



Over de werking van calomel en cinnaber op het slijmvlies van maag en darmen

<https://hdl.handle.net/1874/240679>

Med. 16/12 1887

A. qu. 192.

C. A. L. JACOBSE BOUDEWIJNSE

OVER DE WERKING

VAN

CALOMEL EN CINNABER

OP HET

SLIJMVLIES VAN MAAG EN DARMEK

A. qu.
192



OVER DE WERKING
VAN
CALOMEL EN CINNABER
OP HET
SLIJMVLIES VAN MAAG EN DARMEN.

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT



1783 3371

OVER DE WERKING
VAN
CALOMEL EN CINNABER
OP HET
slijmvlies van maag en darmen.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. G. H. LAMERS

Hoogleeraar in de Faculteit van Godgeleerdheid

MET TOESTEMMING VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Vrijdag, den 16^{den} December 1887, des namiddags te 3 $\frac{1}{2}$ uur,

DOOR

CONSTANTIJN ABRAHAM LODEWIJK JACOBSE BOUDEWIJNSE,
geboren te Middelburg.

UTRECHT — KEMINK & ZOON — 1887.



AAN MIJNE MOEDER

EN

DE NAGEDACHTENIS MIJNS VADERS.

Het is mij een aangename taak maar ook een oprechte behoefte, om enkele woorden aan dit Proefschrift te doen voorafgaan.

Tot U, Hooggeleerde Heeren Professoren en Zeergeleerde Heeren Lectoren in de Faculteit der Geneeskunde, richt ik hier allereerst een woord van dank, nu ik het einde van mijn Academischen loopbaan heb bereikt.

Weest er van overtuigd, hooggeschatte Leermeesters, dat ik het een groot voorrecht blijf achten onder Uwe leerlingen te behooren.

Niet het minst geldt dit U, Hooggeleerde TALMA, zeer geachte Promotor.

Uwe zeer gewaardeerde hulp, raad en steun bij het samenstellen van dit proefschrift, Uwe vriendelijke

wenken en de belangstelling, die ik steeds van U mocht ondervinden, geven U aanspraak op eene erkentelijkheid van mijne zijde, die ik hier onmogelijk in woorden kan uitdrukken, maar steeds hoop te toonen!

U, waarde GROENEWOUD dank ik hier nogmaals voor de hulp, die gij mij bij het verrichten mijner proeven bewezen hebt.

Gij, mijne Academievrienden, in enger en uitgebreider kring, hebt den schat van heerlijke herinneringen, dien ik uit onze oude Bisschopsstad zal medenemen, helpen verrijken; mijn besten dank daarvoor!

De uren in Uw midden doorgebracht zullen me steeds onvergetelijk blijven.

Moge nog menig Lustrum U en mij getuige zien van den steeds klimmenden bloei van onze geliefde Utrechtsche Hoogeschool.

INLEIDING.

Elk medicus kent bij ervaring de groote therapeutische waarde der kwikzouten, van welke buiten quaestie het calomel bovenaan staat. Reeds sedert eeuwen door den beoefenaar der geneeskunde toegediend¹⁾, bleef calomel steeds den toets der bruikbaarheid doorstaan; niemand dacht er dan ook aan, om het uit de rij der geneesmiddelen te verbannen.

Allereerst aangewend bij »zwarte gal,” vond het toch ook bij velerlei ander lijden toepassing; voorzeker was deze therapie toen niets meer dan een ruw empirische, uitgeoefend voor en in den duisteren nacht der middeleeuwen.

1) Wise, History of Medicine; London, 1868.

Maar de wetenschap herleefde, en van uit studeervertrek en werkplaatsen heeft zij haar licht in alle richtingen verspreid, en bereikte daarmede zelf dien hoogen trap, waarop ze thans staat.

Gedurende dien tijd van vooruitgang werden het calomel en de overige »onoplosbare» kwikzouten steeds meer en meer toegediend, bij ziekten van zeer uiteenlopenden aard. Deze toepassing nu werd hoe langer hoe meer gebaseerd op ervaring aan het ziekbed opgedaan en op wetenschappelijk onderzoek.

Doch het zou mij te ver voeren, mij in bijzonderheden hieromtrent te verdiepen. Immers wilde ik hier de regel »ab initio ordiendum est» toepassen, mijn proefschrift zoude uit vele lijvige folianten bestaan.

Door chirurg, ophthalmoloog, dermatoloog en niet het minst door den internen medicus werden tal van geschriften over de geneeskracht van calomel gepubliceerd.

De chirurg prees de toepassing er van aan bij plaques muqueuses en, inwendig of subcutaan, bij syphilis; de ophthalmoloog bij verschillende aandoeningen der conjunctivae en de interne medicus bij

typhus, dysenterie, heftige diarrhoea, icterus, hart-
ziekten met hydrops gepaard gaande en wat al
niet meer.

Dan verschenen er tal van geschriften »over de
wijze waarop dit, zoo goed als geheel onoplosbare,
geneesmiddel bij inwendige toediening zijne genees-
krachtige werking openbaart» en »over de antifer-
mentatieve werking van calomel in het darmkanaal.»

Klinkt het u dan niet vreemd, waarde Lezer, dat
er bij dit alles zoo weinig bekend, althans gepu-
bliceerd werd over de werking van calomel op
maag- en darmmucosa?

Slechts weinige regelen heb ik noodig om u in
het kort mede te deelen, welke resultaten van de
onderzoekingen van vroegere bewerkers van dit
thema ik gevonden heb.

Volgaarne greep ik dan ook de gelegenheid aan,
mij door Prof. Talma aangeboden, om van dit on-
derwerp een speciale studie te maken.

Ik geef op de volgende bladzijden weer welke
resultaten mijn onderzoek heeft opgeleverd. Vooraf
echter dit. Wat ik geef beschouwe men met die
welwillendheid, welke naar mijn bescheiden oordeel

een jeugdig mensch verdient, die getracht heeft iets bij te dragen tot vermeerdering van onze kennis; en toonen wil, dat hij zich de voortreffelijke lessen, aan de Hoogeschool genoten, eenigzins ten nutte heeft gemaakt.

Het scheen mij toe, dat verbinding van het onderzoek naar de werking van calomel en die van cinnaber, de meest gebruikelijke van de »onoplosbare» kwikzouten, uit een praktisch oogpunt aanbeveling verdient.

Overeenkomstig de spreuk der ouden »*corpora non agunt nisi soluta*» heeft men aangenomen en neemt men vrij algemeen nog aan, dat aan de inwerking van alle stoffen en in 't bijzonder van calomel en cinnaber op maag en darmen, eene oplossing van die lichamen in de aanwezige vloeistoffen moet voorafgaan.

De mededeelingen omtrent de werkingen van cinnaber zijn bijzonder schaars: ik heb niets degelijks daaromtrent in de literatuur gevonden. Ik zie natuurlijk af van het gebruik, dat men somtijds van dit roode poeder maakt, om de aan het publiek bekende kleur van een zalf, b. v. kwikzalf, te verbergen.

Over de wijze, waarop calomel in maag en darmen zou kunnen worden opgelost, bestaat er nog groot verschil van meening.

In Canstatt's Jahresbericht ¹⁾ lezen we: „verschillende scheikundigen nemen aan, dat calomel onder den invloed van chlooralkaliën in sublimaat wordt omgezet en dat daarop zijne werkzaamheid berust.”

Morno ²⁾ vond, dat, wanneer men calomel met salmiak en suiker tot 40° C. verhit, calomel geen verandering ondergaat.

Dit laatste bestreden Peretti en Abbene te Turin.

Een bijzondere commissie, daartoe in het Laboratorium te Turin samengekomen, toonde aan, dat bij een temperatuur van 50° C. geen reactie van salmiak op calomel plaats vindt, wel echter bij 100° C.

Dr. Theodor v. Martius in Erlangen en Brandes ³⁾ kregen gelijke resultaten.

1) 1841. Deel II, bladz. 172.

2) Pharmaz. Centralbl. 1842. S. 189.

3) Brande's Archiv. 1841. Bd. 26. S. 74.

