de urine aanwezig is.

h. Door Cantani wordt, zelfs in die gevallen, waar oxalaemie in hoogen graad bestond, nooit over het aanwezig zijn der bekende briefcouvertkristallen in het bloed gesproken, hetgeen toch, de normale reactie van het bloed en de moeilijke oplosbaarheid van oxalzuur calcium in aanmerking genomen, wel te verwachten zou zijn.

i. Door Cantani zelf wordt bevestigd, dat bij sterke dyspnoe, waarbij toch in de eerste plaats aan eene vermindering der verbrandingsprocessen moet worden gedacht, nooit vermeerdering van oxalzuur werd gevonden.

Waarschijnlijk zou men nog meer ophelderingen kunnen vragen. Hoe geniaal ook verzonnen, zal zonder nieuwe feiten deze nieuwe ziekte geen burgerrecht verkrijgen ¹⁾.

1) Esbach twijfelt ook volgens een opstel in het „Bulletin général de Thérapie” 1883, dat ik niet ter inzage kon krijgen, aan de waarheid van Cantani's uitspraak.

Dat phosphaat- en carbonaatsteen niet onverschillig waren tegenover het door ons besproken medicament, is te gemakkelijk te verklaren om er bij stil te staan; en dat uraatsteen niet dan door alcalische wateren konden worden verwijderd, ligt in den aard der zaak.

Hetgeen wij aan het ziekbed bij genoemde aandoeningen van het toedienen van salicylzuur ammonium zagen, bracht ons tot het instellen van het nu volgend onderzoek.

Ten volle mij bewust, dat hetgeen door mij is verricht te weinig is om conclusiën te trekken die geen twijfel toelaten — daarvoor ontbraken mij personen, die onvoorwaardelijk eene voorgeschrevene leefwijze eenige weken lang wilden volgen, terwijl ik zelf als proefobject, door het langzaam afnemen der werking van salicylzuur bij voortgezet gebruik, wat in de literatuur ¹⁾ herhaaldelijk vermeld staat en ook door ons werd gevonden, niet langer in aanmerking kon komen, — toch komen telkens dezelfde feiten in dezelfde volgorde terug en niet te gewaagd schijnt het hieraan eene beteekenis toe te kennen, die de waarde van salicylzure verbindingen als geneesmiddelen verhoogt en eenige uitbreiding kan geven aan hunne toepassing.

Naast de werking van salicylzuur ammonium,

1) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie. pag. 733.

„Das Salicylsäure Natron verliert mit der Zeit an Wirksamkeit und muss deshalb mit Unterbrechungen genommen werden.“ Cantani. Jahresber. der Ges. Med. 1879.

werd die van salicylzuur en salicylzuur natrium nagegaan. De verschillende waarde dezer stoffen voor de behandeling van lijden der urinewegen bleek reeds spoedig, en ons vermoeden, dat salicylzuur ammoniak groote voordeelen aanbiedt, werd ten volle bevestigd.

HOOFDSTUK II.

Physiologische werking van salicylzuur en van zijne verbindingen (Na en Am) op de secretie en de samenstelling der urine.

a. Normaal verloop der aciditeit van de urine tegenover lakmoespapier.

Dat er verband bestond tusschen de reactie der urine en de physiologische processen bij de digestie was reeds jaren lang een bekend feit, maar de resultaten door verschillende onderzoekers verkregen en de methoden door hen gebruikt, zijn zóó uiteenlopend, dat het wenschelijk scheen, nadat de te kiezen methode nauwkeurig was vastgesteld, van elk der voor mijn onderzoek bestemde personen de dagelijksche schommelingen na te gaan.

Had Bence Jones ¹⁾ in 1819 het eerst uitgesproken, dat drie uren na het ontbijt en vijf uren

¹⁾ Bence Jones, Philosophical Transactions 1819. pag. 235.

na het middagmaal de reactie der urine tegenover lakmoes neutraal of alcalisch werd en reeds hiervan als verklaring gegeven, dat het onttrekken van zuren aan het bloed, om voor de spijsvertering te dienen, de oorzaak was en Roberts het door hem waargenomen feit bevestigd, zonder met zijne verklaring mee te gaan, ook stemmen in anderen geest deden zich hooren.

Beneke ¹⁾ zegt o. a., dat de reactie der urine op verschillende uren wel niet dezelfde is, maar dat het hem na meer dan honderd onderzoekingen bij verschillende individuen niet mogelijk geweest is zekere regelmatigheid te ontdekken. Volgens hem zou de urine het minst zuur reageeren tusschen het ontbijt en het middageten.

Fustier, die de reactie der urine tot onderwerp zijner „Thèse” maakte, komt ook tot geheel andere gevolgtrekkingen. Het proefschrift zelf was niet binnen mijn bereik maar Lépine ²⁾ refereert aldus:

„Neutre ou alcaline avant le déjeuner, elle (l'urine) devient acide après le repas, surtout si l'alimentation est animale. L'acidité augmente à mesure que la digestion s'accomplit; la digestion terminée l'acidité diminue”, en verder „si l'on a regard au nombre d'heures pendant lesquelles se secrète cette urine, celle-ci présente une acidité absolu faible”.

1) Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. Vorlesung. 22. pag. 377.

2) Lépine, Revue mens. de med. en de chir. T. IV. pag. 949—952,

Vogel ¹⁾ beweert, dat hij in de voormiddaguren de urine het minst zuur, na het middagmaal echter meer een gemiddeld cijfer gevonden heeft. Hiernaast en tegenover staan weder de resultaten van anderen. Görge ²⁾, die voor het beantwoorden van eene prijsvraag eene reeks proeven op zich zelven nam, Quincke ³⁾, die patienten voor zijne proeven uitkoos, en Hoffmann ⁴⁾, die in 1884 eene „Inaugural Dissertation” over „die Semiologie des Harns” publiek verdedigde, komen weder tot andere conclusies, evenals Sticker en Hübner ⁵⁾, die bij het bestu-

1) Vogel, Archiv für gemeinschaftliche Arbeiten. Bd. I p. 96.

2) Görge, Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. XI. Ueber die unter physiologischen Bedingungen eintretenden Alkalescenz des Harns.

Schlüsse 1. Nach jeder Mahlzeit, mochte dieselbe in gemischter, in animalischer oder vegetabilischer Nahrung bestanden haben, fand eine Abnahme der Säure des Urins statt, in der Weise, dass bei animalischer und gemischter Kost nach zwei Stunden die saure Reaktion in die alkalische überging, in der dritten bis zur fünften Stunde nach der Mahlzeit die Alkalescenz des Urins ihren Höhepunkt erreichte, warauf dieselbe meist ziemlich schnell wieder seine saure Reaktion bekam.

2. Die Säure-Intensität des Urins war des Morgens beim Erwachen am grössten und nahm dann von Stunde zu Stunde ab, bis sie zwischen Frühstück und Mittagessen ihren niedrigsten Punkt erreichte.

3. Die alkalische Reaktion des Urins trat früher ein und dauerte kürzere Zeit, wenn die Hauptmahlzeit zu einer früheren Stunde eingenommen wurde” etc.

3) Quincke, Zeitschrift für Klinische Medizin VII. Supplement 1884. pag. 22.

4) Hoffmann, Zur Semiologie des Harns. Dissert. Berlin.

5) Sticker en Hübner, Zeitschrift für Klin. Medizin. XII. 1887. pag. 114.

deeren der „Wechselbeziehungen zwischen Secreten und Excreten des Organismus” de reactie der urine onder physiologische en pathologische omstandigheden nauwkeurig volgden.

In de meeste gevallen gaat Quincke met Görge's mede. Beide vonden „das Säureminimum” op de uren vóór den middag, maar soms vond Quincke onder schijnbaar normale verhoudingen, vooral des morgens en in den voormiddag versche urine troebel door phosphorzure kalk en alcalisch reageerend.

Hoffmann's urine vertoonde 'snachts zeer geringe, in den namiddag de grootste aciditeit, en Sticker en Hübner brachten, mijns inziens, het vraagstuk op het juiste standpunt, door, even als Quincke de aciditeits-curve als zeer individueel beschouwend, te spreken van eene constante afhankelijkheid der urinereactie van processen in het organisme, die met name door hen genoemd worden „die Absonderungsphasen der Verdauungssäfte, insonderheit des Magensaftes und des Bauchspeichels.”

Niet alleen leverden de aciditeits-curven groote verschillen op, maar ook de cijfers, die de totale aciditeit per 24 uur weergeven. Deze totale aciditeit wordt nu eens in oxalzuur, dan in zoutzuur uitgedrukt gevonden, en wordt berekend uit de hoeveelheid normaal-alcali, die voor in 24 uren gegecerneerde urine ter neutralisatie noodig is. — De volgende tabel bewijst dit voldoende:

Hoffmann ¹⁾	1.74	gr.
Vogel	1.62—3.24	„

1) Hoffmann, l. c.

Winter	1.84	gr.
Fustier	0.74	„
Bijasson	0.376	„

Voor een deel zijn deze uiteenlopende cijfers uit het gebruiken van verschillende methoden te verklaren. Hoffmann bijv. gebruikt als indicator eene alcoholische phenolphthaleïne-oplossing, en verdunt, om de reactie scherper te laten optreden, de urine met eene hoeveelheid water, die hij laat afhangen van de intensiteit der urinekleur. Maar sedert zijn onderzoek is bewezen, dat:

1° phenolphthaleïne zich tegenover neutrale phosphaten gedraagt als tegenover een zuur (Fresenius) ¹⁾.

2° phenolphthaleïne bij aanwezigheid van ammoniak geen scherpe eindreactie geeft; (o. a. Rothschild) ²⁾.

Twee feiten, die aan de waarde zijner cijfers wel iets te kort te doen.

De methode door Görges gebruikt beschrijft hij zelf als volgt:

„Um nun auf die Säure, resp. Alkalescenz des Urins zu prüfen, brauchte ich nur eine bestimmte Menge meiner $H\text{KaO}$ und $H\text{Cl}$ zum Urin zu setzen so lange, bis der Urin möglichst neutral — urine is door de eigenaardige verbinding der phosphaten tegenover lakmoes nooit neutraal — reagerde.” Lakmoes tinctuur wordt door hem verworpen, omdat

1) Fresenius, Zeitschrift für analytische Chemie. Jahrgang XXVII. Deel I.

2) Rothschild, Diss. Straatsburg. 1886.

door de amphotere reactie het juiste oogenblik der neutralisatie niet kan worden waargenomen. Hij doet daarom het volgende:

„Ein Streifen rothen und ein Streifen blauen Papiere, beide recht empfindlich, wurden an die Wand des Glases, worin der zu titirende Harn sich befand, so angeklebt dass sie gerade noch mit den Spitzen in die Flüssigkeit (zure urine) tauchten. Nun setzte ich vorsichtig H KaO hinzu, so lange bis ein Punkt eintrat, wo beide Streifen dieselben Farbennuancen zeigten.”

Tegelijk hiermee brengt hij ter contrôle met een glasstaafje druppels der vloeistof op rood en blauw lakmoespapier op witten ondergrond en op deze wijze gelukt het hem na eenige oefening zeer goed het „Neutralisationspunkt” te treffen en tamelijk nauwkeurig te titreeren.

Hoewel de door mij gevolgde methode ook eene druppelmethode is, is het mij nooit mogelijk geweest dit punt van overgang te vinden. Het beoordeelen of de kleurveranderingen op rood en blauw lakmoespapier ten slotte eene volkomen gelijke tint verkrijgen is zóó lastig en laat zóóveel speelruimte over voor onnauwkeurige waarneming, dat ik Görges' methode als mijns inziens onvoldoende ter zijde geschoven heb.

En gesteld, dat het mij mogelijk was geweest dat, door de dissociatie der phosphorzure zouten toch zeker kort bestaande „Neutralisationspunkt” aan te toonen, kan dit dan het bepalen der aciditeit ten opzichte van lakmoes worden genoemd?

Uitgaande van de tot nu toe heerschende meening, door Liebig ¹⁾ het eerst uitgesproken, hoewel niet zonder eenige bedenkingen te huldigen, dat de zure reactie der urine vooral aan zuur phosphorzuur natrium is toe te schrijven, zijn tegen bovengenoemde wijze van experimenteeren de volgende bezwaren aan te voeren:

a. Zoo blauw lakmoespapier nog violet gekleurd wordt, heeft men eene vloeistof, waarin naast basische en neutrale phosphaten nog zuur natriumphosphor aanwezig moet zijn, hetwelk volgens deze wijze van bepalen verwaarloosd wordt. De gevonden cijfers zijn derhalve te laag.

b. Is het bepalen van de gelijkheid der verkregen tinten te subjectief om voor eene algemeene bruikbare methode te dienen. Eigenlijk kan hiervan alleen sprake zijn, zoo het gebruikte lakmoespapier niet zeer gevoelig is.

c. De gevoeligheid van blauw en rood lakmoespapier is geheel verschillend. Bekend is toch dat rood lakmoespapier in gevoeligheid bij het blauwe achterstaat. Van een gelijkmatigen overgang van het blauw in het rood, en van het rood in het blauw kan dus geen sprake zijn.

Juist omdat lakmoes tegenover urine nooit neutraal reageert, heeft Maly ²⁾ eene methode aan de hand

1) Neubauer en Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. pag. 543.

2) Maly, Ztschr. f. anal. Chemie. 15. pag. 447.

gedaan om in het steeds wisselend phosphatenmengsel der urine die hoeveelheid phosphorzuur te bepalen, die niet aan alcaliën of alcalische aarden gebonden is. Maar deze methode eene aciditeitsbepaling te noemen gaat ook niet, want de waterstof, die aan dinatriumphosphaat gebonden is, wordt hierdoor tot zuurnatriumphosphaat teruggebracht.

Het is daarom, dat ik onder de indicatoren, die in de laatste jaren in chemische tijdschriften bij rissen worden bekend gemaakt, enkele die onder mijn bereik waren, uitzocht om hunne bruikbaarheid na te gaan. Maar alle leverden voor de praktijk afdoende bezwaren op.

Op het nadeel, aan het gebruik van phenolphthaleïne verbonden, heb ik reeds gewezen.

Cochenilletinctuur, geschikt voor het titreeren van een mengsel waarin zuur en neutraal natriumphosphaat voorkomt, dat geel door zuren, violet door alcaliën wordt, gebruikt bij urine, die met water in verhouding van 1 : 4 was verdund, liet mij den overgang van het geel in het violet niet nauwkeurig waarnemen.

Rosolzuur, dat groote verdienste heeft, omdat de eindreactie van het geel (zure reactie) door het kleurlooze naar het rood (alcalische reactie) gaat, verloor juist bij urine, als die ten minste niet zoo sterk met water vermengd werd, dat eene kleine fout afmetingen van beteekenis moest aannemen, deze eigenschap, doordat de kleur bij niet te sterke verdunning steeds licht geel bleef.

Methylorange, als indicator aan het einde der stikstofbepalingen gebruikt, waarover later meer, had tegen dat het — volgens M. Dechan ¹⁾ — bij organische zuren, waarvan het aanwezig zijn in de urine bekend is, niet bruikbaar is. Ook was hier de kleur der urine een groot bezwaar.

Congorood, kwam niet in aanmerking, omdat dit ten eerste niet bruikbaar is bij vloeistoffen, waarin sporen ammoniak voorkomen (Wuster ²⁾), hetgeen ook door ons werd waargenomen, omdat het verder voor alcaliën veel gevoeliger is dan voor zuren (Thomson) en ten slotte omdat in het door mij gelezen referaat over de waarde van congorood als indicator, uitsluitend sprake was van vrije zuren (Brücke ³⁾).

Nog andere indicatoren had ik kunnen beproeven, maar de keus zou waarschijnlijk niet veel gemakkelijker worden, en daarom, geleid door Thomson, den man die in de laatste jaren de grondigste onderzoekingen over acidimetrie heeft gepubliceerd en die lakmoes en rosolzuur als voor zuren het meest gevoelig aanduidt, door een toeval in het bezit van lakmoespapier, welks groote gevoeligheid met de in de prijscourant opgegevene overeenkomt ⁴⁾ en dat

1) Fresenius, Ztschr. f. anal. chem. Jaarg. 27. 1^e deel.

2) Dr. Wuster, Centralblatt f. Physiol. N°. 44. 1887.

3) Brücke, Centralblatt f. Phys. 1887. pag. 182.

4) Marius, Prijscourant N°. 809.

blauw papier: 1 H₂SO₄ op 20000 water

rood papier: 1 H KaO op 13000 „

voldeed aan de vereischten door Mohr ¹⁾), den vader der titreermethode gesteld, besloot ik voor mijne bepalingen van genoemd papier gebruik te maken.

Hiernaast is af en toe ter contrôle phenolphthaleïne gebruikt, omdat dit van alle nieuwere indicatoren de scherpste reactie geeft, waarbij het voortdurend hooger zijn der cijfers aan neutraal phosphas natricus en ammoniak moet worden toegeschreven, maar waarbij toch dezelfde regelmaat wordt aange troffen, als bij de met lakmoes verkregene.

Mijne methode was de volgende:

Uitgaande van 50 cc. urine, werd hieraan uit eene met $\frac{1}{10}$ Normaal Kaliloog gevulde buret, waarvan telkens na het maken eener nieuwe hoeveelheid het titer tegenover $\frac{1}{10}$ Normaal Oxalzuur werd nagegaan, zooveel toegevoegd, zoo de urine ten minste niet reeds terstond de eigenschap had blauw lakmoespapier rood en rood blauw te kleuren, tot duidelijk de amphotere reactie optrad, die werd nagegaan, na goed geroerd te hebben, door met een uitgetrokken glasstaafje een paar druppels te brengen op twee reepen blauw en rood lakmoespapier op witten ondergrond. Het waarnemen der verkleuring geschiedde een paar seconden nadat gedruppeld was, terwijl met een poreuzen doek of een stukje filtreerpapier het overtollige vocht werd opgezogen.

1) Mohr, Lehrbuch der chemischen analytischen Titrimethode. 1859. pag. 128.

Hij spreekt reeds van glad papier, dat aan eene zijde met eene gevoelige lakmoesoplossing bestreken is.

Was de amphotere reactie geconstateerd, dan werd verder per 0,5 cc. de $\frac{1}{10}$ N. Kaliloog toegevoegd en telkens alleen op blauw lakmoespapier nagegaan of het oogenblik reeds aangebroken was, waarop de amphotere reactie voor eene tegenover blauw lakmoespapier indifferente plaats maakte. Door de groote gevoeligheid van ons lakmoespapier was dit vrij nauwkeurig te bepalen. Onze relatieve fout was nooit meer dan 0,25 cc. $\frac{1}{10}$ N. K., op de geheele massa, eene fout, die absoluut niet zoo veel verschil kan opleveren, dat zij deze methode voor ons onderzoek ongeschikt maken zou.

De redenen, waarom op een bepaald tijdstip werd waargenomen, evenals waarom terstond na het omroeren der urine met de hieraan toegevoegde kali gedruppeld werd, zijn, dat zoo men wacht, de de phosphaten saamstellende elementen ten opzichte van elkaar van plaats verschuiven, en dat daardoor in de niet meer amphoteer reageerende urine, op nieuw zuur natriumphosphaat ontstaat, waardoor de reactie verandert.

Verder mocht na het druppelen de vloeistof niet te lang op het papier blijven liggen, vóórdat werd waargenomen, omdat door het verdampen van ammoniak en koolzure ammoniak, hetgeen bij toevoeging van alcali aan urine steeds in kleine hoeveelheid ontstaat ¹⁾, de reactie gewijzigd wordt en het eerst blauw blijvende in rood verandert.

1) Neubauer en Vogel, l. c. pag. 364.

Om deze bron van fouten zoo klein mogelijk, en daar zij niet geheel te vermijden was, voor alle waarnemingen ongeveer gelijk te maken, werd nauwkeurig steeds op dezelfde tijden gedruppeld en waargenomen.

Dat van 50 cc. uitgegaan werd en niet van 100 cc., zooals in de handboeken van Hoppe Seyler ²⁾ en Neubauer en Vogel staat aangegeven, vond zijn oorzaak in het niet steeds aanwezig zijn van zulk eene massa. Gaarne erken ik, dat het beter is van grootere hoeveelheden uit te gaan, maar de menschelijke natuur, gecombineerd met eene bepaalde leefwijze, stelde mij grenzen, waartegen ik niets vermocht.

Voor mijne waarnemingen maakte ik de eerste weken gebruik van een viertal patienten, die van den kant der organa uropoëtica geene afwijkingen vertoonden. Reeds spoedig de ervaring opdoende, dat het hun onmogelijk was zoo dikwijls te urineeren als mij wenschelijk voorkwam, besloot ik, om hen niet tot bedriegen de gelegenheid te geven, de urine te onderzoeken, als volgt:

1. De nachturine ('smorgens om 7 $\frac{1}{2}$ uur geloosd).

2. De urine, verkregen een half uur voor den hoofdmaaltijd ('smiddags 3 uur), nadat tusschen 11 en 12 uur voor het laatst was geürineerd.

1) Hoppe Seyler, Handbuch der physiologisch und pathologisch chemischen Analyse. pag. 344.

3. De urine, een uur na het eten verkregen.

Dit werd vier dagen voortgezet, terwijl patient leefde volgens een voorgeschreven dieet en elken dag hetzelfde dronk.

Hierna werd een viertal dagen de avondurine, die 3 uur na het eten geloosd was, onderzocht, terwijl in dien tijd niet geurineerd werd en in eene volgende serie ditzelfde gedaan voor vijf uur na het eten ('s avonds om $8\frac{1}{2}$ uur).

De urine, die 's avonds om $6\frac{1}{2}$ uur en $8\frac{1}{2}$ uur verkregen werd, werd den volgenden morgen onderzocht. Natuurlijk kon aan de dan verkregen cijfers geene groote nauwkeurigheid worden toegekend. Spoedig toch verandert urine na de lozing en het verminderen der aciditeit, zou waarschijnlijk een der eerste verschijnselen zijn. Om deze niet te vermijden fout (niet te vermijden, omdat de leefregel in het Utrechtsche ziekenhuis het eten om 3 uur stelt en voor mijne patienten geen afzonderlijk potje kon worden gekookt), zoo klein mogelijk te maken, en tevens na te gaan wat ongeveer hare waarde was, werd de genoemde urine te bevrozen gezet in een mengsel van zout en ijs en gedurende den nacht op eene koele plaats bewaard, terwijl tevens in hetzelfde koudmakende mengsel den 4^{en}, 6^{en}, 7^{en} en 8^{en} Oktober morgenurine geplaatst werd om des middags te vier ure de reactie tegenover lakmoes te onderzoeken. Constant werd eenige vermindering der aciditeit aangetroffen, hetgeen bij het beoordeelen der cijfers, voor de avonduren verkregen, in aanmerking genomen moet worden.

Zoo werd de urine van eenen patient met verschijnselen van lateraal-sclerose, met een gecompenseerd vitium cordis, met juveniele progressieve spieratrofie en met lepra tuberosum eenigen tijd nagegaan. Vol vertrouwen op hunne eerlijkheid en, waar die niet bijzonder groot mocht blijken te zijn, op de waakzaamheid van den oppasser, toog ik aan het werk en verkreeg resultaten, die sterk pleiten voor het zuiver individueele der aciditeitscurve.

Patient I. (Lat. sclerose).

Sterkste aciditeit des morgens; vóór den hoofdmaaltijd en drie uur hierna het geringst, terwijl zij op deze uren ongeveer gelijk was; één uur na het eten verhoogd, evenals des avonds om 8 $\frac{1}{2}$ uur.

Patient, II. (Insuff. valv. mitralis et valvul. semil. aortae).

Urine des morgens minder zuur dan 's middags voor het eten; na het eten iets dalend, om 's avonds (8 $\frac{1}{2}$ uur) weer te stijgen.

Groote bezwaren leverde bij dezen patient het urineeren op de vastgestelde uren op, zoodat niet elken dag de gewenschte urine kon worden onderzocht.

Patient III. (Juven. progress. spieratrofie.) Hier was het verloop als volgt:

's Morgens grootste aciditeit, tegen het eten afnemend, hierna geklommen, drie uur later het sterkst afgenomen om na vijf uur weer te

stijgen. Aan de eerlijkheid van dezen patient werd reeds in het begin sterk getwijfeld.

Patient IV. (*Lepra tuberosum*).

Geringe aciditeitsverschillen. Steeds de hoeveelheid der urine groot, kleur licht, soort. gewicht laag. Ook hem was het onmogelijk op vaste uren te urineeren. Sedert maanden aan het gebruiken van 6 gram salicylas ammoniae gewend, waarmede tien dagen vóór het bepalen der dagelijksche normale schommelingen was opgehouden, onderwierp patient zich niet dan noode aan deze onthouding, daar hij, zoo hij geen salicyl gebruikte, zich veel ellendiger meende te voelen. Onbepaald vertrouwen kan daarom aan zijne volgzzaamheid niet worden gehecht.

Laat deze vermelding der conclusiën uit de in de eerste weken verkregen tabellen voldoende zijn. De staten zelve laat ik liever in een vergeten hoekje rusten, omdat treurige ondervindingen mij leerden, toen salicylverbindingen in verschillende doses werden toegediend, dat ik van alle kanten werd bedrogen en het stellen van vertrouwen in de verkregen cijfers niet gewettigd was. Daarbij kwam dat mijn lepra-lijder, de eenige die zonder tegenzin salicyl gebruikte, vrij spoedig een licht typhoïd kreeg, wat hem voor verder gebruik ongeschikt maakte; mijn vitium cordis na het nemen van salicyl geplaagd werd door vrij hevige diarrhoea, die ook tot tijdelijk staken dwong en een derde wegens

het niet kennen van het onderscheid tusschen het mijn en dijn aan de dienaren van den heiligen Hermandad moest worden overgegeven.

Rampspoeden, talrijk genoeg om het experimenteren op patienten te laten varen en alleen te vertrouwen op hetgeen ik bij mij zelve zou kunnen waarnemen. Wel waren een paar vrienden welwillend genoeg zich aan te bieden voor proefobject, maar zich goed twee maanden aan eene vaste leefwijze, met wat salicyl tot eenige versnapering, te onderwerpen, was iets wat ik alleen mij zelve durfde opleggen.

In de eerste plaats moest eene leefwijze gekozen worden. Het etensuur werd gesteld op 'smiddags half een, om 3 à 4 uur na het diner de urine te kunnen onderzoeken, die dan, zooals de waarnemingen bij de patienten, hoe onvolkomen ook, hadden geleerd, den meesten invloed van de digestie ondervond.

Des avonds om half acht werd het avondeten gebruikt; van twaalf tot half acht gerust en om acht uur ontbeten. De eerste dagen, toen alleen als vraag werd gesteld den loop der physiologische aciditeitscurve na te gaan, werden, zooals Tabel I aangeeft, ongeveer hetzelfde voedsel en dezelfde hoeveelheid vloeistoffen gebruikt, hoewel niet zoo streng als later het geval was.

De persoon, die zich hieraan onderwierp, genoot eene goede gezondheid, woog 89 K.G. en is steeds in het bezit geweest van eene zeer goede stofwis-

seling. Volgens zijne gewone leefwijze is hij eerder onder de carnivoren dan onder de herbivoren te rangschikken, en voor zoover hij zich herinneren kan werd zijn maag nog nooit door salicylpraeparaten verontreinigd.

Den 11^{en} Oktober namen de waarnemingen een aanvang. Om 8 uur 'smorgens werd voor eene hoeveelheid van 50 cc. urine bepaald:

- a. het soort. gewicht;
- b. de kleur;
- c. het optreden der amphotere en het verschijnen der alkalische reactie ten opzichte van lakmoespapier;
- d. de hoeveelheid;
- e. het optreden der alkalische reactie tegenover phenolphthaleïne, waarvoor steeds van 10 cc. urine, tot 50 cc. verdund met gedestilleerd water, werd uitgegaan.

Dit werd herhaald om 10 uur, 12 uur, 2 uur en 4 uur. Door den tijd van het jaar was het onmogelijk na 4 uur nog gering verschil in kleur waar te nemen. De verkregen resultaten zijn opgeteekend op Tabel I en worden graphisch door Curve I voorgesteld.

De gemiddelde curve, die uit de vier voorgaande is geconstrueerd, geeft aan dat de grootste aciditeit des morgens werd waargenomen, dalende tot aan den middag, na het eten stijgende om snel te dalen in de uren, waarin de spijsvertering in vollen gang is. Tevens blijkt uit de veranderingen van het soort. gewicht, dat in den regel tot aan het middag-

eten eene geringe vermindering hiervan werd waargenomen, die hierna voor eene vermeerdering plaats maakte. Ook valt eene vrij constante verandering van kleur op te merken, terwijl in den namiddag de hoeveelheid urine geregeld iets toeneemt.

De als uitgangspunt genomen curve werd in het vervolg in de perioden, waarin geen salicylverbindingen werden toegediend, steeds teruggevonden. Na het volgende onderzoek, toen elk uur, zoolang het daglicht ons niet in den steek liet, de urine op hare aciditeit werd onderzocht, komen wij nog even hierop terug.

Hiermede was het eerste deel, van hetgeen wij ons voorstelden, afgelopen. Laten wij nu nagaan, welke veranderingen door salicylverbindingen in deze gegevens ontstaan.

b. Invloed van salicylverbindingen op den loop der physiologische aciditeit ¹⁾).

Nadat de physiologische curve was vastgesteld, werd den 18^{en} Oktober begonnen met het gebruiken van 3 gr. salicylas ammoniae in mixtuur. Volgens onderstaande formule werd in de Ziekenhuisapothek het mengsel bereid:

R.

Ac. salicyl. 5.048

Amm. liq. q. s. ad satur.

Syr. aurant. 30.

Aq. com. q. s. ut

fiat mixtura 200.

S. a. 2. u. 1. l.

Hiervan werd den 18^{en} en 19^{en} Okt. telkens de helft gebruikt. Om 9 uur 's morgens werd begon-

1) Onder „aciditeit” wordt steeds verstaan die tegenover lakmoes-papier.

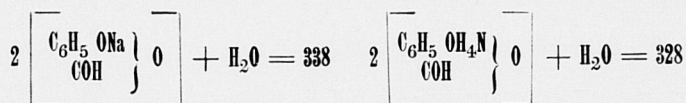
nen en om 11 uur 's avonds het laatste genomen. Den 20^{en} en 21^{en} werd de dagelijkse hoeveelheid gebracht op 4 gr.; den 22^{en} op 5 gram.

Bij het voorschrijven der salicylverbindingen werd steeds in aanmerking genomen, dat in de verschillende mengsels, wier werking later met elkaar vergeleken moest worden, en die nu eens salicylzuur, dan weer salicylas natricus of ammoniae bevatten, dezelfde hoeveelheid der benzolkern aanwezig was.

In aanmerking nemende dat volgens Hager ¹⁾ de moleculair formules van salicylzuur natrium, salicylzuur ammonium en salicylzuur de volgende zijn:

Salicylas natricus.

Salicylas ammoniae.



Acidum salicylicum



werd aangenomen:

3 gr. sal. amm.	= 3.091	gr. sal. natr.	= 2.524	gr. ac. salic.
4 " "	= 4.122	" "	= 3.365	" "
5 " "	= 5.152	" "	= 4.206	" "
6 " "	= 6.18	" "	= 5.04	" "

Deze tabel werd bij de volgende proeven steeds

1) Hager. Handbuch der pharmaceutischen Praxis.

gebruikt. Syrupus aurantiorum was het corrigens voor het natrium- en het ammonium zout en acidum salicylicum werd, vermengd met saccharum lactis, in ouwels genomen.

Van 18 Oktober tot 2 November werd op deze wijze de invloed van salicylzure ammoniak en sal. natron nagegaan. De tabellen II en IV geven een overzicht der verkregen cijfers, terwijl de hierbij behorende curven de feiten nog duidelijker weer-geven. (Zie de Plaat).

Voordat wij tot het beschrijven van het gevondene overgaan moet nog even gewezen worden op eene fout, die, eens begaan, niet voor herstel vatbaar was. Het zijn de cijfers, die de in 24 uren opgevangen urine in deze staten weergeven, waaruit geene conclusie getrokken mag worden. Daarvoor is toch genomen de tijd van 's middags vier uur tot den volgenden middag, terwijl voor het salicyl-gebruik steeds de proefdag genomen is sedert 9 uur 's morgens, zoodat op denzelfden dag het voorgeschrevene was verbruikt. De proefdagen voor de salicylverbindingen vallen dus niet saam met den tijd, waarvan de urinehoeveelheden staan opgeteekend en van gevolgtrekkingen aangaande de diuretische werking der genoemde verbindingen mag hier geen sprake zijn. Daar het echter nog niet ons doel is om den invloed van salicylzuur op de hoeveelheid urine na te gaan en wij in dezen tijd om die reden in het gebruik van vloeistoffen ons niet elken dag aan hetzelfde hebben gehouden, zooals

TABEL III.

NORMALE URINE.

Datum.	8 uur.		10 uur.		12 uur.		2 uur.		4 uur.		hoev.		Dieet.
	kleur:	licht bruin geel	Urine in broedstool.	licht bruin geel	kleur:	licht bruin geel	kleur:	geel	kleur:	geel	tot 9 uur	950 cc.	
Okt.	s.g. 4024	5 1/4 cc amph	Voor Titrage	s.g. 4024	s.g. 4026	s.g. 4026	s.g. 4024	s.g. 4024	s.g. 4024	s.g. 4024	9-10 "	70 "	ontbijt: brood, vleesch.
25	29.5 " alc.	37.5 " phph.	niets aanwezig.	5 cc. amph.	3.6 cc. amph.	3.6 cc. amph.	R. amph.	R. amph.	R. amph.	R. amph.	10-12 "	445 "	middageten: als gesol.
				44.5 " alc.	44.5 " alc.	44.5 " alc.	6.6 cc. alc.	6.6 cc. alc.	6.6 cc. alc.	6.6 cc. alc.	12-2 "	455 "	1/2 fl. bier.
				42.0 " phph.	49.6 " phph.	49.6 " phph.	42.6 " phph.	42.6 " phph.	42.6 " phph.	42.6 " phph.	2-4 "	445 "	avondeten: brood, vleesch.
												1465 cc.	1 1/2 kop thee, 4 glas melk.
													gedronken: 4560 cc.
26	kleur:	licht bruin geel	kleur:	iets lichter dan 's morgens	kleur:	licht bruin geel	kleur:	licht bruin geel	kleur:	licht bruin geel	tot 8 uur	940 cc.	Dieet: als gisteren.
	s.g. 4024	6 cc. amph.	s.g. 4024	s.g. 4022	s.g. 4024	s.g. 4024	s.g. 4025	s.g. 4025	s.g. 4025	s.g. 4025	8-10 "	425 "	gedronken: 1470 cc.
	24 " alc.	43.6 " als.	43.6 " als.	4 cc. amph.	4 " alc.	4 " alc.	R. amph.	R. amph.	R. amph.	R. amph.	10-12 "	455 "	
	25 " phph.	46.4 " phph.	46.4 " phph.	7.5 " alc.	44.5 " phph.	44.5 " phph.	3.6 cc. alc.	3.6 cc. alc.	3.6 cc. alc.	3.6 cc. alc.	12-2 "	440 "	
				44.5 " phph.			8.6 " phph.	8.6 " phph.	8.6 " phph.	8.6 " phph.	2-4 "	430 "	
												1490 cc.	

Aanmerkingen: De verkregen curve geheel in overeenstemming met Curve I.

TABEL
SALICYLAS

Datum.	8 uur.	10 uur.	12 uur.	2 uur.
Okt.	kleur: licht bruin geel	kleur: bruin geel	kleur: bruin geel	kleur: licht bruin geel
27	s. g. 1021 9 cc. amph. 23 „ alc. 26.5 „ phph.	s. g. 1024 8 cc. amph. 18 „ alc. 21 „ phph.	s. g. 1026 5.8 cc. amph. 13.4 „ alc. 17.5 „ phph.	s. g. 1027 8 cc. amph. 19 „ alc. 29.1 „ phph.
28	kleur: licht bruin geel	kleur: licht bruin geel	kleur: licht bruin geel	kleur: geel urine troebel
	s. g. 1028 7.5 cc. amph. 23 „ alc. 30 „ phph.	s. g. 1026 5 cc. amph. 16 „ alc. 19.5 „ phph.	s. g. 1025 4 cc. amph. 10 „ alc. 12 „ phph.	s. g. 1028 2 cc. amph. 11 „ alc. 15.5 „ phph.
29	kleur: bruin geel	kleur: bruin geel	kleur: licht bruin geel	kleur: licht bruin geel
	s. g. 1029 8 cc. amph. 28 „ alc. 34.7 „ phph.	s. g. 1029 8 cc. amph. 18 „ alc. 24 „ phph.	s. g. 1028 4.2 cc. amph. 13.2 „ alc. 15.7 „ phph.	s. g. 1027 5.1 cc. amph. 20.8 „ alc. 24.0 „ phph.
30	kleur: licht bruin geel		kleur: licht bruin geel	kleur: geel
	s. g. 1025 9.7 cc. amph. 21.0 „ alc. 28.7 „ phph.		s. g. 1025 8.5 cc. amph. 16.0 „ alc. 18.0 „ phph.	s. g. 1025 6.2 cc. amph. 12.9 „ alc. 14.2 „ phph.
31	kleur: licht bruin geel	kleur: licht bruin geel	kleur: geel	kleur: geel
	s. g. 1027 8 cc. amph. 23 „ alc. 30 „ phph. (onduidelijk).	s. g. 1026 8 cc. amph. 22 „ alc. 23 „ phph.	s. g. 1026 10.5 cc. alc. 15.8 „ phph.	s. g. 1023 1.6 cc. amph. 12.1 „ alc. 14.6 „ phph.
Nov.	kleur: licht bruin geel	kleur: geel	kleur: geel	kleur: geel urine troebel
1	s. g. 1024 6 cc. amph. 22.9 „ alc. 27.9 „ phph.	s. g. 1022 4.5 cc. amph. 13.6 „ alc. 15.1 „ phph.	s. g. 1020 4 cc. amph. 10.3 „ alc. 11.7 „ phph.	s. g. 1023 R. amph. 8.7 cc. alc. 11.9 „ phph.

Aanmerkingen: 27 Okt. Om 10 $\frac{1}{2}$ uur met salic. natr. begonnen. Om 1 Nov. Na 4 uur 's middags salic. natr. niet meer (urine) geen violette verkleuring met verdund

IV.

NATRICUS.

4 uur.

hoev.

Dieet

geel licht bruin geel s. g. 1027 1.7 cc. amph. 12.3 „ alc. 18.3 „ phph.	4 uur ¹⁶ / ₁₀ —8 uur ²⁷ / ₁₀ 975 cc. 8—10 uur 85 „ 10—12 „ 75 „ 12—2 „ 90 „ 2—4 „ 350 „ 1575 cc.	ontbijt: brood, thee, melk 600 cc. middageten: als gewl., ¹ / ₂ fl. bier 360 „ avondeten: brood, vleesch. 1 kop thee. 300 „ 2 glazen melk en 1 glas water 450 „ 1710 cc. <i>Salic. natr.</i> : 3.091 gr.
geel urine helder s. g. 1028 R. amph. 4.3 cc. alc. 9.3 „ phph.	tot 8 uur 930 cc. 8—10 „ 120 „ 10—12 „ 105 „ 12—2 „ 180 „ 2—4 „ 145 „ 1480 cc.	Dieet: als gisteren. Gedronken: thee 460 cc. bier 720 „ 2 glazen melk 300 „ 1480 cc. <i>Salic. natr.</i> : 3.091 gr.
geel s. g. 1025 R. amph. 1 cc. alc. 4 „ phph.	tot 8 uur 780 cc. 8—10 „ 105 „ 10—12 „ 125 „ 12—2 „ 125 „ 2—4 „ 170 „ 1305 cc.	Dieet: als gisteren. Gedronken: thee 750 cc. bier 720 „ melk 150 „ 1620 cc. <i>Salic. natr.</i> : 4.122 gr.
geel s. g. 1026 R. amph. 1.5 cc. alc. 6.0 „ phph.	tot 8 uur 938 cc. 10—12 „ 120 „ 12—2 „ 250 „ 2—4 „ 205 „	Dieet: als gisteren. Gedronken: (als op ²⁸ / ₁₀) 1480 cc. <i>Salic. natr.</i> : 4.122 gr.
geel s. g. 1026 R. amph. 2.5 cc. alc. 5.0 „ phph.	tot 8 uur 950 cc. 8—10 „ 120 „ 10—12 „ 130 „ 12—2 „ 180 „ 2—4 „ 275 „ 1655 cc.	Dieet: als gisteren. Gedronken: 1470 cc. <i>Salic. natr.</i> : 5.152 gr.
geel s. g. 1025 R. amph. 5.4 cc. alc. 9.2 „ phph.	tot 8 uur 995 cc. 8—10 „ 180 „ 10—12 „ 178 „ 12—2 „ 145 „ 2—4 „ 160 „ 1658 cc.	Dieet: als gisteren. <i>Salic. natr.</i> : 5.152 gr.

Om 12¹/₄ uur duidelijke Salicylreactie.
meer gebruikt. Den 3en Oct. 's morgens om 9 uur (de eerste urine na de nacht-
liq. stypicus.

de tabellen aangeven, is de begane fout niet van beteekenis.

Hetgeen ons bij het bezien van Tabel II het meest treft is de verandering der aciditeit op die uren, waarop bij normale urine volgens Tabel I steeds sterke daling werd waargenomen. Allengs zien wij bij het gebruik van salicylas ammoniae de aciditeit toenemen. Op het middaguur en om vier uur worden niet meer de sterkste dalingen aangetroffen, langzamerhand wordt het aantal cc. $\frac{1}{10}$ N. H KaO. op alle tijden van waarneming vrij wel gelijk en den 22^{en} Oktober is er tusschen de morgenurine en die van 4 uur slechts een verschil van 2,5 cc. $\frac{1}{10}$ N. Kaliloog per 50 cc. urine, terwijl in de uren hiertusschen de aciditeit iets geklommen is.

Den 25^{en} en 26^{en} Oktober is de normale curve weer verkregen. Den 27^{en} Oktober wordt tot het innemen van salicylas natricus overgegaan.

De curve, uit Tabel IV (sal. natr.) verkregen, biedt, vergeleken met curve II, opmerkenswaardige verschillen aan. Was daar sprake van een gelijkmatig worden der aciditeit, hier treft men schommelingen aan, veel sterker dan normaal voorkomen. Verder springt in het oog dat de normale middagschommeling niet meer regelmatig optreedt en, is zij aanwezig, in twee der waarnemingen een minimum bedraagt, terwijl om vier uur de aciditeit meestal minder dan normaal is.

Ook zijn er veranderingen in het soort. gewicht op te merken.

Voor het eerst komt een soort. gewicht als 1033

voor, (men dient niet te vergeten dat deze cijfers bepaald zijn bij kamertemperatuur), meestal is de urine zwaarder dan in de eerste week van waarneming en het soort. gewicht na het middageten is af en toe lager dan vroeger, hetgeen op Tabel I niet voorkomt. Daar deze veranderingen echter eene zekere grilligheid vertoonen willen wij voorloopig hieraan geen waarde hechten. Later komen wij hierop terug. Uit de getallen, die de gebruikte hoeveelheid alcali ten opzichte van phenolphthaleïne aangeven, blijkt, dat hierbij de reactie steeds iets later intreedt, geheel overeenkomstig de reeds geopperde bezwaren, die aan het gebruik hiervan verbonden moeten zijn.

Vóór wij overgaan tot het bezien der tabellen, die uit de tweede serie waarnemingen zijn opgebouwd, willen wij kort vermelden welke salicyl-reacties door ons werden gebruikt, waarom deze gekozen werden en wanneer en hoe lang zij na het gebruik van salicylverbindingen werden waargenomen.

De algemeen bekende purperroode verkleuring, die optreedt zoo aan eene salicyloplossing liquor stypticus wordt toegevoegd, was het uitgangspunt. Voegt men hiervan een paar druppels bij salicylhoudende urine dan ontstaat evenwel eerst een praecipitaat (Phosphorzuurijzer), dat het waarnemen der salicylverkleuring zeer lastig maakt. Ook is niet uitgemaakt dat in onze urine niet toevallig bestanddeelen voorkwamen, die met ijzeroxydezouten,

evenals salicylzuur de violette verklaring gaven. Wel werd aceton niet gevonden, en ook geen suiker of eiwit, waarop de urine herhaaldelijk werd onderzocht, maar de urochemie staat nog voor te veel raadselen, dan dat de mogelijke aanwezigheid van zulke stoffen op beslisten toon kon worden ontkend. Daarom werd eerst naast de proef met verdunnen liquor stypticus (1:5), waarbij het gevormde ijzerphosphaat door filtreren werd verwijderd (Bornträger¹⁾), de methode van Robinet toegepast. Neutraal azijnzuur lood werd aan de urine toegevoegd, hierna gefiltreerd, het overtollige lood door verdund zwavelzuur verwijderd, op nieuw gefiltreerd en hierna $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ toegevoegd. Bij de roode vloeistof, die dan ontstaat, kwamen nu nog eenige druppels verdund zwavelzuur om aanwezig azijnzuurijzer op te lossen en de dan blijvende verkleuring werd, zoo zij violet was, aan salicylzuur toegeschreven.

Eene enkele bedenking had ik echter tegen deze gevolgtrekking. Deze methode toch, die dienen moet om sporen salicyl aan te toonen, volgens sommigen tot 0.002%, heeft mijns inziens dit bezwaar dat, al wordt zoo zorgvuldig mogelijk verdund H_2SO_4 toegevoegd om het azijnzuurijzer te ontleden, toch bijna steeds meer aanwezig is dan aanwezig mag zijn om tegenover de salicylreactie onzijdig te blijven. Pagliani²⁾ beweert wel, dat salpeterzuur en zwavelzuur in groote overmaat aanwezig moeten zijn (400 dl. op

1) Bornträger. Zeitschrift für anal. Chemie 1881, pg. 87.

2) Neubauer en Vogel l. c. pag. 220.

op 1 dl. salicylzuur) om de salicylreactie te ontkleuren, maar volgens mijne vrij oppervlakkige waarnemingen, dat beken ik gaarne, was één druppel verdund zwavelzuur in overmaat op 20cc mengsel, zoo slechts sporen salicyl aanwezig waren, in staat elke reactie onmogelijk te maken.

Een ander bezwaar is nog: hoe weet men, dat voldoende H_2SO_4 is toegevoegd voor het azijnzuurijzer? Wel is dit laatste veel helderder rood van kleur dan de meer violetroode salicylzuurijzer-verbinding, maar in zeer verdunde oplossing is een verschil tusschen beide kleuren niet scherp waar te nemen.