Deze namen een mengsel van 1 dl. salmiak, 16 dln. water en 0.25 dln. calomel. Gedurende uren werd dit mixtum geschud; zij konden, nadat de vloeistof was afgefiltreerd, geen kwikzilver-reactie met zwavelwaterstof hierin zien. Liet men echter het mengsel eenigen tijd koken, zoo gaf H^2S in de afgefiltreerde massa een sterk praecipitaat en het op het filtrum terugblijvende calomel was grijs gekleurd.

Mialhe nu bestreed deze laatste opgave¹⁾ naar aanleiding van het volgende feit. Door een medicus werd aan een kind voorgeschreven 5 grein salmiak, even zooveel suiker en 0.5 grein calomel, in poeder, eenige malen te nemen. Het kind stierf onder de symptomen eener sublimaat-intoxicatie en de apotheker werd aangeklaagd, van sublimaat in plaats van calomel te hebben afgeleverd.

Mialhe nam nu zoo nauwkeurig mogelijk een aantal proeven en kwam tot de volgende resultaten:

1°. Der calomel wird bei der Mischung mit Salmiak, Kochsalz und Salzsaurem Kali und distil-

1) Froriep's Neue Notiz. Bd. 19. S. 32.

lirtem Wasser in Sublimat und metallisches Quecksilber umgewandelt, und zwar in wenigen Augenblicken bei der Temperatur des Körpers und selbst bei der gewöhnlichen Lufttemperatur. Um sich davon zu überzeugen, braucht man nur eine kleine Quantität Calomel einige Minuten im Munde zu behalten, wobei sich bald ein intensiver Quecksilbergeschmack entwickelt, in Folge einer gegenseitigen Reaction des Mercurchlorids und der alkalischen Chloride, welche im Speichel enthalten sind.

2°. Von der Umwandlung des Calomels in Sublimat und metallisches Quecksilber durch die Salzsäure und salzsauren Salze im Darmkanal ist auch der Mercurial-Speichelfluss zu erklären, welcher beim innern Gebrauch des Calomels stattfindet. Diess ergibt sich daraus, dass der Calomel, wenn er nicht abführt, also im Darmkanal längere Zeit zurückbleibt, Speichelfluss erregt, in dem sich nun eine grössere Quantität Sublimat bilden kann.

3°. Da die Quantität des sich innerhalb des Körpers bildenden Sublimats von der Quantität der alkalischen Chloride im Darmkanal abhängt, so

werden diejenigen, welche gewöhnlich grosse Quantitäten Salz zu sich nehmen, unter übrigens gleichen Umständen leichter saliviren, als Andere.

4°. Die antisypilitische Wirkung des Calomels rührt wahrscheinlich ganz von Sublimat und metallischem Quecksilber her, in welche jenes Präparat umgewandelt wird.

Ohne Zweifel hängt seine antihelminthische Wirkung von demselben Umstande ab, indem beide Substanzen, in welche der Calomel umgewandelt wird, als ein Gift auf die Eingeweidewürmer wirken.

Buchheim en von Oettingen ¹⁾ bestreden de theorie van Mialhe, omdat deze eene zoutoplossing van 12°/o had aangewend, welke in het menschelijk lichaam niet wordt aangetroffen.

Demong ²⁾ bevestigde de resultaten door Mialhe verkregen.

Werkt calomel heftig, zegt Deschamp ³⁾, zoo

1) Beitr. z. Arzneimittellehre u. s. w. S. 29 ff.

2) Zie Hannoversche Annal. Heft I. S. 131.

3) Journ. de Pharmac. et de Chim. 1842. S. 114.

moet men aannemen, dat er wellicht door NaCl sublimaat in de maag gevormd is.

Voit en Julius Müller beweerden, dat ook in het darmkanaal behalve de chlooralkaliën het zoutgehalte van het bloed o. a. tot de omzetting van calomel in sublimaat zou medewerken.

Torsellini beweert, dat de pepsine door zijne fermentwerking de oplosbaarheid van calomel als zoodanig verhoogt.

We zien uit het voorafgaande genoeg, dat de meeningen uiteen loopen en ik zou, om dit nog duidelijker te doen uitkomen, vele andere voorbeelden kunnen aanhalen. Ik heb echter dit onderwerp niet gekozen, en verklaar mij bij zoo veel verschil van meening ook onbevoegd hierin op chemische gronden uitspraak te doen. Moge er van oplossing van het calomel in den maag- en in den darminhoud sprake kunnen zijn of niet, deze quaestie is slechts van zeer gering belang voor de verandering van den maag- en darmwand onder den invloed van het kwikzout. Ik hoop dit beneden aan te toonen.

Ik heb speciaal het oog gevestigd op de behoefte

van den clinicus, en heb daarom de veranderingen nagegaan en bestudeerd, die door kleinere en grootere giften, na langer of korter voortgezet gebruik, in de wanden van maag en darmen ontstaan.

Veranderingen die natuurlijk van enorme betekenis kunnen zijn voor het stellen van de indicatie tot en vooral van de contraindicatie tegen de toediening van deze stoffen, en vooral van groote betekenis moeten wezen voor het bepalen van de hoeveelheid die men toedienen mag en de verdere voorzorgen, die men bij het gebruik nemen moet.

Door de omstandigheden ben ik gedwongen geweest alleen op konijnen te experimenteeren, en hoewel ik overtuigd ben, dat er ook in dit opzicht onderscheid tusschen menschen en konijnen is, geloof ik toch, voor den practischen geneesheer een niet geheel nutteloos werk te hebben verricht.

HOOFDSTUK I.

Historisch Overzicht.

Verwondering moet het wekken, dat zoo weinig gewerkt is over de veranderingen die door calomel in den wand van maag en darmen kunnen worden opgewekt. Mij is het althans niet mogelijk geweest, meer resultaten van vroegere bewerkers van mijn thema te vinden dan de volgende:

Dr. S. Radziejewski ¹⁾ zegt, dat door toediening van calomel bij honden, diarrhoea ontstaat in $2\frac{1}{2}$ —12 uur; bij honden met galfistels later en eerst na grootere hoeveelheden calomel.

Hij vond bij een hond hyperaemie by den pylo-

1) Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin.
Jahrgang 1870. S. 59 enz.

rus en in het duodenum haemorrhagiën, lager in den dunnen darm geringe ecchymosen, in het colon eveneens ecchymosen en vond steeds stinkende faeces (bij honden).

Brieger ¹⁾ verdeelde een schoon gespoeld stuk van den dunnen darm in drie deelen en bracht in het eerste en derde stuk calomel; na verloop van $4\frac{1}{2}$ —16 uren zag hij alle darmstukken leeg en de wanden, die calomel omvatten, gecontraheerd; de mucosa dezer stukken was volstrekt niet ontstoken.

Riederer vond bij honden ecchymosen in de mucosa der maag en bloedhoudende faeces.

De oogst was schraal; ik heb zelf gezaaid en in het volgende hoofdstuk deel ik mijn oogst mede.

1) Zur physiol. Wirkungd. Abfuhrmittel. Arch. f. exper. Pathologie VIII.

HOOFDSTUK II.

Eigen Onderzoek.

A. *Proeven met calomel.*

I. Dikwijls herhaalde toediening van matige hoeveelheden.

Vijf konijnen nemen dagelijks 100 mgrm. calomel of minder, door het voedsel gemengd. De hoeveelheid wordt gewijzigd naar de diarrhoea, die zich bij enkele der dieren binnen eenige dagen openbaart. Werd nl. bij het dier de diarrhoea heftig, zoo mengde ik slechts 50 mgrm. calomel bij het voedsel, nam de diarrhoea in heftigheid af, zoo steeg ik weer tot 100 mgrm. de dië.

Proef 1. Na vijf dagen wordt een der proefdieren stervende gevonden en dadelijk gedood.

Bij sectie blijkt:

Maag, niet vergroot, omsluit een breiachtige groene voedselmasa, welke congopapier niet van kleur verandert en blauw lakmoespapier rood kleurt. Maagwand over het geheel te bleek en met weinig slijm bedekt, aan den pylorus rijker aan slijm.