Waar verdunde minerale zuren mij goede diensten bij de salicylreactie hebben bewezen, was in die gevallen waar salicyl in vrij groote hoeveelheid aanwezig was. Had men dan aan de urine vooraf eenige druppels verdund zoutzuur of zwavelzuur toegevoegd, zoo kreeg men met één druppel verdund liquor stypticus terstond de prachtigste reactie en bleef de vorming van phosphorzuurijzer achterwege. Ondanks de aanbeveling van Bomträger, die zegt: „mir scheint die vorhergehende Ausfällung der Harnes mit Bleiacetat deswegen empfehlenswerth, weil dadurch wohl manche sogenannte Harnbestandtheile sich werden entfernen lassen, die etwa ähnlich wie die salicylsäure mit Eisenoxydsalzen reagiren”, heb ik om genoemde redenen deze methode laten varen en, wanneer sporen salicylzuur moesten worden aangetoond, van de volgende gebruik gemaakt.

Na de urine sterk zuur gemaakt te hebben met een paar druppels HCl , wordt de urine geschud met

aether om hierin het vrij geworden salicylzuur op te lossen ¹⁾. Dit, als residu bij het verdampen van den aether achtergebleven, door verdunde kaliloog in het gemakkelijk oplosbare salicylaat omgezet, wordt gedruppeld op een glasplaat met witten ondergrond; er wordt nagegaan, of bij toevoeging van een druppel verdund liquor stypticus de violette verkleuring optreedt. Deze methode, waarvan het principe door Cazeneuve ²⁾ aan Yvon wordt toegeschreven, door anderen naar Bertagnini genoemd (Piccard ³⁾), werd in twijfelachtige gevallen door ons gebruikt. Meestal meenden wij echter voor ons doel met verdund liquor stypticus (1:5) op 10 à 15cc. urine te kunnen volstaan, mits de phosphaten door filtreren verwijderd werden.

De gevoeligheid der reactie werd aldus vastgesteld:

A. 1 cc. sol. sal. natr. (1:750).

10 „ normale urine.

10 druppels verd. liq. stypt. (1:5).

—
Sterke salicylreactie.

Verh.: Sal. natr. 1 op 7500 dl.

1) Salicylzuur is oplosbaar in aether, welke eigenschap zijne zouten niet hebben.

2) Cazeneuve. Revue mens. de médecine et de chirurgie. T. III pag. 542. Sur l'extraction et le dosage dans les urines de l'acide hippurique, salicylique etc.

Hij zegt: L'éther évaporé laisse un résidu, qui réagit en violet sur le perchlorure ou bien encore cet éther versé à la surface d'une solution étendue de perchlorure de fer, donne à la zone de séparation des deux liquides un anneau violet caractéristique.

3) Piccard. Berichte der deutsch chemischen Gesellschaft. Berlijn. Deel VIII pag. 817.

B. 0.5cc sol. sal. natr. (1 : 750).

10 „ urine.

10 drupp. liq. stypt. (1 : 5)

—

Zwakke reactie.

Duidelijk na uitschudding met aether.

Verh. : Sal. natr. 1 op 15000.

C. 0.25cc op 10 urine gaf de reactie niet.

Konden wij na behandeling der urine met zu-
ren en aether geene duidelijke reactie verkrijgen
dan werd aangenomen, dat salicylzuur niet aan-
wezig was.

Een groot bezwaar, aan het gebruik van aether
verbonden, was dat deze zich niet zuiver afscheidde,
maar in den vorm eener emulsie bleef bovendrij-
ven. Van Penzoldt's raad, om in zulke gevallen
aan den aether eenige absolute alcohol toe te voe-
ren, werd gebruik gemaakt, doch zonder succes.
Het eenige wat hielp, was herhaaldelijk afgieten en
op nieuw uitschudden.

Andere salicylreacties werden beproefd, doch voor
ons doel niet geschikt gevonden.

Zoo 1° de reactie van Schulz; smaragdgroene
verkleuring met CuSO_4 . Deze was meestal aanwezig,
zelfs dan, wanneer uitschudden met aether geen
resultaat had opgeleverd. Schulz zegt zelf dan ook
van deze reactie; „Diese Reaction kann benutzt wer-
den falls dieselbe (Salicylzuur) schon mit $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$
nachgewiesen wurde”, eene aanbeveling die geene
toelichting noodig heeft. Of de smaragdgroene ver-

kleuring bij de hierop onderzochte urine ontstond door kleurenvermenging of door bijzondere verbindingen is eene vraag, waarop ik het antwoord schuldig blijven moet.

2°. Kook urine (15 à 20 cc.) met 1 cc. methylalcohol en 0.5 cc. geconcentreerd zwavelzuur. Schenk dit na bekoeling over en, zoo salicylverbindingen aanwezig zijn, kan men de bij overgieling ontwijkende, sterk prikkelende en zeer karakteristieke stank van Gaultheria-olie (salicylzure-methylaether) opvangen. Eene methode, waarbij men te veel van zijn neus afhankelijk is, om haar groote waarde te kunnen toekennen.¹⁾

Laat dit genoeg zijn om duidelijk te maken, waarom de reactie met verdund liquor stypticus en filtreren, evenals het uitschudden met aether in twijfelachtige gevallen werden verkozen. Ik wil gaarne de eerste zijn om te bekennen, dat geen van beide reacties op chemische nauwkeurigheid aanspraak kan maken, maar voor ons onderzoek was het voldoende en „quand on n'a pas ce qu'on aime, il faut aimer ce qu'on a.”

Wat het optreden der salicylreactie aangaat, deze werd door ons 1 à 1½ uur na het innemen van 0,43 gram Salic. amm. en Sal. natr. waargenomen, terwijl de reactie met verdund ijzerchloride 40 tot 45 uren, die na uitschudden met aether, een paar

1) O. Curtman, Ztschr. f. anal. Chemie. Jahrgang XXVI. 5e afl. pag. 641.

uren langer werd waargenomen ¹⁾. Hierna was het aantoonen van salicylzuur niet meer mogelijk. Wel trad steeds eene lichtbruine verkleuring op, die niet aan de ijzeroplossing kon worden toegeschreven en die voor het begin der reactie door enkelen is uitgemaakt, maar steeds werd deze verkleuring met onze urine waargenomen, ook in die gevallen waar van salicylzuur geen sprake kon zijn.

Omdat het urineeren aan bepaalde uren gebonden was, kon de uitscheiding van salicylzuur niet nauwkeuriger worden vastgesteld, maar de verkregen reacties waren toch voldoende om de circulatie van salicylverbindingen te beoordeelen.

Steeds werd, lettende op den tijd, waarna salicyl was uitgescheiden, eene nieuwe salicylverbinding niet genomen, dan nadat drie dagen na het nemen van de laatste dosis van het vorige medicament waren voorbijgegaan.

Na deze uitweiding is de tweede reeks van waarnemingen aan de beurt.

Deze had ten doel:

1°. Van uur tot uur de schommelingen der aciditeit te volgen.

2°. De veranderingen op te teekenen door salicylverbindingen in deze aciditeitscurve gemaakt.

3°. Te letten op de secretie der urine en op den invloed van salicylverbindingen hierbij.

1) Zie: Jahresberichte der gesammten Med. 1875. Kolbe, Fürbringer, Fleischer.

4°. De veranderingen van het soort. gewicht en het vermoedelijk gewicht, aan vaste stoffen per 24 uur, normaal en na het gebruik van salicylverbindingen te bestudeeren.

5°. De totale aciditeit per 24 uur, uitgedrukt in zoutzuur, te vinden en graphisch de veranderingen voor te stellen die door onze medicamenten hierin optreden.

6°. Zoo mogelijk nieuwe feiten te vinden, die voor ons doel van beteekenis kunnen zijn.

Voor het bepalen der fixa werd van Haeser's coëfficiënt gebruikt gemaakt. Wel is deze gegeven voor urine van eene bepaalde temperatuur (15°C), maar, daar deze bij onze bepalingen steeds nagenoeg gelijk geweest moet zijn (een kwartier na de lozing werd de aciditeit nagegaan in eene kamer, die warm genoeg gestookt werd om eenigen invloed van beteekenis op den warmtegraad der urine gedurende dit kwartier wachters uit te kunnen sluiten), werd reductie van het s. g. op 15°C . verwaarloosd. Het was niet de vraag op deze ruwe manier nauwkeurig de vaste stoffen te bepalen; het doel was slechts na te gaan, of zich na het gebruik van salicylzuur ook verrassende veranderingen voordoen.

Het diëet, dat tot 6 December gevolgd werd, was het volgende:

Ontbijt ('s morgens 8 uur):

brood met koek en kaas.	1 kop thee: 300cc.
	1 „ melk: 300cc.

Middageten (12 $\frac{1}{2}$ uur):

biefstuk, koud vleesch,
aardappelen, groenten (andijvie, kool), $\frac{1}{2}$ fl. bier: 360cc.
(spinazie, wortelen.)

Avondeten (7 uur):

vleesch, brood, 2 eieren.	$\frac{1}{2}$ fl. bier: 360cc.
	1) 1 kop thee: 300
	1620cc.

't Lichaams-gewicht, in den aanvang 89.5 KG, bleef vrij wel gelijk. In het begin van December was dit 90.035 KG., een bewijs dat in de maand Nov. een evenwicht tusschen inkomsten en uitgaven aanwezig was. De defaecatie was steeds geregeld en de subjectieve gewaarwordingen, die bij het gebruik van salicylzuur en zijne verbindingen ontstonden, hadden geene blijvende stoornissen ten gevolge.

De diaphoresse werd niet sterk gewijzigd; hart en zenuwstelsel ondervonden den meesten invloed; congesties, slaperigheid, oorsuizingen, dofheid van geest maakten vooral in den aanvang mijn leven onaangenaam.

Eiwit in de urine of digestiestoornissen werden nooit waargenomen, hartkloppingen en pijnen in de hartstreek een enkele keer. Salicylzuur had soms

1) Zooveel mogelijk was elken dag van elk voedingsmiddel de hoeveelheid gelijk.

licht branden in de maagstreek ten gevolge, dat na het gebruik van eene kleine teug melk steeds verdween; salicylzuur ammoniak werd goed verdragen, maar reeds den eersten dag was 's avonds congestie aanwezig; salicylzuur natrium veroorzaakte niet dan in doses van meer dan 5 gram stoornissen van beteekenis. Opmerkelijk was verder dat aan het einde dezer experimenten de hinderlijke werking scheen af te nemen, hetgeen nog duidelijker in December opviel, toen 6 gr. salicylzuur ammonium nauwelijks oorsuizen gaf en mij niet ongeschikt maakte om 's avonds mijne gewone bezigheden te verrichten.

Nadat van 7 November tot 6 December de urine dagelijks met het oog op de gestelde vragen was onderzocht, werden de tabellen V tot XII met de hierbij behorende curven saamgesteld, waaruit de volgende besluiten getrokken mogen worden:

1°. Ontleding der curve, verkregen voor het aciditeitsverloop van normale urine, toont aan, dat tot 11 uur eene vermindering wordt waargenomen (dus 3 uur na het ontbijt).

Tot 2 uur stijgt de aciditeit, terwijl tot 4 uur het optreden der reactie steeds minder cc. $\frac{1}{10}$ N. Kaliloog vordert.

Hoe het verloop na vier uur was viel buiten onze grenzen van waarneming. Om 12 uur des nachts werd de verzamelde urine gemeten en in een goed gezuiverde en nauwkeurig gesloten flesch bewaard tot den volgenden morgen. Mogelijke veranderingen konden niet worden voorkomen, zoodat het voor

deze urine verkregen cijfer geen volkomen vertrouwen verdient. Echter in aanmerking nemende, dat bij alle waarnemingen deze fout werd gemaakt, behoudt het vergelijken der cijfers toch gelijke beteekenis.

Om aan te toonen, dat aan de cijfers, die de aciditeit der nachturine weergeven, en aan die, welke 's morgens om 9 uur voor de avondurine (4—12 uur) gevonden zijn, niet dezelfde waarde moet worden toegekend als aan de des daags van uur tot uur verkregene, is het deel der curve, dat over deze waarnemingen loopt, gestippeld. Ook is dit het geval met het lijntje tusschen de waarnemingen om 8 en 9 uur, omdat niet aangenomen mag worden, dat de aciditeit der nachturine gelijk is aan die om 8 uur 's morgens.

2°. Het vergelijken der curven, op 15 en 16 November en op 1 en 2 December verkregen, met de normale doet zien in hoeverre verschil bestaat tusschen de werking van salicylzuur en zijne verbindingen op het verloop der aciditeit. Lettende op de totale hoeveelheid urine, gedurende genoemde dagen verzameld, (bijv. den 15^{en} Nov. 1926cc, den 16^{en} Nov. 1354cc.) is het opvallend dat door salicylzuur gemiddeld de grootste aciditeit wordt verkregen, dat salicylzuur ammonium hierop volgt en dat salicylzuur natrium, evenals bij de eerste serie proeven scherpe verschillen tusschen morgen- en namiddag-aciditeit laat bestaan, maar de middagschommeling tot een minimum reduceert.

3°. Uit de lijsten, waar de op de verschillende

T A B E I

Nov. 7.	Hoev.	S. g.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50cc. lakmoes- papier.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50cc. phenolphth.	Totaal. $\frac{1}{10}$ N.HKaO lakmoespap.	Fixa.	Ho
12—8	500 cc	1016	15.4cc.	17.4cc.	154.0cc.	18.400gr.	31
8—10	115	1023	17.6	18.6	40.5	6.083	7
10—12	120	1023	10.0	12.0	24.0	6.348	14
12—2	220	1023	13.6	14.8	59.8	11.638	16
2—4	110	1028	10.5	12.5	23.1	7.084	14
4—12	500	1030	16.2	20.3	162.0	34.500	48
	1565			1.691 = gr. HCl	463.4	84.053	13
Nov. 9.	Hoev.	S. g.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO lakmoes.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO phenolphth.	Totaal $\frac{1}{10}$ N.HKaO lakmoes.	Fixa.	No
12—8	290cc.	1030	34.5cc.	38.0cc.	200.1cc.	20.01gr.	1
8—10	100	1026	18.5	22.0	37.0	5.98	
10—12	107	1025	16.3	18.0	34.9	6.14	
12—3	278	1023	12.3	13.0	68.4	14.70	1
3—4	75	1026	3.0	7.0	4.5	4.48	11—
4—12	430	1034	17.9	21.5	153.9	33.63	12
	1280			1.82 = gr. HCl	498.8	84.95 gr.	

ABEL V.

Fixa.	Hoev.	S. g.	$\frac{1}{10}$ N.HKao p. 50cc ur. lakmoes- papier.	$\frac{1}{10}$ N.HKao p. 50cc phenol phth	Totaal $\frac{1}{10}$ N.HKao lakmoes- papier.	Fixa.
00gr.	310cc.	1026	30.6cc.	35.2cc.	189.72cc.	18.54gr.
83	73	1028	20.9	25.2	30.51	3.86
48	145	1022	12.8	14.0	37.12	7.34
38	160	1022	15.6	19.2	49.92	8.10
84	140	1024	13.4	14.4	37.52	7.73
00	480	1033	22.1	24.8	212.16	36.43
53	1308			2.032 = gr. HCl	556.95	82.00

Fixa.	Nov. 10.	Hoev.	S. g.	$\frac{1}{10}$ N.HKao p. 50cc.	$\frac{1}{10}$ N.HKao Totaal.	Fixa.	Aanmer- kingen.
01gr.	12—8	cc.	1032	cc.	cc.	gr.	
98	uur.	270	1032	32.8	177.12	19.872	
14	8—9	40	1031	14.0	11.52	2.852	
70	9—10	75	1024	16.0	24.00	4.140	
48	10—11	77	1023	8.5	13.09	4.073	
63	11—12 $\frac{1}{4}$	95	1023	9.5	18.05	5.026	
	12 $\frac{1}{4}$ —2	108	1025	20.0	43.20	6.210	
95	2—3	103	1022	13.0	26.78	5.212	
r.	3—4	94	1023	6.9	12.97	4.973	
	4—12	386	1035	23.8	183.74	31.073	
		1248		1.864 = gr. HCl	510.70	83.431 gr.	

T A B E L

Nov. 11.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50 cc. ur.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.	Nov.
	cc.	cc.	cc.		gr.		
12—8	253	37.9	191.77	1031	18.039	8½ uur: ontbijt.	12—
8—9	53	21.2	22.47	1030	3.657		8—
9—10	73	12.5	18.25	1026	4.365		9—
10—11	63	10.0	12.60	1024	3.478		10—
11—12	46	14.2	13.06	1028	2.962	12½ uur: middag-eten.	11—
12—2	154	18.0	55.44	1023	8.147		12—
2—3	97	11.5	22.31	1022	4.908		2—
3—4	71	4.5	6.39	1026	4.246		3—
4—12	480	19.8	190.08	1033	36.432	7 uur: 2 eieren, brood, vleesch.	4—
	1290		532.37	1.943	86.234		
				gr. HCl.			
Nov. 13	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50 cc.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.	Nov.
	cc.	cc.	cc.		gr.		
12—8	420	24.3	204.12	1022	21.252	Ac. salic. 3.02 gr. R.	12—
8—9	55	22.0	24.20	1029	3.669		8—
9—10	60	12.8	15.36	1028	3.864	Ac. salic. 5.048. Sacch. albi q. s. ut fiant pulv. N° XX.	9—
10—11	62	14.0	17.36	1024	3.422		10—
11—12	73	13.0	18.98	1021	3.526	S. a. 1½ u. 1 p.	11—
12—2	155	17.0	52.70	1021	7.487		12—
2—3	111	9.0	19.98	1019	4.851	Om 8 uur begonnen; laatste poeder om 12½ uur genomen	2—
3—4	77	13.0	20.02	1027	4.782		3—
4—12	560	17.0	190.40	1026	33.488		4—
	1573		563.12	2.055	86.341		
				gr. HCl.			

A B E L VI.

n.	Nov. 12.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50 cc. ur.	Totaal $\frac{1}{10}$ N.HKaO	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
		cc.	cc.	cc.		gr.	
it.	12—8	273	37.3	203.86	1031	19.465	
	8—9	42	27.6	23.18	1030	2.898	
	9—10	77	14.3	22.02	1025	4.428	
	10—11	69	12.0	16.56	1024	3.809	
	11—12	67	14.7	19.69	1025	3.853	
dag.	12—2	176	16.8	59.14	1023	9.310	
	2—3	100	8.5	17.00	1023	5.290	
	3—4	90	2.0	3.60	1024	4.968	
h.	4—12	390	23.8	185.64	1032	28.704	
		1284		550.69=2.01		28.725	
				gr. HCl.			
n.	Nov. 14.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50 cc. ur.	Totaal. $\frac{1}{10}$ N.HKaO	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
		cc.	cc.	cc.		gr.	
gr.	12—8	440	21.0	184.80	1021	21.252	Ac salic. 3.365 gr.
	8—9	63	21.0	26.46	1023	3.080	In poeders. a. $1\frac{1}{2}$
3.	9—10 $\frac{1}{4}$	145	10.3	29.87	1019	6.337	uur 1 poeder.
s.	10 $\frac{1}{4}$ —11	120	9.0	21.60	1014	3.864	
° XX.	11—12	158	8.0	25.28	1011	3.997	
p.	12—2	293	11.0	64.46	1015	10.109	
nnen;	2—3	116	9.0	20.88	1022	5.870	
om	3—4	86	8.0	13.76	1024	4.747	
omen	4—12	610	17.0	207.40	1023	32.269	
		2031		594.51=2.170		91.525	
				gr. HCl.			

T A I

Nov. 15.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO p. 50 cc. ur.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO Totaal.	S. g.	Fixa	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—8	420	22.2	186.48	1025	24.150	Ac. salicyl. 5.042 gr
8—9	60	26.8	32.16	1028	3.864	
9—10	90	13.0	23.40	1022	4.554	
10—11	90	12.0	21.60	1021	4.347	
11—12 $\frac{1}{2}$	232	9.0	41.76	1014	7.470	
12 $\frac{1}{2}$ —2	151	16.3	49.23	1020	6.946	
2—3	125	13.0	32.50	1022	6.325	
3—4	78	12.0	18.72	1025	4.485	
4—12	680	23.3	316.88	1026	40.664	
	1926		722.73=2.637 gr. HCl.		102.805	
Nov. 17.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO p. 50 cc. ur.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—8	394	30.7	241.92	1027	24.467	Geen Ac. sal.
8—9	66	28.2	37.22	1029	4.402	
9—10	60	20.0	24.00	1027	3.726	
10—11	80	15.0	24.00	1023	4.232	
11—12	120	12.2	29.28	1018	4.968	
12—2	224	15.7	70.33	1019	12.029	
2—3	80	19.9	31.84	1024	4.416	
3—4	60	19.1	22.92	1026	3.588	
4—12	508	23.0	233.68	1031	36.220	Sterke Salicyl.-reactie
	1592		715.19=2.61 gr. HCl.		98.048	

E L VII.

en.	Nov. 16.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa	Aanmerkingen.
		cc.	cc.	cc.		gr.	
42 gr	12— 8	390	29.2	227.76	1028	25.116	5.042 gr. Ac. salicyl.
	8— 9	64	24.5	31.36	1028	4.122	
	9—10	52	19.5	20.28	1030	3.588	
	10—11	64	21.6	27.65	1030	4.416	
	11—12	58	23.4	27.14	1032	4.269	
	12— 2	155	25.3	78.43	1030	10.695	
	2— 3	61	23.1	28.18	1030	4.209	
	3— 4	60	23.8	28.56	1030	4.140	
	4—12	450	30.0	270.00	1030	31.050	
		1354		739.36=2.699 gr. HCl.		91.605	
en.	Nov. 18.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
		cc.	cc.	cc.		gr.	
	12— 8	244	42.3	206.42	1031	17.397	Reactie met $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ verdwenen. Na uitschudden met aether nog een spoor salicyl ge- vonden.
	8— 9	36	35.0	25.20	1035	2.898	
	9-10 $\frac{1}{2}$	106	16.8	35.62	1023	5.607	
	10 $\frac{1}{2}$ - 1	143	21.0	60.06	1028	9.209	
	1— 2	70	24.2	33.88	1026	4.186	
	2— 3	103	16.0	32.96	1023	5.449	
	3— 4	83	3.5	5.81	1024	4.582	
	4—12	640	22.2	284.61	1031	45.632	
reactie		1425		684.56=2.498 gr. HCl.		94.960	

T A B

Nov. 19.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ H K a O p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12— 8	200	46.6	186.40	1034	15.640	Geen spoor salicyl volgens Yvon aan te toonen.
8— 9	40	30.0	24.00	1030	2.760	
9—10	70	17.0	23.80	1026	4.186	
10—11	70	15.0	21.00	1026	4.186	
11—12	70	14.3	20.02	1026	4.186	
12— 2	124	28.0	69.44	1026	7.415	
2— 3	150	3.5	10.50	1022	7.590	
3— $3\frac{3}{4}$	80	3.0	4.80	1026	4.784	
$3\frac{3}{4}$ —12	500	22.6	226.00	1033	37.950	
	1304		585.96	2.138	88.697	
				gr. HCl		
Nov. 21.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N. H K a O p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12— $7\frac{1}{2}$	244	33.6	163.97	1034	19.081	NB. Wegens den te vroeg invallenden avond alles een half uur vervroegd.
$7\frac{1}{2}$ — $8\frac{1}{2}$	26	30.0	15.60	1034	2.033	
$8\frac{1}{2}$ — $9\frac{1}{2}$	76	15.0	22.80	1029	5.069	
$9\frac{1}{2}$ — $10\frac{1}{2}$	41	15.0	12.30	1032	3.018	
$10\frac{1}{2}$ — $11\frac{1}{2}$	36	21.0	15.12	1034	2.815	Salic. natr. 4.122 gr.
$11\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$	127	19.2	48.77	1029	8.471	
$1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$	124	5.0	12.40	1023	6.560	
$2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$	68	5.6	7.62	1028	4.379	
$3\frac{1}{2}$ — 12	432	24.4	210.81	1034	33.782	
	1174		509.39	1.859	85.208	
				gr. HCl		

E L VIII.

Nov. 20.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—8	250	39.5	197.50	1034	19.550	Sal. natr. 4.122 gr.
8—9	45	27.2	24.48	1032	3.312	R.
9—10	60	12.8	15.36	1024	3.312	Sal. natr. 8. 244
10—11	106	9.7	20.56	1024	5.851	Syr. aur. 30.
11—12	58	7.0	8.12	1030	4.002	Aq. com. q. s.
12—2	139	22.5	52.55	1037	9.911	ut fiat mixt. III
2—3	80	9.0	11.20	1030	5.520	200.
3—4 $\frac{3}{4}$	43	11.0	9.46	1035	3.462	S. a. $\frac{1}{2}$ u. 10cc., te
3 $\frac{3}{4}$ —12	650	16.0	208.00	1029	43.555	beginnen om 3 $\frac{1}{2}$
						uur. 9 $\frac{1}{4}$ Salicyl-
						reactie.
	1481		557.23=2.034		98.275	
			gr. HCl			

Nov. 22.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{1}{2}$	248	40.3	199.89	1035	19.964	Salic. natr. 6.18 gr.
7 $\frac{1}{2}$ —8 $\frac{1}{2}$	33	32.6	21.52	1036	2.732	
8 $\frac{1}{2}$ —9 $\frac{1}{2}$	70	17.3	24.22	1030	4.830	
9 $\frac{1}{2}$ —10 $\frac{1}{2}$	69	12.0	16.56	1027	4.285	
10 $\frac{1}{2}$ —11 $\frac{1}{2}$	65	14.8	19.24	1025	3.738	
11 $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$	150	13.5	40.50	1025	8.625	
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	126	3.8	9.57	1021	6.086	
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	89	4.0	7.12	1025	5.118	
3 $\frac{1}{2}$ —12	670	16.0	214.40	1029	44.689	
	1520		553.02=2.018		100.067	
			gr. HCl			

T A B

Nov. 23.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{3}{4}$	310	30.4	188.48	1033	23.529	Salic. natr. 6.18 gr.
7 $\frac{3}{4}$ —8 $\frac{3}{4}$	41	26.0	21.32	1034	3.206	
8 $\frac{3}{4}$ —9 $\frac{1}{2}$	68	16.0	21.76	1026	4.066	
9 $\frac{1}{2}$ —10 $\frac{1}{2}$	71	10.5	14.91	1023	3.756	
10 $\frac{1}{2}$ —11 $\frac{1}{2}$	76	15.0	18.80	1025	4.270	
11 $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$	167	15.2	50.79	1027	10.371	
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	130	4.0	10.40	1024	7.176	
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	83	5.0	8.30	1027	5.154	
3 $\frac{1}{2}$ —12	476	26.2	249.42	1028	30.654	
	1422		584.18=2.132 gr. HCl.		92.182	
Nov. 25.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{1}{2}$	392	26.0	203.48	1027	24.335	Spoor Salic. react.
7 $\frac{1}{2}$ —8 $\frac{1}{2}$	48	22.0	21.12	1026	2.870	
8 $\frac{1}{2}$ —9 $\frac{1}{2}$	78	13.5	21.06	1023	4.162	
9 $\frac{1}{2}$ —10 $\frac{1}{2}$	73	11.5	16.79	1025	4.198	
10 $\frac{1}{2}$ —11 $\frac{1}{2}$	72	16.0	23.04	1023	3.809	
11 $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$	145	23.0	66.70	1023	7.671	Geen Sal. reactie (methode Yvon).
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	132	10.4	27.46	1021	6.376	
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	73	14.0	20.44	1026	4.365	
3 $\frac{1}{2}$ —12	460	28.3	260.36	1033	34.914	
	1473		660.45=2.411 gr. HCl.		92.700	

E L IX.

Nov. 24.	Hoev.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12 — 7 $\frac{1}{2}$	256	38.0	194.56	1035	20.608	Geen salic. natricus.
7 $\frac{1}{2}$ — 8 $\frac{1}{2}$	48	28.0	26.88	1029	3.202	
8 $\frac{1}{2}$ — 9 $\frac{1}{2}$	75	15.0	22.50	1024	4.140	
9 $\frac{1}{2}$ — 10 $\frac{1}{2}$	98	11.7	22.93	1026	5.860	
10 $\frac{1}{2}$ — 11 $\frac{1}{2}$	68	16.0	21.76	1024	3.754	
11 $\frac{1}{2}$ — 1 $\frac{1}{2}$	175	18.5	64.75	1024	9.660	
1 $\frac{1}{2}$ — 2 $\frac{1}{2}$	115	10.0	23.00	1023	6.084	
2 $\frac{1}{2}$ — 3 $\frac{1}{2}$	77	9.0	13.86	1025	4.428	Sterke salicylreactie.
3 $\frac{1}{2}$ — 12	635	17.0	215.90	1031	45.276	
	1547		606.14 = 2.212 gr. HCl.		103.012	
Nov. 26.	Hoev.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12 — 7 $\frac{1}{2}$	270	34.4	135.76	1033	20.493	
7 $\frac{1}{2}$ — 8 $\frac{1}{2}$	55	20.0	22.00	1025	3.163	
8 $\frac{1}{2}$ — 9 $\frac{1}{2}$	75	14.2	21.30	1024	4.140	
9 $\frac{1}{2}$ — 10 $\frac{1}{2}$	80	10.4	16.64	1023	4.232	
10 $\frac{1}{2}$ — 11 $\frac{1}{2}$	91	10.0	18.20	1022	4.605	
11 $\frac{1}{2}$ — 1 $\frac{1}{2}$	154	17.0	52.36	1026	9.209	
1 $\frac{1}{2}$ — 2 $\frac{1}{2}$	112	4.2	9.41	1022	5.667	
2 $\frac{1}{2}$ — 3 $\frac{1}{2}$	81	2.0	3.24	1027	5.030	
3 $\frac{1}{2}$ — 12	540	18.0	194.40	1032	39.744	
	1458		523.31 = 1.910 gr. HCl.		90.283	

T A B

Nov. 27.	Hoev.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{1}{2}$	280	36.5	179.20	1028	18.032	
7 $\frac{1}{2}$ —9	75	32.5	41.70	1026	4.485	
9—10 $\frac{1}{2}$	60	17.5	18.00	1026	3.588	
10 $\frac{1}{2}$ —11 $\frac{1}{2}$	55	18.5	17.16	1025	3.163	
11 $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$	130	20.0	45.50	1025	7.475	Defaecatie; niet ge- bonden.
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	98	5.0	6.86	1022	5.155	
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	67	7.5	4.96	1026	4.007	
3 $\frac{1}{2}$ —12	394	27.0	197.00	1031	28.092	
	1159		510.38=1.86 gr. HCl.		63.997	

Nov. 29.	Hoev.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{1}{2}$	280	28.4	159.04	1027	17.388	Salic. amm.: 4 gr. R.
7 $\frac{1}{2}$ —8 $\frac{1}{2}$	40	24.0	19.20	1028	2.576	Ac. salic. 3.365
8 $\frac{1}{2}$ —9 $\frac{1}{2}$	45	14.0	12.60	1028	2.898	Amm. liq. q. s.
9 $\frac{1}{2}$ —10 $\frac{1}{2}$	70	10.7	14.98	1027	4.347	ad. satur.
10 $\frac{1}{2}$ —11 $\frac{1}{2}$	60	10.6	12.72	1024	3.312	Syr. aurant. 10
11 $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$	168	14.4	48.38	1022	8.501	aq. com. q. s.
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	118	7.5	17.70	1021	5.699	ut fiat mixt. 100
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	69	13.0	17.94	1028	4.444	S. a. 1 $\frac{1}{2}$ u. 10 cc.
3 $\frac{1}{2}$ —12	520	22.0	228.80	1031	17.076	
	1370		531.36=1.939 gr. HCl.		86.241	

E L X.

Nov. 28.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12— 7 $\frac{1}{2}$	284	30.6	173.81	1023	15.024	
7 $\frac{1}{2}$ — 8 $\frac{1}{2}$	39	26.0	20.28	1025	2.243	
8 $\frac{1}{2}$ — 9 $\frac{1}{2}$	59	15.0	17.70	1023	3.121	
9 $\frac{1}{2}$ — 10 $\frac{1}{2}$	73	10.5	15.53	1023	3.862	
10 $\frac{1}{2}$ — 11 $\frac{1}{2}$	70	12.5	17.50	1023	3.703	
11 $\frac{1}{2}$ — 1 $\frac{1}{2}$	173	16.5	57.09	1023	9.152	
1 $\frac{1}{2}$ — 2 $\frac{1}{2}$	111	7.0	15.54	1019	4.851	
2 $\frac{1}{2}$ — 3 $\frac{1}{2}$	102	4.0	8.16	1022	5.161	
3 $\frac{1}{2}$ — 12	500	20.0	200.00	1029	33.350	
	1411		525.41	1.918	80.467	
			gr. HCl.			
Nov. 30.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12— 7 $\frac{1}{2}$	310	28.8	178.56	1031	22.103	Salic. amm. 4 gr.
7 $\frac{1}{2}$ — 8 $\frac{1}{2}$	54	23.0	24.84	1027	3.353	
8 $\frac{1}{2}$ — 9 $\frac{1}{2}$	65	16.0	20.80	1027	4.037	
9 $\frac{1}{2}$ — 10 $\frac{1}{2}$	85	12.0	20.40	1025	4.888	
10 $\frac{1}{2}$ — 11 $\frac{1}{2}$	72	15.5	22.32	1025	4.140	
11 $\frac{1}{2}$ — 1 $\frac{1}{2}$	147	19.0	55.86	1025	8.453	
1 $\frac{1}{2}$ — 2 $\frac{1}{2}$	114	11.0	25.08	1022	5.768	
2 $\frac{1}{2}$ — 3 $\frac{1}{2}$	95	11.1	21.09	1025	5.463	
3 $\frac{1}{2}$ — 12	786	14.5	227.94	1027	48.811	
	1728		596.89	2.179	107.016	
			gr. HCl.			

T A B E L

Dec. 1.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N.H.KaO p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{3}{4}$	360	28.8	207.36	1029	24.012	Salic. amm. 6 gr.
7 $\frac{3}{4}$ —8 $\frac{3}{4}$	39	26.0	20.28	1030	2.691	
8 $\frac{3}{4}$ —9 $\frac{3}{4}$	44	18.5	16.28	1030	3.036	
9 $\frac{3}{4}$ —10 $\frac{3}{4}$	67	20.0	26.50	1030	4.623	
10 $\frac{3}{4}$ —11 $\frac{3}{4}$	55	26.5	29.15	1028	3.542	
11 $\frac{3}{4}$ —1 $\frac{3}{4}$	140	21.0	58.80	1025	8.050	
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	111	15.0	33.30	1022	5.617	
2 $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$	94	13.4	25.19	1024	5.189	
3 $\frac{1}{2}$ —12	563	30.0	337.80	1029	37.552	
	1473		754.96	=2.756 gr. HCl	94.312	
Dec. 3.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ H KaO p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
	cc.	cc.	cc.		gr.	
12—7 $\frac{3}{4}$	294	39.5	232.26	1033	22.315	Geen salic. amm.
7 $\frac{3}{4}$ —8 $\frac{3}{4}$	42	30.0	25.20	1030	2.898	
8 $\frac{3}{4}$ —9 $\frac{3}{4}$	80	20.5	32.50	1026	4.784	
9 $\frac{3}{4}$ —10 $\frac{3}{4}$	63	19.2	24.19	1026	3.767	
10 $\frac{3}{4}$ —11 $\frac{3}{4}$	63	19.0	23.94	1025	3.623	
11 $\frac{3}{4}$ —2 $\frac{1}{4}$	192	21.6	82.94	1025	11.040	
2 $\frac{1}{4}$ —3 $\frac{1}{2}$	126	14.0	35.28	1025	7.245	
3 $\frac{1}{2}$ —12	590	23.9	282.02	1032	43.429	
	1450		738.63	=2.696 gr. HCl	99.101	
						'S avonds 100cc meer gedronken dan vol- gens het dieet.

ABEL XI.

en.	Dec. 2.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ N. H. KaO Totaal.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
gr.		cc.	cc.	cc.		gr.	
	12— $7\frac{1}{2}$	300	40.0	240.00	1031	21.390	Salic. amm. 6 gr.
	$7\frac{1}{2}$ — $8\frac{1}{2}$	50	35.0	35.00	1029	3.335	
	$8\frac{1}{2}$ — $9\frac{1}{2}$	59	18.2	21.48	1028	3.800	
	$9\frac{1}{2}$ — $10\frac{1}{2}$	58	16.5	19.14	1027	3.602	
	$10\frac{1}{2}$ — $11\frac{1}{2}$	59	21.5	25.37	1026	3.528	
	$11\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$	150	19.5	58.50	1026	8.970	
	$1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$	136	10.0	27.20	1022	6.882	
	$2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$	90	11.0	19.80	1025	5.175	
	$3\frac{1}{2}$ — 12	592	24.4	288.90	1030	40.848	
		1494		735.39 = 2,684 gr. HCl		97.530	
n.	Dec. 4.	Hoef.	$\frac{1}{10}$ H. KaO p. 50cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
mm.		cc.	cc.	cc.		gr.	
	12— $7\frac{3}{4}$	298	35.0	208.40	1033	22.618	
	$7\frac{3}{4}$ — 9	57	33.5	38.19	1027	3.540	
	9— 10	68	18.3	24.89	1025	3.910	
	10— 11	83	13.5	22.41	1023	4.391	
	11— 12	55	19.6	21.56	1025	3.163	
	12— $2\frac{1}{4}$	128	25.7	65.79	1029	8.538	
	$2\frac{1}{4}$ — $3\frac{1}{2}$	95	15.0	28.50	1026	5.681	
	$3\frac{1}{2}$ — 12	575	18.0	207.90	1027	35.708	
meer vol-		1359	2.252 = 616.194 gr. HCl			87.549	

TABEL XII.

Dec. 6.	Hoey.	$\frac{1}{10}$ N.HKaO p. 50 cc. ur.	Totaal.	S. g.	Fixa.	Aanmerkingen.
12—8	cc. 270	cc. 32.0	cc. 172.80	1033	gr. 20.498	Green salicyl aan te toonen.
8—9	32	28.0	17.92	1032	2.355	
9—10	73	15.5	22.60	1026	4.365	
10—11	72	11.0	15.84	1024	3.974	
11—12	91	12.5	22.75	1023	4.814	
12—2	152	15.0	45.60	1024	8.390	
2—3	100	7.0	14.00	1023	5.290	
3— $\frac{33}{4}$	63	7.0	8.82	1025	3.623	
$\frac{33}{4}$ —12	454	21.0	190.68	1030	31.326	
	1307		511.01 = 1.865 gr. HCl.		84.630	

T A B E L XIII.

Datum.	Hoev. p. 24 uur.	Aciditeit p. 24 uur. in HCl.	Aciditeit p. 100 cc. ur.	Fixa. p. 24 uur.	Fixa. p. 100 cc. ur.	Aanmerkingen.
Nov. 7	1565 cc.	1.691 gr.	0.108 gr.	84.053 gr.	5.362 gr.	
8	1308	2.032	0.155	82.000	6.269	
9	1280	1.820	0.142	84.950	6.636	
10	1248	1.864	0.149	83.431	6.685	
11	1290	1.943	0.150	86.234	6.684	
12	1284	2.010	0.156	82.725	6.443	
13	1573	2.055	0.131	86.341	5.489	3.024 gr. ac. salic.
14	2031	2.170	0.107	91.525	4.506	3.365 " " "
15	1926	2.637	0.137	102.805	5.338	5.042 " " "
16	1354	2.699	0.199	91.605	6.765	5.042 " " "
17	1592	2.610	0.163	98.048	6.158	
18	1425	2.498	0.175	94.960	6.664	
19	1304	2.138	0.164	88.697	6.802	geen salicylreactie.
20	1431	2.034	0.142	98.275	6.867	4.122 gr. sal. natr.
21	1174	1.859	0.158	85.208	7.258	4.122 " " "
22	1520	2.018	0.133	100.067	6.583	6.18 " " "
23	1422	2.132	0.155	92.182	6.482	6.18 " " "
24	1547	2.212	0.143	103.012	6.659	
25	1473	2.411	0.164	92.700	6.293	
26	1458	1.910	0.131	96.283	6.603	geen salicylreactie.
27	1159	1.863	0.161	63.997	5.522	
28	1411	1.918	0.136	80.467	5.703	
29	1370	1.939	0.142	86.241	6.294	4 gr. sal. amm.
30	1728	2.179	0.126	107.016	6.193	4 " " "
Dec. 1	1473	2.756	0.187	94.312	6.403	6 " " "
2	1494	2.684	0.182	97.530	6.528	6 " " "
3	1450	2.696	0.186	99.101	6.834	
4	1359	2.252	0.165	87.549	6.442	
5	—	—	—	—	—	
6	1307	1.865	0.143	84.630	6.475	

uren verzamelde hoeveelheid urine staat opgeteekend, blijkt dat gedurende den nacht de afscheiding het geringst is; dat tusschen 8 en 9 uur „Quincke's morgendliche Harnfluth" niet meer van eenige waarde is, want steeds vindt men van 8 tot 10 uren de laagste cijfers; dat na het middageten eene belangrijke vermeerdering steeds aanwezig is en dat des avonds een gemiddeld wordt aangetroffen, hetgeen overeenkomt met het tusschen 9 en 12 uur 's morgens verkregene.

Salicylverbindingen brengen in deze verhoudingen geene constante veranderingen. Met den invloed op de totale hoeveelheid is het anders gesteld. Tabel XIII wijst op eene vrij geregelde vermeerdering na salicylgebruik. De hoogste cijfers worden bereikt in de eerste dagen na het toedienen van salicylzuur; salicylzuur natricum toont weinig invloed op de secretie (zie 20 en 21 November, Tabel XIII.): salicylzuur ammonium doet de dagelijksche hoeveelheid weer klimmen tot 1728 cc. Bevestigd wordt dus door deze waarnemingen, dat salicylzuur als diureticum groote waarde heeft, maar dat de diuretische werking, ten minste onder physiologische omstandigheden slechts een paar dagen blijft bestaan, en dat hiervoor geene groote doses noodzakelijk zijn.

4^o. De lijst der soort. gewichten wijst op den invloed van salicylverbindingen op de stofwisseling. Zoo de periode der vermeerderde urinesecretie voorbij is, wordt vrij geregeld eene vermeerdering waargenomen. Zie Tabel VII 16 November; Tabel VIII

20 en 21 November. Tabel XI. 1 en 2 December (hoewel hier minder duidelijk).

De rij der geheele hoeveelheden vaste stoffen (zie: Tabel XII) vertoont op de dagen, waarop salicyl wordt toegediend, eene vermeerdering; een verschijnsel zoo constant met het geven van salicyl saamvallend, dat het eene nauwkeurige beschouwing meer dan waard scheen en daarom het uitgangspunt vormde voor eene derde reeks van waarnemingen.

5°. Ten einde beter den invloed van salicylpreparaten op de aciditeit met door anderen verrichtte bepalingen te kunnen vergelijken, werd de totale hoeveelheid $\frac{1}{10}$ Normaal Alkali uitgerekend, die voor volkomene neutralisatie der in 24 uur afgescheiden urine noodig zou zijn en, wetende dat 10 cc. $\frac{1}{10}$ N. Kaliloog 10 cc. $\frac{1}{10}$ N. Zoutzuur (= 0.0365 gr.) volkomen neutraliseeren, de aciditeit der urine in zoutzuur uitgedrukt. Zie Tabel XIII met de daarbij behorende curve.

Hieruit is af te leiden dat na het toedienen van salicylzuur en salicylzuur ammonium de totale aciditeit snel toeneemt, om, zoodra de toediening gestaakt wordt, tot het normale te dalen.

Tusschen de hoeveelheid HCl., die aan de aciditeit in genoemde gevallen beantwoordt, en die, welke door salicylas natricus verkregen wordt, is het verschil zeer in het oog springend. Klimt na toediening van salicylzuur en salicylzure ammoniak de curve zeer snel, na salicylzuur natrium is dit veel minder het geval. Hierbij stijgt de curve zeer langzaam. Het

toppunt wordt bereikt, wanneer reeds met het toedienen van dit zout is opgehouden. Met het verdwijnen van de salicylzuurreactie wordt de aciditeit weer ongeveer normaal om gedurende vier dagen op ééne hoogte te blijven, totdat den 29^{en} December aan salicylas ammoniae de beurt komt.

Uit de cijfers, die aangeven hoeveel zoutzuur per 100 cc. urine als maat voor de aciditeit mag worden aangenomen en die voor de praktijk derhalve de meeste waarde hebben, zoo verhooging van het zuurgehalte het doel van ons ingrijpen is, blijkt dat salicylzuur en salicylzuurammonium een hooger percentage geven dan salicylzuur natrium, hetgeen wel de urine iets zuurder maakt, wat reeds door Fleischer ¹⁾ gevonden is, maar toch te weinig (zoo men ten minste geen grootere doses geeft dan door ons gebruikt zijn) om in dit opzicht groote therapeutische waarde te vertegenwoordigen.

Aan den invloed van salicylverbindingen op de aciditeit kan na het vinden dezer feiten niet meer getwijfeld worden. Waardoor dit echter het geval is, is niet zoo gemakkelijk aan te toonen als het feit zelf. Moet men denken aan zure salicylverbindingen of derivaten hiervan, aan vrij salicylzuur of aan den invloed van salicylzuur op de digestie of op de stofwisseling en tengevolge daarvan vermeerderde afscheiding van zure zouten?

Dit zijn eenige vragen, waarop door mij geen volledig antwoord gegeven kan worden, maar toch

1) Fleischer, Berl. Klin. Woch. 39—40, pag. 529—547.

is het misschien mogelijk, aan de hand der literatuur en van eigene ervaring, enkele gegevens te vinden, die tot nauwkeuriger stellen der vragen, misschien tot een antwoord kunnen meewerken.

Welke zijn de lotgevallen van salicylzuur in het organisme?

Baumann ¹⁾ bewees in 1876 voor het eerst, dat vele aromatische stoffen gebonden aan zwavelzuur in de urine voorkomen. Zoo vond hij behalve phenylzwavelzuur: $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{Ka} \end{matrix} \} \text{SO}_4$, ook kressylzwavelzuur $\begin{matrix} \text{C}_7\text{H}_5 \\ \text{Ka} \end{matrix} \} \text{SO}_4$ in paardenurine. Brieger ²⁾ bracht dit onderzoek op den mensch over en vond bovenal kressylverbindingen. Andere onderzoekers plozen hetzelfde nauwkeurig na en het duurde niet lang of vijf zwavelzure aethers konden in menschenurine worden waargenomen en wel:

Skatoxylzwavelzuur — Brieger.

brandig catechuzwavelzuur — Baumann.

indoxylzwavelzuur — Baumann.

behalve de reeds genoemde.