Darmmucosa bleek, overigens niet abnormaal. Galblaas zeer sterk gevuld. Nieren zeer bleek, vooral de bast. Longen en hart vertoonen geen abnormaliteiten.

Proef 2. Na zes dagen wederom een der proefdieren stervende afgemaakt. Bij sectie constateer ik het volgende:

Weinig breiachtig groen voedsel in de maag; reactie zuur (met congo- en lakmoespapier). Maagmucosa met abnormaal veel slijm bedekt, plooien sterk ontwikkeld; overigens schijnbaar normaal.

Mucosa der dunne darmen met veel slijm bedekt; hetzelfde geldt ook voor de mucosa der dikke darmen.

Longen, hart, lever en nieren vertoonen niets bijzonders.

Proef 3. Na 10 dagen wordt het derde konijn

gedood; het dier was in de laatste dagen sterk vermagerd, weigerde voedsel en had heftige diarrhoea.

Maaginhoud bestaat uit een breiachtige groene massa, kleurende congopapier blauw, blauw lakmoespapier rood. Maagmucosa vertoont geen bijzonderheden.

Darmen bevatten veel slijm.

Galblaas sterk gevuld. Nieren bleek vooral de bast. Longen en hart schijnbaar normaal.

Proef 4. Na 19 dagen kreeg een der overblijvende konijnen heftige diarrhoea; ik verminderde de dosis calomel, maar het mocht niet baten: het dier stierf in den nacht van 16 October. 's Morgens vroeg deed ik sectie en vond:

De maag omsluit een breiachtige groene voedsel-massa met weinig slijm vermengd, reageerende zwak zuur met lakmoespapier.

Sterke haemorrhagien in de mucosa vooral van het pylorusgedeelte. Sterke hyperaemie van het duodenum met sterke slijmsecretie, geen hyperaemie in het lagere gedeelte van het darmkanaal, wel sterke slijmsecretie.

In het lagere gedeelte van het darmkanaal zijn ook

Pyer's plaques sterk ontwikkeld met hyperaemie onder het corresponderende deel der serosa.

Lever, hart en longen vertoonen niets bijzonders. De nier is wit.

Proef 5. Na 20 dagen stierf het laatste der proefdieren. Toen ik er bij kwam was het dier nog warm; ik deed dadelijk sectio cadaveris.

De maag is weinig gevuld, inhoud reukeloos; reactie zuur (met congo- en lakmoespapier). Mucosa der maag bedekt met veel taai slijm, dat sterk aan de mucosa kleeft en haast een pseudo-membraan vormt. Dunne darmen bevatten eveneens veel slijm. Dikke darm: op eenige toppen der plooien (in het gedeelte bij het coecum) haemorrhagiën.

In deze proeven leden de dieren steeds aan diarrhoea. De maaginhoud reageerde altijd zuur.

Bij proef 2 en 5 abnormaal veel slijm op de maagmucosa, bij 1 alleen abnormale slijmsecretie van het pylorusgedeelte.

Bij proef 5 zat het slijm als een pseudomem-

braan aan de mucosa vast; bij de andere proeven was het slijm los van de mucosa en weinig compact.

Haemorrhagiën in de mucosa der maag bij proef 4.

Sterke slijmsecretie in de darmen bij proef 2, 3, 4 en 5.

Bij proef 4 haemorrhagiën in de mucosa van het duodenum, en bij proef 5 haemorrhagiën op de toppen der plooien van den dikken darm.

II. Calomel wordt in de leege maag gebracht. Twee aangrenzende stukken dunne darm worden ledig gemaakt en onderbonden. In een dezer stukken wordt calomel gebracht, in het andere niet.

Ik verrichtte deze proeven aldus:

Het konijn vast ongeveer een dag. Het dier wordt in een grooten bak gebracht, gevuld met physiologisch water van 37° C. (6½ grm keukenzout op 1 liter water), zoodat slechts kop en hals boven de vloeistof uitsteken. De verdere inrichting der toestellen vindt men beschreven in de dissertaties van de HH. Muller, ten Noever de Brauw en van der Brug. In de linea alba wordt nu de

buik geopend. Vervolgens wordt de maag schoon gemaakt. Hiertoe worden in den fundus twee glazen buisjes gebonden. Door deze buisjes wordt de maag schoon gespoeld. Door een van deze buisjes wordt een bepaalde hoeveelheid calomel-poeder in de gedeeltelijk met physiologisch water gevulde maag gebracht; beide buisjes worden weggenomen en de openingen worden dicht gebonden.

Twee aangrenzende stukken dunne darm worden nu nagenoeg ledig gemaakt en in een der stukken wordt ongeveer 1 gram calomel-poeder gebracht. Alles geschiedt zoo snel mogelijk en onder water. Ik bleef steeds het dier gadeslaan, lettende op peristaltische bewegingen van maag en darmen, temperatuur van het water; het dier werd gedood, als zich teekenen van een naderend einde voordeden. Vijf proeven werden aldus genomen.

Proef 6. 19 September '87, ongeveer 1 gram calomel in een darmlus gebracht om 8 uur 50 minuten; ongeveer 0,5 gram calomel in de maag gebracht na onderbinding van het duodenum bij den pylorus.

Ruim 12 uur wordt het dier gedood. Bij opening der

maag langs de groote curvatuur vind ik in de maag een matige hoeveelheid slijmige vloeistof. Maagmucosa is bleek: reactie van den maaginhoud is neutraal.

In de beide darmstukken wordt geen vocht gevonden; zij zijn in eenigzins gecontraheerden toestand. De mucosa vertoont aan het ongewapende oog niets bijzonders.

Proef 7, 20 September '87. Ongeveer 1 gram calomel in een dunne darmlus gebracht om 8 uur 35 min.; ongeveer 1 gram calomel in de maag gebracht om 9 uur.

Om 12 uur wordt het konijn gedood. Ik vind den maagwand met vrij veel slijm bedekt. De maaginhoud is zeer slijmig, zijne reactie wordt niet bepaald.

Het stuk dunne darm, waarin het calomel gebracht was, vertoont veel meer slijm op de mucosa dan het stuk zonder calomel.

Proef 8, 21 September '87. Ongeveer 0,5 gram calomel poeder in een stuk dunne darm gebracht om 8 uur 45 min.; ongeveer 1 gram calomel in de maag gebracht om 9 uur, nadat het duodenum bij den pylorus is onderbonden.

Om 11 uur zijn de peristaltische bewegingen van alle darmen zóó sterk en onregelmatig, dat het niet te beoordeelen is of het calomel houdende stuk afwijkt, evenmin als zulks in de vorige bakproeven kon geschieden.

Het konijn gedood om half vier. Ik vind in de maag een slijmige, sterk draden trekkende, licht groene vloeistof, $\pm 20 \text{ cM}^3$. Het fundusgedeelte is licht hyperaemisch en met slijm bedekt; het pylorusgedeelte is bleek en met meer slijm bedekt. De reactie van den maaginhoud wordt niet bepaald. Het stuk dunne darm met calomel vertoont niets bijzonders.

Het stuk dunne darm zonder calomel bevat een tamelijke hoeveelheid slijmige bloedige vloeistof. Het bloeden is denkelijk afhankelijk van het stuksnoeren van de mucosa bij het onderbinden.

Proef 9. 22 September '87. Ongeveer een gram calomelpoeder in een stuk dunne darm gebracht te 8 uur 35 min; ongeveer een gram calomel in de maag gebracht, na onderbinding van het duodenum vlak onder den pylorus, te 9 uur 5 min.

Het konijn wordt om 3 uur gedood. Maag bevat

een slijmige, groenachtige vloeistof, $\pm 35 \text{ cM}^3$, reageerende neutraal.

Maagmucosa is sterk slijmig. Darmstuk met calomel bevat geen vloeistof, zijne mucosa slijmig. Darmstuk zonder calomel vertoont niets bijzonders.

Proef 10. 26 September '87. Ongeveer een gram calomelpoeder in de maag gebracht, na onderbinding van het duodenum vlak onder den pylorus, om 9 uur; ongeveer een gram calomelpoeder in een stuk dunne darm gebracht, te 9 uur 35 min.

Het konijn wordt te 1 uur gedood. De maag bevat een slijmige, groenachtige massa. Maagwand bedekt met taai slijm.

Stuk dunne darm met calomel: de darmwand is zeer sterk slijmig.

Stuk dunne darm zonder calomel: op de mucosa veel slijm, doch veel minder dan op die van het stuk dunne darm, waarin calomelpoeder gebracht was.

Ik vond dus bij deze proeven:

In de maag steeds een slijmige vloeistof; de reactie werd twee maal bepaald en neutraal ge-

vonden en wel bij proef 6 en 9. Maagmucosa met vrij veel slijm bedekt bij proef 7, 8; bij proef 9 en 10 met zeer veel slijm.

Een lichte hyperemie in het fundusgedeelte slechts bij proef 8. Beide darmstukken gecontraheerd in proef 6.

Dunne darm met calomel bevat veel slijm in proef 7 en 10, weinig slijm in proef 9.

III. Ik ging nu over tot het brengen van groote hoeveelheden calomel in de maag, zonder onderbinding van het duodenum.

Aanbeveling scheen mij hiertoe het gebruik van de oesophagus-sonde te verdienen.

In den beginne had ik met vele moeilijkheden te kampen; tal van pogingen mislukten dan ook. Ik gebruikte eerst een glazen sonde, maar deze brak gedurende het inbrengen af, of perforeerde den oesophaguswand. Met een mijner kennissen hierover sprekende, werd ik gewezen op de doelmatigheid van Nelaton's buigzame sonde. Ik bracht nu het dier in lichte chloroform-narcose, bestreek de sonde flink met oleum olivarum, en zag haar,

tot mijn groot genoegen, dan gemakkelijk in de maag glijden. Een glazen trechter werd er aan verbonden; daardoor kon ik uiterst gemakkelijk elke hoeveelheid calomel, half gesuspendeerd in water, in de maag brengen. Het dier had gedurende deze bewerking niets te lijden.

Proef 11, 2 November '87. Bij een konijn wordt twee gram calomel met ± 40 cM³ water van 25° C. in de maag gebracht. Om 11 uur is de ontlasting nog normaal, half twaalf wordt zij meer vloeibaar; een paar uren later heeft het dier heftige diarrhoea, welke blijft tot 5 November, toen ik 's morgens vroeg het dier zieltogend vond. Het komt mij eigenaardig voor, dat de ontlaste faeces steeds reukeloos waren.

Ik vernietigde de medulla oblongata en ging oogenblikkelijk tot de sectie over.

De maagwand sluit om een matige hoeveelheid voedsel. Maagwand sterk slijmig; dit slijm zit zeer vast aan de onderliggende mucosa. In het fundus gedeelte vele (± 20) kleine zweertjes, alle bestaande uit witten rand en haemorrhagischen bodem (substantie verlies van de mucosa). Zij zitten voor een

gedeelte op de toppen van de plooien, voor een ander gedeelte daartusschen. Het bovenste gedeelte van het duodenum bevat een groote groenachtige slijm-massa, schijnbaar nog met calomelpoeder vermengd. De mucosa is sterk slijmig; alle plooien zijn verdwenen. Verder naar beneden is de mucosa van het geheele darmkanaal rijk aan slijm, ook de mucosa van het coecum. De inhoud van het coecum is zonder faecale reuk. Het rectum bevat geen eigenaardig gevormde scybala, maar een half vloeibare massa.

De corticale substantie van de nier is wit, de witte mergstralen en de roode streepen van het labyrinth zijn zeldzaam duidelijk van elkaar te onderscheiden.

De maaginhoud kleurt congopapier blauw, blauw lakmoespapier niet rood.

Proef 12. 5 November '87. Een konijn te 12 uur 2 gram calomelpoeder per sonde in de maag gebracht. Het dier vertoont eenige uren later heftig diarrhoea en sterft ongeveer 36 uren na het inbrengen van het calomel. 6 November bezocht ik het dier verscheidene malen om mij van de heftige diarrhoea en het reu-

kelooze des faeces te overtuigen. Het konijn verma-
gerde sterk en weigerde alle voedsel. Salivatie of sto-
matitis mercurialis kon ik niet constateeren (gelijk bij
geen ander der proefdieren). Des nachts stierf het
dier. Ik deed 's morgens vroeg sectie en vond: De
eenigzins gecontraheerde maag omsluit een vaste,
reukelooze spijsmassa, welke als omgeven is door een
zak van slijm. De maaginhoud kleurt congopapier
licht blauw, blauw lakmoespapier rood. De geheele
maagmucosa, vooral het pylorusgedeelte maar ook
het fundusgedeelte, is met een ongelooflijke massa
taai slijm bedekt, dat zich bij verwijdering als vel-
len van de mucosa laat aftrekken.

Langs de vaten, loopende in den achterwand van
de kleine naar de groote curvatuur, bevinden zich
tal van kleine haemorrhagiën.

De dunne darmen zijn over het geheel sterk slijmig,
behalve het onderste gedeelte dat een meer waterigen
inhoud vertoont. Coecum gevuld met een slijmig-
waterige, niet stinkende vloeistof, die duidelijk fijn
verdeelde faecale stoffen gesuspendeerd houdt. Mucosa
der dikke darm is over haar geheel bedekt met zeer
waterig slijm. Het benedenste gedeelte echter is hy-

peraemisch en vertoont hier en daar kleine haemorrhagien in de mucosa.

Proef 13. 8 November '87 bracht ik wederom 2 gram calomel per sonde in de maag van een konijn. Bij het dier ontwikkelt zich heftige diarrhoea; het weigert weldra alle voedsel, vermagert sterk, vertoont geene verschijnselen van kwik intoxicatie en sterft 10 November 's morgens half acht. Een uur later deed ik sectie en vond de maag niet gecontraheerd. De maaginhoud, eene lichtgroene, breiachtige, reukelooze spijsmassa, reageert zuur (met congo- en lakmoes-papier). Om deze spijsmassa bevindt zich slijm, doch deze vormt geen membraan. De maagwand bedekt met zeer veel slijm, die niet zeer sterk aan de onderliggende mucosa adhaereert.

In het duodenum bevindt zich een ongeloofelijk groote hoeveelheid slijm; hetzelfde geldt voor het geheele dunne darmkanaal. Invaginatie op ééne plaats van de dunne darm.

De mucosa der dikke darm is met een abnormaal groote hoeveelheid slijm bedekt.

Proef 14. 8 November '87 bracht ik eveneens bij een ander konijn 2 gram calomel poeder per sonde in de maag. Het dier vertoonde dezelfde verschijnselen als bij proef 13 beschreven, en stierf in den nacht van 9 op 10 November. Sectie werd gedaan 10 Nov. 's morgens vroeg.

De maag is weinig uitgezet. De inhoud bestaat uit een breiachtige, met congo- en lakmoespapier zuur reageerende, reukelooze, groen gekleurde voedsel-massa, omgeven door een membraam van slijm.

De maagwand is bedekt met veel taai slijm. Duodenum en dunne darm bevatten eveneens een enorme massa slijm; in het onderste gedeelte van de dunne darmen is dit slijm meer taai.

De dikke darmen bevatten een dun vlocibare, alkalisch reageerende, faecale massa, zonder reuk. Op vier plaatsen vertoont de dunne darm invaginatie.

Proef 15. 10 November '87 werd per sonde 2 gram calomel, met ± 24 cM.³ water gemengd, in de maag gebracht. Het dier gebruikte hierna schijnbaar met smaak eenig voedsel. Toen ik er 's avonds van dien dag heenging had het dier reeds vele dun vloei-

bare faeces, zonder reuk, ontlast; de diarrhoea hield aan tot 11 November, 3 uur 's namiddags. Ik achtte het toen raadzaam het beest te dooden en ging dadelijk tot de sectie over.