Dautzenberg ³⁾, die zich in zijn proefschrift ten doel stelt na te gaan, of de vorming van zwavelzure aethers aan bepaalde organen verbonden is en die

1) Baumann, Ztschr. für physiologische Chemie. Bd. II. p. 340.

2) Brieger, Ztschr. f. phys. Chemie. Bd. IV. p. 205.

3) Dautzenberg, Onderzoekingen over de uitscheiding van aetherzwavelzuren na het gebruik van metoxybenzoëzuur.

hiervoor in de eerste plaats den invloed van metoxybenzoëzuur (een isomeer van salicylzuur) op zich zelven bestudeert, komt tot de volgende resultaten:

„a. Het vrije zwavelzuur der urine vertoont „slechts zeer onbelangrijke schommelingen bij het „gebruik van 5 gram metoxybenzoëzuur; bij gebruik van 8 gr. eene niet geringe vermindering.

„b. Onder het gebruik van 5 gr. ondergaat de „geheele hoeveelheid H_2SO_4 in 24 uren nagenoeg „geene verandering; bij gebruik van 8 gr. wordt „eene niet te miskennen vermindering der geheele „hoeveelheid waargenomen ¹⁾).

Zoo men dus het ortho- met het metoxybenzoëzuur op eene lijn mag stellen, dan zal van de door ons genomen hoeveelheden salicylzuur zeer weinig in aetherzwavelzuren omgezet zijn.

Dat van het overige salicylzuur het grootste deel als zoodanig of als zout wordt uitgescheiden, terwijl hiernaast nog eene aan amidoazijnzuur gebonden verbinding in de urine optreedt, bewees Bertagnini ²⁾. Dit zuur salicylzuur genoemd, komt in de meeste chemische eigenschappen met salicylzuur overeen. Te scheiden zijn deze zuren door de urine met aether te behandelen, en uit den aether

1) Na het gebruik van 8 gr. metoxybenzoëzuur werd 0.544 gr. gepaard H_2SO_4 gevonden.

2) Bertagnini, Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. XCVII p. 248.

het in grootere hoeveelheid aanwezige salicylzuur het eerst te laten uitkristalliseeren.

Vrij zeker moet inwendig genomen salicylzuur met de urine het lichaam verlaten. In de faeces, zelfs in het laatste deel van het jejunum kon door Fürbringer geen salicylzuur aangetoond worden, hetgeen voldoende bewijst, lettende op de bestendigheid der benzolkern, dat bijna alles als aromatische verbindingen per vias urinales wordt geseerneerd.

Dat salicylzuur echter onveranderd in de urine in groote hoeveelheid zou worden aangetroffen, wordt door Fleischer ¹⁾ op de volgende gronden tegen gesproken :

„Aus der Beobachtung, dass man aus dem betreffenden Harne mit Aether Salicylsäure ausschütteln kann, hat man vielfach auf das Vorhandensein freier Säure geschlossen.

„Bei der Destillation des Harns von Hunden, welche grosse Gaben Salicylsäure innerlich erhalten hatten und des Harns von Kranken, welche, an acutem Gelenkrheumatismus leidend, mit grossen Gaben Salicylsäure behandelt worden waren, habe ich erst nach dem Zusatz von Säuren zum Harn im Destillat Salicylsäure nachweisen können. Dagegen gelang es mir stets aus dem sauren Harne beim Schütteln mit Aether reichliche Mengen von Salicylsäure zu extrahiren.”

Dat laatste is, volgens hem, echter geen afdoend

1) Fleischer, Deutsches Archiv f. Klin. Medizin. Bd. 49. p. 877.

bewijs voor de tegenwoordigheid van vrij salicylzuur, want, zoo men zuur phosphorzuur natrium in oplossing schudt met salicylas natricus onder toevoeging van aether, wordt steeds door den aether salicylzuur opgenomen. Het niet overdestilleeren van salicylzuur weegt bij Fleischer veel zwaarder.

Wat ik zelf gezien heb is het volgende:

Welke salicylverbinding men ook geeft, steeds is de reactie na het uitschudden met aether (de buitengewone gevoeligheid en de intensiteit der verkleuring in aanmerking genomen) naast die, verkregen, na toevoeging van eenige druppels sterk zoutzuur van weinig waarde. Eenig vrij salicylzuur schijnt dus voor te komen, of men moet met Fleischer aannemen dat dit in versche urine niet het geval is dan door eene geheimzinnige werking van den aether, dus niet dan te gelijk met het schudden ontstaande.

Ik durf hierin niet beslissen, maar mijns inziens is, mocht ook eene kleine hoeveelheid vrij zuur aanwezig zijn, deze te gering om op den loop der aciditeit van invloed te kunnen zijn.

Verder in aanmerking nemende dat, ondanks het geven van verschillende salicylverbindingen de reactie na uitschudden met aether steeds ongeveer dezelfde was ¹⁾, dat salicylzuur naast neutrale phosphaten

1) Zeer nauwkeurige bepalingen zijn niet verricht. Wij bepaalden ons tot het gebruiken van eene vaste hoeveelheid urine, met steeds hetzelfde aantal cc. aether. Ongeveer 5 minuten werd geschud, dit nog eens herhaald zoo de aether zich niet zuiver afscheidde, ten

niet blijft bestaan en dat salicylzuur in het bloed aan alcaliën en niet aan eiwit¹⁾ is gebonden (Fleischer), schijnt de conclusie gewettigd, dat wij salicylzuur (voor salicylzuurzuur geldt hetzelfde) voor het grootste deel niet vrij in de urine aantreffen, maar als zout en wel als een neutraal zout²⁾,

Dat vrij salicylzuur na het geven van de zouten niet in groote hoeveelheid in de urine aanwezig kan zijn, is ook duidelijk, zoo men op Tabel XIV de cijfers nagaat, die daar de totale aciditeit weergeven. Van 6 gram salicylas natricus, twee dagen aaneen gegeven, is op de totale aciditeit geen invloed waar te nemen, hetgeen, hoewel minder dan in de twee eerste reeksen (een feit, waarop later gewezen zal worden) voor salicylzuur en salicylzuur ammonium niet het geval is. Toch leverde het uitschudden met aether vrij wel hetzelfde resultaat. In die drie gevallen mag om deze reden eene zelfde kleine hoeveelheid vrij salicylzuur aangenomen worden.

Hetgeen ook sterk hiervoor pleit is, dat de urine van patienten die salicylzuur, het natrium- of ammoniumzout, gebruikten, langer dan normale urine van rotting vrij blijft, terwijl toch salicylzuurnatrium

slotte de aether zooveel mogelijk afgeschonken, verdampt en het residu op salicyl onderzocht.

1) Friedberger, Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde, 1875. N° 6.

2) Binz beschrijft salicylzuur natrium als „wasserfreie (?) Schüppchen“, waarvan de geconcentreerde waterige oplossing zuur reageert.

Hagen (l.c) daarentegen neemt kristalwater aan en noemt het zout neutraal. Aan den laatsten schrijver hebben wij ons gehouden.

(de vorm, waaronder salicylzuur vrij zeker gesecerneerd wordt) geene antiseptische eigenschappen bezit. Zeker is hierop de vermeerderde aciditeit van invloed, ten minste zoo het zuur of het ammoniumzout gegeven wordt, maar aan het rottingwerende salicylzuur moet hierbij ook worden gedacht.

Fleischer n.l. heeft aangetoond, dat zoo urine geconcentreerder wordt, ten gevolge van het wankelbaar evenwicht tusschen phosphaten en salicylaten, salicylzuur vrij wordt. Hoe zuurder de urine, hoe meer salicylzuur uit aanwezig salicylzuurnatrium zal worden vrij gemaakt, hoe langer de rotting kan worden tegengegaan; hoe sterker alcalisch, al is ook zeer veel salicylas natricus gebruikt, hoe minder vrij wordt van salicylzuur en hoe eerder rotting optreedt. Deze gevolgtrekkingen, waarvan ik het hypothetische niet kan ontkennen, krijgen steun door enkele proeven, ingesteld om den invloed van salicylzuur op de rotting na te gaan. Steeds werd gevonden, dat groote aciditeit eene eerste vereischte was om urine vrij van bacteriën te houden, en dat, zoo deze gering was, al was het salicylgehalte zoo groot, als in die proevenreeks mogelijk was, de rotting veel eerder intrad, dan in andere gevallen gevonden werd. Zoodra salicylzuur als inwendig antisepticum ter sprake komt komen wij hierop terug.

Maar hoe is dan de merkbare invloed van salicylzuur natrium op het zuurgehalte der urine te verklaren, zoo aan vrij salicylzuur eenige invloed van beteeckenis moet worden ontzegd? Waarin schuilt

dan toch de mystische invloed van salicylpraeparaten?

De digestie bleef steeds ongestoord; hier kan de oorzaak dus niet schuilen en derivaten, rechtstreeks uit de gegeven medicamenten af te leiden, hebben geen van allen eenigen invloed op de aciditeit (de aetherzwavelzuren komen gebonden aan alcaliën voor).

Voor salicylzuur en salicylzure ammoniak waren de zure zouten als hoofdbron aan te nemen, maar hoe de toename der aciditeit na het gebruik van salicylas natricus te verklaren? Al zou vrij veel salicylzuur na het toedienen van het natriumzout in de urine worden aangetroffen, van beteekenis voor de totale aciditeit zou dit niet kunnen zijn, omdat, met het ontstaan van het vrije zuur, het afnemen van de zure phosphaten gelijken tred houdt, en de veranderingen in het zuurgehalte hierdoor niet noemenswaard worden.

Verder wil ik nog even wijzen op hetgeen curve XII ons leert. Wanneer de grootste hoeveelheid salicyl in de urine aanwezig is, zien wij het maximum der aciditeit nog niet bereikt. Dit treedt eerst op, wanneer het innemen van salicylas natricus is gestaakt; een feit, alleen dan te verklaren, zoo deze verandering niet van vrij salicylzuur, maar van veranderingen in de stofwisseling afhankelijk is.

Voor de oplossing van deze vraag meenden wij in de verandering van het soortelijk gewicht eene aanduiding te mogen aannemen. Een nieuw onder-

zoek was daarvoor noodzakelijk, van grooteren omvang dan tot nu toe was verricht. Het volgen van den invloed van salicylverbindingen op de stikstofuitscheiding, als maat voor de stofwisseling, (hetgeen reeds vroeger door eenige onderzoekers ondernomen werd) was ons doel en, daar de gevolgtrekkingen uit overeenkomstige proeven, vroeger verkregen, zeer uiteen loopen en de gebruikte proefobjecten zoo geheel verschillend waren, scheen het niet overbodig systematisch op nieuw eene reeks bepalingen te verrichten.

Zoo inderdaad aangetoond kon worden, dat het eiwitverval door salicylzuur toeneemt, zou alles verklaard zijn. Evenals bij een konijn door hongeren de urine zuur wordt, zou onder invloed van salicylzure verbindingen bij gelijk dieet de omzetting van eiwit kunnen toenemen en dan zou het raadsel, waarom door *salicylas natricus* de urine iets zuurder wordt, zijn opgelost. Bij salicylzuur en *salicylas ammoniae* zou een deel der toename ook hieraan toegeschreven moeten worden (het overige natuurlijk aan het binden van alcaliën) terwijl voor *salicylas ammoniae* a priori het besluit gewettigd schijnt, dat ammoniak niet als zoodanig wordt afgescheiden, maar in meer saamgestelde verbindingen wordt omgezet, waardoor het ammoniumzout in werking aan het vrije zuur gelijk zou moeten worden. Door eigen proeven dit te bevestigen hebben wij niet getracht, wegens de daaraan verbondene, bijna onoverkomelijke bezwaren en aan het bovenstaande is dan ook slechts de waarde te hechten eener

hypothese, gesteund door mededeelingen van Salkouski¹⁾ en verzonnen om het door ons waargenomene te verklaren.

Het doel der derde reeks onderzoeken, waarvoor verhuizen naar het Physiologisch Laboratorium noodzakelijk was, daar in het Ziekenhuis mij niet die hulpmiddelen ten dienste stonden, die voor het volvoeren van ons plan niet gemist konden worden, en die mij daar door de welwillendheid van Prof. Donders en onder de leiding van Dr. Hamburger zoo ruim mogelijk werden verstrekt, (waarvoor ik Z.H.G. en zijnen adsistent bij dezen mijnen welgemeenden dank betuig) — dat doel laat zich in korte trekken aldus omschrijven en motiveeren:

1°. Wij wenschten na te gaan in hoever salicylverbindingen de stofwisseling wijzigen. Dat hiervoor gecombineerde stikstof- en zwavelbepalingen hoogst wenschelijk waren ligt voor de hand. Maar de resultaten van Dautzenberg²⁾ indachtig, die na het gebruik van 8 gram metoxybenzoëzuur de totale hoeveelheid SO_3 iets verminderd vond en die

1) Salkouski. Ztschr. für physiol. Chemie I. pag. 1.

Hij nam proeven op konijnen met chloorammonium en vond:

a. Ammoniakzouten door het gebruiken van H_4NCl niet van betekenis toegenomen.

b. Ureumafscheiding, grooter op de salmiakdagen;

1. Voor zoover overeenkomt met de opgenomen stikstof.

2. Omdat de eiwitomzetting iets is toegenomen.

2) Dautzenberg, l. c. pag. 26.

hiervoor als verklaring aanneemt, dat „deze vermindering wijst op het ontstaan eener grootere of kleinere hoeveelheid onoplosbare gepaarde zwavelzuurverbindingen (b. v. kalkzouten), die met de faeces worden verwijderd,” hoewel deze hypothese niet aan het experiment wordt getoetst, tevens lettend op de door hem voor ureum gevonden toename na het gebruik van 5 gram metoxybenzoëzuur (eene hoeveelheid, die met het door ons steeds gebruikte salicylzuur vrij wel overeenkomt) en niet blind voor de bezwaren, die aan eene nauwkeurige controle der S. afscheiding verbonden zijn, omdat een onderzoek der faeces en van het genomen voedsel op SO_3 hiervoor onvermijdelijk zou zijn, meenden wij met stikstofbepalingen te kunnen ontstaan.

Ook zij, die zich vroeger met het bestudeeren van den invloed van salicylzuur op de stofwisseling hebben bezig gehouden, hebben zich, ten minste voor zoover mij bekend is, steeds met stikstofbepalingen tevreden gesteld. Maar wat zij niet deden was het verwaarloozen van het N. gehalte der faeces.

Waarom werd dit bij dit onderzoek wel gedaan, en tevens het stikstofcijfer van het dagelijksch voedsel niet bepaald, hoor ik vragen?

Hiervoor wil ik het volgende aanvoeren:

a. Iederen dag was het diëet gelijk, voor zoover dit in mijne macht stond. Wanneer deze serie aanspraak maakte op overgroote nauwkeurigheid, dan had ik, hierop niet vertrouwende, elken dag van brood, vleesch, aardappelen, groenten enz.,

het stikstofgehalte moeten bepalen. — Maar mij was het voldoende, van een vast dieet uitgaande, na te gaan, welke veranderingen door salicylverbindingen in het N. gehalte der urine ontstonden. Waren deze zoo gering, dat bij eene geregelde leefwijze geene vaste wijzigingen optraden, dan had dit resultaat voor mij slechts negatieve waarde.

b. Bij het naslaan der literatuur bleek voortdurend duidelijk, dat het N. gehalte der faeces tegenover dat der urine slechts eene fractie is, en het scheen mij daarom niet te gewaagd te besluiten, dat zoo salicylzuur de stofwisseling wijzigde, dit bovenal uit de voor urine gevonden cijfers zou blijken.

Op den naam van stofwisselingsproeven maakt dit onderzoek dus geen aanspraak. Het stikstofgehalte der urine te bepalen, was slechts het streven.

Over den invloed van salicylzuur op de stofwisseling zijn mij maar enkele onderzoekingen bekend, en deze bieden zulke verschillen aan en de proefobjecten loopen zoo uiteen, dat men hieruit niet vóór of tegen het uiteenvallen van eiwit na het gebruiken van salicylverbindingen zich verklaren kan.

In de „Jahresb. der Ges. Med.” 1876, staat eene dissertatie van Wolfsohn¹⁾ gerefereerd, die bij honden (in vier van de zes gevallen), na toedienen van salicylzuur heeft gevonden vermeerdering van N. in de

1) Wolfsohn, Ueber die Wirkung der Salicylsäure und des salicylsauren Natrons auf den Stoffwechsel. Inaugur. Diss. Königsbergen.

urine, die eenige dagen aanhield en van temperatuurverhooging vergezeld ging.

Ongelukkig echter zijn honden voor salicylverbindingen bijzonder gevoelig. Zoo deelt Germain Sée ¹⁾, de apostel der salicylverbindingen in Frankrijk in eene reeks verhandelingen, mede, dat konijnen en honden na het gebruik van 1 tot 2 gr. onder dyspnoe en algemeene krampen stierven en daarom proeven op deze dieren van weinig waarde zijn.

Ook Virchow (Carl) ²⁾ maakte met deze voor honden zeer vergiftige eigenschappen van salicyl kennis. De proeven van Wolfsohn en Salkowski (deze had voor benzoëzuur bestudeerd, hetgeen gene voor salicylzuur had ondernomen), werden door hem herhaald, en al komt hij tot het resultaat: „der Genuss von salicylsaurem Natron bewirkt beim Hunde im normalen Ernährungszustande keine Verminderung der Eiweisszersetzung, sondern ebenfalls eine starke sofort eintretende und sehr reichhaltige Vermehrung des Eiweisszerfalles,” zijn hond was na het gebruiken van 5 gr. salicylas natricus zoo ziek, dat verder experimenteeren niet meer mogelijk was.

Uit deze proeven te besluiten tot eene vermeerdering van N. afscheiding onder den invloed van salicylzuur bij een gezond individu schijnt mij te gewaagd.

1) Germain Sée. Etudes sur l'acide salicylique et les salicylas etc. Bulletin de l'Académie de Méd. 26 en 27. pag. 689.

2) C. Virchow, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. VI. pag. 78.

Bauer en Künstle ¹⁾ hebben de werking van salicylzuur in antipyretische doses op de omzetting van eiwit nagegaan. Stikstofbepalingen van faeces en urine geven hiervoor de maat, en het resultaat, waartoe zij komen ²⁾, is, dat, terwijl de temperatuur afneemt, steeds eene geringe vermeerdering van het stikstofgehalte der urine en van het totale N. cijfer wordt waargenomen.

Hier is echter niet van den invloed van salicyl bij normale stofwisseling sprake. Ook wijst de door B. en K. gegevene verklaring niet op eene directe werking van het natriumzout op de stofwisseling. Doordat de koorts afneemt zouden de nierepithelia weer normaal kunnen gaan functioneeren en het door de hooge temperatuur in groote hoeveelheid in het bloed aanwezige circulatie-eiwit, zou, evenals het hooge ureumgehalte, de grootere secretie hiervan na het gebruik van antipyretica verklaren.

Wat mij bij het nazien der tabellen in deze „Arbeit” het meest trof, was het afnemen van de hoeveelheid chloor kort na het toedienen van salicylzure natron. Bij het bespreken van mijne cijfers kom ik hierop terug.

Verder zegt Binz ³⁾ van een onderzoek van Baumann en Herter, dat ook hier met te groote,

1) Bauer en Künstle, Deutsches Archiv. f. Klin. Med. Bd. XXIV. pag. 53.

2) B. & K. l. c. Curve III. pag. 62.

3) Binz, l. c. pag. 735.

ziek makende doses gewerkt werd. Om conclusiën te mogen trekken, die binnen het gebied der Physiologie moeten vallen, was dit onderzoek dus ook niet geschikt en het naslaan der literatuur leerde mij derhalve, dat de invloed van salicylzuur en van zijne zouten op de normale stofwisseling (wat voor mij alleen waarde had) nog steeds „eine offene Frage” was.

Eigen onderzoek was derhalve noodzakelijk.

De methode, die hiervoor gevolgd werd en bij wier uitvoering mijn vriend Schuurmans Stekhoven zoo goed was mij te helpen, was die van Kjeldahl ¹⁾; gekozen, omdat zij van de ons bekende stikstofbepalingen de eenvoudigste is, omdat zij viel binnen het gebied der hulpmiddelen, waarover wij konden beschikken en ten slotte, omdat hare veelvuldige toepassing in de onderzoekingen der laatste jaren voldoende aantoonde, dat hare resultaten te vertrouwen zijn en hare uitvoering niet aan te groote bezwaren onderhevig is.

Als volgt werd gehandeld.

Urine (2.5 tot 3.5 cc.) werd met 30 cc. rookend H_2SO_4 een uur lang in een kolfje gekookt, met toevoeging van platinadraad om het stooten te vermijden, tengevolge waarvan eenige voorloopige proeven waren mislukt. Na bekoeling werd de vloeistof met 200 cc. water verdund, een paar kleine stukjes zink toegevoegd en hierbij gegoten 150 cc. $30^\circ/\text{c}$. Natronloog

1) Ztschr. f. anal. Chemie, 1853. pag. 366—382.

C. Arnold, Archiv der Pharmacie. Bd. XXXIII. pag. 177.

(400 gr. per liter). Het destilleeren, wat nu volgde, werd voortgezet tot het destillaat neutraal reageerde en de vrijwordende ammoniak werd in zwavelzuur van bepaalde sterkte opgevangen. Na afloop van de destillatie werd het overtallige zwavelzuur bepaald met $\frac{1}{10}$ Normaal Natronloog, terwijl methylorange als indicator werd gebruikt.

2°. Naast deze stikstofbepalingen werden ter controle de in de urine aanwezige stikstofhoudende verbindingen met salpeterzuur kwikoxyde getitreerd en, zooals gebruikelijk is, op ureum berekend.

Daar de hiervoor door ons gevolgde wijze van handelen iets afwijkt van de, door Pflüger zelf gewijzigde, Pflüger-Liebig'sche methode ¹⁾, waarvan de resultaten zoo weinig van de stikstofbepalingen volgens Kjeldahl afwijken (+ 0,2%), dat Pflüger haar geen ureum-, maar stikstofbepaling noemt, moet ik deze met een paar woorden beschrijven.

Van 40cc. urine werd uitgegaan. Hieraan werden 20 à 30cc. der bekende basische barytnitraat-oplossing toegevoegd. Koolzuur werd doorgevoerd, om het overtollige Ba neer te slaan en hierna gefiltreerd. De helft der geheele hoeveelheid werd nu vermengd met zoveel van eene Nitras argenti-oplossing van bepaalde sterkte, dat al het Cl. aan Ag. gebonden werd, hetgeen van te voren door eene Cl-bepaling was gevonden. Deze massa werd

1) Pflüger's. Archiv. Bd. XXXVI pag. 402.

op nieuw gefiltreerd en de helft hiervan (= 10cc. urine) met salpeterzuur kwikoxyde van een bekend titer getitreerd, met bicarbonas natricus als indicator en eene normale oplossing van natriumcarbonaat voor neutralisatie.

Dat deze bepalingen niet vergeleken kunnen worden met de nauwkeurige van Pflüger en diens leerlingen ontveins ik mij niet, maar de resultaten bewezen mij toch, dat tusschen de stikstof- en ureumbepalingen vrij wel dezelfde verhouding bestond en dat de hoeveelheid N., uit het gevonden ureum berekend, steeds het stikstofcijfer, volgens Kjeldahl gevonden, nabij kwam.

Contrôleproeven met ureum-oplossingen van bepaalde sterkte gaven een paar percenten N. meer, zoo deze als ureum werd bepaald, dan bij de directe N. bepaling werd gevonden. Daar echter voor de beteekenis van salicylverbindingen op de stofwisseling alleen met de laatste rekening werd gehouden, hebben wij bij deze fout ons neergelegd.

3°. De Chloorbepalingen werden volgens Volhard-Falck ¹⁾ met nitras argenti, rhodaankalium en ijzernitrat (het oxyde-zout) als indicator verricht. Het was juist naar aanleiding van de tabel in het reeds vermelde onderzoek van Bauer en Künstle, die behalve het stikstofgehalte na het toedienen van salicylas natricus ook een overzicht der chloriden

1) Neubauer en Vogel. l. c. pag. 321.

geven, dat mij het nagaan van het chloor na het geven van vrij groote doses salicylpraeparaten zeer wenschelijk scheen. Daar deze chloorbepalingen, zoo ureum met salpeterzuur kwikoxyde werd bepaald, toch moesten plaats hebben, werden zij, als onderdeel van hetgeen wij ons voorstelden te onderzoeken, opgenomen, hoewel zij schijnbaar met het door ons behandelde onderwerp niet in verband staan.

4°. Het phosphorgehalte trok onze aandacht, omdat zure phosphaten voor het grootste deel de aciditeit bepalen. Deze bepalingen geschieden met eene oplossing van uraanacetaat van bepaalde sterkte, met geel bloedloogzout als indicator.

5°. Evenals in de twee eerste serieën werd de aciditeit tegenover lakmoespapier op de bekende manier nagegaan en hieruit de totale aciditeit per 24 uur berekend. Ook werd gelet op de hoeveelheid der in 24 uur gesecerneerde urine.

6°. De soortelijke gewichten werden steeds opgeteekend, maar, daar door het groote verschil in temperatuur de invloed hiervan niet meer verwaarloosd mocht worden, sedert 26 December reductie op 15° C. ingevoerd.

Uit de gevonden soort. gew. werd het vermoedelijk gewicht aan vaste stoffen door vermenigvuldiging met den Haeser'schen coëfficiënt gevonden.

De in 24 uur afgescheiden urine werd in vier porties, van 12—8 uur (nachturine), 8—12 uur (voormiddagurine), 12—6 uur (namiddagurine) en

6—12 uur (avondurine) verzameld, en daar het korte daglicht het onderzoek der urine op hare aciditeit des middags om 6 uur onmogelijk maakte, werd deze, evenals die van 's avonds bewaard, om den volgenden morgen te worden onderzocht. Dat hierdoor wellicht de gevondene cijfers te laag zijn, is duidelijk, maar daar ditzelfde het geval was gedurende de dagen waarop niet en waarop wel salicyl werd genomen, en het winterweer voor spoedig intredende veranderingen hoogst ongunstig was, kan aan de opgeteekende cijfers geen waarde worden ontzegd.

Het dieet, dat van 22 December tot 7 Januari gevolgd werd, was hetzelfde als in November, behoudens kleine wijzigingen, die op de tabellen vermeld staan. Het lich. gewicht, den 16^{en} December 90 K.G., was den 26^{en} 89.4 K.G. en den 8^{en} Januari 89.17 K.G.

Beter dan bij de vorige experimenten werden de salicylpraeparaten verdragen. Verschijnselen van nadeeligen invloed op maag en darmen werden nooit waargenomen. De lichte pyrosis, die vroeger bij het gebruiken van acidum salicylicum soms optrad, werd nu, daar steeds de salicylzuur bevattende ouwel met melk werd ingenomen, geheel gemist. De defaecatie bleef normaal. De aantekeningen hierover geven aan, dat deze slechts 3 keer 2 maal daags plaats had en dat abnormale consistentie steeds afwezig was.

Oorsuizingen waren slechts gering, hartkloppingen, albuminurie (met HNO_3 nagegaan) en dofheid

van geest nooit aanwezig, zoodat uit de subjectieve verschijnselen mag worden afgeleid dat de werking van salicyl aan intensiteit was afgenomen. De medicijnen, behalve de poeders, werden elken dag door mij zelve klaar gemaakt. Salicylas ammoniae (6 gr.) en salicylas natricus (6.18 gr.) werden in eene mixtura van 100 cc., met syr. aurantiorum tot corrigens, in vijf porties van 20 cc. om 10 uur, 11 $\frac{1}{2}$, 1, 3, en 4 $\frac{1}{2}$ uur gebruikt. Salicylzuur (5.049 gr.) werd in 10 porties, om de drie kwartier, te beginnen om 10 uur des morgens, genomen, zoodat om kwartier over vijf ure de laatste poeder was verorberd.

Den 22^a December werd begonnen. Vier dagen werden geofferd om het organisme weer in het ga-reel te brengen en onder normale omstandigheden dat alles te bepalen, wat wij ons hadden voorgesteld. Dubbel noodzakelijk was dit, omdat ik nog de nawerking ondervond van een paar feestdagen, naar aanleiding van het promoveeren van een mijner clubgenooten. Hun invloed is, zooals het beschouwen der cijfers zal leeren, niet zonder betekenis voor ons resultaat; maar, aangenomen, dat wij ons bij het begin der proeven niet in dien toestand van stikstofevenwicht bevonden, die zoo gaarne gewenscht werd, maar waarop wij niet langer konden wachten, omdat ons onderzoek in de Kerstvacantie afgelopen moest zijn, dan nog bieden onze cijfers enkele merkwaardigheden aan, die onze aandacht ten volle waard zijn.

Eene enkele opmerking zij echter geoorloofd.

Daar ik mij nog nooit met experimenten van dezen aard had bezig gehouden, durf ik niet beslissen in hoever voor de huishouding van ons organisme een zuiver stikstofevenwicht in 24 uur denkbaar is. Bekend is toch, dat bij eene normale stofwisseling eene zekere periodiciteit van tal van verschijnselen bij sommige dieren is waargenomen. Zulk eene schommeling is ook gevonden voor de ureumsecretie bij den mensch. Genth ¹⁾ heeft namelijk aangetoond, dat ook bij hetzelfde dieet de ureumuitscheiding in meer of minder regelmatige perioden kan verlopen. Is steeds voldoende water gedronken, dan zijn die perioden bij zijn onderzoek schommelingen van 40 tot 29.9 gram ureum.

Voor de overige stoffen, die per vias urinales het lichaam verlaten, o. a. chloriden en acidum uricum werd deze periodiciteit niet gevonden.

Zou dit misschien bij mij ook het geval geweest zijn? Het is bijna niet aan te nemen, dat een ongeregeld leven, gedurende een paar dagen, tot zulke enorme stikstofcijfers zou voeren als bij mij in de eerste dagen van mijn onderzoek wordt aangetroffen; cijfers, die volkomen vertrouwen verdienen, omdat zij vrij wel met het gevonden ureumgehalte overeenkomen. Mijns inziens is het waarschijnlijk, dat de ureumsecretie bij mij periodiek verloopt en dat ik van den 22^{en} December tot

1) Genth, Ueber den Modus der Harnstoffausscheidung. Pflüger's Archiv. Bd. XXXV. pag. 581.

6 Januari juist in zulk eene periode was. Zoo dit het geval geweest is, was het toeval mij gunstig, want viel het begin van mijn onderzoek met het midden eener schommeling saam, dan zou waarschijnlijk aan salicylverbindingen toegeschreven worden, wat zuiver physiologisch was.

De buitengewone ureumcijfers ¹⁾, die door mij nog nooit waren waargenomen, en die mij in den aanvang, toen de apparaten voor de stikstofbepalingen nog niet in orde waren, aan mijne methode deden twijfelen, vond ik bij waarnemingen van anderen terug. Zoo vindt Koch ²⁾ bij zich zelf in de nachturine eveneens 4% tot 5%, een enkele maal zelfs 5.26%. Ook hierdoor werd ik versterkt in het geloof, dat, hetgeen ik gevonden had, nog lag binnen physiologische grenzen.

Laten deze opmerkingen de inleiding zijn tot het beschouwen van de in Tabel XV tot en met Tabel XVIII opgeteekende cijfers. Tabel XIV geeft een overzicht van de per 24 uur gesecerneerde urine, van de totale hoeveelheid HCl (als maat voor de aciditeit), P₂O₅, NaCl, ureum, stikstof en vaste bestanddeelen, hierin aanwezig, terwijl hiernaast uitgerekend staan de respectieve hoeveelheden per 100 cc.

De dagen, waarop salicylpraeparaten werden gebruikt, zijn 26 en 27 December (sal. amm. 6 gr.),

1) Zie: Tabel XV en XVI.

2) C. F. A. Koch, Ueber die Ausscheidung des Harnstoffs und der anorganischen Salze mit dem Harn unter dem Einfluss künstlich erhöhter Temp. Ztschr. f. Biologie. Deel XIX. N. F. 1 pag. 447.

Datum. Dec.	Hooveel- heden.	Tot. aciditeit in $\frac{1}{10}$ N. HKaO.	Tot. aciditeit in HCl.	Rel. acidit. p. 100cc.	Totaal P ₂ O ₅	Rel. P ₂ O ₅ p. 100cc.
	cc.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
22	1293	699.44	2.431 1)	0.1880	3.445	0.2664
23	1279	633.56	2.202	0.1722	3.074	0.2430
24	1127	473.14	1.645	0.1459	2.400	0.2121
25	1099	532.22	1.850	0.1683	2.558	0.2337
26	1311 2)	546.64	1.947 4)	0.1485	2.378	0.1814
27	1356					
28	1337	620.83	2.2108	0.1653	2.462	0.1841
29	1259	533.82	1.9009	0.1510	2.7007	0.2145
30	3) 1363	473.60	1.6848	0.1237	2.7077	0.1987
31	1139	506.78	1.8046	0.1584	3.023	0.2654
Jan. 1	1208	519.84	1.8511	0.1508	2.889	0.2392
2	1313	473.13	1.6848	0.1283	3.1701	0.2414
3	7) 1632	489.26	1.7422	0.1068	3.0398	0.1863
4	1330	604.40	2.1523	0.1618	3.1933	0.2401
5	1216	609.48	2.1703	0.1785	2.8688	0.2359
6	1284	561.39	1.9991	0.1557	2.9543	0.2301

Aanmerkingen:

- 1) 10.5cc $\frac{1}{10}$ N. HKaO = 10cc $\frac{1}{10}$ N. Oxalzuur.
 2) Sal. amm. 6 gr. de die.
 3) Sal. natr. 6.18 gr. de die.
 4) 10.25cc. $\frac{1}{10}$ N. HKaO = 10cc. $\frac{1}{10}$ N. Oxalzuur

A B E L XIV.

	Totaal NaCl.	Rel. NaCl p. 100cc.	Totaal. Ureum.	Rel. U* p. 100cc.	Tot. N.	Rel. N. p. 100cc	Fixa.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
664	10.155	0.7854	53.207	4.1150	25.34325	1.9600	75.877
430	14.023	1.0964	57.606	4.5040	25.85472	2.0215	87.636
121	11.816	1.0484	54.264	4.8149	24.61219	2.1839	79.237
337	10.634	0.9676	55.690	5.0682	23.4663	2.1352	76.705
814	13.237	1.0097	59.314	4.5243	26.6171	2.0303	98.075 ⁶⁾ Rel. p. 100cc. 7.4809 98.385 R. 7.255
841	15.163	1.1341	53.093	3.9711	21.8233	1.8566	95.243 R. 7.1236
145	14.523	1.1535	geen Na ₂ CO ₃ 49.069 ⁵⁾	3.8974	22.9776	1.8251	84.381 R. 6.7006
987	12.519	0.9185	51.878	3.8062	25.0004	1.8342	96.462 R. 7.0772
654	8.659	0.7602	46.677	4.0981	24.2324	2.1275	85.155 R. 7.4763
392	13.536	1.1205	48.880	4.0464	24.6127	2.0375	90.029 R. 7.4527
414	17.643	1.3437	42.792	3.2591	22.25565	1.6949	91.503 R. 6.9690
863	19.9288	1.2211	47.1162	2.8870	23.77764	1.4569	105.786 R. 6.4820
401	13.7890	1.0368	44.515	3.3470	22.05683	1.6584	94.346 R. 7.0937
359	15.7208	1.2106	47.753	3.9271	22.73121	1.8693	90.592 R. 7.4500
301	19.1833	1.4940	42.692	3.3249	19.7157	1.5355	90.128 R. 7.0193

5) Te weinig, daar 2 van de 4 porties niet met Na₂CO₃ geneutraliseerd zijn.

6) Den ²⁰/₁₂ begonnen met het reduceeren van het S. g. op 150 C.

7) 5.049 gr. Ac. sal. in poeders.

Datum.	Uren.	Hoev.	S. g.	Aciditeit.		P ₂ O ₅		NaCl.	
				p. 50 cc.	Totaal.	p. 40 cc.	Totaal.	p. 10 cc.	Totaal.
Dec.	12—8	cc. 372	1023	cc. 29	cc. 215.76	gr. 0.121	gr. 1.125	gr. 0.028	gr. 1.042
	8—12	202	1023	20	80.80	0.069	0.348	0.078	1.576
	22 12—6	345	1027	25	172.50	0.104	0.897	0.122	4.209
	6—12	374	1028	30.8	230.38	0.115	1.075	0.089	3.328
		1293			699.44		3.445		10.155
23	12—8	300	1029	34	204.0	0.136	1.020	0.043	1.290
	8—12	245	1027	15	73.5	0.046	0.282	0.108	2.646
	12—6	350	1030	18.5	129.5	0.083	0.726	0.139	4.865
	6—12	384	1032	29.5	226.56	0.109	1.046	0.136	5.222
		1279			633.56		3.074		14.023
24	12—8	284	1031	31	176.08	0.124	0.880	0.039	1.107
	8—12	162	1028	17.5	56.70	0.050	0.202	0.108	1.750
	12—6	345	1031	10	69.00	0.070	0.604	0.135	4.658
	6—12	336	1031	25.5	171.36	0.085	0.714	0.128	4.301
		1127			473.14		2.400		11.816

E L XV.

A B

Ureum.	Totaal.	Stikstof.		Fixa.	Aanmerkingen.
p. 10 cc.		p. 10 cc.	Totaal.		
gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	
0.419	15.587	0.21186	7.88119	19.649	Dieet als in November.
0.393	7.939	kolfje geharsten verm.: 0.19871	4.01394	10.686	10.5 cc. $\frac{1}{10}$ N. Kali- loog = 10 cc. $\frac{1}{10}$ N. Oxalz.
0.353	12.178	0.1602	5.52690	21.426	
0.468	17.503	0.21153	7.91122	24.086	
	53.207		25.34325	75.877	699.44cc. $\frac{1}{10}$ N.HK ₂ O = 666.13 cc. $\frac{1}{10}$ N. Oxalz. = 2.431 gr. HCl.
0.502	15.060	0.225208	6.75624	20.010	Dieet als gisteren.
0.404	9.898	0.18666	4.57317	15.214	
0.359	12,565	0.16226	5.67910	24.150	
0.523	20.083	0.23037	8.84621	28.262	
	57.606		25.85472	87.636	633.56cc. $\frac{1}{10}$ N.HK ₂ O = 603.39 cc. $\frac{1}{10}$ N. Oxalz. = 2.302 gr. HCl.
0.524	14.882	0.246796	7.00901	20.249	's avonds gegeten: veel vleesch, 1 ei, 4 wafels.
0.457	7.403	kolfje geharsten verm.: 0.21113	3.42031	10.433	
0.401	13.835	0.172041	5.93541	24.598	
0.540	18.144	0.24546	8.24746	23.957	Dieet: als gisteren.
	54.264		24.61219	79.237	473.14cc. $\frac{1}{10}$ N.HK ₂ O = 450.61 cc. $\frac{1}{10}$ N. Oxalz. = 1.645 gr. HCl.

Datum.	uren.	hoev.	S. g.	Aciditeit.		P ₂ O ₅		NaCl.		p. 10
				p. 50cc.	Totaal.	p. 40cc.	totaal.	p. 10cc.	totaal.	
Dec. 25	12—8	cc. 254	1030	cc. 35	cc. 177.80	gr. 0.129	gr. 0.820	gr. 0.021	gr. 0.533	gr. 0.5
	8—12	165	1028	17.7	58.41	0.054	0.223	0.105	1.733	0.5
	12—6	355	1032	15.6	110.76	0.081	0.719	0.146	5.183	0.4
	6—12	325	1030	28.5	185.25	0.098	0.796	0.098	10.634	0.5
		1099			532.22		2.558		10.634	
26	12—8	300	1039	32	192.00	0.017	0.878	0.042	1.260	0.5
	8—12	160	1030	16.5	52.80	0.044	0.176	0.121	1.936	0.4
	12—6	495	1031	12.	118.80	0.049	0.606	0.123	6.089	0.3
	6—12	416	1031	22.	183.04	0.069	0.718	0.095	3.952	0.4
		1311			546.64		2.378		13.237	
27	12—8	304	1033	30.5	185.44	0.118	0.897	0.055	1.672	0.4
	8—12	164	1032	19.1	62.65	0.057	0.234	0.131	2.148	0.4
	12—6	460	1030							
	6—12	428	1032	20.5	175.48	0.066	0.703	0.116	4.965	
		1356								
28	12—8	260	1035	42.	218.40	0.145	0.943	0.0499	1.297	0.4
	8—12	212	1030	20	84.80	0.053	0.281	0.133	2.819	0.4
	12—6	415	1030	18.1	150.23	0.052	0.540	0.148	6.142	0.3
	6—12	450	1030	18.6	167.40	0.062	0.698	0.109	4.905	0.4
		1337			620.83		2.462		15.163	

ABEL XVI.

	Ureum.		Stikstof.		Fixa.	Aanmerkingen.
	p. 10cc.	totaal.	p. 10cc.	totaal.		
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	
33	0.586	13.919	0.2548	6.4719	17.526	
33	0.548	9.669	0.2156	3.5574	10.626	
83	0.409	14.519	0.1760	6.2480	26.128	
34	0.541	17.583	0.2212	7.1890	22.425	'Savonds: 1 ei, veel vleesch, 3 glas warme wijn.
34		55.690		23.4663	76.705	
60	0.551	16.530	0.25853	7.7559	22.080	Sal. amm. 6 gr.
36	0.468	7.488	0.21616	3.4586	11.040	
89	0.350	17.325	0.14989	7.4196	35.294	
52	0.432	17.971	0.19190	7.9830	29.661	Titer: 10.25cc. $\frac{1}{10}$ kali = 10cc $\frac{1}{10}$ oxalz. 546.64 cc. = 533.31 $\frac{1}{10}$ N. HKaO. $\frac{1}{10}$ cc. Oxalz = 1.947 gr. HCl.
37		59.314		26.6171	98.075	
72	0.480	14.592	0.23753		23 074	Sedert $\frac{17}{12}$ S. g. gere- duceerd op 15° C. Sal. amm. 6 gr. NB. De urine van 12—6 door een ongeluk ver- loren gegaan.
48	0.450	7.380	0.21060		12.070	
					31.740	
65			0.16462		31.501	
					98.385	
297	0.467	12.142	0.2178	5.6628	20.930	Oorsuizingen tot 'savonds.
819	0.418	8.861	0.1937	4.1064	14.628	
142	0.333	13.829	0.15536	6.4474	28.635	Ureum bepaald zonder neutralisatie.
905	0.406	18.270	0.19126	8.6067	31.050	" " HKaO " 620.83 $\frac{1}{10}$ = 2.2108 gr. HCl.
163		53.093(?)		24.8233	95.243	

Datum.	Uren.	Hoev.	S. g. bij 15° C.	Aciditeit.		P ₂ O ₅		NaCl.	
				p. 50cc.	Totaal.	p. 40cc.	Totaal.	p. 10cc.	Totaal.
Dec.	12—8	cc. 344	cc. 1028	29	cc. 199.52	gr. 0.1171	gr. 1.0071	gr. 0.055	gr. 1.892
	8—12	190	1030	19.5	74.10	0.0584	0.2774	0.122	2.318
	29 12—6	395	1029	15	118.50	0.0754	0.7446	0.160	6.320
	6—12	330	1030	24.5	161.70	0.0814	0.6716	0.121	3.993
		1259			553.82		2.7007		14.523
30	12—8	313	1030	32	200.32	0.1262	0.9875	0.064	2.003
	8—12	156	1031	20	62.40	0.0493	0.1923	0.125	1.950
	12—6	408	1031	10	81.60	0.0607	0.6191	0.098	3.998
	6—12	486	1031	13.3	129.28	0.0748	0.9088	0.094	4.568
		1363			473.60		2.7077		12.519
31	12—9	340	1030	29	197.20	0.1328	1.129	0.040	1.360
	9—12	120	1031	20	48.00	0.068	0.204	0.086	1.032
	12—6	335	1032	10.7	71.69	0.094	0.787	0.108	3.618
	6—12	344	1036	27.6	189.89	0.105	0.903	0.077	2.649
		1139			506.78		3.023		8.659
Jan.	12—8½	263	1036	38	199.88	0.182	1.197	0.038	0.999
	8½—12	190	1031	18.2	69.16	0.074	0.352	0.122	2.318
	1 12—6	375	1031	15.2	114.00	0.0676	0.634	0.158	5.925
	6—12	380	1032	18	136.80	0.0743	0.706	0.113	4.294
		1208			519.84		2.889		13.536

Totaal.	Ureum.		Stikstof.		Fixa.	Aanmerkingen.
	p. 10cc.	Totaal.	p. 100cc.	Totaal.		
gr.	gr.	gr.	gr.	gr.		
.892	0.429	14.758	2.0029	6.8900	22.154	Diet: als steeds. ureum bepaald zonder de massa met Na_2CO_3 te neutraliseeren. 's midd. 2 uur: geen sali- cylreactie.
.318	0.390	7.410	1.9407	3.6873	13.110	
.320	0.331	13.074	1.4980	5.9171	26.347	
.993	0.419	13.827	1.9646	6.4832	22.770	
.523		49.069(?)		22.9776	84.381	533.82 cc. $\frac{1}{10}$ H.KaO = 1.9009 gr. HCl.
.003	0.489	15.306	2.2016	6.8910	21.597	Sal. natr. 9.183 gr. (10, 11, 12, 2, 3 en 4 uur.)
.950	0.463	7.223	kolfje gebarsten verm.: ± 2.0849	3.2524	11.123	
.998	0.331	13.505	0.5565	6.3505	28.090	
.568	0.326	15.844	1.7503	8.5065	34.652	
.519		51.878		25.0004	96.462	473.60 cc. $\frac{1}{10}$ N. H. KaO = 1.6848 gr. HCl.
.360	0.413	14.042	2.1887	7.4416	23.460	Sal. natr. 6.183 gr. (10, 11, 12, $2\frac{1}{2}$ en $3\frac{1}{2}$ uur.) chocolade in plaats van thee. 's avonds duizelig en oor- suizen.
.032	0.443	5.316	2.2885	2.7462	8.556	
.618	0.339	11.357	1.6800	5.6280	24.656	
.649	0.464	15.962	2.4467	8.4166	28.483	
.659		46.677		24.2324	85.155	506.78 cc. $\frac{1}{10}$ N. H. KaO = 1.8046 gr. HCl.
.999	0.554	14.570	2.5152	6.6150	21.776	Diet: zonder afwijkingen.
.318	0.384	7.296	1.8985	3.6072	13.547	
.925	0.313	11.738	1.5827	5.9351	26.738	
.294	0.402	15.276	2.2251	8.4554	27.968	
.536		48.880		24.6127	90.029	519.84 cc. $\frac{1}{10}$ N. H. KaO = 1.8511 gr. HCl.

Datum.	uren.	hoev.	S. g.	Aciditeit.		P ₂ O ₅		NaCl.	
				p. 50cc.	totaal.	p. 40cc	totaal.	p. 10cc.	totaal.
Jan.		cc.		cc.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
	12—8	210	1032	33	138.60	0.1775	0.9319	0.052	1.092
	8—12	189	1030	18.5	69.93	0.058	0.2741	0.143	2.703
	12—6	470	1029	11.9	111.86	0.0828	0.9729	0.169	7.943
	2 6—12	444	1031	17.2	152.74	0.0893	0.9912	0.133	5.905
		1313			473.13		3.1701		17.643
3	12—8	296	1028	25.8	152.74	0.1437	1.0584	0.069	2.0424
	8—12	242	1027	13.1	63.40	0.0464	0.2807	0.146	3.5332
	12—6	540	1029	9.9	106.92	0.0593	0.8004	0.155	8.3700
	6—12	554	1028	15	166.20	0.0650	0.9003	0.108	5.9832
		1632			489.26		3.0398		19.9288
4	12—8½	400	1027	26.8	214.40	0.1342	1.3420	0.057	2.2800
	8½—12	150	1030	18.8	56.40	0.0480	0.1800	0.123	1.8450
	12—6	400	1032	17.	136.00	0.0761	0.7640	0.139	5.5600
	6—12	380	1034	26	197.60	0.0955	0.9073	0.108	4.1040
		1330			604.40		3.1233		13.7890
5	12—8	332	1034	34.	225.76	0.1594	1.3230	0.093	3.0876
	8—12	224	1030	15	67.20	0.0428	0.2397	0.153	3.4272
	12—6½	400	1032	22.6	180.80	0.0751	0.7510	0.158	6.3200
	6½—12	260	1033	26.1	135.72	0.0854	0.5551	0.111	2.8860
		1216			609.48		2.8688		15.7208
6	12—8	232	1035	42.	194.88	0.2033	1.1791	0.0771	1.7887
	8—12	198	1030	17.5	69.30	0.0481	0.2381	0.1108	2.1938
	12—6	360	1030	18.5 ¹⁾	133.20	0.0584	0.5256	0.1913	6.8868
	6—12	494	1028	16.6	164.01	0.0819	1.0115	0.1683	3.3140
		1284			561.39		2.9543		19.1833

A B E L XVIII.

Ureum.		Stikstof.		Fixa.	Aanmerkingen.
p. 10cc.	totaal.	p. 10cc.	totaal.		
gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	
0.451	9.471	0.234495	4.92439	15.456	Om 2 uur; geen salicylreactie.
0.351	6.334	0.17718	3.34970	13.041	
0.270	12.690	0.1332	6.26040	31.349	
0.322	14.297	0.1739	7.72116	31.657	
	42.792		22.25565	91.503	473.13cc. $\frac{1}{10}$ H.KaO = 1.6848 gr. HCl.
0.389	11.5144	0.206962	6.12608	19.062	5.049 gr. acid. salicyl. in 10 poeders. Dieet als gisteren. Om 12 uur in de urine van 8—12 geen salicyl. Om 2 uur sterke Sal. reactie. 489.26cc $\frac{1}{10}$ H.KaO = 1.7422 gr. HCl.
0.279	6.7518	0.149548	3.61906	15.028	
0.247	13.3380	0.11815	6.38010	36.018	
0.280	15.5120	0.13813	7.65240	35.678	
	47.1162		23.77764	105.786	
0.322	12.880	0.170095	6.80380	24.840	5.049 gr. ac. sal. Dieet als steeds.
0.381	5.715	0.17748	2.66220	10.350	
0.287	11.480	0.149389	5.97556	29.440	
0.380	14.440	0.174086	6.61527	29.716	
	44.515		22.05683	94.346	604.40cc. $\frac{1}{10}$ H.KaO = 2.1523 gr. HCl.
0.435	14.4420	0.20818	6.91158	25.962	609.48cc. $\frac{1}{10}$ H.KaO = 2.1703 gr. HCl.
0.356	7.9744	0.16333	3.65859	15.456	
0.3168	12.6720	0.165706	6.62824	29.441	
0.4871	12.6646	0.21280	5.53280	19.734	
	47.7530		22.73121	90.592	
0.487	11.2984	0.22726	5.2724	18.676	Om 1 uur sal. reactie. Om 2 uur geen salicyl- reactie. ¹⁾ Aciditeit bepaald met $\frac{1}{10}$ norm. natronloog. 561.39 $\frac{1}{10}$ N. H.NaO = 1.991 gr. HCl.
0.345	6.8310	0.1693	3.3062	13.662	
0.272	9.7920	0.12366	4.4518	24.840	
0.299	14.7706	0.13533	6.6853	32.950	
	42.6920		19.7157	90.128	

30 en 31 December (sal. natr. 6.18 gr.) en 3 en 4 Januari (ac. salic. 5.049 gr.).

De invloed hiervan op de samenstelling der urine is volgens de voorafgaande tabellen niet te mis-kennen.

Veranderingen treden op:

1°. In het stikstofgehalte der urine.

Sal. amm. den 26^{en} December gegeven heeft eene duidelijke toename (zie Curve XIII) ten gevolge. Op rekening van de in de ammoniakverbinding aanwezige stikstof kan deze vermeerdering niet geschreven worden. Gesteld, dat de helft der stikstof van het dien dag genomen salicylzuur-ammonium met de urine des avonds om 12 uur reeds verwijderd was, dan zou dit nog maar 0.25 gr. bedragen, terwijl de tabel ons wijst op een verschil van 3.2 gr.

Den 27^{en} kon de totale hoeveelheid helaas niet bepaald worden, doordat de middagurine eene andere bestemming vond, dan wij er aan wilden geven. Vandaar dat de lijnen (zie Curve XIII), die het stikstof- en het chloorgehalte aangeven, niet doorgetrokken zijn.

Den 30^{en} en 31^{en}, na het geven van salicylzuur-natrium ziet men de curve weer stijgen, om snel te dalen op den dag, waarop het salicylzuur in de urine gaat verdwijnen.

Den 3^{en} en 4^{en} Januari geldt voor acidum salicylicum vrij wel hetzelfde. Ook hier wordt de periodieke ureumschommeling (om met Genth te spreken) in haren loop gestuit, het stikstofcijfer weer omhoog gevoerd, om op nieuw snel af te

nemen, zoodra salicyl in de urine nog slechts zwak aan te toonen is ¹⁾).

Is men nu gerechtigd uit deze bepalingen tot vermeerderd eiwitverval na salicylgebruik te besluiten? Meerdere waarnemingen waren zeer wenschelijk, dat stem ik gaarne toe, maar mijne waarde als proef-object, zooals mij bijna overtuigend bleek, werd door het gewend raken van het organisme aan salicylpreparaten, hoe langer hoe minder, en eenige maanden te wachten, om dan op nieuw te beginnen, was mij onmogelijk. Voorloopig meen ik niet te vrijmoedig te zijn, zoo ik de gestelde vraag bevestigend beantwoord. Latere onderzoekingen zullen bewijzen of ik een valsche profeet geweest ben.

2°. In het ureumgehalte.

Aan stikstofbepalingen is voor de stofwisseling zooveel waarde meer te hechten, dan aan het nagaan van het ureumgehalte, dat ik volstaan kan met te verwijzen naar Tabel XIV, waar ongeveer dezelfde verhouding tussehen de ureumcijfers als tussehen de stikstofcijfers gevonden wordt. Van nauwkeurige overeenkomst is geen sprake, maar hiervan zijn de oorzaken reeds vroeger opgegeven.

3°. In het chloorgehalte (het chloorgehalte is in NaCl. uitgedrukt.

1) Tegelijk met de salicylreactie verdwenen ook de subjectieve gewaarwordingen, aan het gebruik van salicyl verbonden.

De curve, die het verloop hiervan weergeeft, toont zulke verrassende dalingen steeds op die dagen, waarop salicylverbindingen worden gebruikt, dat ik, met de reeds genoemde tabel van Bauer en Künstle ¹⁾ vóór mij, eene enkele uitweiding mij veroorloof.

Daar toch vond ik naast zeer uitvoerige stikstofbepalingen, die gedaan werden om bij een typhus-patient na te gaan in hoever salicylas natricus, door de temperatuur te verlagen, wijzigingen in de stikstofuitscheiding brengt, eene lijst der dagelijks uitgescheiden chloriden gedurende drie weken, en hoewel het chloorgehalte vrij laag was, in overeenstemming met het lijden van den patient ²⁾, trof mij eene constante, vrij aanzienlijke vermindering, op de dagen, waarop salicylus natricus (4—8 gr.) was gebruikt, die, nadat met het geven van salicylas natricus was opgehouden, weer voor eene aanmerkelijke vermeerdering plaats maakte.

Opvallend was het, dat bij mij, die zich volkomen wel gevoelde, zich een soortgelijk verschijnsel voordeed.

Den 30^{en} en 31^{en} December ziet men de curve snel dalen om weer te stijgen, totdat acidum salicylicum werd toegediend. Toen daalde zij weer en den 5^{en} Januari, nadat de laatste dosis salicyl den vorigen middag was genomen, gaat de lijn op nieuw omhoog.

1) B. en K. l. c. pag. 61.

2) Valentiner, Die chem. Diagn. in Krankheiten. Berlin 1860 pag. 116.

Moet men hier denken aan salicylinvloed of is het zuiver toevallig, dat eene vermindering van het chloorgehalte saamgaat met het toedienen van salicylverbindingen en met het stijgen der stikstofcurve.

Latere onderzoekingen zullen dit uitmaken, maar zou theoretisch de werking van salicylverbindingen eene vermindering der chloriden kunnen verklaren?

Gesteld dat onze waarnemingen juist zijn, hoe laat zich dan oplossen het samengaan der volgende verschijnselen.

a. vermeerdering der secretie; in de laatste serie proeven niet zeer aanzienlijk, maar toch niet te miskennen.

b. vermeerdering van het N. gehalte.

c. vermindering van de afscheiding van keukenzout.

Van de vele theorieën, die opgebouwd zijn om de verminderde Cl. afscheiding bij ziekten met koorts te verklaren, is voor een paar jaren door Klees ¹⁾ in zijn proefschrift op nieuw die op den voorgrond gesteld, waarin de verminderde chloorafscheiding wordt toegeschreven aan eene aandoening der nieren. Proefondervindelijk heeft hij nagegaan bij konijnen en honden, na door het injicieeren van glycerine eene nephritis te hebben opgewekt, welke invloed de Cl. secretie hiervan ondervond, en het resultaat was, dat zij afnam.

1) Dr. R. Klees, Over chloorvermindering in de urine bij acute koortsige ziekten en hare afhankelijkheid van eene aandoening der nieren. Amsterdam 1885.

Hiernaast vond hij echter de hoeveelheid ureum normaal, zelfs meer dan normaal, en dit feit is, volgens hem, niet te verklaren, zoo men niet aanneemt met Heidenhain, dat NaCl. door de epithelia der glomeruli wordt afgescheiden. Zijne pathologisch-anatomische onderzoekingen toonden hem bovendien nog aan, dat, na subcutane injecties van glycerine, in de eerste plaats de glomeruli door de abnormale stoffen werden aangetast.

Verder in aanmerking nemende, dat nephritis tengevolge van salicylverbindingen reeds dikwijls is waargenomen (o. a. Lürmann ¹⁾); dat de epithelia der glomeruli voor den geringsten invloed uiterst gevoelig zijn (Stokvis); dat de vermeerdering der secretie na het gebruiken van salicylverbindingen, zonder dat meer dan anders gedronken is, aanhoudend door ons werd gevonden; dat de ureum-secretie geene belemmering ondervindt en de salicylwerking, volgens haren invloed op aciditeit en stofwisseling, slechts kort duurt, dan schijnt mij de hypothese hoogst waarschijnlijk, dat door salicylzure verbindingen, in hoeveelheden niet grooter dan door ons gebruikt, de epithelia der glomeruli tijdelijk in hunne functie worden gestoord. Wel is eene geringe albuminurie het tot heden steeds aangenomen eerste bewijs van zulk eene aandoening, maar dit kan, doordat de abnormale prikkel slechts kort duurde, zoo gering geweest zijn, dat, om de daardoor in de urine aanwezige sporen albu-

1) Lürmann, Berl. Klin. Wochenschr. 1876, pag. 47.

men aan te toonen, fijnere reacties gebruikt hadden moeten worden, dan door mij aangewend zijn.

Ik geef deze hypothese slechts voor hetgeen zij is. Naar ik hoop, zal ik later in staat zijn hierop nauwkeuriger in te gaan,

4°. In het phosphorgehalte.

Uit de tabel der phosphorcijfers (zie Tabel XIV) schijnt oppervlakkig niets af te leiden, wat zou kunnen pleiten voor eenige beteekenis der salicylpraeparaten op de afscheiding hiervan. Maar bij eene nauwkeurige vergelijking der cijfers, die de aciditeit en het phosphorgehalte aangeven, springt het volgende in het oog:

De eerste vier dagen van ons onderzoek zien wij het gehalte aan P_2O_5 gelijkmatig met de aciditeit alnemen. Zoodra salicylas ammoniae gegeven wordt, neemt de aciditeit toe. Het phosphorcijfer verandert weinig; dus, zoo de phosphaten ook hier de maatstaf voor de aciditeit leveren, moet hieruit worden afgeleid, dat de hoeveelheid der zure phosphaten door het gebruik van salicylas ammoniae toeneemt, hoewel de geheele hoeveelheid phosphorzuur niet dan zeer geringe veranderingen ondergaat.

Nadat den 29^{en} December het salicyl uit de urine verdwenen is, ziet men tusschen de aciditeit en het phosphorzuur weer dezelfde verhouding optreden als van 22 tot 26 December.

Het geven van salicylas natricus gaat op nieuw van eene kleine verandering in deze verhouding vergezeld. Den 30^{en} December ziet men, hoewel

het gewicht aan P_2O_5 hetzelfde blijft, de totale aciditeit afnemen om hierna te stijgen tot 2 Januari. De hoeveelheden P_2O_5 houden hiermee gelijken tred.

Den 4^{en} en 5^{en} Januari is weer hetzelfde het geval. Den 5^{en} Januari — salicyl is verdwenen — komt de verhouding (ongeveer 7 : 10) als in de dagen, waarop de normale urine werd nagegaan, op nieuw terug.

Zeer waarschijnlijk is de voornaamste oorzaak van deze toename der aciditeit, grooter dan door de verandering in de phosphaten gewettigd schijnt, het optreden van meer zuur fosphaat, dan vroeger het geval is. Maar met Tabel XIV voor ons, waarin de phosphorcijfers na salicylgebruik steeds iets (al is het weinig) toenemen; overwegende, dat volgens onze waarnemingen de stofwisseling door salicylverbindingen aanmerkelijk gewijzigd wordt, is eene andere oorzaak voor de toename der aciditeit niet uitgesloten, en door het vergelijken der Phosphorcijfers met den loop der dagelijksche aciditeit, vooral den 30^{en} en 31^{en} December, toen salicylas natricus werd ingenomen en in het organisme geen alcali behoefde te worden vastgelegd, krijgt de conclusie recht van bestaan, dat door de verhoogde stofwisseling de hoeveelheid phosphaten in de urine iets toeneemt en daardoor tot de vermeerdering der aciditeit wordt bijgedragen.

5°. In de aciditeit en de diurese.

In alle opzichten zijn de in de laatste serie verkregen cijfers voor de totale aciditeit niet met die der vroegere reeksen te vergelijken. Werden daar

verschillende doses eenige dagen lang toegediend, hier werden slechts een tweetal dagen salicylverbindingen gebruikt.

Dit in aanmerking nemende, zal het ons minder bevreemden, dat de in deze serie gevonden cijfers niet zoo hoog zijn, als vroeger gevonden werd. Al is het effect niet meer zoo duidelijk, toch zien wij echter, evenals vroeger, door acidum salicylicum en salicylas ammoniae de sterkste toename; de vermeerdering na salicylas natricus wordt het duidelijkst, wanneer salicylas natricus reeds voor het grootste deel uitgescheiden is. Van eenige beteekenis voor therapeutisch ingrijpen is deze geringe stijging echter niet.

De lijst der relatieve aciditeit (p. 100cc. urine) leert ons nog, dat deze het sterkst is, nadat de diuretische werking van salicylverbindingen verdwenen is.

Deze diurese, op Tabel XIII zoo duidelijk, wordt op Tabel XIV niet meer zoo sterk aangetroffen. Wel is, steeds vermeerdering der hoeveelheid aanwezig (den 3^{en} Januari wordt door Salicylas ammoniae de hoeveelheid urine van 1313cc. op 1632cc. gebracht), maar zoo sterk als vroeger zien wij de secretie niet toenemen, terwijl daar kleinere doses aanzienlijker diurese reeds in de eerste dagen gaven, dan hier, waar 6 gram ongeveer werd toegediend. Opvallend is, dat na het gebruik van het zuur en het ammoniumzout de vermeerdering, evenals bij de vorige waarnemingen het sterkst was.

6°. In het soort. gewicht en de vermoedelijke hoeveelheid vaste stoffen.

Het soort. gewicht ziet men op de dagen, waarop salicyl werd gebruikt, steeds iets toenemen, om op nieuw te dalen, zoodra het salicyl uit de urine is verdwenen. Groot zijn de verschillen niet. Bij vorige proeven kwam dikwijls een sprekender verschil voor, maar in aanmerking nemende, dat gedurende deze laatste weken mij steeds de mindere invloed van salicylverbindingen op het organisme duidelijk werd, laat zich eene geringere verandering van het soort. gewicht ook door minder energisch ingrijpen van het salicyl op de stofwisseling verklaren.

De cijfers, die de geheele hoeveelheid vaste stoffen weergeven, toonen in overeenstemming hiermee steeds toename na salicyltoediening. Is de diurese verhoogd, dan daalt het gemiddelde, om na het verdwijnen hiervan voor eene duidelijke vermeerdering plaats te maken en op den dag, waarop de invloed van salicyl niet meer ondervonden wordt, neemt dit op nieuw snel af.

Pleiten ook deze cijfers niet sterk voor den invloed van salicylpraeparaten op de stofwisseling? Deze feiten, die, vroeger reeds waargenomen, toen het uitgangspunt vormden voor de derde reeks bepalingen, werden op nieuw geconstateerd, en zoolang mij niet duidelijk wordt aangetoond, dat ik mij vergist heb, blijf ik, volgens eigen ervaring, gelooven, dat salicylzuur de stofwisseling wijzigt en daardoor in de urine veranderingen doet ontstaan, die niet alleen aan zuiver chemische processen kunnen worden toegeschreven.

Aan het einde onzer beschouwingen over de resul-

taten van het laatste onderzoek — het nagaan der gevonden cijfers volgens de door ons aangenomen dagverdeeling zou nog wel tot enkele opmerkingen kunnen voeren, maar deze staan niet met het door ons behandelde onderwerp in verband — acht ik mij verplicht mijn hartelijken dank te betuigen aan mijnen vriend Schuurmans Stekhoven, zonder wiens hulp het mij onmogelijk geweest zou zijn zoo vele bepalingen dag aan dag te doen. Ook Dr. Hamburger betuig ik bij dezen mijne erkentelijkheid voor de vele wenken, die ik, op het gebied der chemie zoo onervaren, van hem mocht ontvangen.

Het stellen der conclusiën zou nu kunnen volgen, zoo zich aan dit onderzoek nog niet als laatste vraag aansloot: hoe verloopt de rotting, zoo urine salicylhoudend is? Hierover zijn, hoe onvolledig ook, enkele waarnemingen gedaan, en de laatste afdeeling van dit Hoofdstuk zal hieraan gewijd zijn.

c. Invloed van salicylverbindingen op de ammoniakale urinegisting.

Sedert dat door Leube ¹⁾ de ammoniakale gisting der urine nauwkeurig is nagegaan en hij, wenshende uit te maken of het noodzakelijk is, dat de gistingskiemen uit de lucht in de urine komen, of dat versch geloosde urine reeds „pilze” of hunne kiemen bevatten kan, waardoor ammoniakale gisting zonder toetreding der lucht zou kunnen ontstaan, op deze vraag ten antwoord gaf, dat „da wo eine scheinbar spontane Zersetzung des Urins beobachtet wird, die diese bewirkenden Pilze, bei sonstigem Mangel der Communication der Harnwege mit der äusseren Luft, durch die Urethra in die Harnblase eingedrungen sind”; nadat reeds vroeger eene andere verhandeling van denzelfden ²⁾ het licht zag, waarin hij, na een onderzoek om vast te stellen of versche urine van gezonde individuen steeds vrij van bacteriën geloosd wordt, door uiterst nauw-

1) Leube. Virchow's Archiv C. pag. 540. Ueber ammoniakalische Harngährung.

2) Leube. Zeitschrift f. klin. Medizin Bd. III 1881. pag. 234.

keurige proeven tot een bevestigend antwoord kwam, is het aan geen twijfel onderhevig, dat onder physiologische verhoudingen versche urine vrij is van rottingsorganismen.

Hiervan uitgaande, meende ik den invloed van salicylverbindingen op de rotting te kunnen nagaan, door onder de noodige voorzorgsmaatregelen op verschillende dagen eene bepaalde hoeveelheid nu eens salicylvrije, dan weer salicylhoudende urine op te vangen in een gesteriliseerd vat, dat luchtdicht gesloten werd. Boven de vloeistof moest nog eene kleine hoeveelheid lucht aanwezig zijn om de ontwikkeling der rotting mogelijk te maken en op bepaalde tijden moest deze ververscht worden.

Zoo aan deze urine eene ongeveer gelijke hoeveelheid rottingsbacteriën (of hunne sporen) werd toegevoegd en dit aan eene bepaalde temperatuur werd onderworpen, zou het dan mogelijk zijn na te gaan, wanneer in de verschillende mengsels rotting optreedt?

Bacteriologische waarnemingen waren niet het doel. Werd dit beoogd, dan zou de kleine hoeveelheid lucht, die zich boven de urine bevond ook steeds gezuiverd moeten zijn en zou het ververschen hiervan met onoverkomelijke bezwaren gepaard gaan.

Ons doel was slechts onder de genoemde voorzorgen, met een minimum van fouten en dit voor alle proefporties vrij wel gelijk, ons van de rottingwerende eigenschappen van salicylverbindingen „per os” gegeven te overtuigen en de omstandigheden op te sporen, waaronder deze het best zich uiten.

Ondanks de geringe waarde waarop dit onderzoek aanspraak maakt, levert de uit de verschillende waarnemingen opgebouwde tabel (N^o XIX) toch verrassende uitkomsten en, met ter zijde stelling van elke strijdvraag over rotting van urine, willen wij terstond tot het beschrijven der methode overgaan, die tot deze uitkomsten leidde. De door ons gebruikte indicator voor het aantoonen der rotting was lakmoespapier. Doordat de voor zure urinegisting noodzakelijke factor — suiker — nooit was aangetoond, werd het afnemen der zure reactie als begin der rotting aangenomen en het optreden der amphotere en der alcalische reactie waren de gegevens, waarna de loop der ammoniakale gisting beoordeeld werd.

Bekerglazen van 150cc. inhoud, waarop aan den wand eene verdeeling was gegrift en waarvan de afgeslepen rand het nagenoeg luchtdicht afsluiten door eene vlakke glasplaat mogelijk maakte, werden met hun deksel nauwkeurig gesteriliseerd. Na langzame afkoeling werd de rand van het beker glas bestreken met paraffine, waarvan vooraf het smeltpunt bepaald en hooger gevonden was dan de temperatuur, waaraan de urine onderworpen moest worden.

Was op deze wijze het beker glas hermetisch gesloten, dan werd het aan zijn lot overgelaten, totdat het uur, waarop de urine moest worden opgevangen, was aangebroken.

Eerst werd nu voorzichtig de glasplaat afgeschoven en tegen den binnenkant hiervan met gedestil-

leerd water een klein stukje rood en blauw lakmoespapier vastgekleefd. Een stukje filtreerpapier van bepaalde afmetingen (3 c.M. lang en 1 c.M. breed), afkomstig van papier, dat, na gedrenkt te zijn met rottende urine, die meer dan 14 dagen in dezen toestand had verkeerd, zonder twijfel sporen van rottingsbacteriën in groote hoeveelheid bevatte, werd nu in het bekerglas gebracht en tegen den wand een smal reepje blauw lakmoespapier zoodanig geplakt, dat het voor een derde ongeveer zich onder het deelstreepje bevond, dat de hoeveelheid der te verzamelen urine aangaf.

Het bekerglas, aldus uitgedost, werd nu op nieuw gesloten, totdat het opvangen der urine moest volgen. Het spreekt van zelf dat van te voren gezorgd werd, dat alles voor het in orde maken van het bekerglas aanwezig was. Het was steeds ons streven de geheele manipulatie zoo kort mogelijk te laten duren.

Was, na de noodige voorzorgen ¹⁾, alles gereed voor het opvangen der urine, waarvan de vereischte hoeveelheid ongeveer 70 cc. was, dan werd het deksel op nieuw afgeschoven en, onder verwaarlozing van het eerste deel der mictie, de gewenschte hoeveelheid in het bekerglas geürineerd, waarbij elke aanraking met het glas werd vermeden. Het afsluiten volgde terstond en, nadat de paraffine vernieuwd was, werd het bekerglas geplaatst in eene broedstoof, waarvan de temperatuur gehouden werd op 37° tot 38°.

1) Zie hiervoor Leube, Zeitschrift f. Klin. Med. l. c.

Des middags om 3 uur werd de stoof nagezien. Veranderingen aan het lakmoespapier, het optreden van schimmelwoekering, de graad van helderheid werden opgenomen en om de twee dagen de reactie der vloeistof tegenover lakmoespapier nagegaan. In de eerste weken nam ik hiervoor smalle reepjes van het reageerpapier van Marius en dompelde een klein stukje hiervan voorzichtig in de te onderzoeken urine, later maakte ik gebruik van een goed uitgegloeid glasstaafje, waarmee, na bekoeling, gedruppeld werd.

Enkele microscopische waarnemingen, waarbij eveneens met uitgegloeide naalden gewerkt werd en waarbij het onbedekt zijn der urine zoo kort mogelijk duurde, werden gedurende dit onderzoek ook verricht, meer uit nieuwsgierigheid, dan als hiertoe behoorend. In de lijst der aanmerkingen staan enkele vermeld, maar deze nader te bespreken is niet mijn plan. Alleen moet ik mededeelen, omdat dit met ons doel in het nauwste verband staat, dat in de meeste gevallen met verandering der reactie het optreden van organismen gepaard ging, en dat hunne snelle of langzame vermeerdering overeenkwam met het vroeg of laat volgen der alcalische reactie.

Niet tegengesproken kan worden, dat deze methode vrij ruw is. Ondanks alle voorzorgen waren fouten niet te vermijden, en het is ook niet dan schoorvoetend, dat ik tot het bespreken der resultaten overga.

Echter in aanmerking nemende, dat voor alle

proeven de bronnen voor fouten gelijk waren, dat, zoo de antiseptische werking van salicylverbindingen bij lijden der urinewegen voor de praktijk van waarde zijn zal, kleine verschillen niet tot gevolgtrekkingen mogen leiden en ten slotte, dat door Tabel XIX nieuwe steun geschonken wordt aan opmerkingen, vroeger in dit hoofdstuk vermeld, is het vertrouwen in de volgende feiten niet geschokt.

Deze staan zeer kort vermeld op genoemde tabel. Zij bevat de opgaven van datum en uur, waarop de urine werd opgevangen; in de volgende kolommen het aantal dagen, waarna de reactie duidelijk amphoteer en alcalisch geworden is, dan volgen de cijfers, die de aciditeit in $\frac{1}{10}$ Normaal Kaliloog weergeven en eindelijk eene kolom voor Aanmerkingen, waarin enkele verschijnselen staan opgeteekend, die gedurende het verblijf in de broedstoof, hetzij macroscopisch of microscopisch, werden opgemerkt.

Verder staat nog vermeld de hoeveelheid der salicylverbinding, die op den dag, waarvan de urine afkomstig is, werd gebruikt. Veel waarde hebben deze laatste cijfers niet, want hieruit te besluiten tot de hoeveelheid salicyl in de urine, is niet geoorloofd. Alleen kan men als zeer waarschijnlijk aannemen, dat op die dagen, waarop de dosis groot was, het salicylgehalte der opgevangen urine ook hooger geweest zal zijn.

Overzicht van den loop der rotting in Sa

Datum.	Uur ²⁾	Salicyl- verb. in 24 uur ³⁾	Datum.	Optreden der amph. reactie.	Optreden der alcal. reactie.	Aciditeit p. 50 cc.
<i>Salicylvrije urine.</i>						
Okt. 25	10 uur		1)		na 1 1/2 dag	1/10 N.HK ₂ O 20.5 cc.
Nov. 7	10 "		8/11	troebel (1 dag)	" 3 dagen	8.7 "
Nov. 10	2 "		15/11	" (5 dagen)	" 28 "	13.0 "
Nov. 26	2 "		28/11	" (2 ")	" 10 "	17.0 "
Nov. 28	1 1/2 "		10/12	" (12 ")	" 20 "	16.0 "
Dec. 6	2 "		11/12	" (5 ")	" 8 "	15.0 "
<i>Urine na toediening van Salicylas ammoniae.</i>						
Okt. 20	2 uur	4 gr.	8/11	amph. (19 dagen)	na 26 dagen	15.4 cc
Okt. 21	10 "	4 "	15/11	" (25 ")	" 39 " geen alc. reactie	22.0 "
Okt. 22	10 "	5 "	16/11	" (25 ")	" 38 " " " "	21.4 "
Okt. 23	10 "		16/11	" (24 ")	" 57 "	32.6 "
Nov. 30	2 "	4 "	17/12	" (17 ")	" 20 " " " "	19.0 "
Dec. 1	2 "	6 "	20/12	" (19 ")	" 19 " " " "	21.0 "
Dec. 2	2 "	6 "	9/12	" (7 ")	" 12 "	19.5 "
<i>Urine na toediening van Salicylas natricus.</i>						
Okt. 29	10 uur	4.122 gr.	14/11	amph. (16 dagen)	na 31 dagen	18.0 cc.
Okt. 30	10 "	4.122 "	22/11	" (23 ")	" 28 "	16.0 "
Okt. 31	12 "	5.152 "	4/11	" (4 ")	" 8 "	10.5 "
Nov. 1	10 "	5.152 "	23/11	" (22 ")	" 28 "	13.6 "
Nov. 22	1 1/2 "	6.18 "	28/11	" (6 ")	" 14 "	13.5 "
Nov. 23	2 "	6.18 "	28/11	" (5 ")	" 10 "	15.2 "
Nov. 12	4) 2 "		17/11	" (na 5 ")	" 7 "	8.5 "
<i>Urine na toediening van Acidum salicylicum.</i>						
Nov. 14	2 uur	3.365 gr.	16/11	amph. (2 dagen)	na 5 dagen	10.0 cc.
Nov. 16	2 "	5.042 "	9/12	" (na 23 dagen)	" 33 " geen alc. reactie	25.2 "
Nov. 11	4) 2 "		3/12	" (" 22 ")	" 26 "	11.5 "
						NB. De aciditeit bepaald zonder toegevoegd acid. salicylicum.

1) De urine werd steeds 's middags om 3 uur nagekeken.

2) De uren geven den tijd aan, waarop de urine opgevangen en in de broedstoof geplaatst werd.

3) De lijst der hoeveelheden salicylverbindingen bevatten het aantal grammen, wat op den dag

4) *Contrôle-proeven.* De urine, die den 11^{en} en 12^{en} November werd opgevangen, was normaal. Hieraan

kingen staat opgeteekend.

Salicylvrije en Salicylhoudende urine.

Aanmerkingen.

Den 2ⁿ dag om 2¹/₂ uur de glasplaat voor het onderzoek op de aciditeit even verwijderd. Urine nog normaal. Om 4¹/₂ uur ondoorzichtig.

²¹/₁₁ schimmels. ²⁵/₁₁ rottingsbacterien. ²⁶/₁₁ Torula's; Zoöglöea. ³/₁₂ veel rott. bact. ⁵/₁₂ Torula's bij massa's.
³/₁₂ schimmels op het met rottende urine gedrenkte filtreerpapiertje. ⁵/₁₂ vele rott. bact.
³/₁₂ schimmels op het „rottingpapiertje.” ¹⁴/₁₂ schimmels sterk toegenomen. ¹⁵/₁₂ enkele rott. bact. ¹⁸/₁₂ weinig rott. bact. Urine licht troebel.
¹⁰/₁₂ schimmels. Urine zwak troebel; enkele rott. bact. ¹⁴/₁₂ urine ondoorzichtig.

²³/₁₀ schimmels op het rott. papier. ³¹/₁₀ schimmels snel toegenomen; urine helder. ¹⁴/₁₁ schimmels sterk toegenomen. Urine licht troebel.
Geen schimmelwoekering. Nooit rott. bact. gevonden.
” ” ²⁵/₁₁ geen rott. bact. ²⁷/₁₁ enkele rott. bact.
²⁶/₁₁ schimmelwoekering op het in de urine hangende lakmoespapier. ²⁸/₁₁ enkele rott. bact en torula's. ³/₁₂ aantal rott. bact. toegenomen.
³/₁₂ schimmels op rott. papier. NB. op rott. bact. werd deze urine niet onderzocht.
⁴/₁₂ schimmels. ¹¹/₁₂ enkele rott. bact. ²⁹/₁₂ urine zwak troebel. Schimmels weinig toegenomen.
⁴/₁₂ schimmels. ¹¹/₁₂ veel schimmels. ¹⁴/₁₂ urine troebel. NB. niet op rott. bact. onderzocht.

¹/₁₁ schimmels van het rott. pap. uitgaande ²⁶/₁₁ enkele rott. bact. ²⁸/₁₁ rott. bact. in aantal toegenomen. ⁵/₁₂ dito.
²⁶/₁₁ rott. bact. in groote hoeveelheid. Geringe schimmelwoekering.
NB. op rott. bact. niet onderzocht.
²⁰/₁₁ schimmels aan de oppervlakte. ²⁶/₁₁ schimmels zeer toegenomen.
²⁷/₁₁ schimmelwoekering. ²⁸/₁₁ rott. bact.; enkele torula's. ⁵/₁₂ rott. bact. in aantal toegenomen.
²⁶/₁₁ schimmels op het rott. pap. ²⁸/₁₁ enkele rott. bact. en torula's. ³/₁₂ urine ondoorzichtig; vol rott. bact.
Aan normale urine werd 0.100 gr. *salic. natricus* toegevoegd. ¹/₁₂ enkele rott. bact. ⁵/₁₂ rott. bact. zeer talrijk.

²²/₁₁ schimmels op het rott. pap. ¹¹/₁₂ schimmels sterk toegenomen. Deze urine niet microscopisch onderzocht.
³⁰/₁₁ schimmelwoekering. ³/₁₂ oppervlakte met schimmels bedekt. ¹/₁₂ enkele rott. bact. ⁶/₁₂ urine zwak troebel. NB. Normale, waaraan urine 0.100 gr. *acid. salicylic.* is toegevoegd.

t werd.
den dag van waarneming werd gebruikt.
ormaal. Hieraan werd eene bepaalde hoeveelheid ac. sal. en sal. natr. toegevoegd, zooals onder de *Aanmer-*

Uit de beschouwing der cijfers, die de aciditeit en het aantal dagen aangeven, waarna de amphotere en alcalische reactie werden waargenomen, is af te leiden:

1°. Dat voor salicylvrije urine geene vaste verhouding schijnt te bestaan tusschen de aciditeit en den tijd, waarna de amphotere en de alcalische reactie intreden.

Zeer onregelmatig verloopt de ammoniakale gisting. Bij de eerste waarneming (25 October) van salicylvrije urine trad, hoewel de aciditeit vrij hoog was, de rotting reeds sterk op na $1\frac{1}{2}$ dag; bij de urine van 28 November verschijnt eene duidelijk amphotere reactie eerst na 12 dagen, om na 20 dagen voor eene sterk alcalische plaats te maken. De aciditeit was in dit geval = 16 cc. $\frac{1}{10}$ N. HKaO, veel minder dan die van de urine van 25 Oktober.

Dat hier dus invloeden in het spel zijn, die de waarde der aciditeit als rottingwerend, sterk doen verminderen, is aan geen twijfel onderhevig.

2°. Voor salicylhoudende urine zijn de resultaten geheel anders. Hier kan inderdaad gewezen worden op een verband tusschen aciditeit en rotting.

In die gevallen, waar de aciditeit aanzienlijk is, zien wij deze steeds later intreden en langzamer verlopen, geheel in overeenstemming met Fleischer's bewering, dat zure phosphaten de eigenschap bezitten langzamerhand uit het Natriumzout Salicylzuur vrij te maken, hetgeen dan zijne anti-septische eigenschappen kan ontwikkelen.

Dit is duidelijk, zoo men de verschijnselen volgt, die optreden in de urine, den 30^{en} Okt., den 1^{en}, 2^{en} en 3^{en} November opgevangen. Hoewel de hoeveelheden salicylas natricus, in die dagen gebruikt, vrij aanzienlijk zijn en wij dus het recht hebben, de snelle uitscheiding der salicylaten in aanmerking genomen, in de urine op die dagen eene vrij groote hoeveelheid salicylzuur (hetzij vrij of gebonden) aan te nemen, toch blijkt, dat bij vergelijking met het aantal dagen, dat voor urine na toediening van overeenkomstige hoeveelheden salicylas ammoniae en salicylzuur het intreden der reactieveranderingen aangeeft, het optreden der rotting veel spoediger na het gebruik van salicylas natricus wordt aangetroffen. Er schijnt eene zekere regemaat te bestaan, waarop wel enkele uitzonderingen voorkomen, maar die toch in het grootste deel der gevallen wordt waargenomen.

Zoo vinden wij voor salicylas natricus:

alcal. reactie.		aciditeit.	
29 Okt.	na 31 dagen.	18 cc.	$\frac{1}{10}$ N. HKaO
30	" " 28 "	16	" "
31	" " 8 "	10.5	" "
2 Nov.	" 14 "	13.5	" "
22	" " 7 "	8.5	" "
terwijl twee waarnemingen iets afwijken; nl.:			
1 Nov.	na 28 dagen	13.6 cc.	" "
23	" " 10 "	15.2	" "

Zoo men deze getallen vergelijkt met die in de

tweede rubriek, toen salicylas ammoniae gegeven werd, dan vinden wij daar naast grootere aciditeit een veel later optreden en langzamer verloop der ammoniakale gisting. Eéne uitzondering komt in deze reeks slechts voor, nl. den 2^{den} December, toen in weerwil van eene aciditeit van 19.5 cc na 12 dagen reeds eene duidelijke alcalische reactie aanwezig was. Dit enkele geval kan echter alle vorige waarnemingen niet ontzenuwen.

Daar dit onderzoek in het ziekenhuis plaats vond, was het mij niet mogelijk het na 20 December voort te zetten. De gang der rotting na dien dag is derhalve niet gevolgd, maar de cijfers, die weer- gegeven, dat in de urine van 16 en 30 November en van 1 December na 33, 20 en 19 dagen nog geene alcalische reactie werd waargenomen, bewijzen ten volle dat na het toedienen van het zuur of het ammoniumzout de rotting sterkere vertraging ondervond, dan toen salicylas natricus gegeven was.

Dat de urine van 21 October niet langer dan 39 en 38 dagen aan de temperatuur der broedstoof werd blootgesteld, komt, doordat deze urine bij het mikroskopisch onderzoek bij ongeluk zóó werd verontreinigd, dat zij voor verder gebruik ongeschikt was.

Toch spreken de genoemde getallen voldoende. Na 38 en 39 dagen zoo weinig rotting, dat nauwelijks enkele bacteriën konden worden aangetoond, pleit zeer sterk voor de onderstelling, dat in deze gevallen de urine geen geschikte voedingsbodem voor rottingsorganismen opleverde.

De urine van den 23^{en} October, met eene aciditeit van 32.6 cc. werd eerst na 57 dagen alcalisch, een feit, dat ook voor dit geval genoemde onderscheiding voldoende bewijst.

Den 14^{en} November zien wij daarentegen, dat urine na het gebruik van acidum salicylicum reeds na 5 dagen alcalisch wordt, maar hier was de aciditeit slechts 11 cc. Ook hier valt dus overeenkomst met de andere waarnemingen niet te miskennen. Logisch is het alzoo voor salicylhoudende urine aan te nemen, wat door salicylvrije niet gevonden werd, dat aciditeit en antiseptische eigenschappen gelijken tred houden.

3°. Eene derde conclusie, die voor medici het belangrijkste is, ligt na deze uiteenzetting der tabel terstond voor de hand. De door velen reeds geopperde stelling, dat salicylverbindingen, inwendig toegediend, de urine voor rotting minder vatbaar maken, blijkt geheel overeenkomstig onze proeven te zijn. Wil men echter deze eigenschap zoo sterk mogelijk laten optreden, dan is verhoogde aciditeit een eerste vereischte en is het voorschrijven van het vrije zuur of van het ammoniumzout, volgens onze vroegere waarnemingen voor de aciditeit van de meeste beteekenis, te verkiezen boven het meer populaire salicylas natricus.

4°. Uit het niet systematisch microscopisch onderzoek der urine (niet systematisch, omdat mij daarvoor de tijd en de hulpmiddelen ontbraken) blijkt

dat cocci, bacteriën, torula's en zoëgloea-hoopen even goed, maar, vergeleken met het optreden hiervan in normale urine, meer sporadisch voorkwamen.

Eerst dan, wanneer de alcalische reactie was ingetreden en deze rottingsorganismen in den strijd om het bestaan de overwinning hadden behaald, namen zij in aantal en levendigheid verbazend toe. De tegenwoordigheid van geringe sporen salicylzuur scheen op hunne ontwikkeling en vivaciteit verlamvend te werken.

Naast de vermelde waarnemingen, waaruit de meegedeelde conclusiën werden getrokken, is ter controle nog een tweetal gedaan met normale urine, waaraan den 11^{en} November 0.100 gr. acidum salicylicum, den 12^{en} November 0.100 gr. salicylas natricus werd toegevoegd ¹⁾).

Hoewel de aciditeit in beide gevallen weinig uiteen liep was het verschil in tijd, waarna de alcalische rotting optrad zeer aanzienlijk.

In aanmerking nemende dat 0.100 gr. acidum salicylium tegenover alcaliën gelijk staat met 0.0264 gr. zoutzuur en dat $10\text{cc. } \frac{1}{10} \text{ N. HKaO} = 0.0365 \text{ gr. HCl}$ is, zoo moest de totale aciditeit voor 70cc.

1) Er werd 0.100 gr. genomen, omdat dit, zoo na toediening van 5 of 6 gr. salicylzuur of -zout per 24 uur minstens 2 gr. met de urine wordt gesecerneerd, ongeveer de hoeveelheid uitmaakt, die in 70 cc. zal voorkomen, de urinesecretie per 24 uur op 1400 cc. gesteld.

urine door toevoeging van 0.100 gr. ae. salic. met 7.2cc. toenemen en dit, berekend op 50cc. urine, geeft eene vermeerdering voor de aciditeit op 11 November des middags te 2 ure met 5cc. Het eindresultaat, dat n.l. in salicylhoudende urine met eene aciditeit van 16.2cc. na 26 dagen de alcalische reactie optreedt, komt geheel met de vorige waarnemingen overeen.

De urine, waaraan werd toegevoegd eene oplossing van salicylas natricus, die, waarschijnlijk door geringe verontreiniging met vrij salicylzuur, zwak zuur reageerde, verloor na 7 dagen reeds haar zuur karakter, geheel in overeenstemming met hare aciditeit, die zeer gering was.

Hoogst interressant zou het zijn na te gaan of salicylhoudende urine dezelfde eigenschappen vertoont, zoo de aciditeit door andere verbindingen dan door zure phosphaten veroorzaakt wordt. Dit echter als onderdeel van mijn proefschrift op te nemen, zou mij te ver voeren; wij hopen, dat anderen het zullen willen opvatten.

Hiermee zijn mijne waarnemingen afgelopen. In hoever de gevolgtrekkingen, waartoe zij de stof leveren, voor de therapie practisch nut kunnen hebben, zal ik trachten in het laatste hoofdstuk uiteen te zetten.

Maar, voordat wij hiertoe overgaan, willen wij de conclusiën herhalen, waartoe dit onderzoek heeft geleid.

OVERZICHT.

1°. Voor den gang der aciditeit van de urine mag geene bepaalde curve worden aangenomen. Het uiteenloopen der verschillende onderzoekingen leert, dat deze lijn als zuiver individueel moet worden opgevat. Voor onderzoekingen over den invloed van medicamenten hierop, moet het nagaan van het zuurgehalte der normale urine op vaste tijden als uitgangspunt worden aangenomen.

2°. De in de aciditeitscurve door salicylzuur, salicylzuur natrium en salicylzuur ammonium te weeg gebrachte veranderingen bewijzen dat het zuur en het ammonium zout de aciditeit niet alleen doen toenemen, maar dat ook de dagelijksche schommelingen voor een meer gelijkmatig zuurgehalte plaats maken, terwijl salicylas natricus daarentegen de dagelijksche schommelingen niet alleen laat bestaan, maar deze meestal vergroot.

3°. De totale aciditeit per 24 uur wordt door de drie salicylpraeparaten verhoogd.

Door salicylzuur en salicylzuur ammonium neemt de aciditeit veel sneller en sterker toe dan door salicylas natricus.

Ook is de relatieve aciditeit (per 100 c.c. urine), na toediening van salicylzuur en het ammoniumzout, grooter dan na salicylas natricus.

4°. De vermeerdering der aciditeit is voor het grootste deel haar ontstaan verschuldigd aan het toenemen der zure zouten.

Een ander deel der vermeerdering in alle gevallen, waar salicyl, in welken vorm ook, wordt toegediend, moet worden toegeschreven aan veranderingen der stofwisseling.

Vrij salicylzuur komt, ten minste zoo de doses niet grooter zijn dan de door ons gebruikte, na het geven van de drie bekende salicylpraeparaten in de urine niet voor dan in zeer kleine hoeveelheden, die onderling niet veel kunnen verschillen.

5°. In de eerste dagen na het gebruiken van salicylzuur of van zijne verbindingen neemt de secretie der urine toe om hierna normaal of iets meer dan normaal te worden.

Voor eene goede diurese zijn groote doses niet noodzakelijk, en na langdurig gebruik schijnt de invloed op de urinesecretie af te nemen.

De relatieve aciditeit daalt in het begin, om snel meer dan normaal te worden, zoodra de secretie weer afgenomen is.

Ook hebben salicylas ammoniae en acidum salicylicum, volgens onze waarnemingen, voor het toenemen der diurese meer waarde dan het natriumzout.