Bij het openen der maag en het verwijderen van den spijsinhoud, zuur reageerende met congo- en lakmoes-papier, wordt het oog al dadelijk getroffen door bloederig doorschijnende gedeelten in den maagwand, welke nog flauw hunne typische kleur laten doorschemeren door calomelpoeder, dat op die plaats is vastgehecht. Slechts op de plaatsen van sterke bloeding wordt calomelpoeder waargenomen. Deze bloedige gedeelten vertoonen op vele plaatsen oppervlakkig substantie-verlies; op verreweg de meeste plaatsen blijken het te zijn bloedingen in de geheele mucosa, niet in de muscularis. Tusschen deze groote bloedige plaatsen kleine puntvormige.

Maagmucosa overigens met slijm bedekt; de maaginhoud reukeloos. De inhoud van den dunnen darm is sterk slijmig, de mucosa met slijm bedekt.

Dikke darm vertoont abnormaal veel slijm op de mucosa en bevat een dun vloeibaren inhoud zonder faecalen reuk.

Proef 16. 10 November '87 bracht ik bij een ander konijn eveneens 2 gram calomel in de maag. Het dier vertoonde dezelfde verschijnselen als bij proef 15 beschreven. Ik doodde het, nadat het calomel 24 uur had ingewerkt. Bij sectie bleek:

De maag omsluit een reukelooze, zuur reageerende (met congo- en lakmoespapier), met slijm gemengde spijsbrei. Deze spijsmassa is door een membraan van slijm omgeven. Ook de mucosa is met abnormaal veel slijm bedekt.

De dunne darmen bevatten abnormaal veel slijm. In den dikken darm, en wel in het gedeelte grenzende aan het coecum, sterke bloedingen in de mucosa. Op sommige plaatsen alleen op de plooien der mucosa, op andere plaatsen ook tusschen de plooien, op weer andere plaatsen zich uitstrekkende over een groot gedeelte van den darmwand. Het is duidelijk, dat deze bloedingen in de geheele mucosa, niet in de muscularis, hebben plaats gegrepen.

Proef 17. 10 November '87. Bij een derde konijn werd dien dag 3 gram calomel per sonde in de maag gebracht. Het dier vertoonde gelijke verschijnselen als

de beide vorige proefdieren; 34 uur na het inbrengen van het calomel vond ik het stervende, en werd de medulla oblongatie vernietigd. Bij sectie vond ik: Een breiachtige, groene spijsmassa in de maag. Deze reageert zuur met congo- en lakmoespapier en is omgeven door een slijmmembraan. Op de maagmucosa zit een groote hoeveelheid slijm, die echter niet adhaereert aan de onderliggende mucosa; sterk hyperaemische plaatsen zijn op vele plooien in den fundus te zien. Aan de beneden-voorvlakte der maag, ongeveer op gelijke distantie van cardia en pylorus, eenige puntvormige gaten in de mucosa (ulcera met haemorrhagischen bodem). Dit substantie-verlies blijkt alleen in de oppervlakkige helft van de mucosa tot stand gekomen te zijn: op een paar plaatsen ziet men slechts bloedingen in deze oppervlakkige gedeelten van de mucosa.

De dunne darmen bevatten veel dun slijm.

Op de toppen der plooien, niet daartusschen, van de dikke darmen ziet men sterke bloedingen in de mucosa.

Proef 18. 22 November '87 bracht ik nogmaals 2 gram calomel per sonde in de maag van een konijn.

Het dier had 24 uur gevast. De diarrhoea was hier uiterst gering. Het konijn gebruikte schijnbaar met smaak het voedsel dat hem werd voorgelegd. Na 24 uur werd het dier gedood door vernietiging van de medulla oblongata. Bij sectie vond ik: De maag is met een breiachtige, groene, reukeloze spijsmassa gedeeltelijk gevuld; de reactie hiervan is zuur met (congo- en lakmoespapier). Op de maagmucosa een groote hoeveelheid taai slijm; dit slijm adhaereert vast aan de onderliggende mucosa.

Over de geheele lengte van den dunnen darm, zeer veel slijm op de mucosa.

Bloedingen in de mucosa van den dikken darm, als vroeger weer op de toppen der plooien en in het gedeelte grenzende aan het coecum.

Ik vond dus bij deze acht proeven in hoofdzaak het volgende.

De maag was slechts eenmaal (zie proef 12) eenigszins gecontraheerd. De reactie van den maaginhoud was steeds zuur, kleurende congopapier blauw, blauw lakmoespapier rood.

De maagwand was steeds met veel slijm bedekt,

dat sterk aan den onderliggenden maagwand adhaereerde in proef 11, 12 en 18; in proef 13, 14, 15, 16 en 17 zat de groote hoeveelheid slijm los op de mucosa. Om den maaginhoud een slijm-membraan in proef 12, 14, 16.

Vele kleine zweertjes, alle bestaande uit witten rand en haemorrhagischen bodem, in proef 11; oppervlakkig substantie-verlies van en haemorrhagiën in de mucosa in proef 15.

Sterke hyperaemie van en puntvormige gaten in de maagmucosa in proef 17.

In alle proeven bleek er ontstaan te zijn, sterke slijmsecretie van de darmmucosa, voornamelijk van het bovenste deel van den dunnen darm.

Hyperaemie van en kleine haemorrhagien in de dikke darmmucosa in proef 12; meer uitgebreide haemorrhagiën in de dikke darmmucosa in proef 16, 17 en 18.

Op ééne plaats invaginatie der dunne darmen in proef 13; op vier plaatsen in proef 14.

Op ééne uitzondering na, in proef 18, kregen de dieren na een paar uren hevige diarrhoea, die steeds aanhield.

De faecale massa was steeds reukeloos.

IV. Calomelpoeder werd nu in de half ledige maag gebracht, nadat vooraf het duodenum, vlak onder den pylorus, was onderbonden. De dieren hadden 24 uren gevast.

De buik werd van het overtollige haar ontdaan en in de linea alba geopend, het duodenum zoo hoog mogelijk onderbonden, een kleine opening in den maagwand gemaakt en in deze opening een trechter gestoken, om het calomelpoeder in de maag te brengen. De maagopening werd schielijk en nauwkeurig gesloten en de buikwand dicht gemaakt. Een en ander geschiedde zeer snel en streng aseptisch. De dieren werden nu gedurende 15 minuten in een warm bad gebracht, daarna afgedroogd; weldra huppelden zij weêr vroolijk rond.

Eenige malen bracht ik het calomei per sonde in de maag; een andermaal werd door de maagopening een capsule, bevattende 2 gram calomelpoeder, geschoven. Ook deed ik eenmaal oesophagotomia externa, en bracht ik in deze opening de

sonde. De hoeveelheden ingebracht calomelpoeder wisselden af van één tot vijf gram.

Proef 19, 26 Oct. '87. Door een opening in den maagwand schielijk een gram calomelpoeder gebracht na onderbinding van het duodenum.

24 uur later wordt het dier gedood; dadelijk wordt de sectie gedaan. De maag omsluit een waterige, reukelooze voedselmasa. De reactie hiervan is zwak zuur; blauw lakmoespapier wordt haast niet rood, congopapier haast niet blauw gekleurd.

De mucosa der maag is dik. Verder vertoont zich niets bijzonders.

Proef 20, 27 Oct. '87. Bij een konijn gehandeld als in proef 19 beschreven is. 24 uur later het dier doodende, vond ik bij de sectie veranderingen als in proef 19.

Proef 21, 29 October '87. Ik breng een groote hoeveelheid, $\pm$ 5 gram, calomelpoeder door een opening in den maagwand in de holte van dat orgaan. Duodenum onderbonden. Het dier sterft 's nachts, on-

geveer 12 uur na de operatie. Bij sectie vind ik de maag uitgezet, den pylorus vernauwd. De maag bevat een dun vloeibare, reukelooze spijsmassa, welke zwak zuur reageert met lakmoespapier, echter congopapier niet verkleurt. Het calomelpoeder over den geheelen maagwand verspreid; schijnbaar geen veranderingen. Weinig uitgebreide peritonitis.