6°. Na het gebruik van salicylverbindingen nemen de vaste stoffen der urine, niet alleen relatief, maar ook absoluut, in gewicht toe.

Het soortelijk gewicht, dat iets afneemt bij vermeerderde diurese stijgt, nadat de secretie weer ongeveer normaal geworden is, overeenkomstig met de vermelde vermeerdering van vaste stoffen.

7°. Stikstofbepalingen leeren, dat door salicylverbindingen in 24 uur langs de urinewegen meer stikstofhoudende stoffen worden verwijderd, dan normaal.

8°. Door salicylverbindingen wordt de vrij constante verhouding tusschen de aciditeit (in zoutzuur uitgedrukt) en de hoeveelheid P_2O_5 verbroken. Ook klimmen de Phosphorcijfers na het gebruik van ons medicament, om met het verdwijnen der salicyl- reactie weer te dalen.

9°. Te gelijk met de salicylverschijnselen treedt eene vermindering der chloriden op, die, met het verdwijnen hiervan, voor eene belangrijke vermeerdering plaats maakt.

10. Voor salicylhoudende urine bestaat eene bepaalde verhouding tusschen de aciditeit en het optreden en den loop der rotting, hetgeen voor salicylvrije urine niet aangetoond kan worden. Hoe zuurder de urine door salicylpraeparaten, des te langzamer ontwikkelen zich rottingsorganismen.

HOOFDSTUK III.

De therapeutische waarde der gevonden feiten en hunne toepassing.

In hoe ver de verkregen resultaten, de door ons waargenomen gunstige werking van salicylas ammoniae bij eenige aandoeningen der urinewegen, kunnen verklaren, is duidelijk na het lezen der conclusiën in het „overzicht” vermeld.

Dat dit zout boven de natriumverbinding te verkiezen is, laat na het bezien der tabellen en curven geen twijfel toe. Maar het salicylzuur openbaarde nagenoeg gelijke werking. Ook hier sterke vermeerdering der aciditeit, saamgaande met duidelijke vermindering der vatbaarheid voor rotting en vermeerderde diurese.

Is nu nog de stelling gewettigd, dat het ammoniumzout in bepaalde omstandigheden boven het zuur te verkiezen is?

Bevestigend moet het antwoord luiden, hoewel salicylas ammoniae voor de samenstelling en secretie der urine niet op voordeelen kan bogen, die het zuur mist en de gevaren aan het gebruik van

salicylzuur verbonden te overdreven worden voorgesteld. Fürbringer en Eichhorst, die beide in hunne klinieken salicylzuur voorschrijven en, voor zoover mij bekend is, nooit op bijzondere, hieraan verbonden, nadeelen hebben gewezen, zijn autoriteiten, aan wie zoo iets niet zou ontgaan. Zonder twijfel zal het salicylzuur door de meestal aanwezige maaginhoud gebonden en als salicylaat opgelost worden en voor plaatselijke aandoeningen behoeft dan weinig vrees te bestaan. Wat beteekenen de enkele opgaven in de literatuur over de nadeelen aan het gebruik hiervan verbonden, tegenover het groot getal van hen, die hierdoor geholpen zijn.

Toch is het gebruik hiervan te ontraden, omdat patienten met ouwels erg onhandig omspringen. Velen is het inslikken hiervan onmogelijk, bij anderen komt in de pharynx een weinig salicylzuur vrij en de onaangename gevolgen hieraan verbonden — ik spreek bij ondervinding — schrikken de lijdens voor verder gebruik af. Ook wordt niet steeds gelet op het drinken van eene goede hoeveelheid melk, ten einde daardoor te voorkomen de hinderlijke pyrosis, die soms door mij na het gebruik van salicylzuur werd waargenomen, wanneer de maag slechts weinig bevatte en er dus voor plaatselijke werking gelegenheid bestond, en ten slotte heeft onze geringe ervaring geleerd, dat salicylzuur-ammonium weken lang verdragen wordt, hetgeen met salicylzuur meestal niet het geval is.

Aannemende om deze redenen dat salicylas ammoniae het aangewezen praeparaat is, zoo men het

zuurgehalte of het rottingwerend vermogen der urine wil doen toenemen, wat leeren dan onze waarnemingen?

a. Zoolang de diuretische werking nog op den voorgrond treedt, neemt de relatieve aciditeit, waarop wij vóór alles moeten letten, niet toe. Dit treedt eerst op, nadat reeds een paar dagen het medicament is toegediend. Is eene in ammoniakale gisting zich bevindende urine te bestrijden, dan zal na eenige dagen eerst nuttig effect worden verkregen. Het nagaan der reactie en het microscopisch onderzoek zijn de aangewezen hulpmiddelen om na te gaan, wanneer van het medicament voldoende is gebruikt.

b. Zoo men het herhaaldelijk met zeer korte tusschenpoozen toedient, neemt de invloed op de aciditeit en bij gevolg die op het antiseptisch vermogen der urine iets af. Klimmen der doses of tijdelijk staken is dan aangewezen.

Zoo salicylas natricus in enkele omstandigheden (idiosyncrasie voor andere salicylverbindingen zou de oorzaak kunnen zijn) gegeven moet worden, dan kan de invloed op de ontwikkeling van schizomyceten waarschijnlijk even goed optreden, zoo slechts gezorgd wordt dat de urine door zure phosphaten in aciditeit toeneemt. Of andere zuren dezelfde rol kunnen vervullen is voorloopig nog niet uitgemaakt.

c. Wat de beteekenis van salicylpraeparaten voor

de diurese aangaat, deze is door verschillende klinici (Baelz ¹⁾, Hogg ²⁾, Fleischer ³⁾) reeds in het licht gesteld en door Huber ⁴⁾ in het vorige jaar nog sterk aanbevolen. Vele verschijnselen, die ook bij dit onderzoek duidelijk uitkomen, — geringe verandering der diaphorese, vermeerdering der vaste bestanddeelen en verhooging van het soort. gewicht, nadat de sterkere diurese was afgeloopen — werden door hem bij vele patienten met de meest uiteenlopende ziekten geconstateerd.

In 15 gevallen van Pleuritis o. a. bewees salicylzuur als diureticum hem uitstekende diensten en het was slechts bij Typhus abdominalis, gevorderde Phthisis pulmonum en bij acute nephritis dat hij zegt: „die diuretische Wirkung der Salicylsäure tritt nicht mehr so prompt zu Tage.“ Vermindering der diurese, die Hogg bij deze aandoeningen waarnam, vindt hij slechts bij nephritis.

Wij hebben ons uitsluitend bezig gehouden met de werking van salicylverbindingen onder physiologische omstandigheden. Gaarne leggen wij ons bij zijne ondervinding neer, en evenzeer als hij, bevelen wij na dit onderzoek salicylzuur of liever het ammoniumzout als diureticum aan. Wel is de voor-

1) Baelz. Ueber salicylsäure und Thymol. Archiv f. Heilkunde 1876. Dl. IV. pag. 378.

2) Hogg. l. c.

3) Fleischer. l. c.

4) Huber. Ueber die diuretische Wirkung der Salicylsäure Deutschen Arch. u. Klin. Medizin. 1887. p. 129.

raad dezer middelen voldoende, maar ruimer keus sluit beter keus in zich, en de vele eigenschappen, die salicylzuur tot een der meest te waardeeren medicijnen maken, zullen steeds in aanmerking genomen kunnen worden.

Na deze uiteenzetting is gemakkelijk te verklaren, waarom bij de in het eerste hoofdstuk opgenoemde aandoeningen der organa uropoëtica van salicylas ammoniae steeds zooveel verandering ten goede werd waargenomen. — Waar ammoniakale gisting der urine in het spel was, en deze voor de oorzaak van Cystitis, Pyelitis of Pyelonephritis kon worden aangenomen, bleef de oude leer van kracht: neem de oorzaak weg, en het effect verdwijnt. Waar deze gisting nog niet was ingetreden, maar de kansen hiervoor hoogst ongunstig waren, (Paralysis vesicae) werd door het ongeschikt maken der urine voor de ontwikkeling van rottingsorganismen veel ellende voorkomen. Waar fosphaat- of carbonaatsteen en de oorzaak waren van het ziek zijn der urinewegen, werden deze niet alleen door de zure urine tot oplossing gebracht, maar de schadelijke werking der urine, die meestal in ammoniakale gisting verkeerde, op de mucosa van bekken, ureter of blaas, werd ook opgeheven.

Ons vermoeden aangaande den invloed van salicylzuur of salicylzure ammoniak op oxalaatstenen, werd ook ten volle bevestigd. Geen oorzaak vindend om de zoo duidelijke aciditeitstoename door salicylzuur voor het grootste deel anders te verkla-

ren, dan door toename der zure phosphaten, waarin wij door de uitspraak van Fleischer werden gesteund, lag hierin de verklaring opgesloten van het verdwijnen der briefcouvertkristallen in zuringzuur-calcium houdende urine.

Nog wil ik even de aandacht vestigen op eene aandoening, die waarschijnlijk een dankbaar veld voor de toepassing van salicylas ammoniae zou opleveren. Mij is deze in de laatste maanden, toen „patienten zien” niet meer tot mijn dagelijksch brood behoorde, niet onder de oogen gekomen en vroeger werd aan deze toepassing door mij niet gedacht, maar de verlamme werking van salicylzuur op rottingsbacteriën als maatstaf nemende, schijnt het mij niet onwaarschijnlijk dat bij infectieuze nephritis, in het verloop van Scarlatina, Morbilli, Erysipelas, Diphtherie, Typhus abdominalis enz., zoo deze niet te gelijk met de andere verschijnselen verdwijnt, salicylas ammoniae met goed succes kan worden voorgeschreven. Kannenberg ¹⁾, die in 1880, en Bouchard, die in het volgende jaar te Londen op deze infectieuze nephritis en het optreden der specifieke bacteriën in de urine de aandacht vestigde, wijzen er op dat de Nephritis isochroon met het verdwijnen der „Pilze” verloopt. Zoo nu in het slepende stadium van infectieuze nephritis door salicylpraeparaten dit bevorderd zou kunnen worden, zooals wij dit voor

1) Kannenberg. Ztschr. f. klin. Med. 1880, I. pag. 506.

de ammoniakale urinegisting hebben gezien, zou onze therapie in die gevallen een belangrijke stap vooruit gegaan zijn.

De diuretische werking van salicylverbindingen is bij de genoemde aandoeningen tevens een voordeel. Al staan aciditeit en hoeveelheid in omgekeerde reden, toch kan de in het begin der salicyltoepassing optredende urinevermeerdering niet anders dan gunstig op elke ontsteking der urinewegen werken, en in die enkele gevallen, waarbij het prophylactisch nut van salicylzuur op den voorgrond treedt, kan deze toename niet zulk een na-deeligen invloed hebben — misschien meerdere pijn bij paralysis vesicae, zoo alleen de m. detrusor verlamd is — of ruimschoots weegt hiertegen op de spoedig vermeerderende aciditeit.

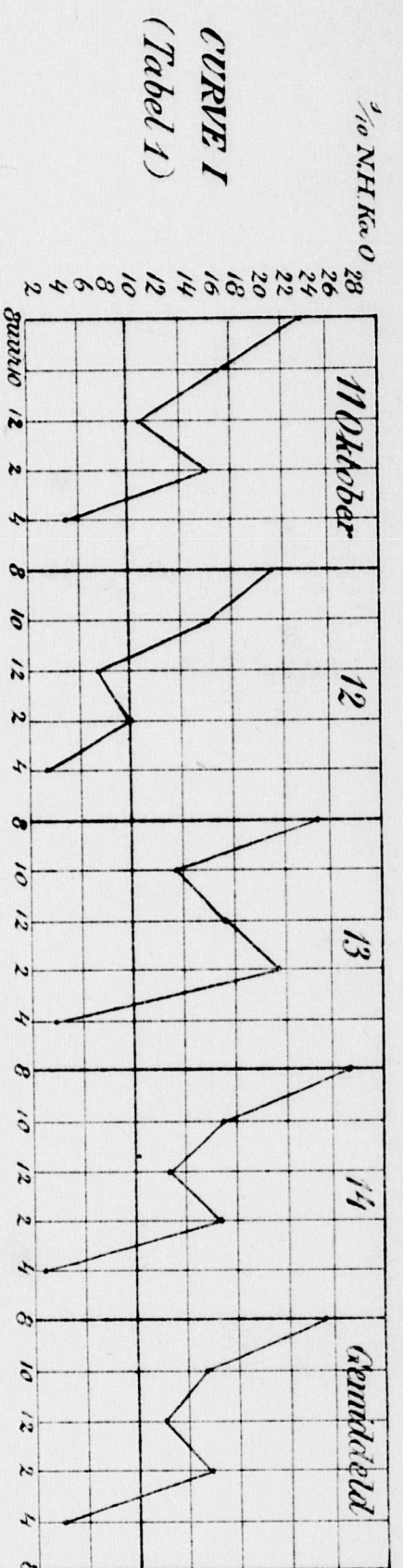
Ten slotte nog een paar woorden over salicylas ammoniae als diuretium.

Dat bij aandoeningen van het nierparenchym, zoo deze acuut of subacuut zijn, elke prikkel vermeden moet worden, is het grondbeginsel, dat voor therapeutisch ingrijpen bij nephritiden steeds gehandhaafd moet blijven. Dat Huber en Hogg bij dusdanige nephritis geene verhoogde, maar verminderde diurene waargenomen hebben, ligt voor de hand. Diuretica en dus ook salicylzuur zijn in die gevallen steeds te vermijden.

Ook bij Typhus abdominalis was de diurese volgens den eenen na salicylzuur normaal, volgens den anderen subnormaal, maar wanneer worden diuretica bij typhus voorgeschreven? Vergenvorderde

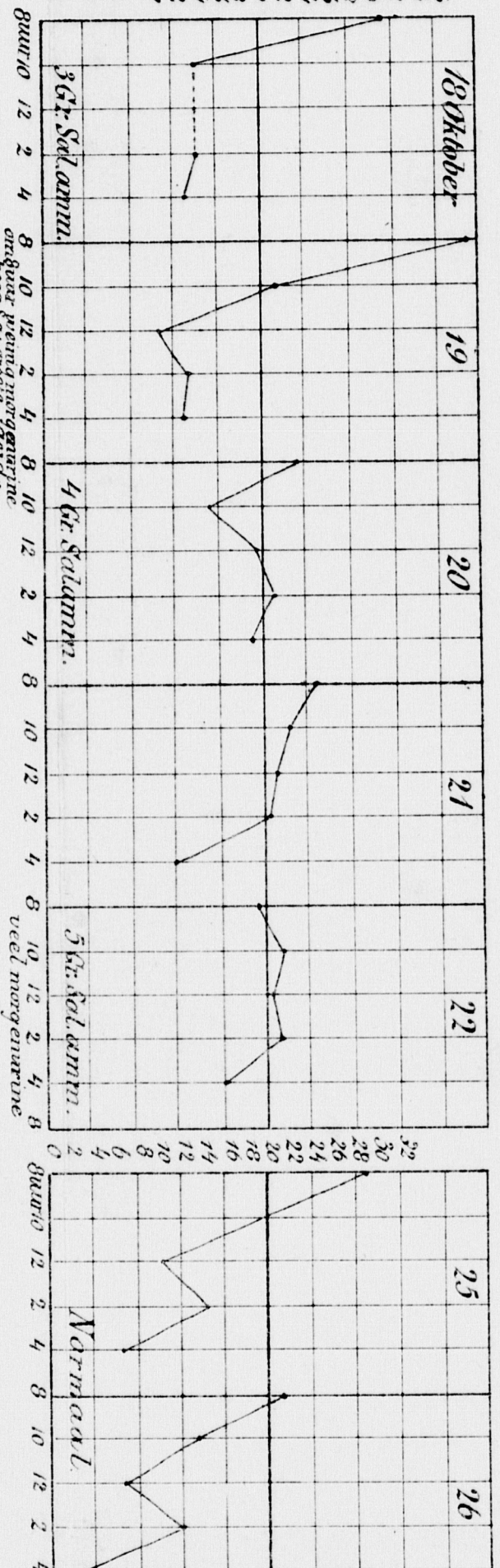
Phthitis pulmonum levert ook eene contra-indicatie op, maar ook hierbij zijn diuretica zelden aangewezen.

Bij elke andere aandoening is de diuretische waarde van salicylzuur van groote beteekenis, maar het gebruik hiervan moet steeds onder de noodige voorzorgen plaats hebben. Hoewel het aantal waarnemingen, waaruit de schadelijke werking van salicylzuur op de nieren blijkt, niet groot is, moet toch steeds hierop de aandacht gevestigd zijn. Zoo men dit echter in aanmerking neemt en verder let op het afnemen van het diuretisch effect van salicylzuur, zoo dit langen tijd aaneen wordt voorgeschreven, kan dit zuur met recht onder de beste diuretica worden gerangschikt en bij hartlijden, leverlijden en plaatselijke vochtophooping en met vertrouwen worden voorgeschreven.



$\frac{1}{10}$ NHK₀ 0

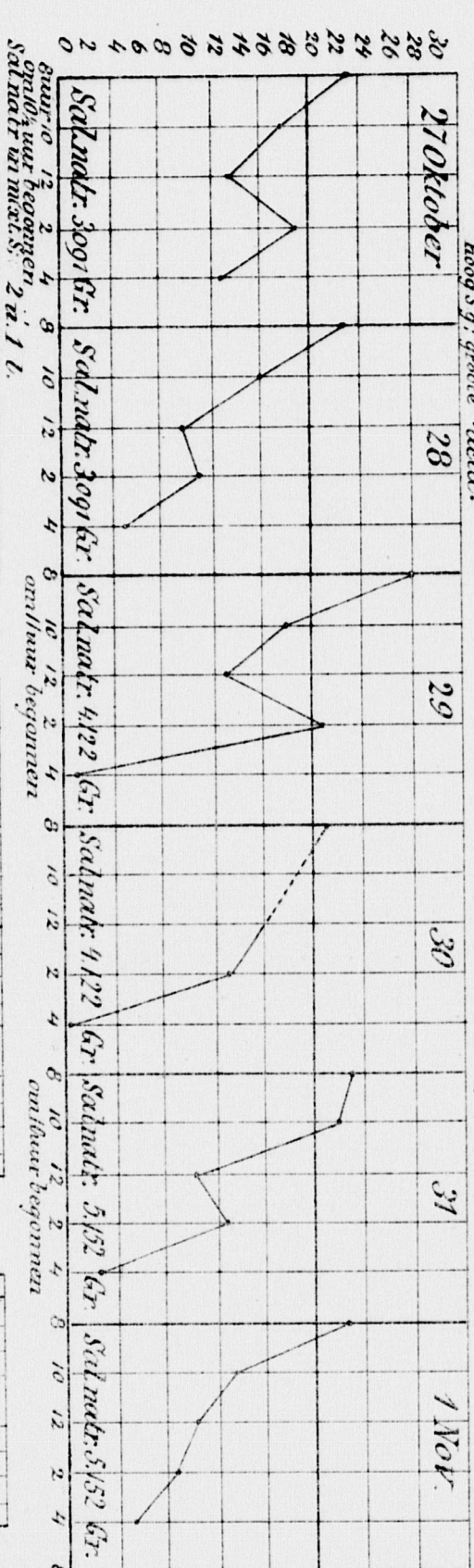
CURVE II
(Tabel 2)



CURVE III
(Tabel 3)

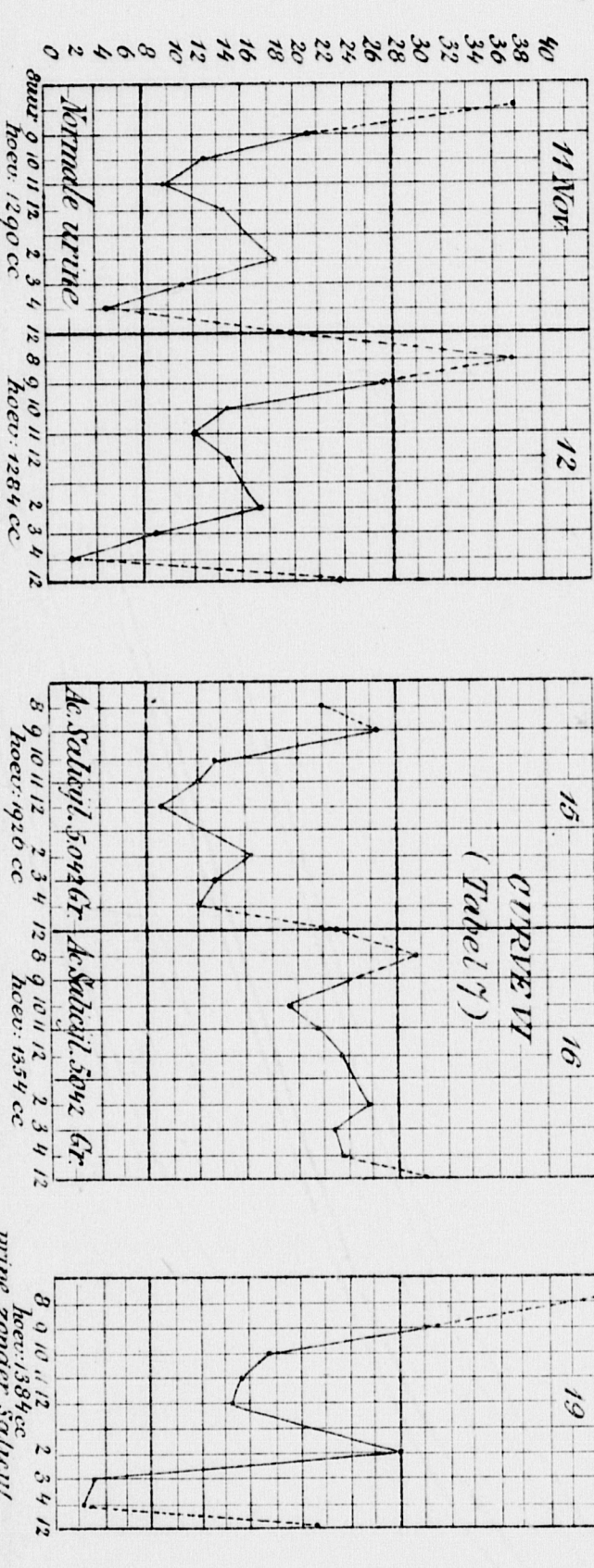
$\frac{1}{10}$ NHK₀ 0

CURVE IV
(Tabel 4)



$\frac{1}{10}$ NHK₀ 0

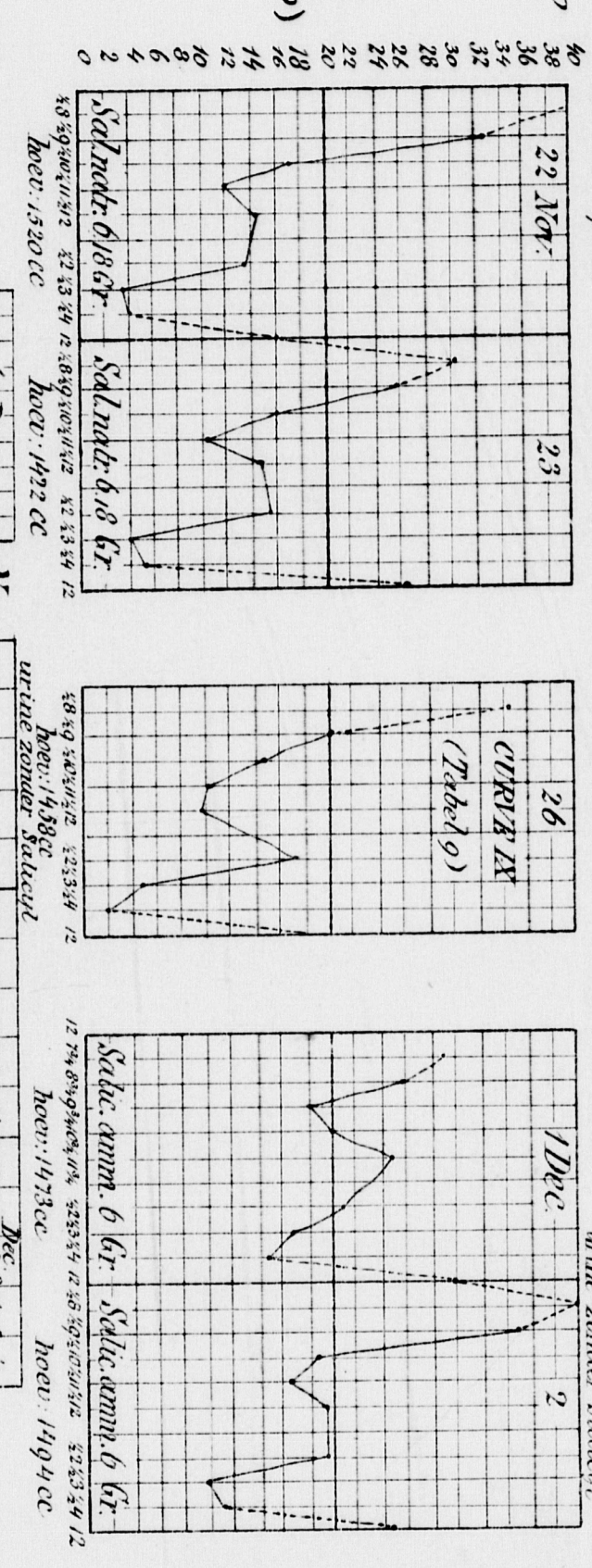
CURVE V
(Tabel 5)



CURVE VI
(Tabel 6)

$\frac{1}{10}$ NHK₀ 0

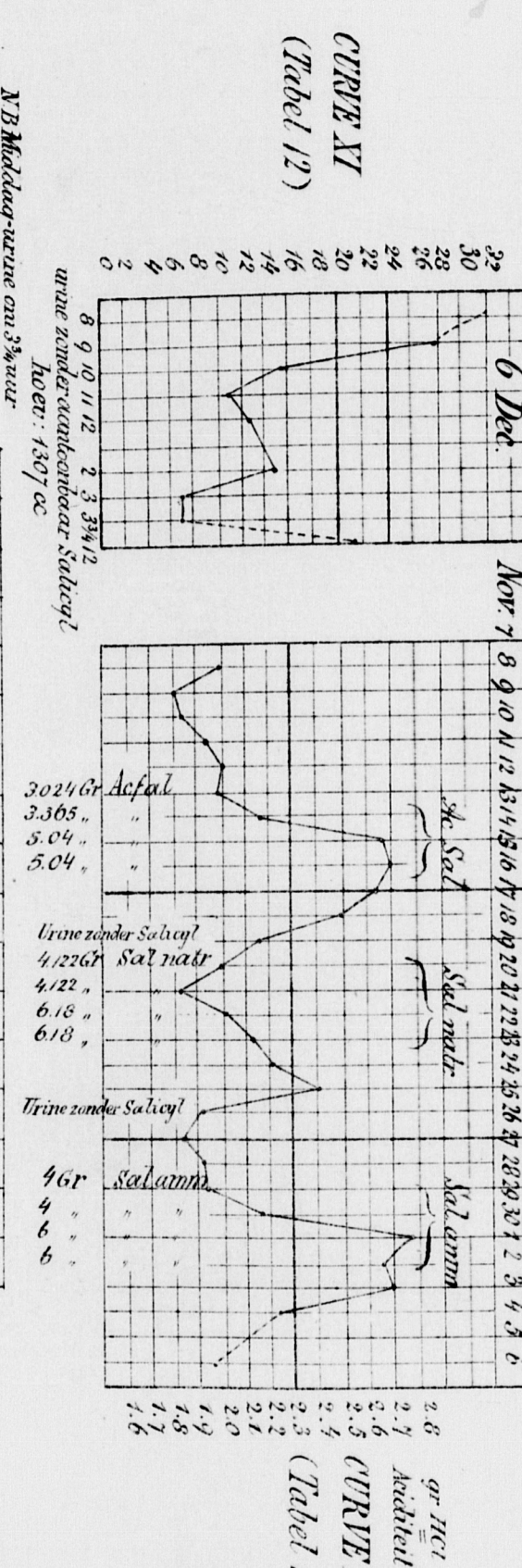
CURVE VII
(Tabel 7)



CURVE VIII
(Tabel 8)

$\frac{1}{10}$ NHK₀ 0

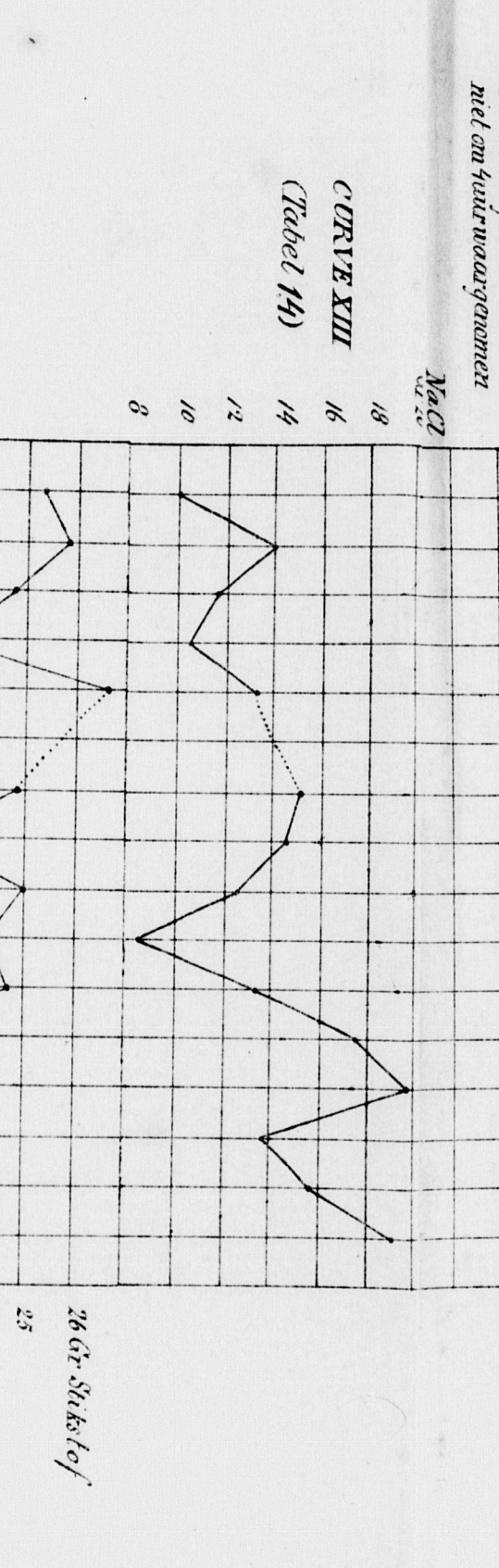
CURVE IX
(Tabel 9)



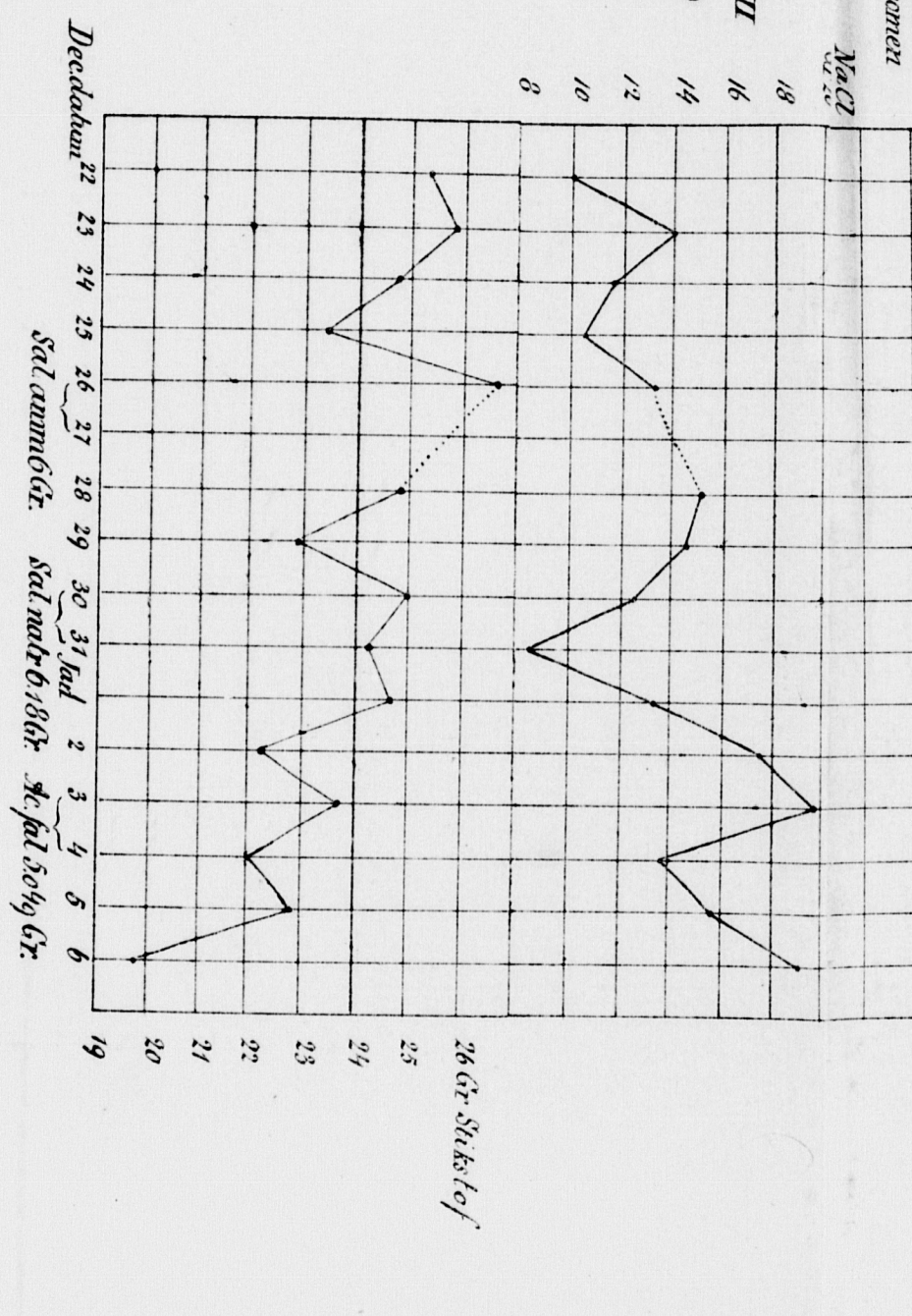
CURVE X
(Tabel 10)

$\frac{1}{10}$ NHK₀ 0

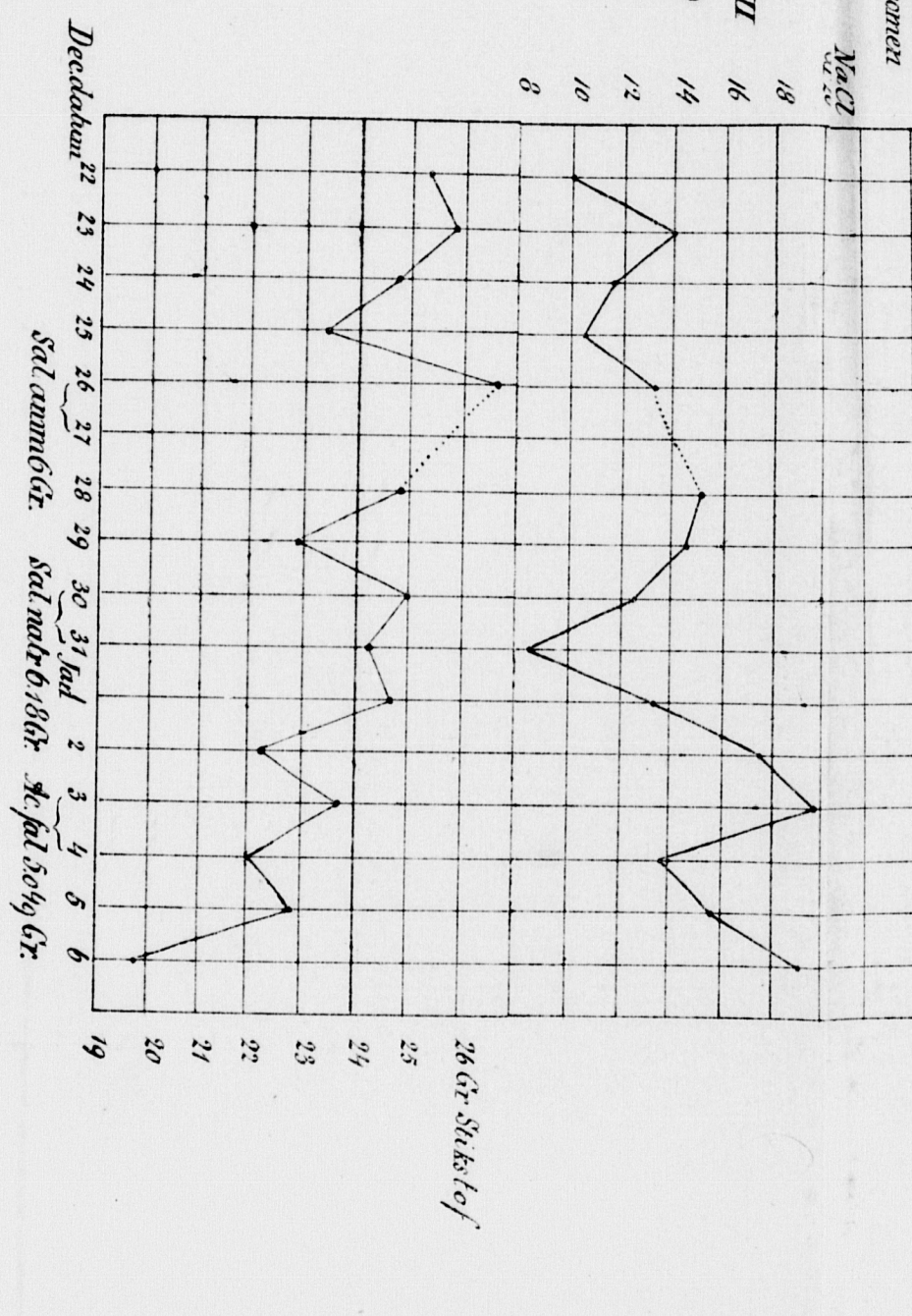
CURVE XI
(Tabel 11)



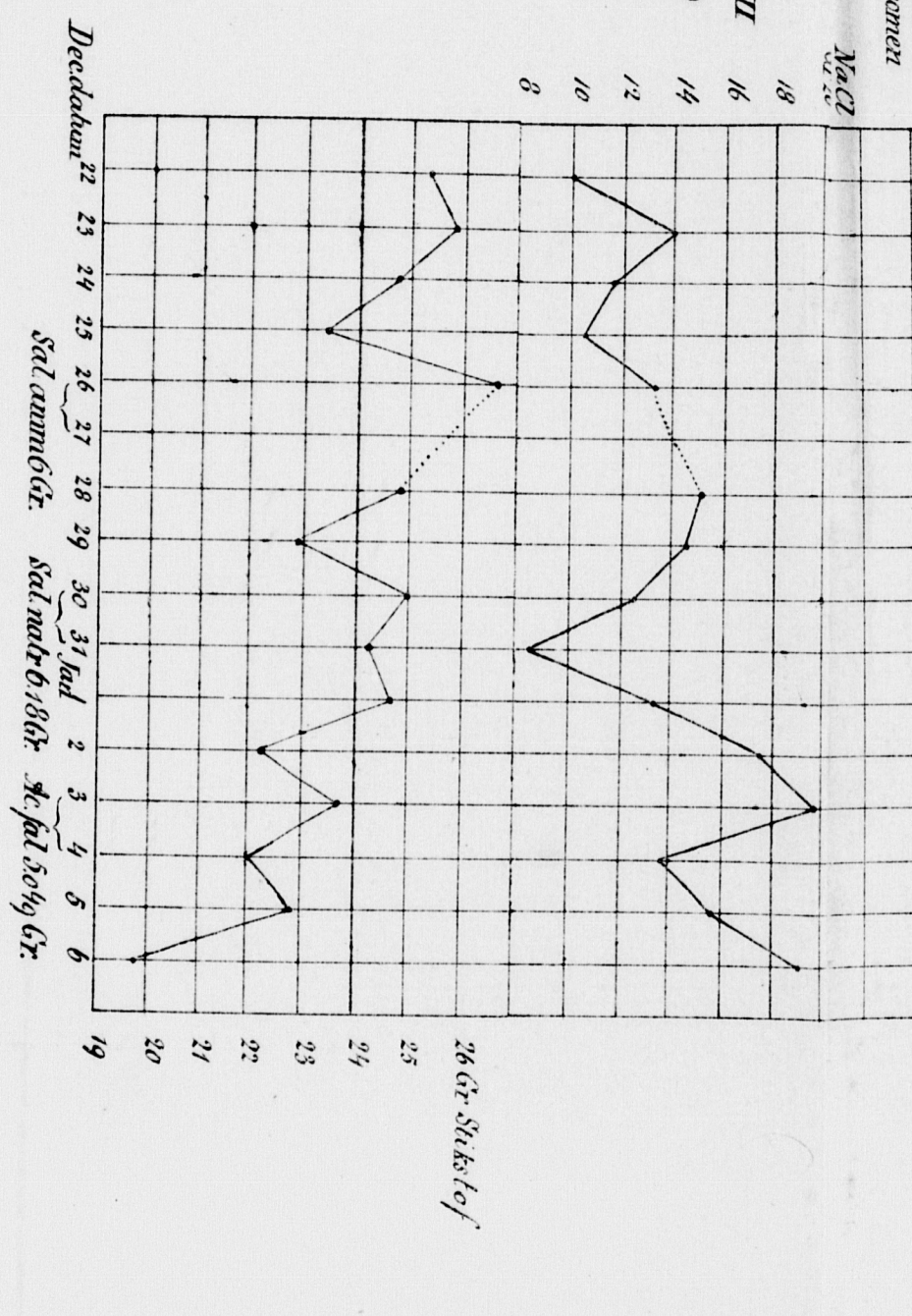
CURVE XII
(Tabel 12)



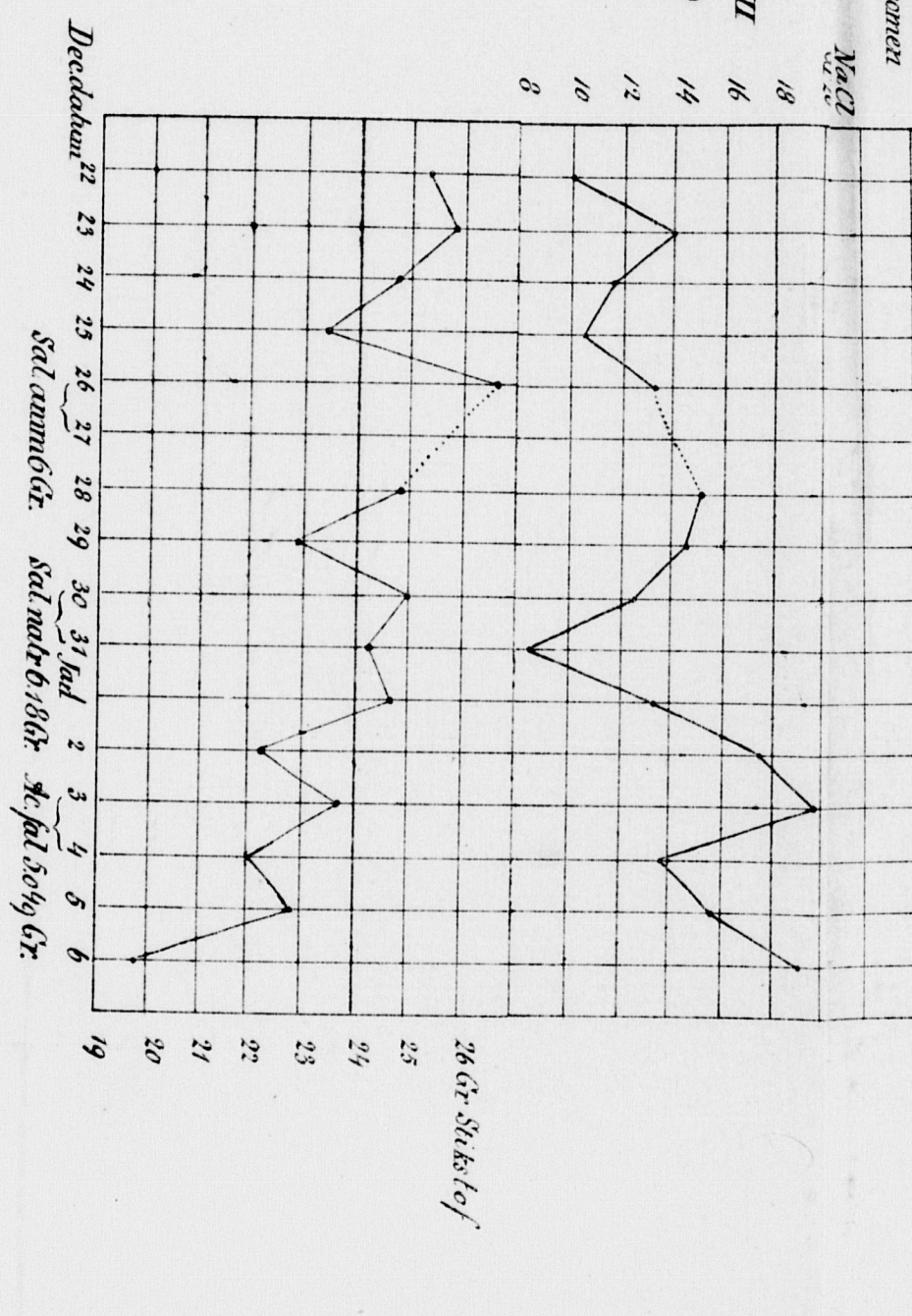
CURVE XIII
(Tabel 13)