Proef 22, 1 November '87 wordt bij een konijn het duodenum onderbonden, door een opening in den oesophagus de sonde in de maag gebracht; met water gemengd vloeide langs dezen weg $\pm$ 2 gram calomelpoeder in de maag. Het dier wordt 20 uur later stervende gevonden, onmiddellijk gedood en geopend. De maag is sterk uitgezet, wellicht ook onder invloed van het ingebrachte water; haar wand omsluit een breiachtige, groene, reukelooze voedselmasa. De reactie van den inhoud is zwak zuur (met congo- en lakmoespapier). De maagmucosa met slijm bedekt, vooral het pylorusgedeelte. Het fundusgedeelte tegenover het pylorusgedeelte bijna droog. De pylorus vernauwd.

Proef 23, 2 Nov. '87. Konijn wordt in lichte chloro-

formnarcose gebracht; per sonde wordt ± 2 gram calomelpoeder in de maag gespoeld, na onderbinding van het duodenum.

30 cM³ water wordt daartoe verbruikt. Ongeveer 24 uur na het inbrengen van het calomel wordt het dier gedood. Bij sectie vind ik in de maag een breiachtige, groene, reukelooze spijsmassa. De reactie hiervan is neutraal. De geheele mucosa is sterk slijmig. Hyperaemie niet zeker bestaande.

Proef 24, 2 November 1887 wordt bij een konijn de pylorus onderbonden; door een kleine maagopening, daartoe gemaakt, worden schielijk twee capsules in de maag gebracht, ieder inhoudende 2 gram calomelpoeder. Het dier sterft 's nachts. 3 November 's morgens vroeg wordt de sectie gedaan. De maag omsluit een reukelooze spijsbrei, welke zeer zwak zuur reageert met lakmoespapier, congopapier niet verkleurt.

Langs curvatura major, aan de achtervlakte en vooral bij den pylorus zit veel calomelpoeder op de mucosa. Enorme slijmsecretie in het fundusgedeelte, maar vooral in het gedeelte vóór den pylorus en in den pylorus. Sterke hyperaemie over de geheele

mucosa, vooral van den pylorus en het gedeelte vóór den pylorus. De wond van den maagwand heeft een weinig hyperaemische, overigens normale omgeving.

Proef 25. 4 November '87, 8 uur 's avonds, bracht ik bij een konijn, na onderbinding van het duodenum, door een kleine opening in den maagwand, één capsule, bevattende 2 gram calomelpoeder. 5 November 's morgens half elf wordt het dier gedood en sectie gedaan. De maag bevat een zeer dunne, haast waterige vloeistof, (terwijl het dier toch geen water in de maag gebracht was). Deze verkleurt noch congo- noch lakmoespapier; zij is verder reukeloos en slijmachting, hoewel niet sterk draden trekkend. De mucosa op vele plaatsen met calomelpoeder bedekt. Geen andere veranderingen worden geconstateerd dan een vrij geringe secretie van vrij taai slijm.

Bij deze zeven proeven vond ik dus, dat de maaginhoud zwak zuur reageerde in proef 19, 20, 21, alleen blauw lakmoes rood kleurt in proef 22, 24, neutraal was de reactie der brei in proef 23 en 25.

Slijmsecretie der mucosa werd in proef 22, 23, 24, 25 gevonden.

Hyperaemie van de mucosa alleen gevonden in proef 24.

V. Bij eenige konijnen werd calomelpoeder in een stuk dunne darm gebracht.

De buik werd daartoe op de bekende wijze geopend en twee stukken dunne darm ongeveer van gelijke lengte, onderbonden. In een daarvan werd calomelpoeder of werden calomel bevattende capsules gebracht; het andere stuk diende tot contrôle. Na afloop der operatie, die, voor zoover mogelijk, aseptisch werd verricht, bracht ik de dieren in een warm bad. Merkwaardig was het om te zien hoe goed hun dit deed.

Proef 26, 3 October '87 worden bij een konijn twee stukken dunne darm van ongeveer gelijke lengte onderbonden, in het eene stuk wordt $\pm$ 1 gram calomelpoeder gebracht. Ruim 30 uur later vind ik het dier stervende; het wordt gedood en schielijk doe ik sectie. Het stuk, waarin calomel gebracht was,

is gecontraheerd; de darminhoud droog, bestaande uit een worstje, van buiten met een taaie slijmerige massa bedekt. Deze uitwendige slijmerige massa blijkt bij microscopisch onderzoek rijk te zijn aan ettercellen. De inwendige bruine massa van het worstje bestaat uit gedegenerende lichamen, die verder niet meer te herkennen zijn.

Het stuk dunne darm zonder calomel is sterk uitgezet en gevuld met eene dunne slijmerige, bloederige massa (deze laatste denkelijk afhankelijk van het stuksnoeren der mucosa bij het onderbinden.)

Proef 27, 5 October wordt proef 26 herhaald: eveneens 1 gram calomelpoeder in een der dunne darmstukken gebracht. 24 uur later wordt het konijn door vernietiging van de medulla oblongata gedood; ik doe aanstonds sectie.

Het stuk dunne darm, waarin het calomel gebracht was, is sterk gecontraheerd, het calomel is op een plaats opgehoopt en daar in massa (als een onschadelijke hoop) omgeven door een dun laagje slijm.

Het stuk dunne darm zonder calomel vrij sterk uitgezet door gas. Mucosa bedekt met een weinig

bloederig slijm. De dunne darm hierboven, vrij met de maag communiceerende, is sterk uitgezet en bevat een zwak alcalisch reageerende vloeistof. Maaginhoud is dun vloeibaar en reageert zwak zuur.

Maagmucosa over 't geheel hyperaemisch (zonder twijfel), op een paar plaatsen onder de serose zijn de grootere en kleinere vaten prachtig afgeteekend door puntvormige bloedingen. De mucosa bevat weinig slijm.

Proef 28, 4 November '87 bij een konijn twee stukken dunne darm van ongeveer gelijke lengte onderbonden. In het eene stuk een capsule gebracht inhoudende 2 gram calomelpoeder, in het andere stuk niet. Een en ander geschiedt om half negen 's avonds; Het konijn wordt 5 November te 11 u. 30 min. gedood. Bij de sectie vind ik:

Het stuk dunne darm met calomel niet gecontraheerd, inhoudende een kleine hoeveelheid slijmige vloeistof, de mucosa met veel slijm bedekt.

Darmstuk zonder calomel vertoont niets bijzonders.

Proef 29, 8 November '87 worden wederom bij een konijn twee stukken dunne darm onderbonden.

In het meest van de maag verwijderde stuk een capsule ingebracht, bevattende 2 gram calomelpoeder; in het andere stuk dunne darm niet.

Door vernietiging van med. ob. wordt het dier ruim 24 uur later gedood en de sectie gedaan.

De maag omsluit een waterachtige spijsbrei, reagerende zuur met lakmoes- en congopapier; de reuk der spijsbrei is onaangenaam. Afstand eerste ligatuur van pylorus bedraagt 125 cM. Stuk dunne darm zonder calomel is $11\frac{1}{2}$ cM. lang, het daarop volgende stuk dunne darm met calomel is 13 cM lang. De geheele dunne darm boven de eerste ligatuur is sterk uitgezet door lucht en waterachtigen inhoud; deze inhoud reageert alcalisch en de mucosa is slijmig.

Het stuk afgebonden dunne darm *met* calomel bevat weinig inhoud en is niet gecontraheerd; het calomel is op een paar plaatsen opgehoopt en omgeven door slijm; op ééne plaats, waar het calomel tegen den wand aan zit, is zeer veel slijm.

Stuk dunne darm zonder calomel vertoont weinig of geen slijm op de mucosa, ook verder niets bijzonders.

Mucosa der dikke darm vertoont geen afwijkingen.

Proef 30, 8 November '87. Gehandeld als in proef 29. Ongeveer 24 uur later wordt het dier gedood door vernietiging der med. ob. en vind ik bij sectie:

De maag en dunne darmen boven de eerste ligatuur sterk uitgezet.

De maag bevat een groene breiachtige voedsel-massa, welke met congo- en lakmoespapier zuur reageert en zeer onaangenaam riekt. De bovenste ligatuur is 1.80 meter van den pylorus verwijderd. Stuk dunne darm zonder calomel is lang $18\frac{1}{2}$ cM. Dit stuk is nagenoeg zonder inhoud en de mucosa met een onbetekenende hoeveelheid slijm bedekt.

Het stuk dunne darm met calomel is $11\frac{1}{2}$ cM. lang, en 1,99 meter van den pylorus verwijderd.

Dit stuk bevat veel inhoud (spijsbrei) met veel vloeistof, reageerende alcalisch en zonder reuk. De mucosa is met weinig slijm bedekt. Over het algemeen is de mucosa hyperaemisch, op enkele plaatsen, waar het calomel in grootere hoeveelheid tegen de mucosa aan ligt, is deze werkelijk bloederig geïnfilteerd.

Dunne darmen boven de onderbindingsplaats met

een faecaal riekende, vloeibare spijsbrei gevuld; deze reageert vrij sterk alcalisch.

De dikke darmen vertoonen niets bijzonders.

Bij deze proeven vond ik dus, dat het afgebonden stuk dunne darm, waarin calomelpoeder was gebracht, zich in gecontraheerden toestand bevond, zie proef 26 en 27; bij de andere proeven was dit niet het geval.

Dat het calomel meer of minder sterke slijmsecretie opwekt bleek uit alle proeven, zie vooral proef 28 en 29.

Hyperaemie en bloederige infiltratie van de darmmucosa, zie proef 30.

VI. Zeer gewenscht kwam het mij voor, om nu ook calomel in de dunne darm te brengen, zonder dat de circulatie van den darminhoud hierdoor stoornis zou ondervinden, en alle voedsel dus vrij door het geheele darmkanaal kon passeeren. De meest geschikte methode, om dit doel te bereiken, scheen me toe, het maken van een kleine opening in den darmwand, hierdoor het calomel

in den darm te brengen en door middel van den darmnaad de gemaakte opening te sluiten. Opdat alles zoo snel mogelijk zou kunnen geschieden, gebruikte ik ook hiertoe capsules gevuld met 2 gram calomelpoeder. Telkens werden de dieren ter restauratie met schitterend succes gedurende 15 minuten in een warm waterbad geplaatst.

Aseptisch werd ook hier zooveel mogelijk geopereerd. Slechts tweemaal is het mij gelukt dit plan naar wensch ten uitvoer te brengen.

Proef 31, 13 Nov. '87. In het duodenum, 2 cM. beneden den pylorus, wordt een kleine opening gemaakt en hierdoor een capsule, inhoudende 2 gram calomel, in den darm gebracht, waarna deze opening door den darmnaad uiterst nauwkeurig wordt gesloten, zoodat vrije communicatie tusschen maag en darmen blijft bestaan. Slechts weinige uren na het inbrengen van het calomel vertoont het dier heftige diarrhoea, deze blijft steeds aanhouden; het dier is 's avonds zeer ziek en weigert alle voedsel. Het sterft in den nacht van 13 op 14 November.

Vóór 9 uur 's morgens, 14 November, wordt de

sectio cadaveris gedaan. Ik vind de maag uitgezet door gas; de maaginhoud vertoont zich als een dunne spijsbrei, reageerende zuur met congo- en lakmoes-papier. In de voorvlakte van den maagwand, dicht bij den pylorus, bloeding in de mucosa. De opening in den darm blijkt goed gesloten en de communicatie daar ter plaatse vrij te zijn.

Hieronder is het duodenum sterk slijmig gezwollen en ook hyperaemisch. Hier en daar is nog duidelijk veel calomelpoeder, vermengd met een slijmige waterige massa en met spijsbrei, aanwezig. In de onderste helft van het duodenum is de mucosa minder hyperaemisch, maar zijn de toppen der plooien wit en gezwollen. Mucosa van de dikke darmen is sterk gezwollen en op de toppen der plooien, dicht bij het coecum, vertoonen zich bloedingen. Over 't geheel is de mucosa sterk slijmig.

Proef 32, 13 Nov. '87. Bij een ander konijn wordt dezelfde proef verricht. Eveneens 2 gram calomelpoeder in den dunnen darm gebracht. Het dier wordt 14 November, 10 uur 's morgens, gedood (dus ongeveer 20 uur nadat het calomel was ingebracht). Gedurende

de laatste levensuren had het heftige diarrhoea vertoond; de ontlaste stoffen hadden geen faecale reuk.

Bij sectie blijkt de maag niet uitgezet te zijn.

Maaginhoud is een vastere spijsmassa, die met congo- en lakmoespapier zuur reageert. In het fundus-gedeelte hyperaemie van de toppen der plooien. De mucosa van de dunne darmen is sterk slijmig; in het onderste gedeelte der dunne darmen op de toppen der plooien witte gezwollen plaatsen. De mucosa der dikke darmen is over haar geheel veel te slijmig, en vertoont bloedingen op de toppen der plooien, van da gedeelte, hetwelk grenst aan het coecum.

Mogen deze proeven klein in aantal zijn — het »niet tellen maar wegen” geldt hier zeer. De operatie is toch als weinig ingrijpend te beschouwen (met het oog op de functie en de verandering der darmen). De normale circulatie van den inhoud is bewaard gebleven. Het calomel was slechts onderworpen aan de inwerking van den darminhoud, zoodat we hier zoo natuurlijk mogelijk de reactie van den darmwand op calomel, niet veranderd in de maag, voor ons hebben. Die reactie

is sterk; heftig zijn de peristaltische bewegingen, vermeerderd is de secretie in de darmen, althans van slijm; bloederige infiltratie in de mucosa is mede een gevolg.

Mijn vriend ten Noever de Brauw zegt in zijn dissertatie: »calomel wordt niet bij maagziekten aangewend, echter veel bij darmziekten gebezigd en wekt vooral peristaltische bewegingen van den darm op: ik vond het interessant de werking op de maagspieren na te gaan.»

Na proefneming op konijnen komt hij tot de conclusie, dat het calomel zeer sterke peristaltische bewegingen van de maagspieren opwekt. Niet twijfelende aan de juistheid zijner uitspraak, vond ik het belangrijk deze doorspoelingsproeven te herhalen, ten einde met eigen oog deze vermeerderde peristaltiek der maag te kunnen aanschouwen, maar vooral om den invloed te kunnen nagaan, dien het calomel, onder dergelijke omstandigheden in de maag gebracht, op hare mucosa uitoefent. Evenals de Brauw deze doorspoelingsproeven verrichtte, welke hij in zijn dissertatie uitvoerig beschreef, heb

ook ik gehandeld, met dat onderscheid evenwel dat door mij grootere hoeveelheden calomelpoeder in de maag werden gebracht.

Proef 33, 9 September bracht ik 100 mgrm. calomel in de maag en zag ik, 20 minuten daarna, enorm sterke bewegingen aan het pylorusgedeelte ontstaan. Het dier stierf nadat 2 uur het calomel op den maagwand had ingewerkt. De maagmucosa vertoonde geen veranderingen.

Proef 34, 10 Sept. '87 bracht ik 200 mgrm. calomel in de maag. 3 minuten later zijn zeer zwakke peristaltische bewegingen te zien, vóór het eigenlijke pylorusgedeelte, waar zij vóór de werking van het calomel niet te zien waren; nog 15 minuten later worden de peristaltische bewegingen sterker en grijpen meer naar den fundus toe aan. 40 minuten na het inbrengen van het calomel wordt het konijn gedood. Mucosa is bleek; verder niets bijzonders te erkennen.

Proef 35, 13 Sept. '87 bracht ik 1 gram calomel in de maag; 5 minuten later werden de peristaltische bewegingen der maag sterker. Zij beginnen veel

verder van den pylorus af. Bijna voortdurend zijn groeven in den fundus te zien, die telkens verdwijnen; 10 minuten later is de geheele maag naar rechts en links in beweging.