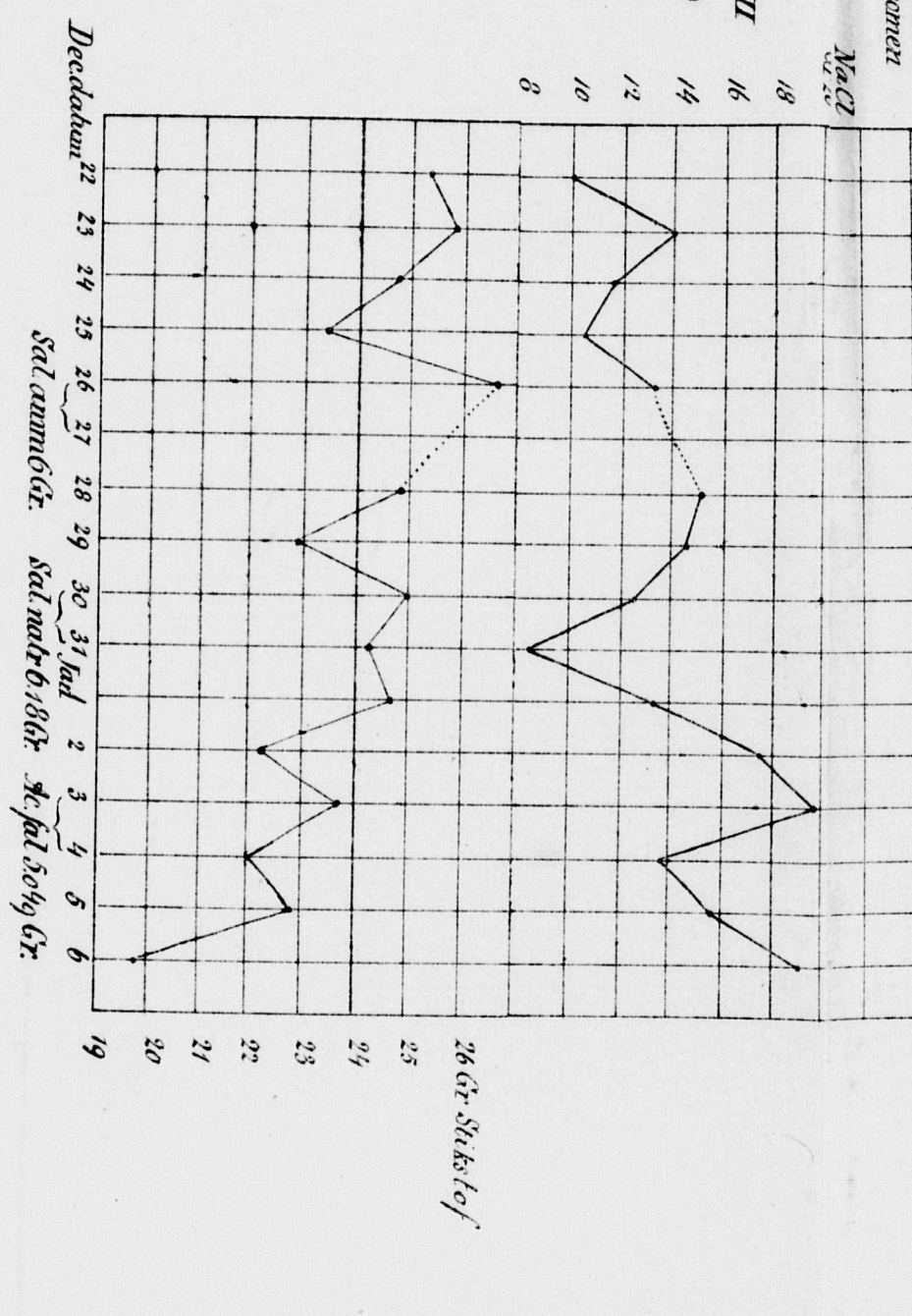
CURVE XIV
(Tabel 14)



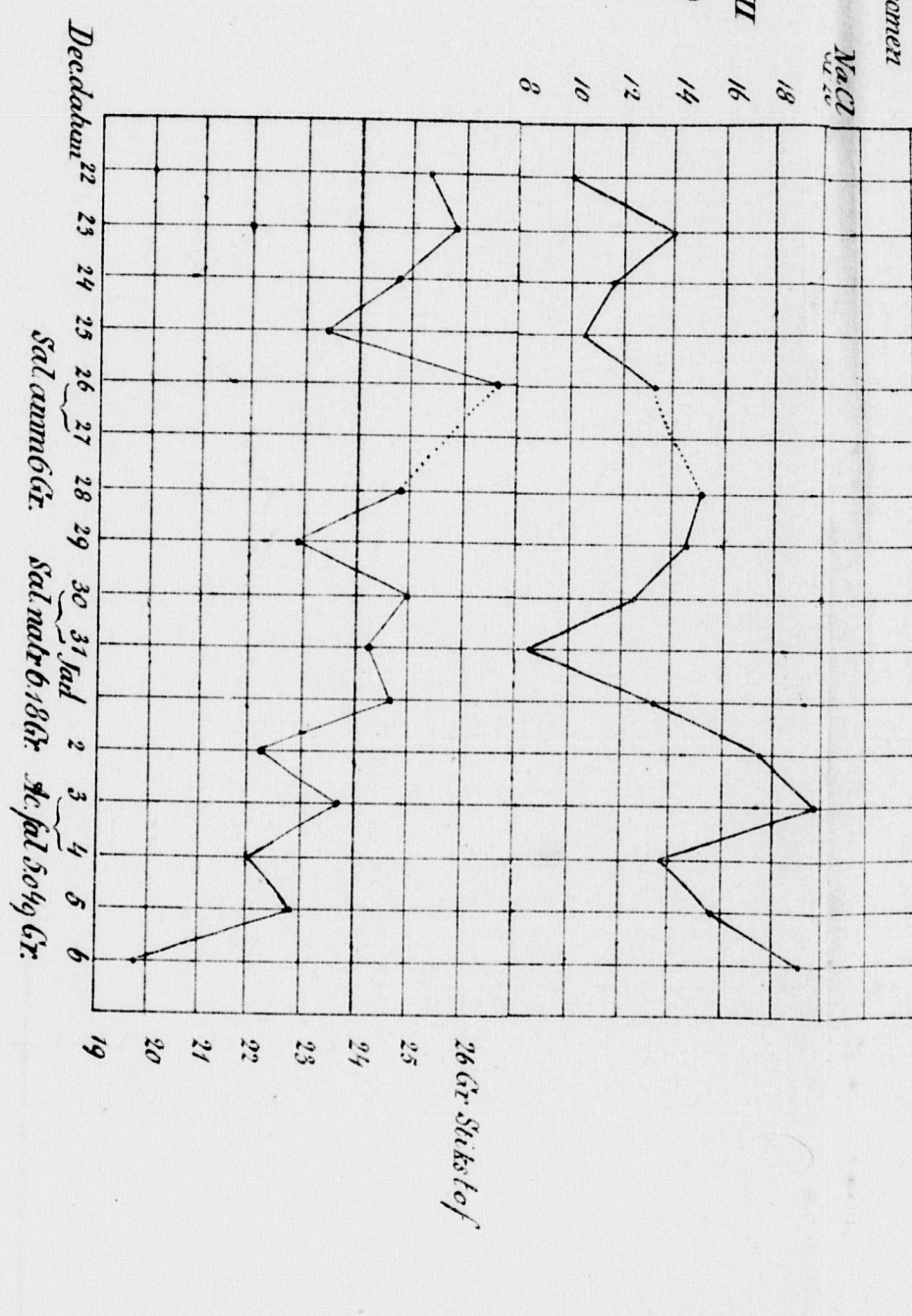
CURVE XV
(Tabel 15)



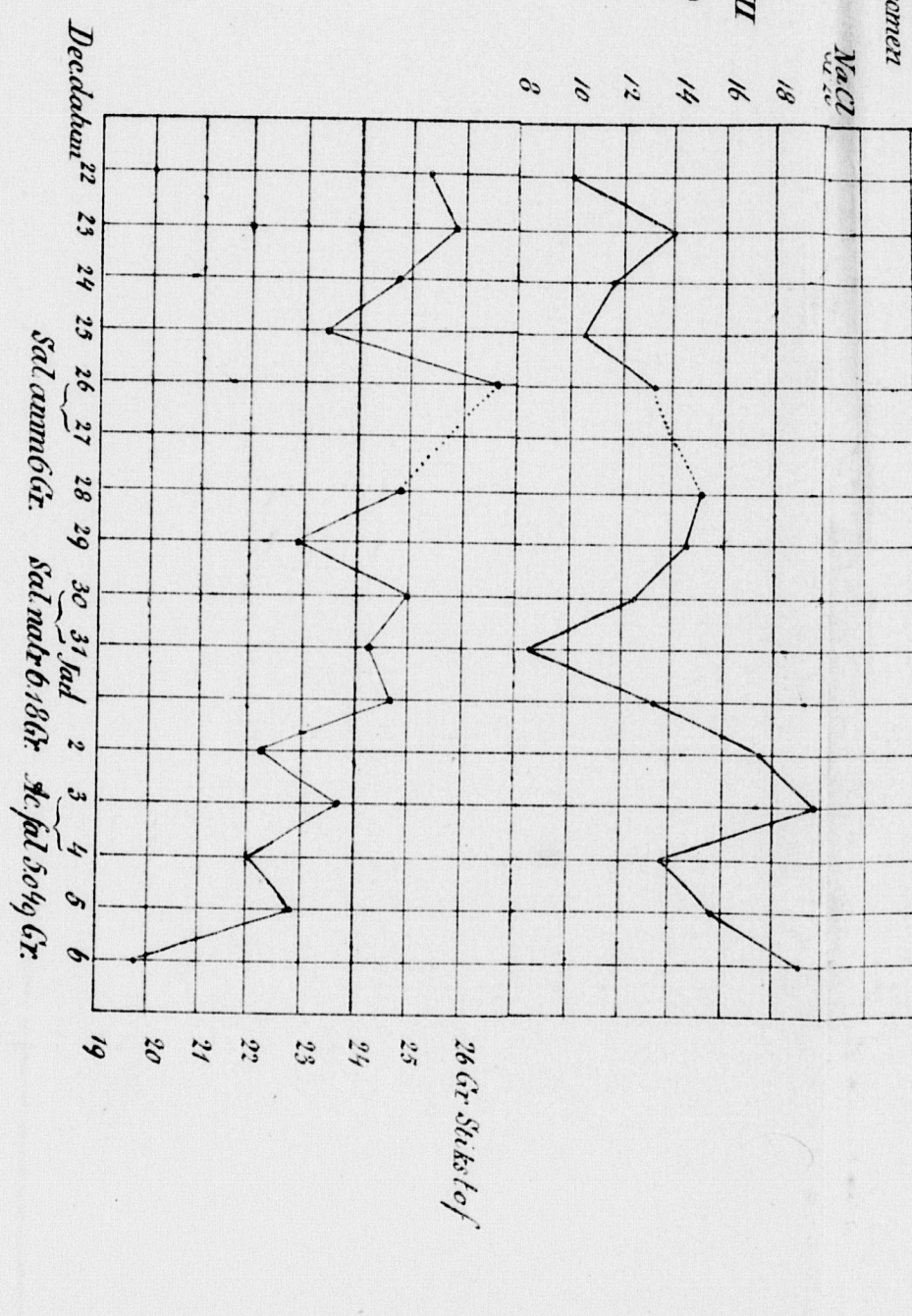
CURVE XVI
(Tabel 16)



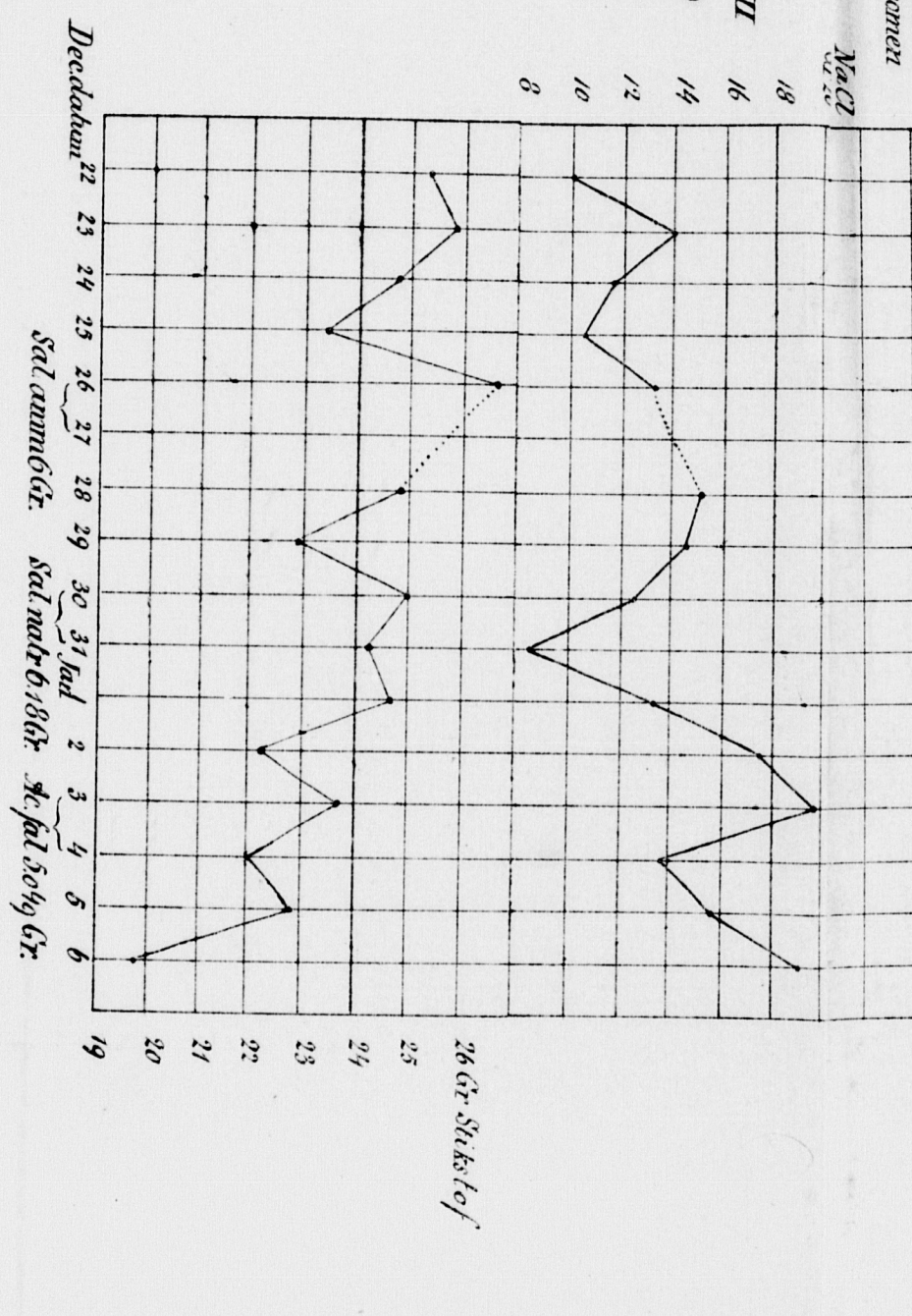
CURVE XVII
(Tabel 17)



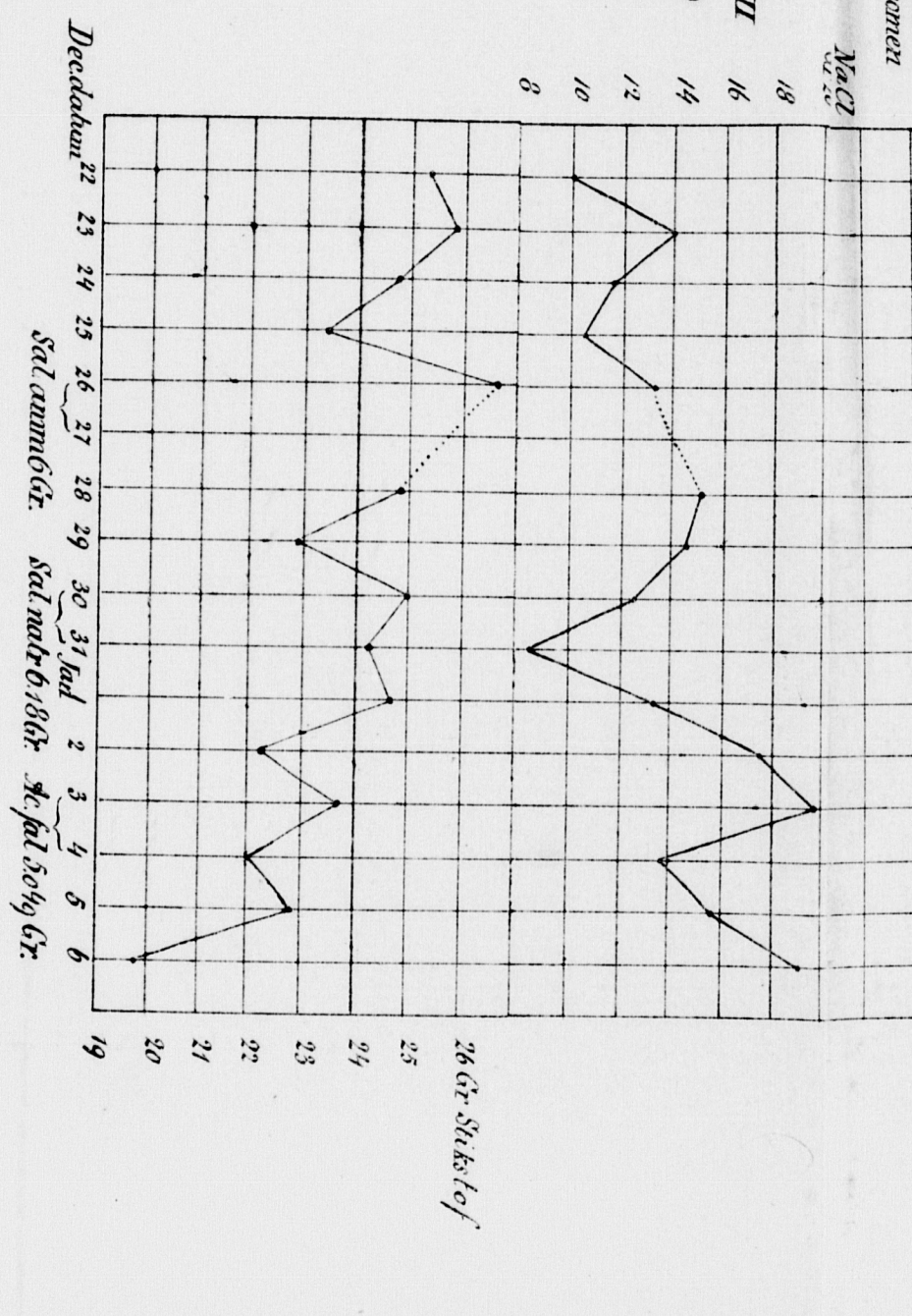
CURVE XVIII
(Tabel 18)



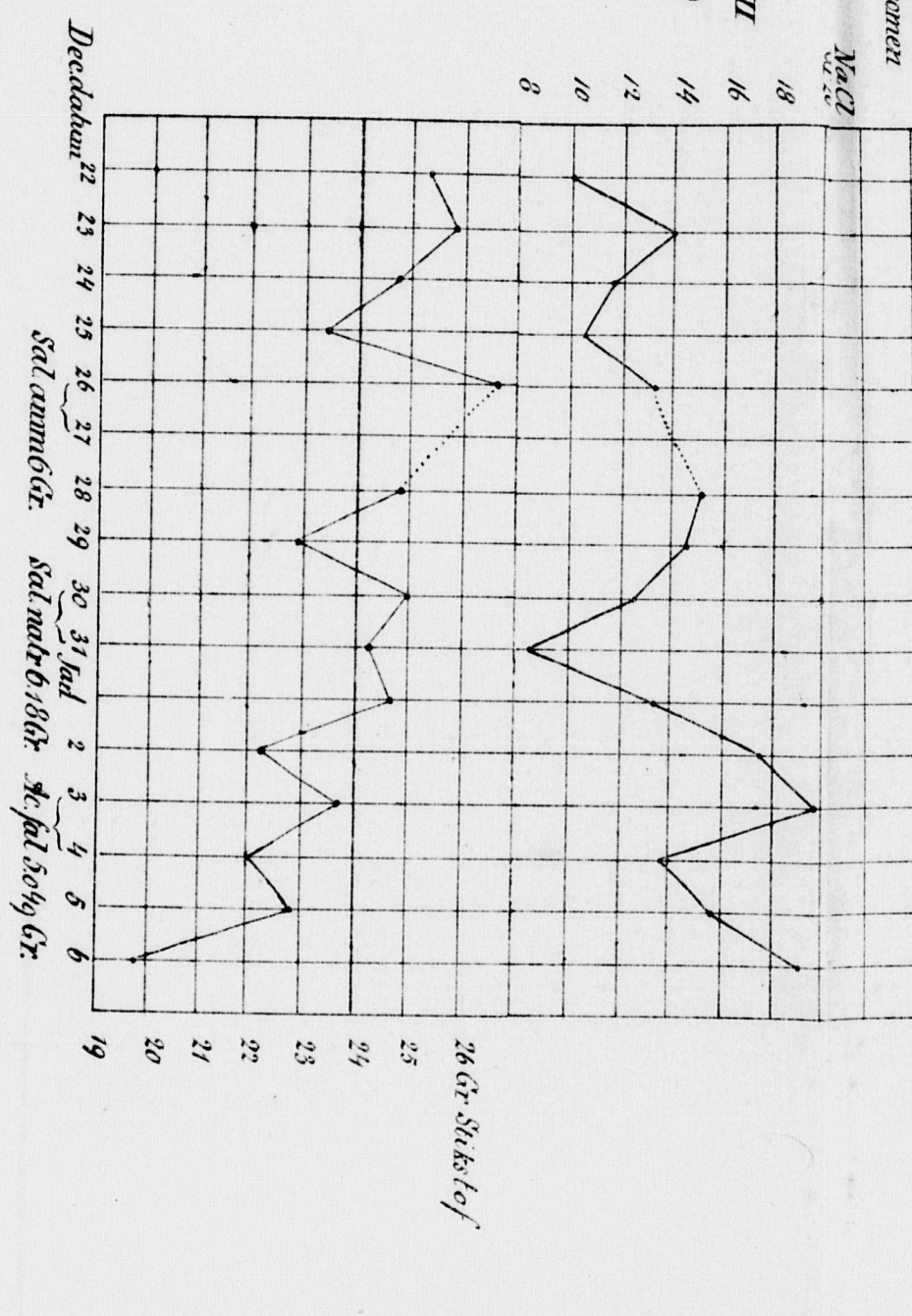
CURVE XIX
(Tabel 19)



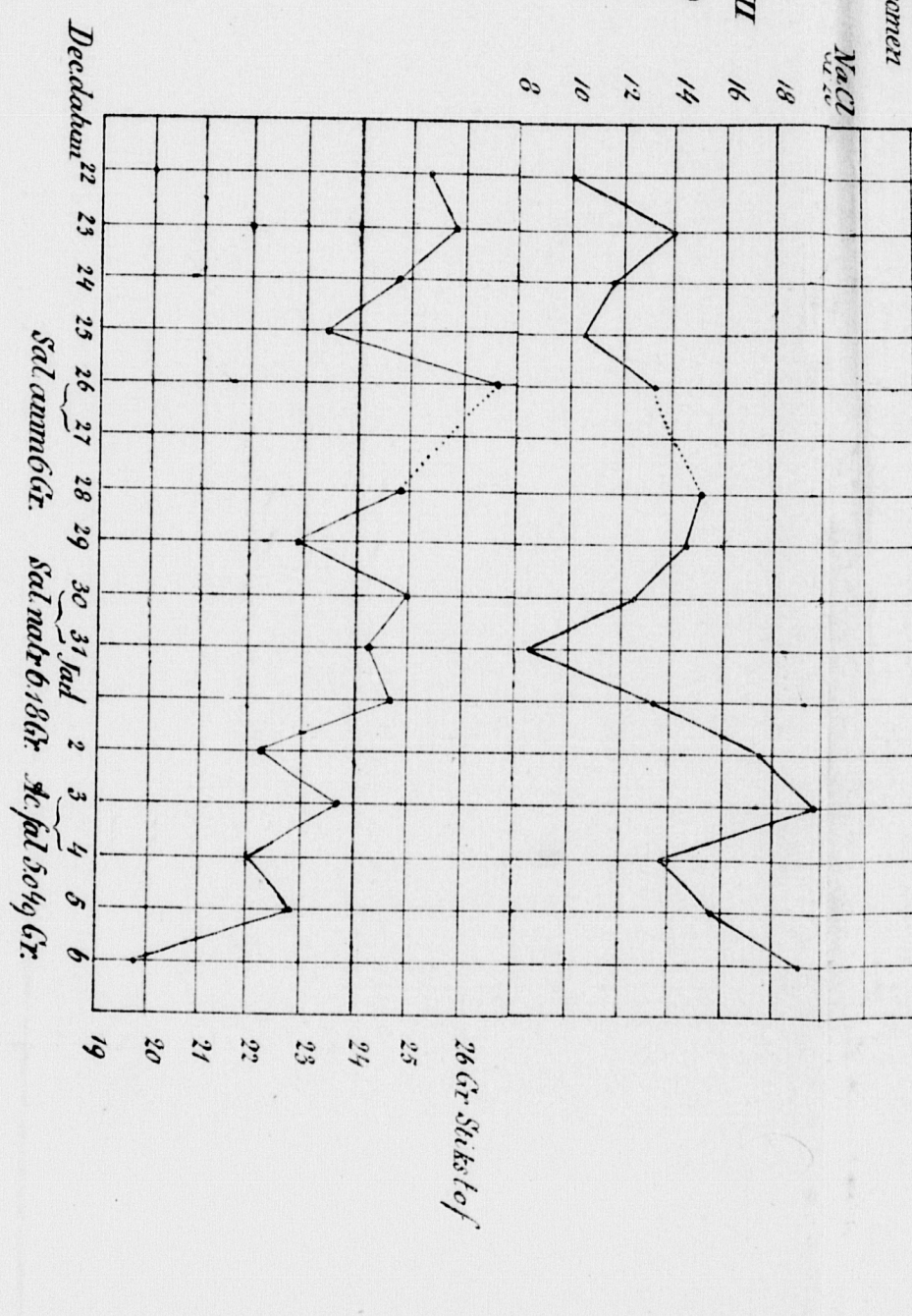
CURVE XX
(Tabel 20)



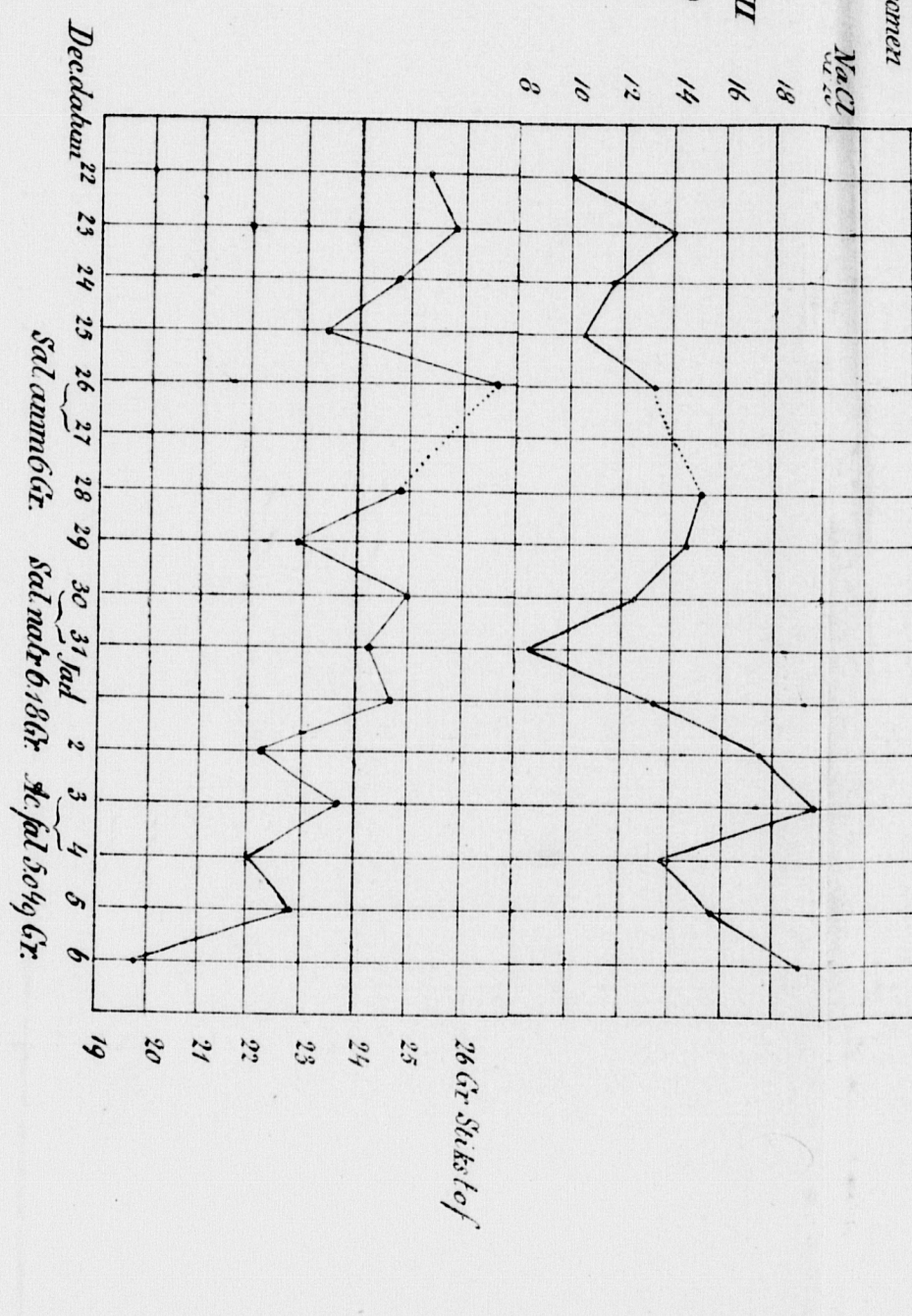
CURVE XXI
(Tabel 21)



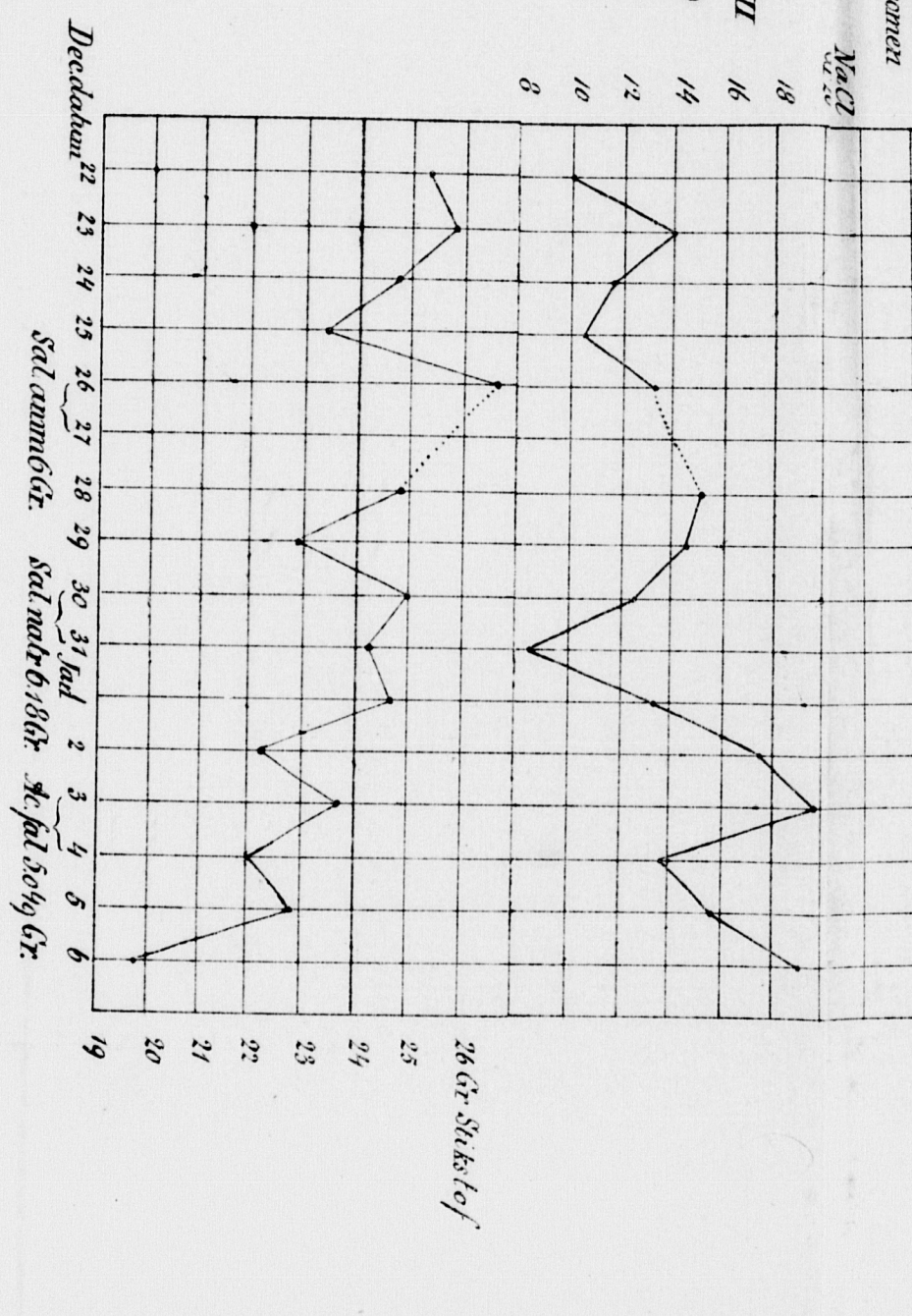
CURVE XXII
(Tabel 22)



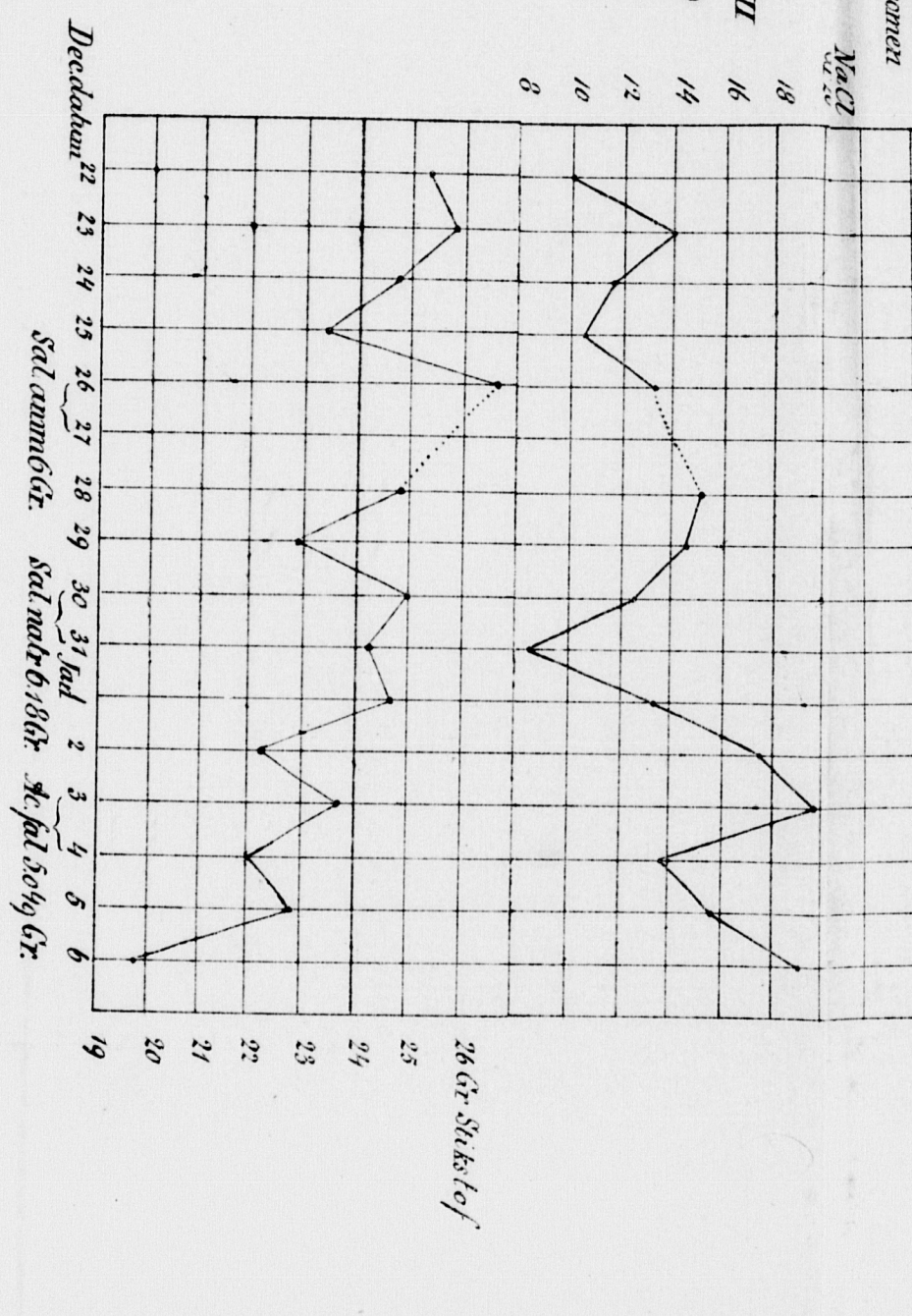
CURVE XXIII
(Tabel 23)



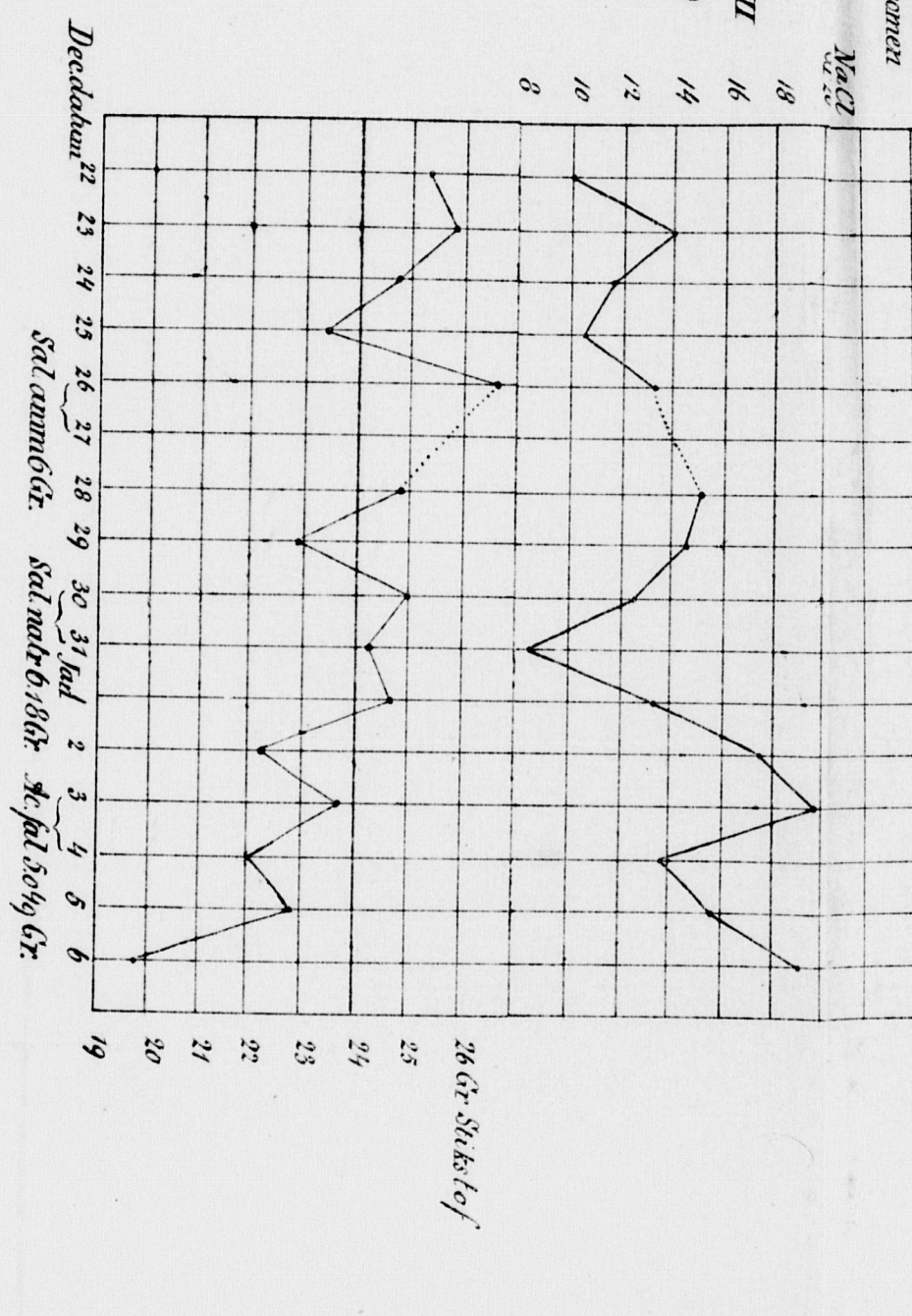
CURVE XXIV
(Tabel 24)



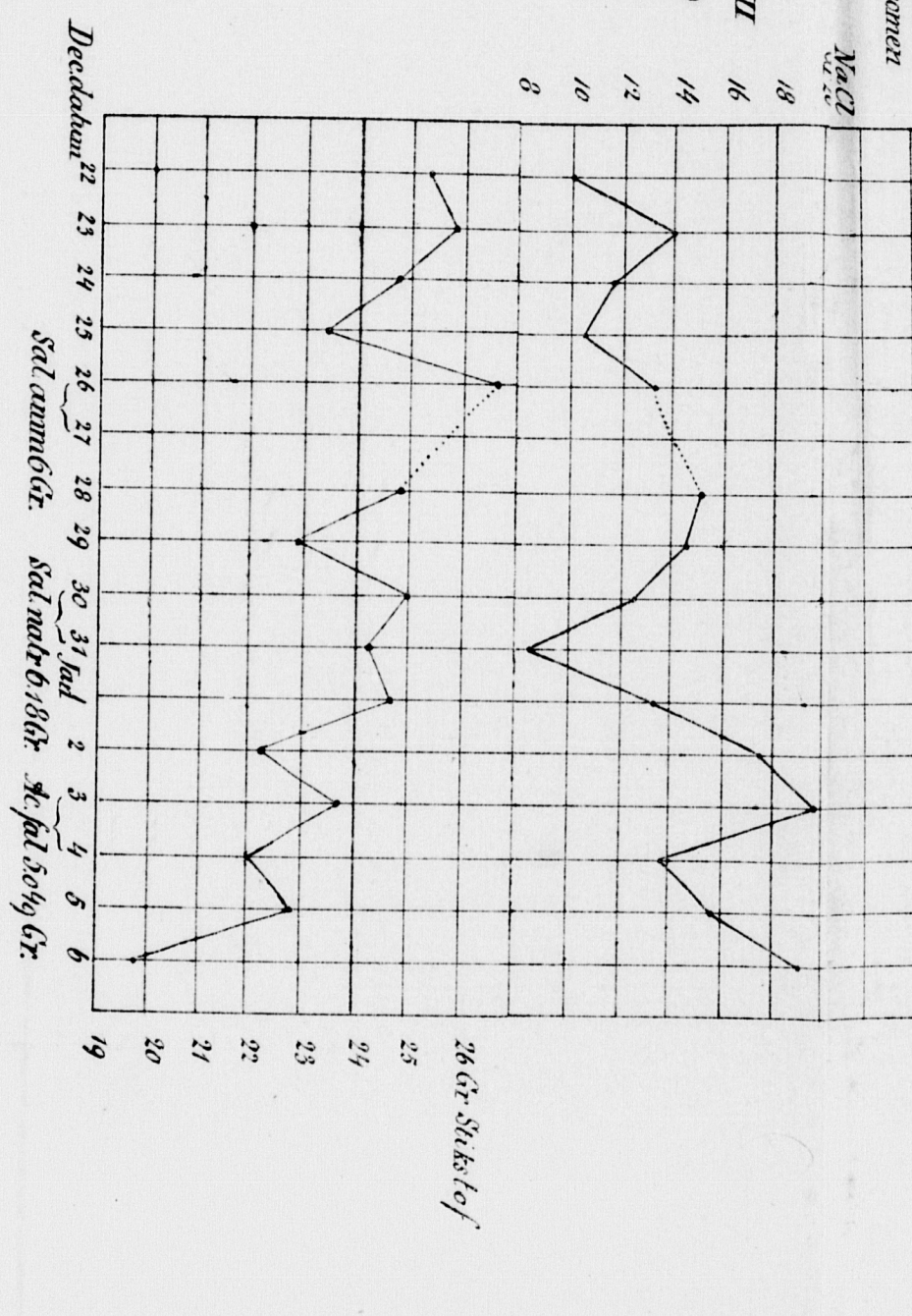
CURVE XXV
(Tabel 25)



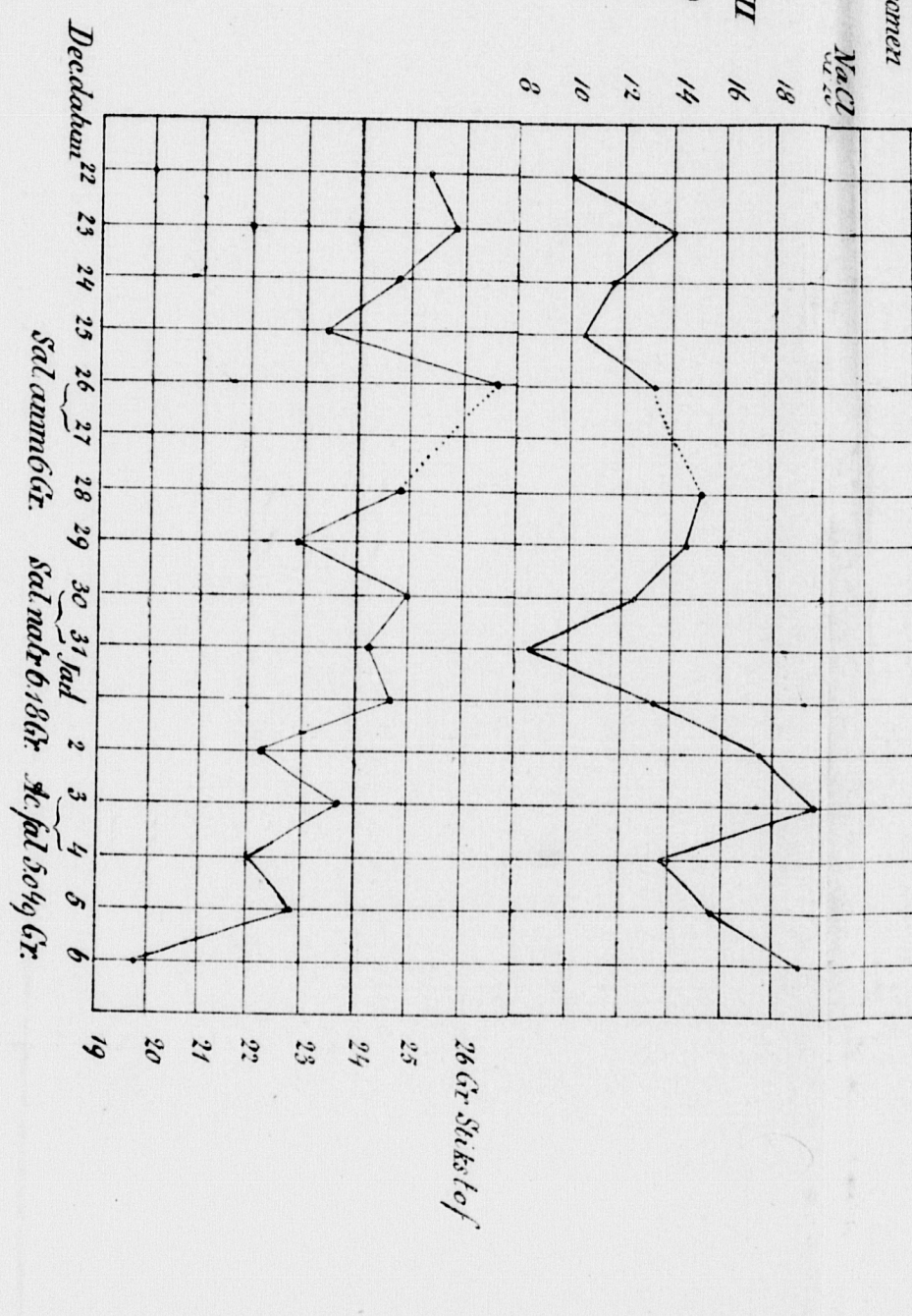
CURVE XXVI
(Tabel 26)



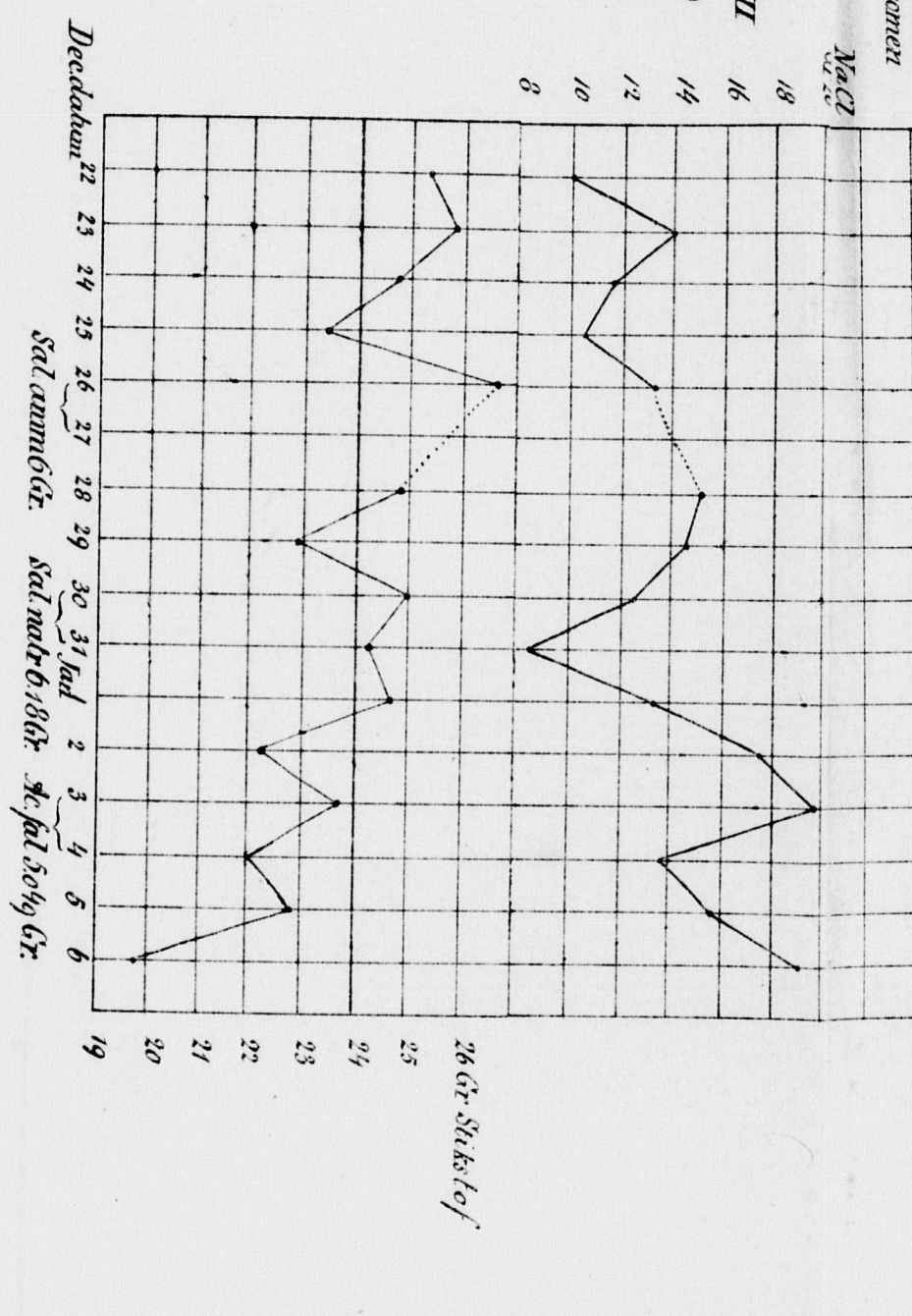
CURVE XXVII
(Tabel 27)



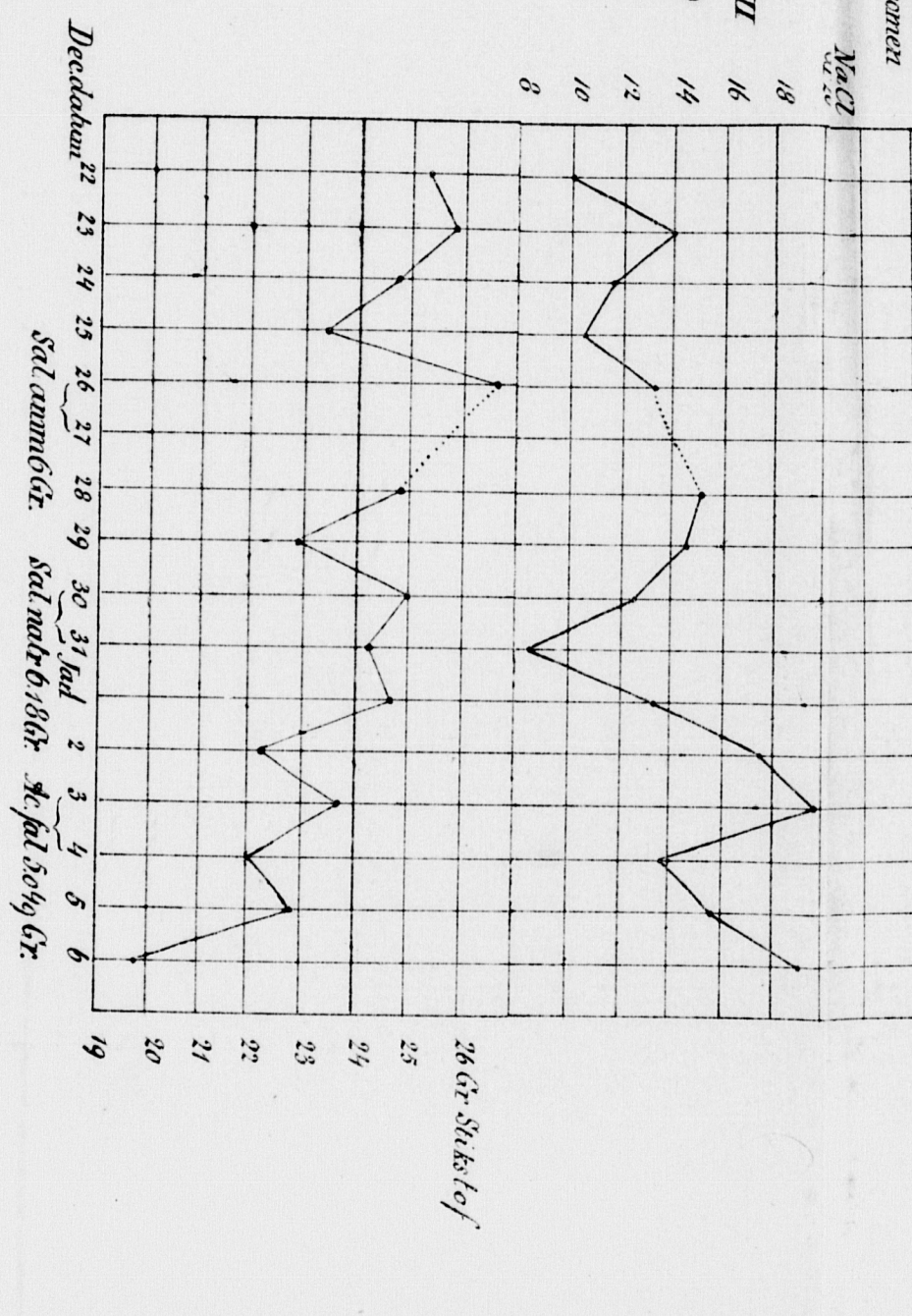
CURVE XXVIII
(Tabel 28)



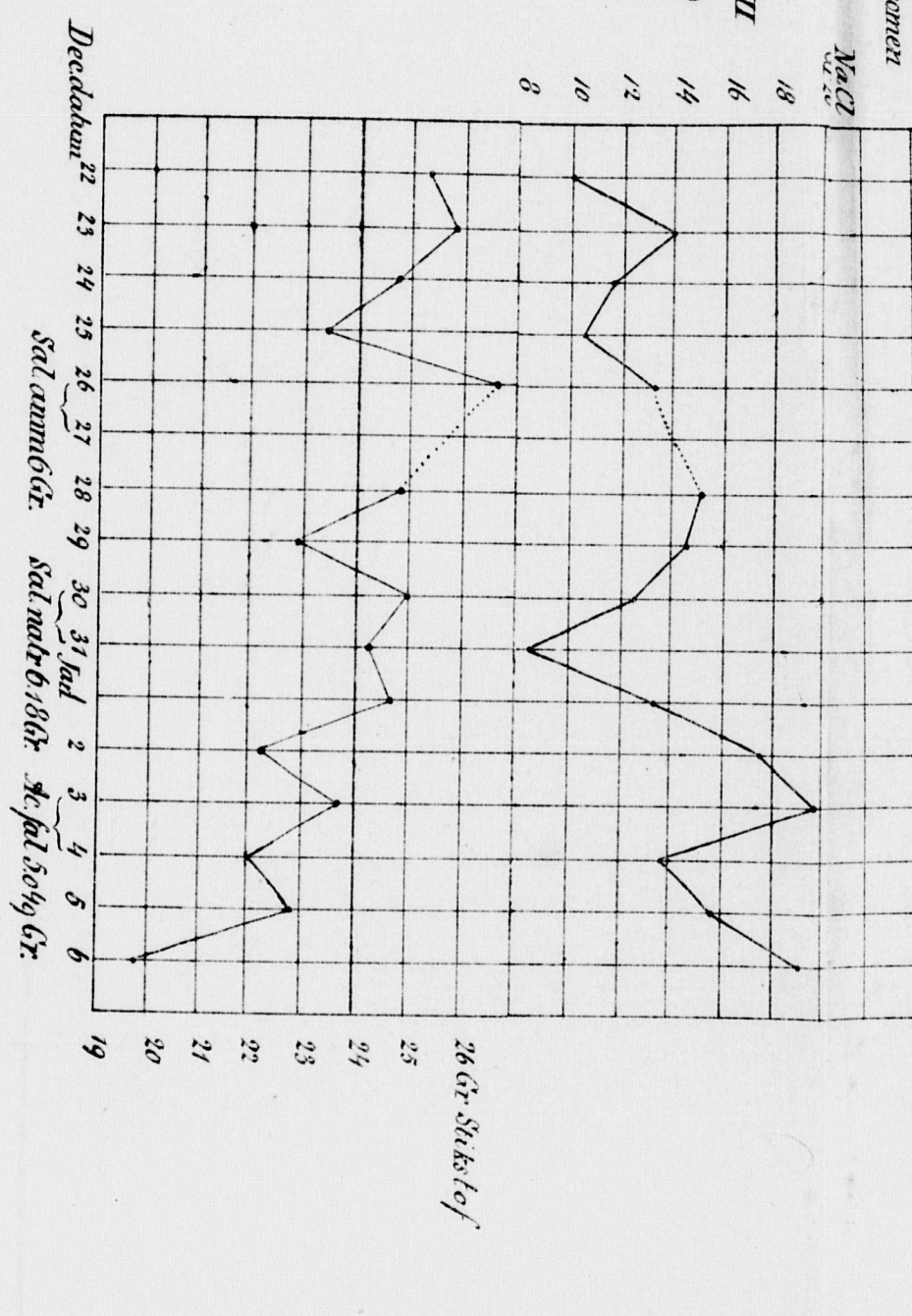
CURVE XXIX
(Tabel 29)



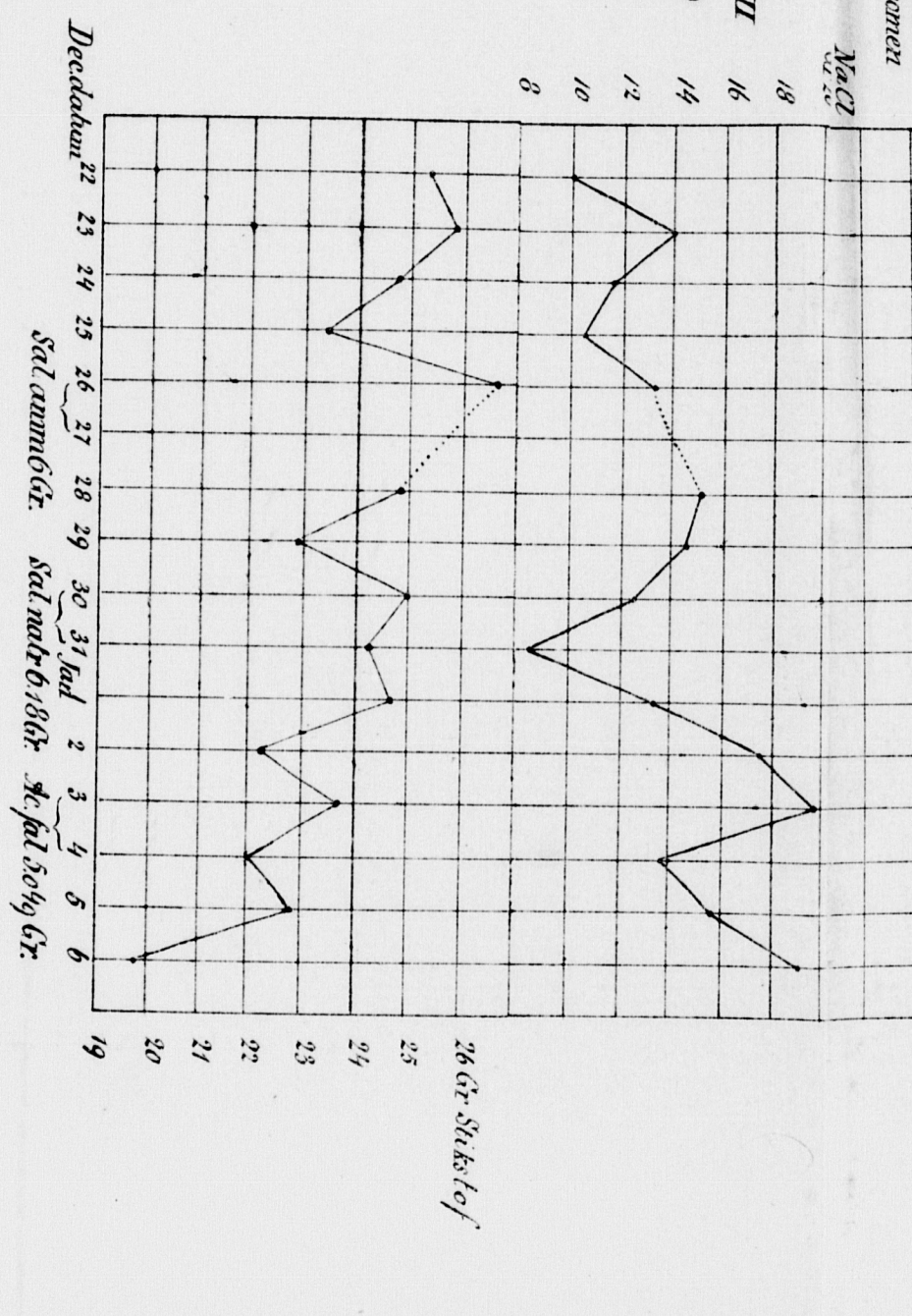
CURVE XXX
(Tabel 30)



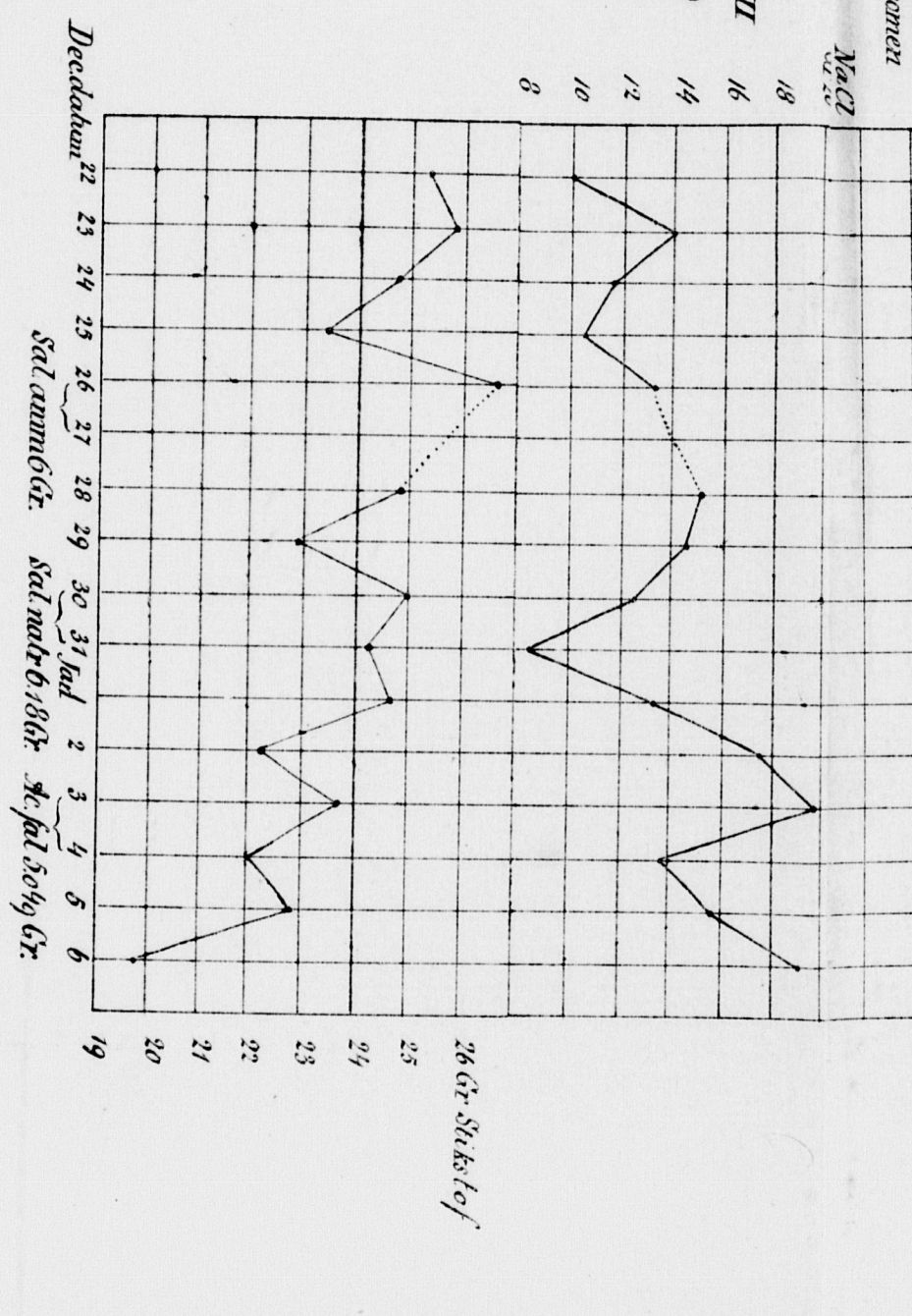
CURVE XXXI
(Tabel 31)



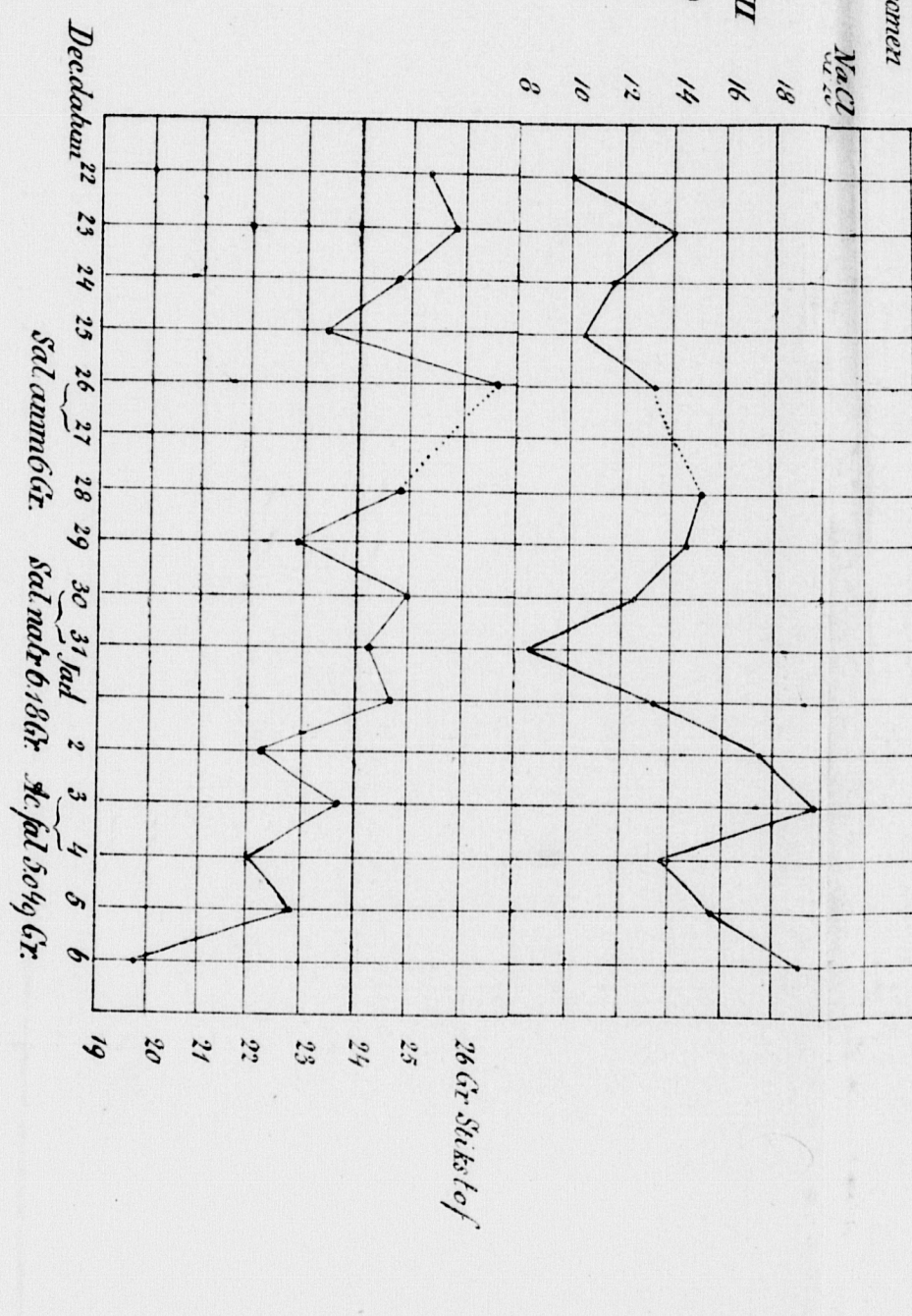
CURVE XXXII
(Tabel 32)



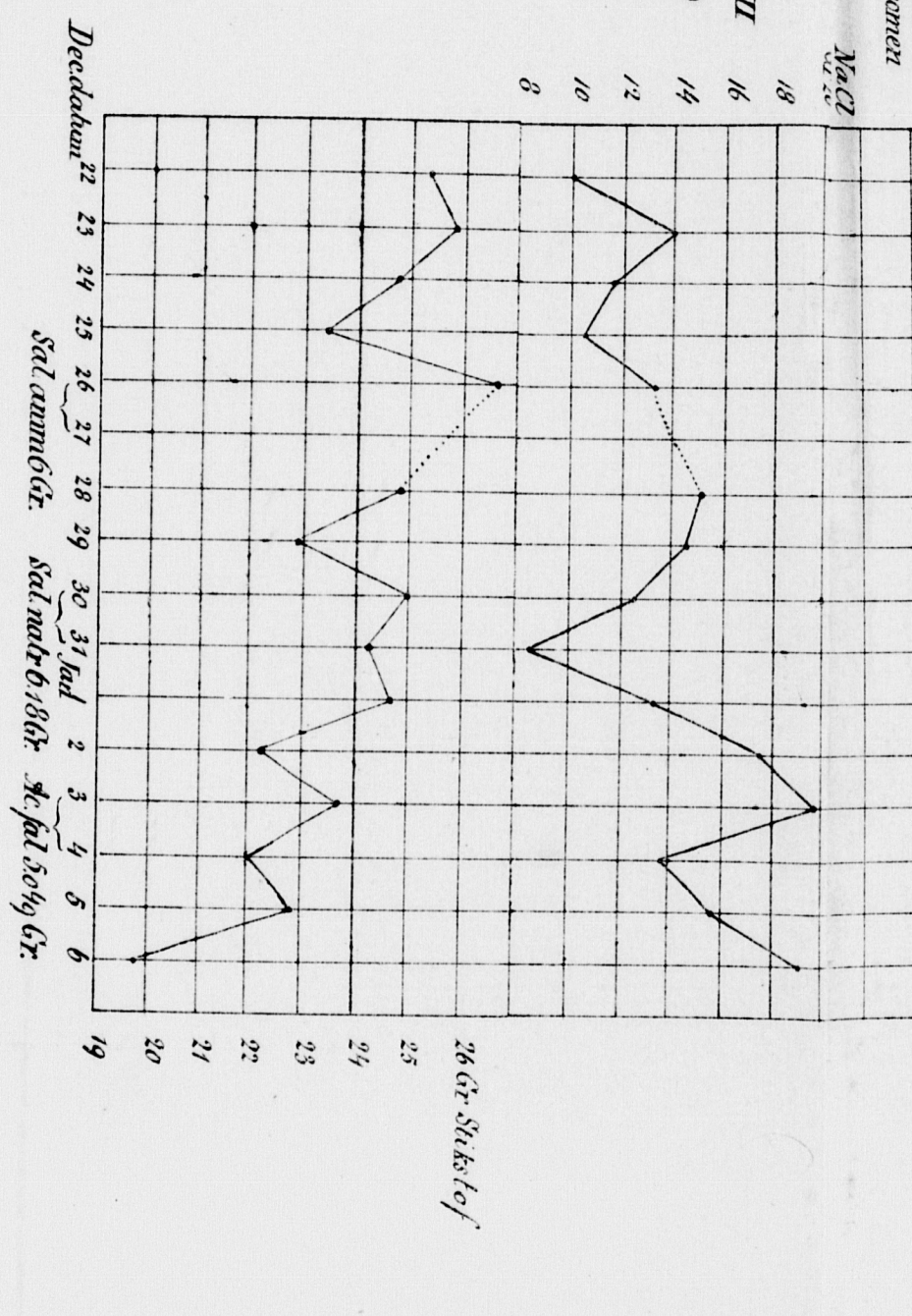
CURVE XXXIII
(Tabel 33)



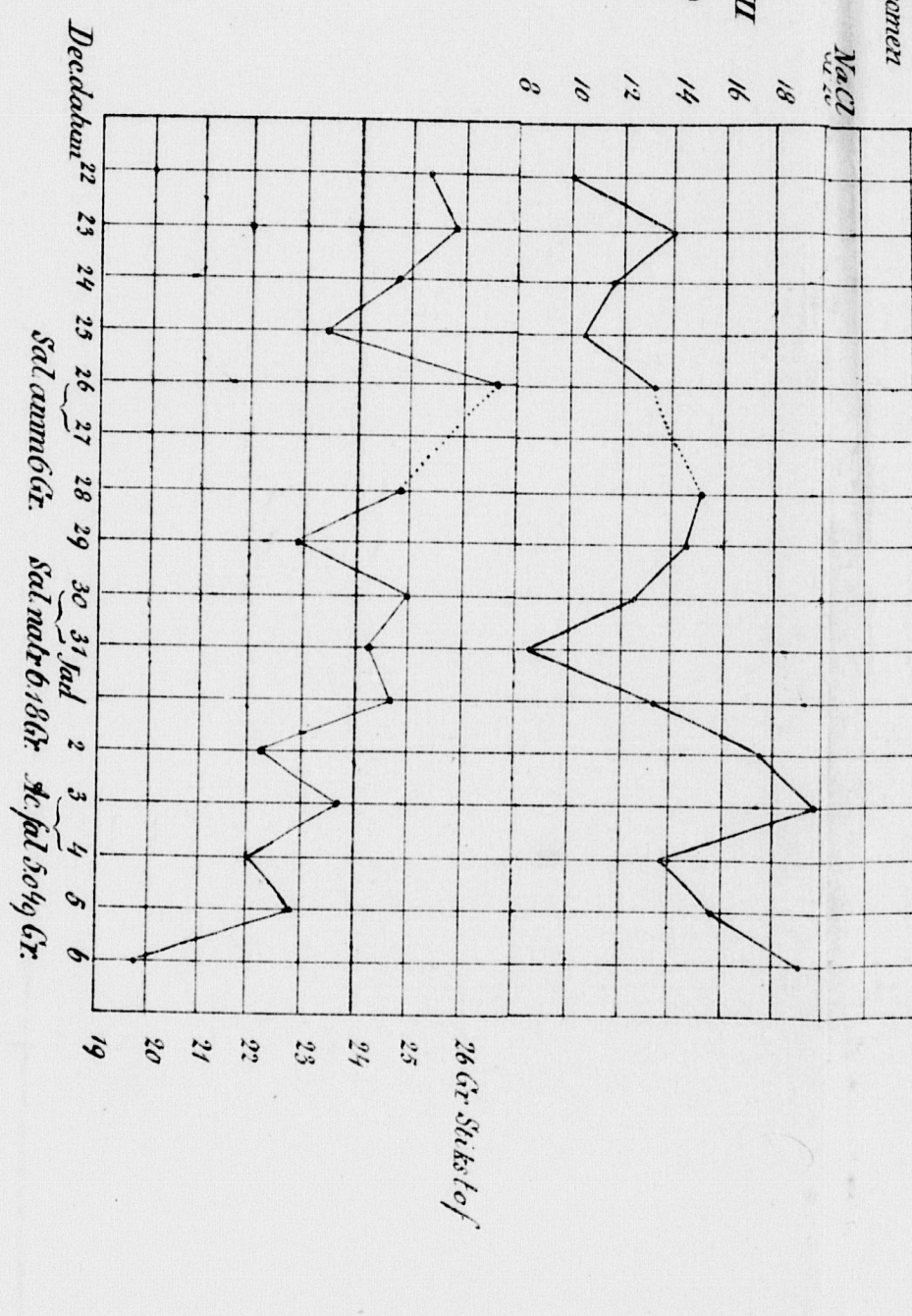
CURVE XXXIV
(Tabel 34)



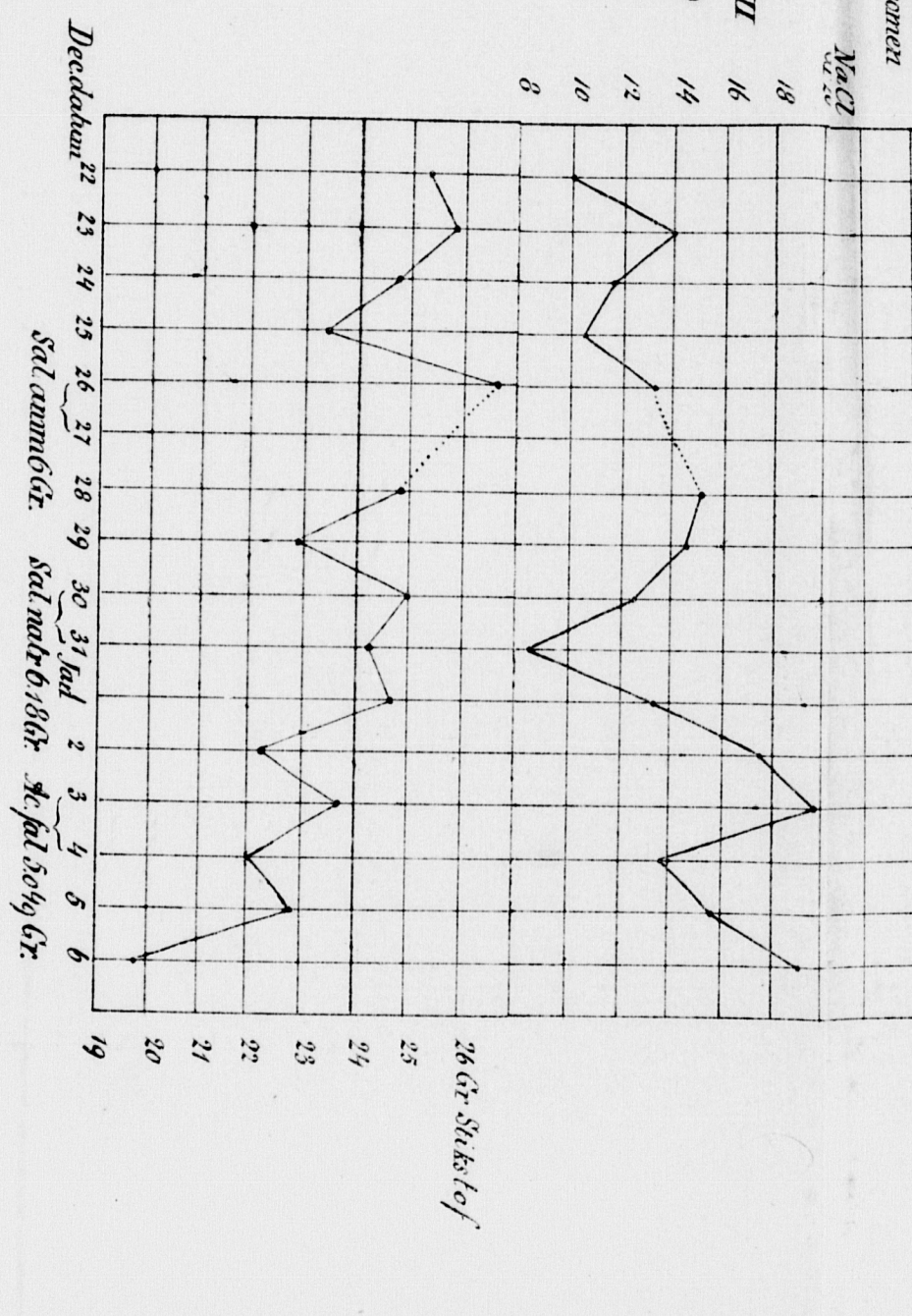
CURVE XXXV
(Tabel 35)



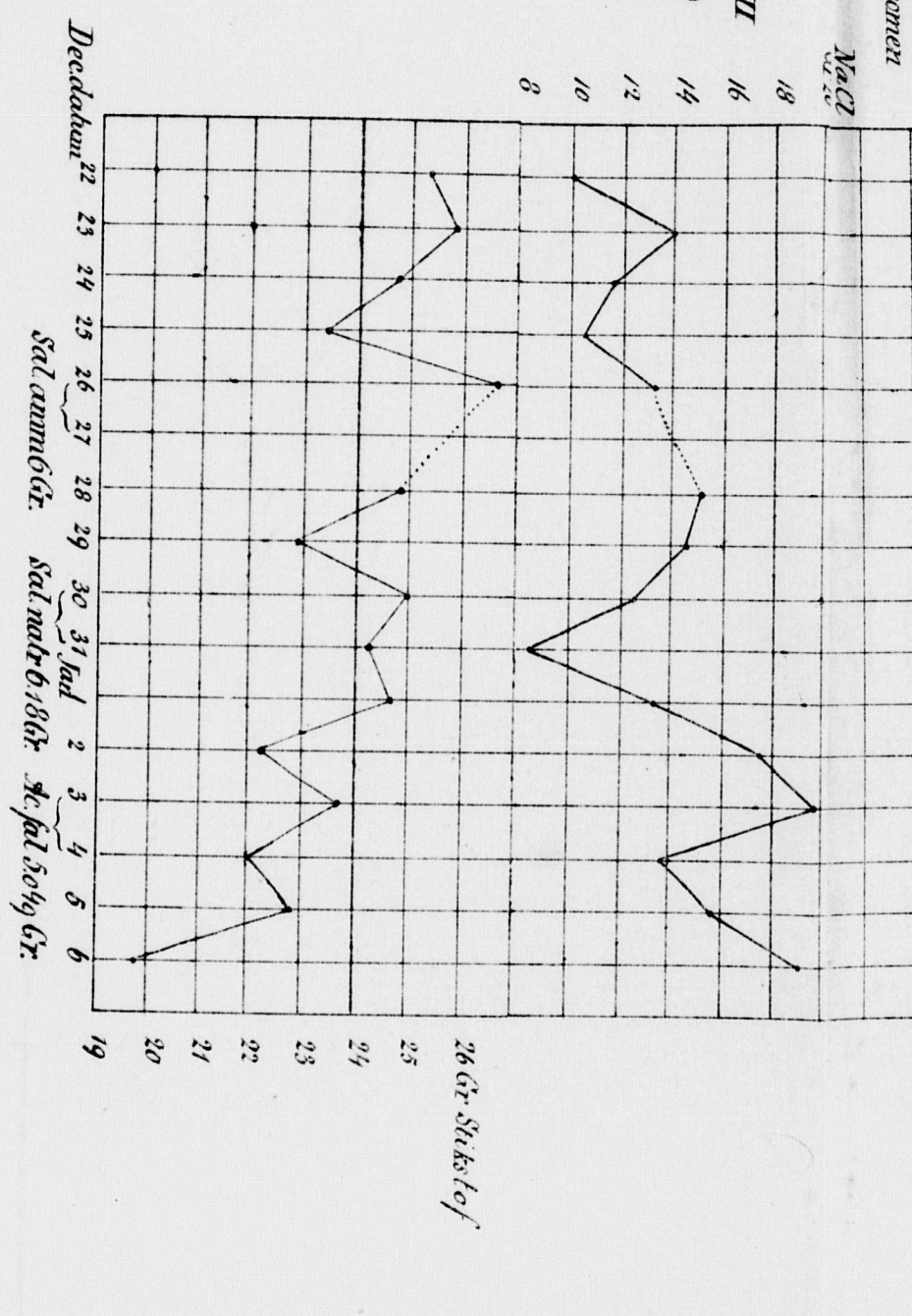
CURVE XXXVI
(Tabel 36)



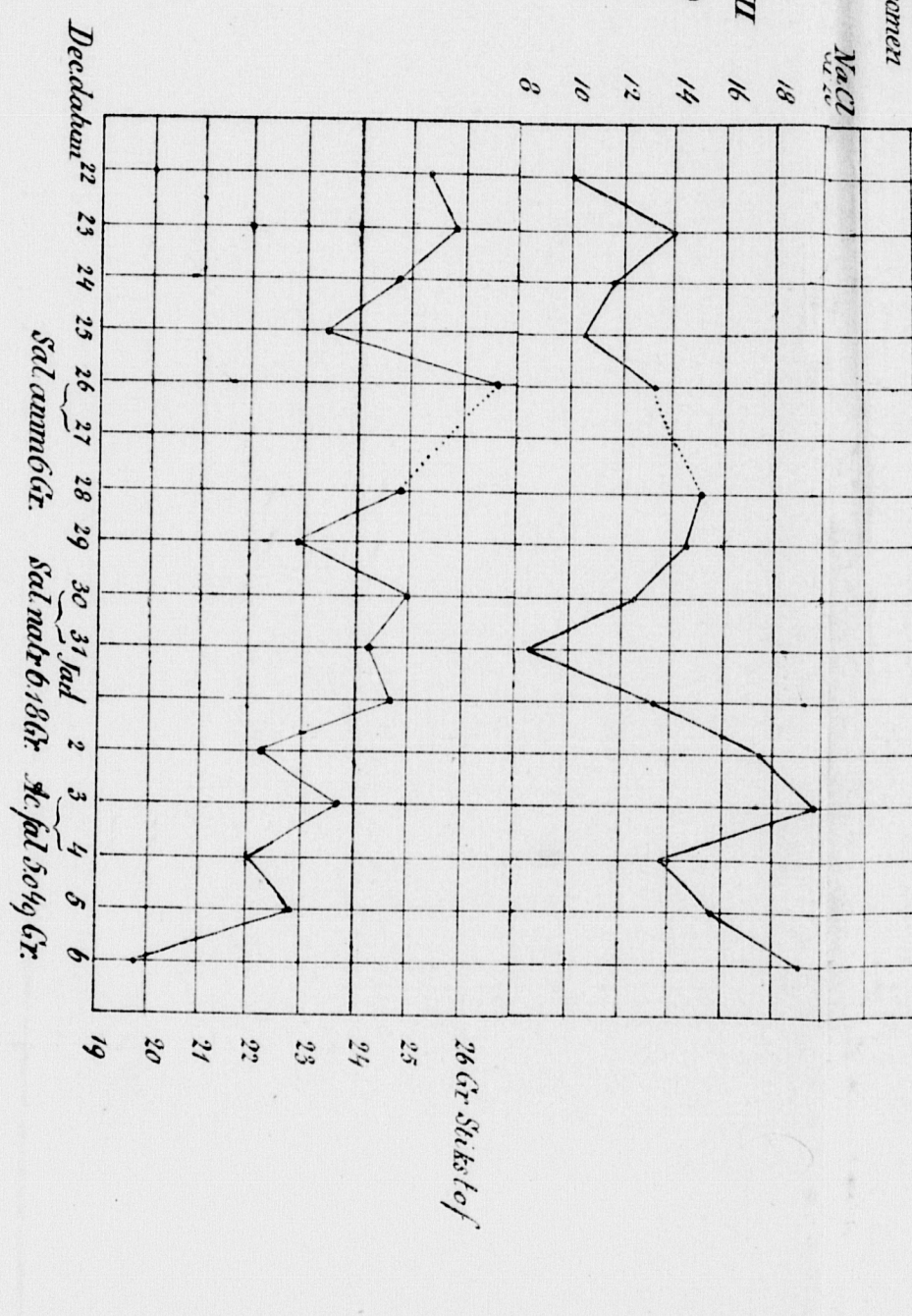
CURVE XXXVII
(Tabel 37)



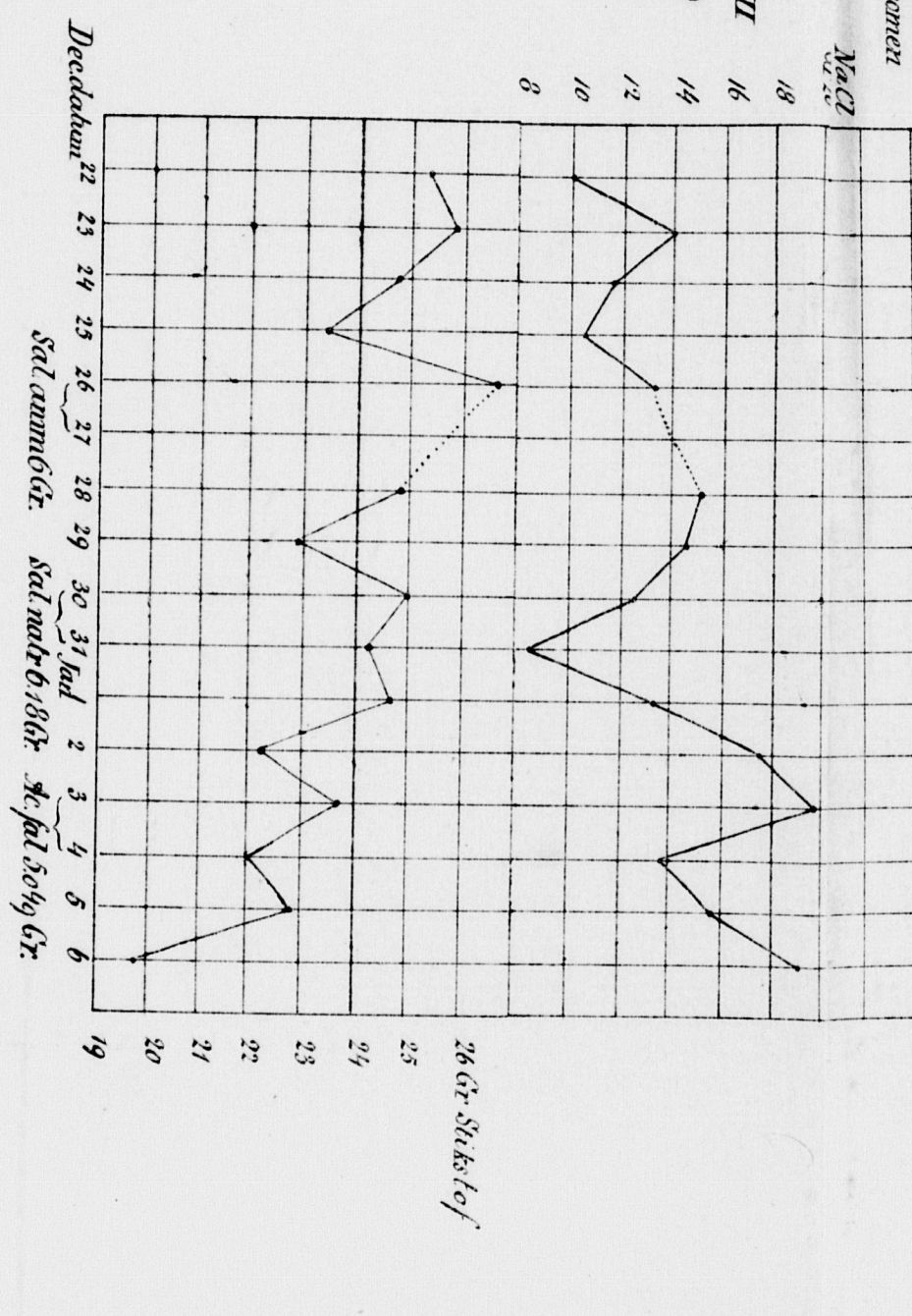
CURVE XXXVIII
(Tabel 38)



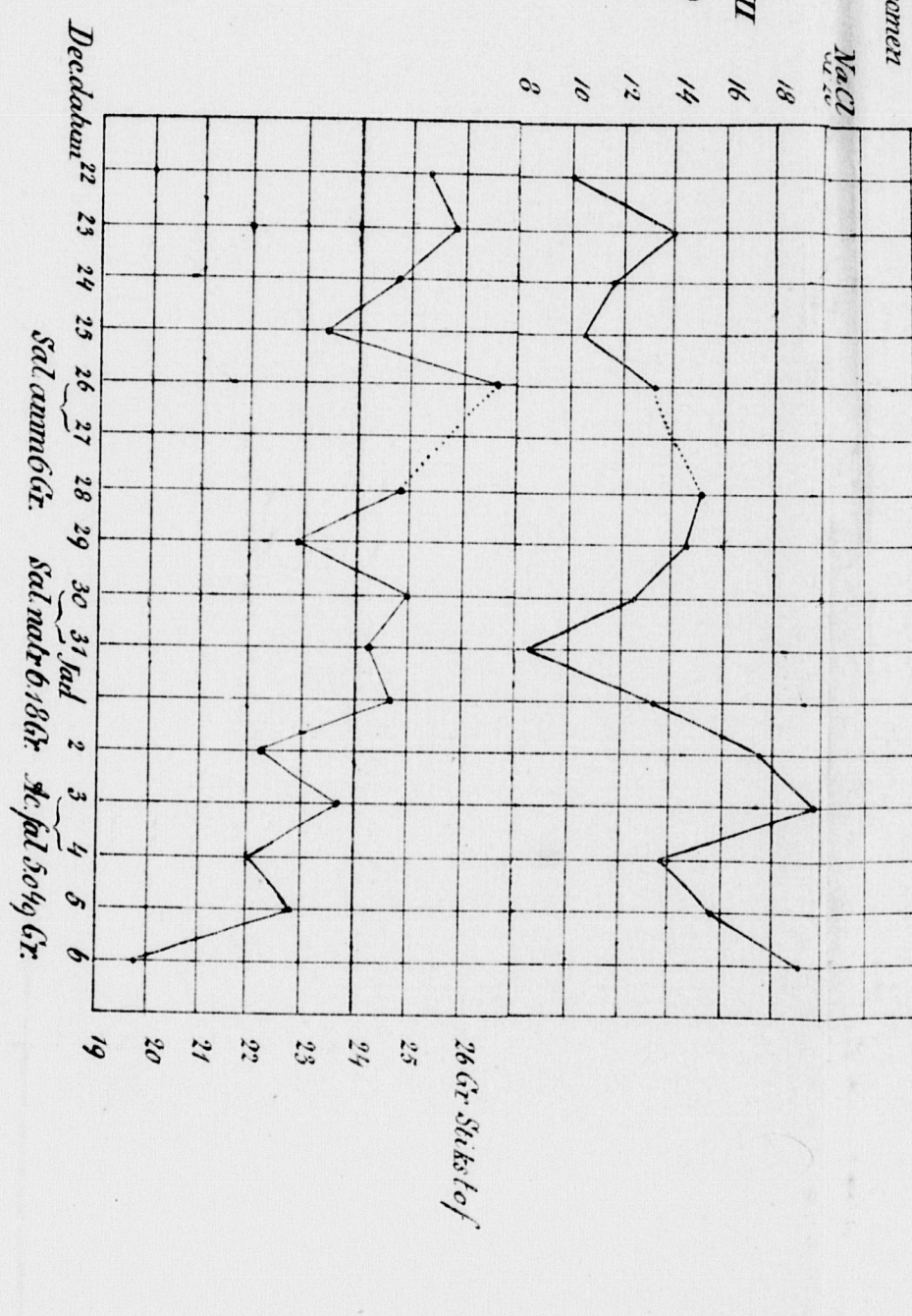
CURVE XXXIX
(Tabel 39)



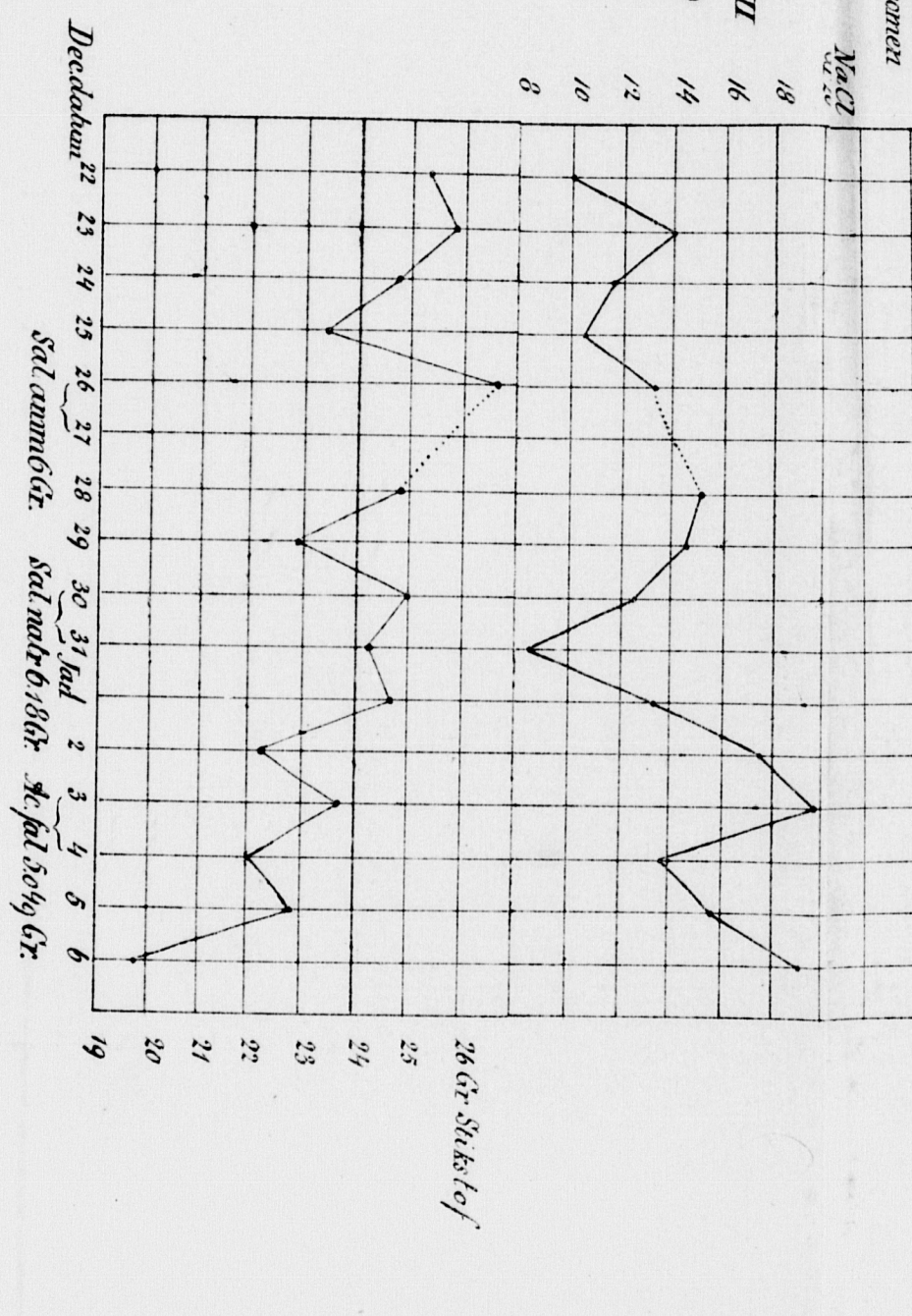
CURVE XL
(Tabel 40)



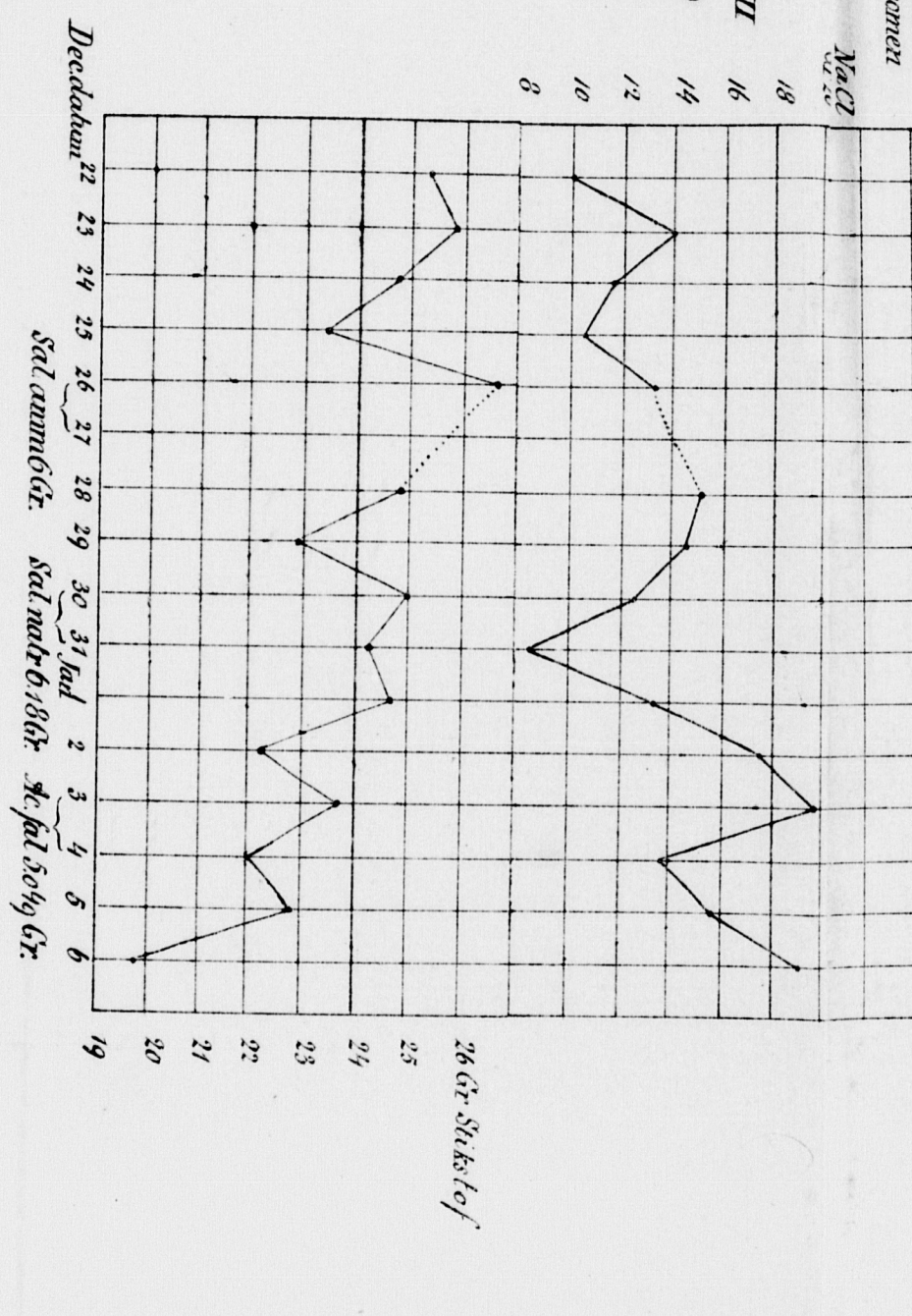
CURVE XLI
(Tabel 41)



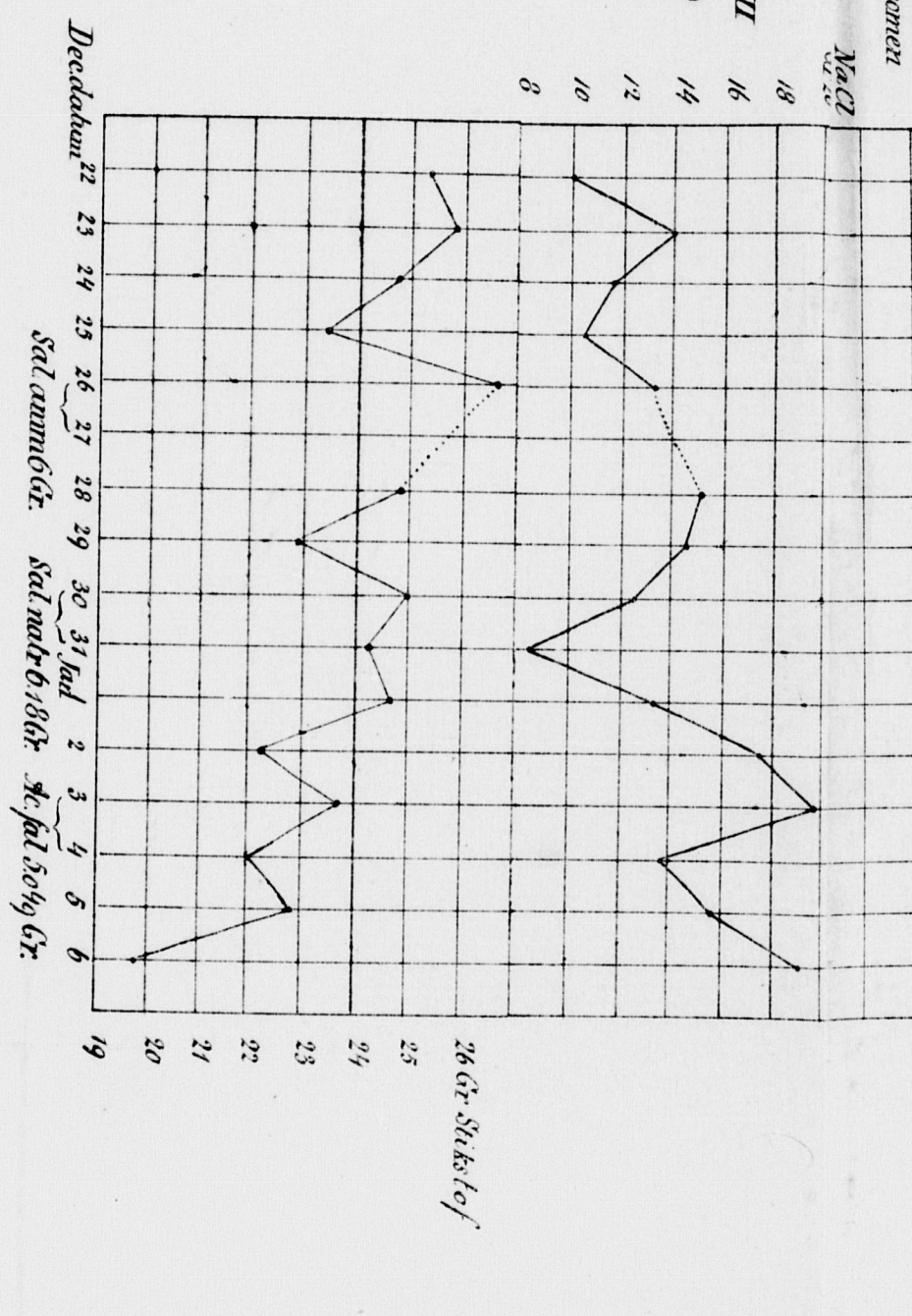
CURVE XLII
(Tabel 42)



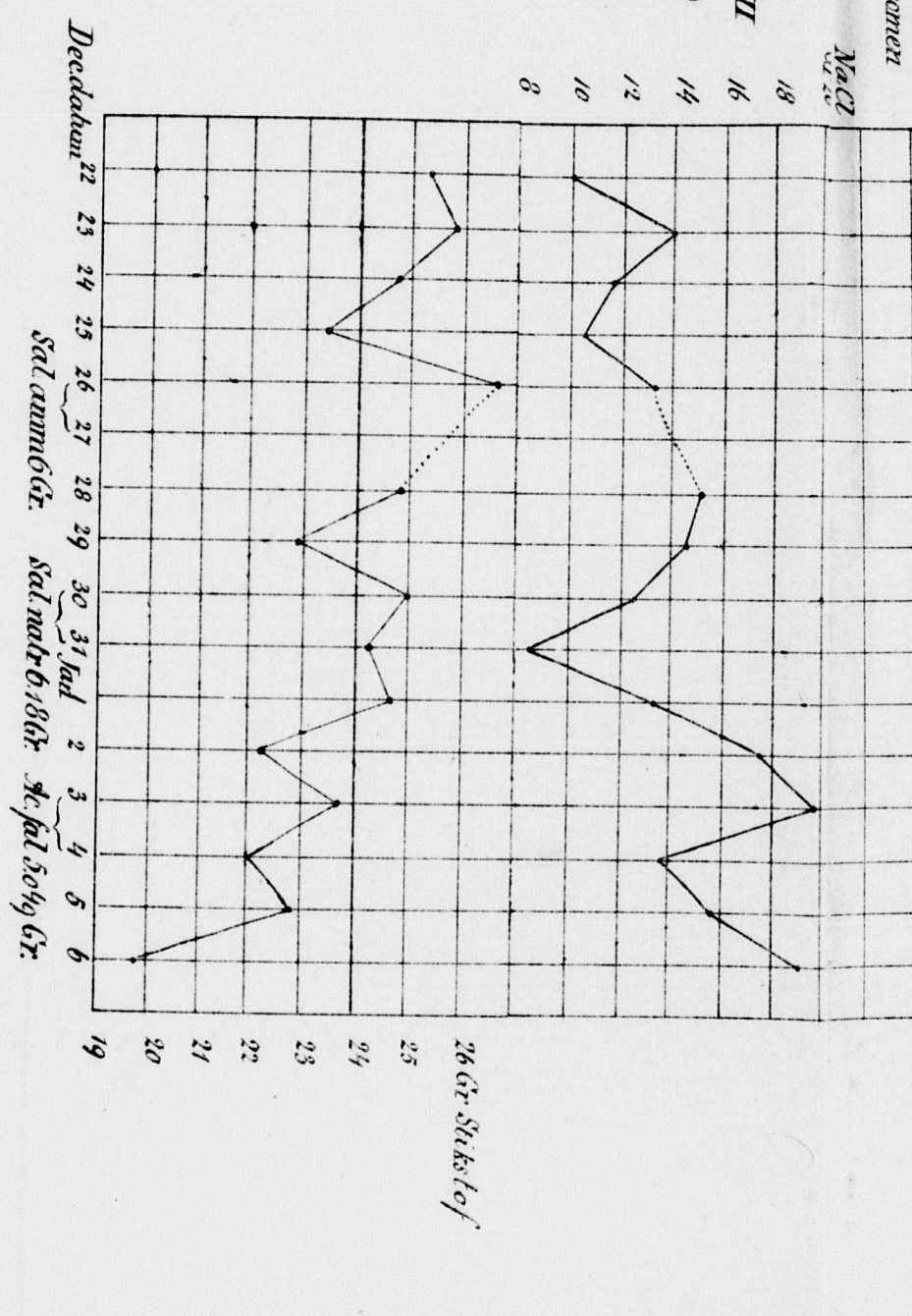
CURVE XLIII
(Tabel 43)



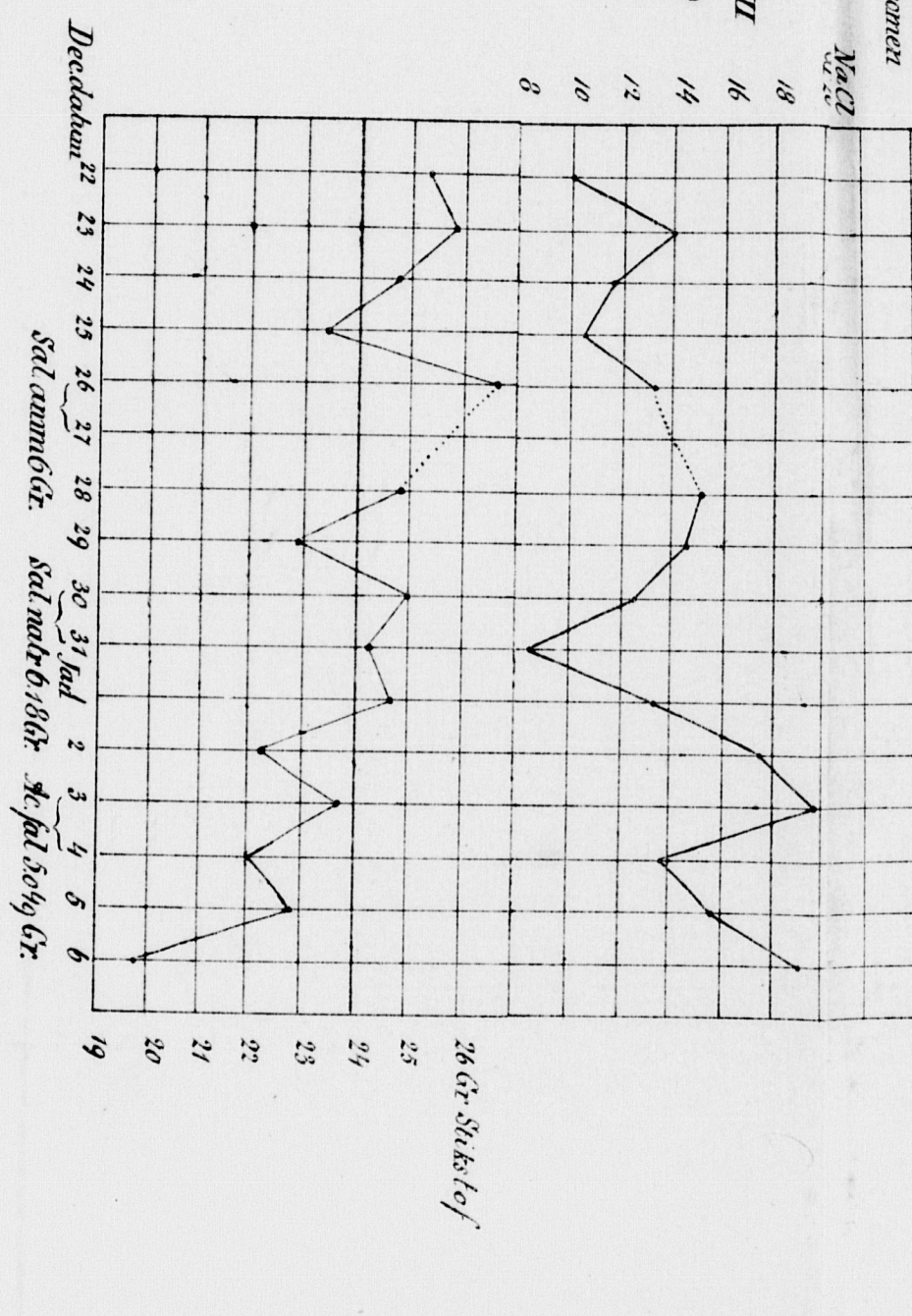
CURVE XLIV
(Tabel 44)



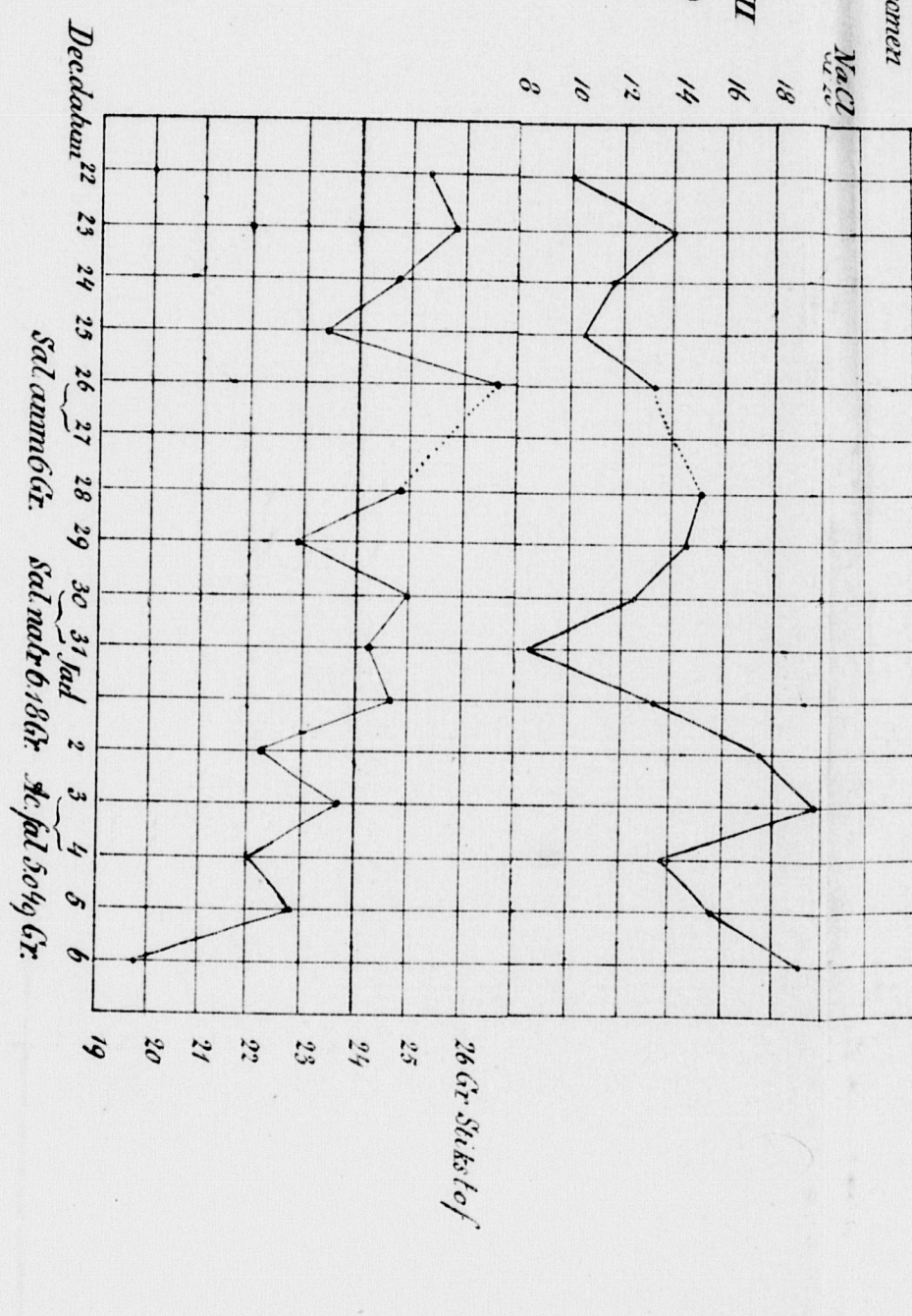
CURVE XLV
(Tabel 45)



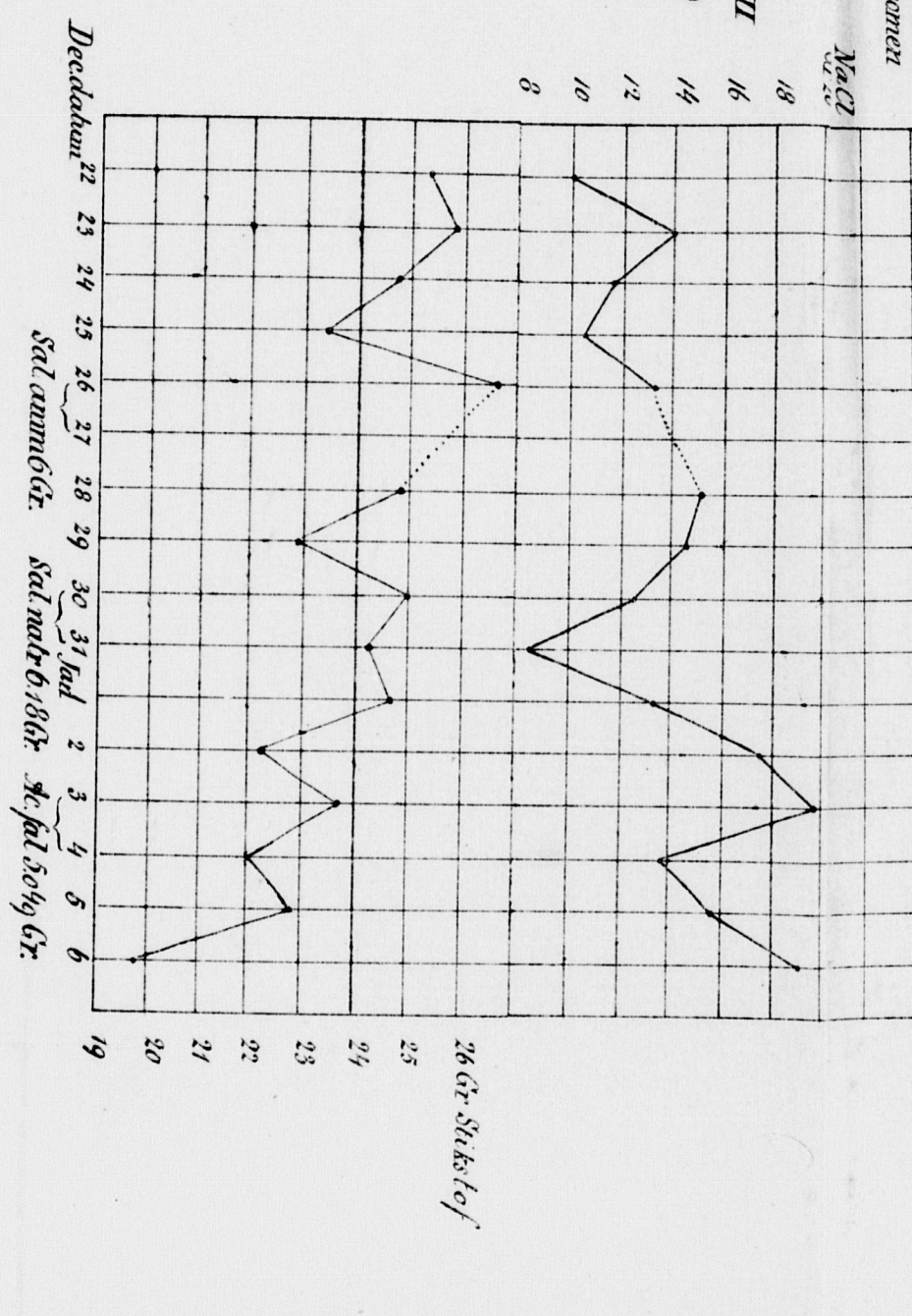
CURVE XLVI
(Tabel 46)



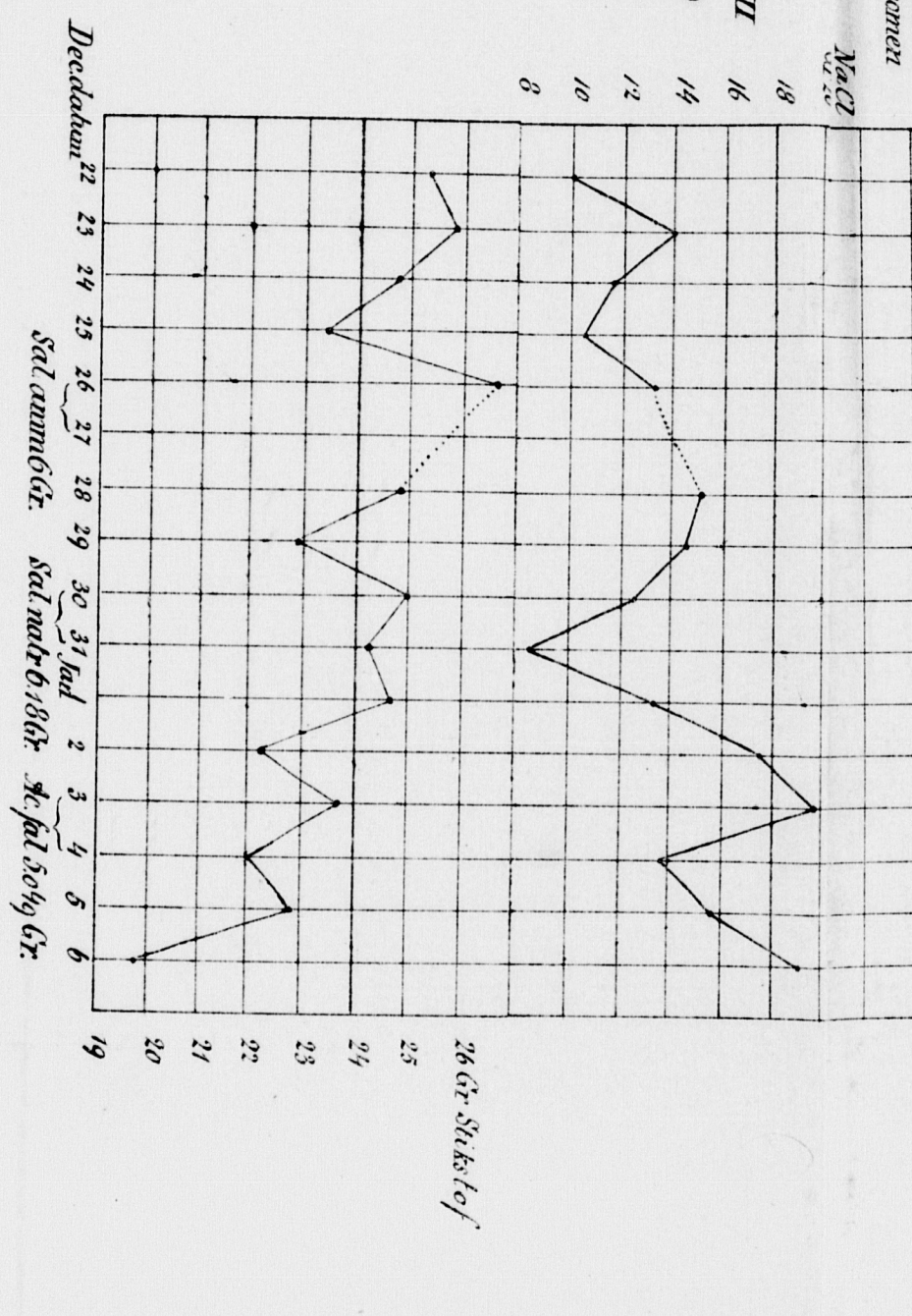
CURVE XLVII
(Tabel 47)



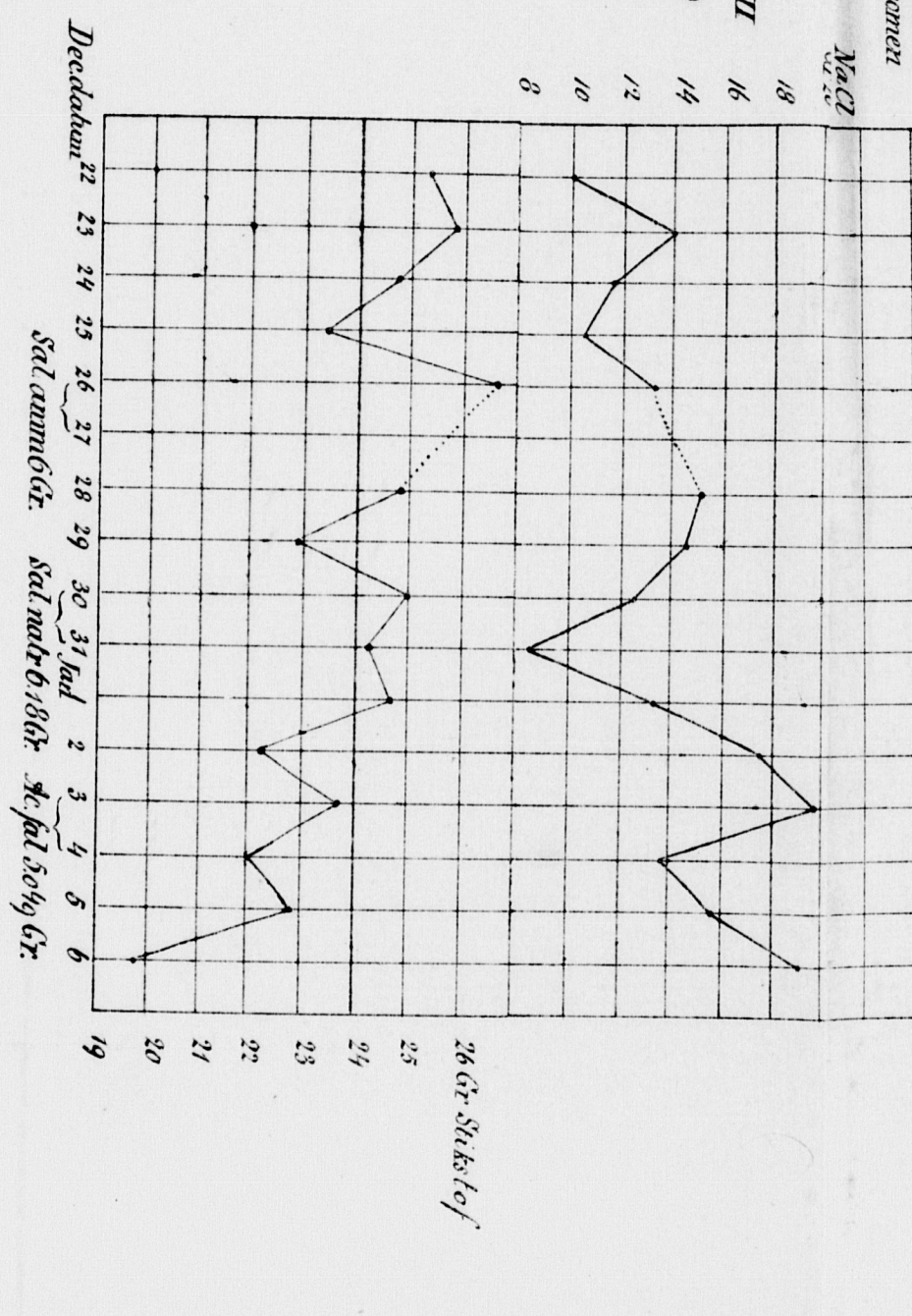
CURVE XLVIII
(Tabel 48)

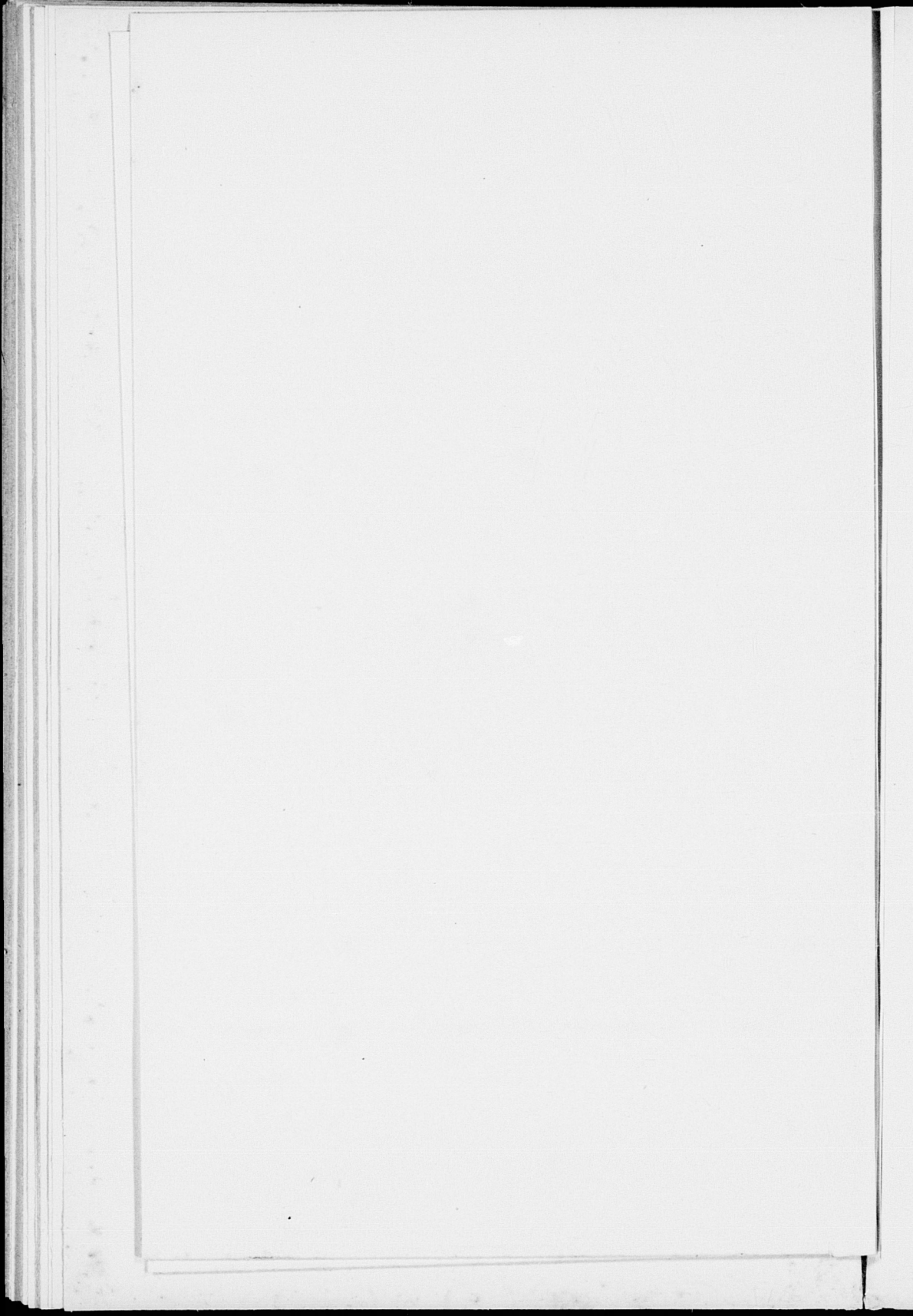


CURVE XLIX
(Tabel 49)



CURVE L
(Tabel 50)





VERKLARING DER CURVEN.

- Curve I. Loop der normale aciditeit, van 8 tot 4 uur, om de 2 uur bepaald.
- Curve II. Loop der aciditeit, na het gebruiken van *salicylas ammoniac*.
- Curve III. Loop der aciditeit, nadat de urine weer *normaal* geworden is.
- Curve IV. Loop der aciditeit onder den invloed van *salicylas natricus*.
- Curve V. Loop der aciditeit van normale urine, van 8 tot 4 uur, om het uur bepaald.
- Curve VI. Hetzelfde, na het gebruiken van *acidum salicylicum*.
- Curve VII. Hetzelfde; de urine *vrij* van salicylverbindingen.
- Curve VIII. „ , onder den invloed van *salicylas natricus*.
- Curve IX. Hetzelfde; urine zonder salicylverbindingen.
- Curve X. „ , na toediening van *salicylas ammoniae*.
- Curve XI. „ ; normaal urine.

NB. In de *curven* V tot en met XI is het gedeelte van 4 uur 's middags tot den volgenden morgen 9 uur *gestippeld*, omdat de voor 12 uur 's avonds en 8 uur 's morgens gevondene cijfers niet de aciditeit van uur tot uur aangeven.

- Curve XII. Schommeling der *totale aciditeit* der in 24 uur gesecerneerde urine van 7 *November* tot 6 *December*.
- Curve XIII. Graphische voorstelling van de veranderingen door salicylverbindingen in het stikstof- en chloor-natriumgehalte der urine per 24 uur.

STELLINGEN.

I.

Ter bestrijding van ammoniakale urinegisting gebruike men salicylas ammoniae.

II.

Bij het toedienen van salicylpraeparaten lette men vooral op verschijnselen van den kant der nieren.

III.

Cantani heeft het bestaan van Oxalaemie, als eene bijzondere ziekte der stofwisseling, niet aannemelijk gemaakt.

IV.

Bij lijders aan Icterus catarrhalis is de behande-

ling met clysmata (Krull, Chauffard) boven elke andere te verkiezen.

V.

De dagelijksche schommelingen van de aciditeit der urine zijn voor de diagnose van maagaandoeningen van veel beteekenis.

VI.

Tegen het gebruik van kippeneiwit door nierlijders bestaat geen bezwaar.

VII.

Charcot, Richer e. a. hebben de toestanden, die zij als katalepsie, lethargie en somnambulisme hebben beschreven en als stadia van hypnose opvatten, gesuggereerd.

VIII.

Het vesiculair ademgeruisch ontstaat niet in de trachea.

IX

Infectieziekten kunnen beschouwd worden als locale aandoeningen, die tot algemeene verschijnselen aanleiding geven.

X.

Ter genezing van pyothorax verrichte men geene ribresectie, zoo te geringe ruimte tusschen de ribben deze operatie niet absoluut noodzakelijk maakt.

XI.

Het verband van Hennequin bij fracturen van het dijbeen verdient sterke aanbeveling.

XII.

Bij geschoten wonden is conservatieve behandeling aangewezen.

XIII.

De methode van Kühnast bij het behandelen van Erysipelas — multiple scarificaties en incisies, onder irrigatie der wondvlakte met eene carbolzuur-

oplossing van 5% — is niet boven sublimaatomslagen te verkiezen.

XIV.

Voor het primair-affect bij lues is de induratie geen symptoom van groote waarde.

XV.

Ten onrechte beweert Zweifel (Lehrbuch der Geburtshülfe, pag. 594), dat versie steeds zoo spoedig mogelijk moet worden verricht.

XVI.

Intrauterine irrigaties zijn in het kraambed niet dan in zeer dringende gevallen toe te passen.

XVII.

De peripherische zenuwen moeten beschouwd worden als uitloopers van gangliëncellen.

XVIII.

De tusschenribspieren mogen niet als ademhalingspieren worden opgevat.

XIX.

De costale respiratie is bij vrouwen niet physiologisch.

XX.

Secretie en resorptie in de dunne darmen volgen niet uitsluitend de wetten van osmose en filtratie, maar worden vooral bepaald door processen, waarvan de ware aard nog onbekend is.

XXI.

Het uitspoelen van de voorste oogkamer, na eene extractio lentis, ter verwijdering van daarin achtergebleven deeltjes van lens of kapsel, verdient geen navolging.

XXII.

Bier met kleine hoeveelheden salicylzuur kan niet om hygiënische redenen worden afgekeurd.

XXIII.

Eenheid van den medischen stand is, door de regeling van het voorbereidend onderwijs hier te lande, ondanks het artsexamen, niet verkregen.