15 minuten later zijn de peristaltische bewegingen enorm sterk. Het konijn wordt gedood, ongeveer drie kwartier na het inbrengen van het calomel, de maag geopend. Ik vind de achtervlakte van de maag bedekt met een laag wit poeder, zonder kenbare veranderingen in de maagmucosa.

Proef 36. 14 September '87 bracht ik nogmaals 1 gram calomel in de maag. De peristaltische bewegingen van de maag worden ook bij deze proef enorm sterk onder den invloed van het calomel. Vooral zijn deze zeer sterk in het fundusgedeelte. Post mortem bleek het calomelpoeder door het geheele fundusgedeelte verspreid te zijn; pylorusgedeelte vrij.

Geen veranderingen onder het calomelpoeder in den maagwand.

Het resultaat van deze vier proeven is dus, dat ik slechts kan bevestigen wat door de Brauw werd

uitgesproken: »calomel wekt sterke peristaltische bewegingen van den maagwand op.»

Uit deze proeven volgt, dat de peristaltische bewegingen zijn reflectorisch; het calomelpoeder toch werd teruggevonden op de laagst liggende gedeelten van den maagwand en de peristaltische bewegingen omvatten den geheelen omtrek der maag. Ze gingen hier, zooals bijna altijd, nagenoeg alle uit van de cardia.

Gelijke experimenten, als met het calomel, werden nu verricht met cinnaber, om hierdoor te kunnen constateeren, of dit »onoplosbaar» kwikzout, veranderingen in de mucosa van maag en darmkanaal opwekt of niet.

B. *Cinnaber.*

I. Voeding van konijnen met cinnaber.

Vier konijnen kregen dagelijks 100 mgrm. cinnaber.

Proef 37. Een dezer dieren, een klein tenger konijntje, kreeg na 4 dagen een weinig diarrhoea en werd den volgenden dag gedood. Bij sectie vond ik

in de maag een korrelige, groene spijsmassa, welke met congo- en lakmoespapier zuur reageert; aan dezen maaginhoud was een onaangename reuk.

Maagmucosa bedekt met eenig slijm.

Darmmucosa ook met eenig slijm bedekt; verder geen bijzonderheden te zien.

Proef 38. Een tweede, iets grooter konijn, kreeg gedurende 10 dagen 100 mgrm cinnaber (de die). De faeces werden toen iets dunner en het dier stierf 's nachts, (waarschijnlijk tengevolge van strenge koude). Ik deed 's morgens vroeg de sectie en vond in de maag weinig inhoud; deze reageert sterk zuur, zoowel met congo- als met lakmoespapier. Mucosa der maag met een weinig slijm bedekt. In het bovenste gedeelte van duodenum was ook nog een weinig (abnormale?) slijmsecretie. Verder geen erkenbare veranderingen waar te nemen.

Twee andere konijnen, die gedurende 14 dagen eveneens 100 mgrm. cinnaber (de die) hadden gekregen, vertoonden gedurende het leven geen waar te nemen abnormale verschijnselen onder den invloed van het cinnaber.

Bij sectie worden noch in de maag, noch in het darmkanaal eenige afscheiding gevonden.

De maaginhoud reageert in beide gevallen, én met congo-, én met lakmoespapier zuur.

Aangezien deze proeven weinig resultaat opleverden, ging ik tot het nemen van andere over.

De konijnen werden op de bekende wijze in het toestel van Muller gebracht. De maag werd telkens leeg gespoeld en hierin 1 gram cinnaber gebracht. Voorts werden twee stukken dunne darm van gelijke lengte op twee plaatsen onderbonden en in één dezer stukken, eveneens één gram cinnaberpoeder gebracht, in het andere stuk niet.

Proef 39, Op de wijze hierboven beschreven wordt 27 September met een konijn gehandeld; een en ander geschiedt te 9 uur. Drie uren later sterft het dier en vind ik in de maag een bruinachtige, waterige vloeistof, welke alcalisch reageert. De maagmucosa vind ik met weinig slijm bedekt.

De beide stukken darm, het ééne met, het andere zonder cinnaber, hebben nagenoeg hetzelfde voorkomen.

Proef 40, Ingericht als proef 39. Bij deze proef wordt echter het duodenum vlak onder den pylorus onderbonden. Het dier leeft 3 uren.

Bij sectie vind ik in de maag een slijmerige groenachtige vloeistof met alcalische reactie.

De maagmucosa matig met slijm bedekt en een weinig hyperaemisch.

De beide darmstukken zijn ongeveer gelijk.

Proef 41, Ingericht als proef 40. Het dier sterft na 3 uur. Bij sectie blijkt de maag te omsluiten een licht-groene, sterk slijmige vloeistof, reageerende zwak alcalisch. De maagmucosa met weinig slijm bedekt.

Stuk dunne darm met cinnaber vertoont vergeleken met het stuk zonder cinnaber geen verandering.

Het resultaat van deze drie proeven is slechts negatief.

Ik bracht daarom grootere hoeveelheden cinnaber in de maag, na vooraf het duodenum al of niet te hebben onderbonden. Aangezien het mij niet gelukte cinnaberpoeder per sonde in de maag te

brengeu, geschiedde dit steeds door middel van capsules die door een kleine opening in den maagwand naar binnen werden geschoven (na opening der buikholte).

Proef 42, 4 November wordt bij een tamelijk groot konijn een capsule, inhoudende 2 gram cinnaber, in de maag gebracht, nadat vooraf het duodenum is onderbonden. Na verloop van 15 uur wordt het dier gedood en sectie gedaan.

De maag bevat een haast waterdunne vloeistof met weinig spijsresten vermengd. Deze inhoud is bijna reukeloos, kleurende congopapier licht blauw, blauw lakmoespapier licht rood. De geheele maag, vooral het pylorusgedeelte, is bedekt met zeer taai en weinig adhaereerend slijm. Verder niets bijzonders.

Proef 43, Bij een konijn worden 9 November, door een kleine opening, twee capsules, ieder inhoudende 2 gram cinnaber, in de maag geschoven; het duodenum niet onderbonden. Ongeveer 24 uur later wordt het dier gedood en blijkt bij sectie, dat de maag iets is uitgezet.

Maaginhoud bestaat uit een dunne groenachtige voedselmasse, welke sterk zuur reageert met congo- en lakmoespapier. De reuk der maaginhoud is onaangenaam.

De maagmucosa is over haar geheel bedekt met zeer fijn verdeeld cinnaberpoeder; de mucosa zelf is droog.

Dunne darmen bevatten een dun slijmige vloeistof; de mucosa is hier en daar met cinnaberpoeder bedekt.

Dikke darmen, schijnbaar normaal, bevatten scybala waaraan faecale reuk wordt waargenomen.

Proef 44, 10 November gehandeld als in proef 43. Een gelijke hoeveelheid cinnaber wordt in de maag gebracht zonder onderbinding van het duodenum. Het dier wordt na 24 uur gedood en de sectie dadelijk verricht.

Ik vind het cinnaber hier niet zoo over de maagmucosa verdeeld; het is hier meer op ééne plaats tegen de mucosa aan opgehoopt.

Maaginhoud, onaangenaam riekend, vertoont zich als een groene vaste spijsmasse, welke (met congo- en lakmoespapier) zuur reageert.

De maagmucosa vertoont geen bijzonderheden.

De mucosa der dunne darmen is rijker aan slijm dan men het bij gezonde dieren vindt.

Dikke darmen vertoonen geene afwijkingen.

Ook deze proeven hadden dus een negatief resultaat.

Ik bracht nu cinnaberpoeder in een afgebonden stuk darm, nadat ook een aangrenzend stuk van gelijke lengte was onderbonden.

Viermaal herhaalde ik deze bewerking, zonder zichtbare veranderingen der mucosa onder invloed van het cinnaber te kunnen waarnemen.

In proef 42 werd veel meer slijm op de mucosa der maag gevonden, dan men bij normale dieren pleegt aan te treffen, maar eensdeels verschilde de slijmrijkdom bij gezonde dieren onderling niet onbelangrijk en anderdeels was in proef 42 de mucosa droog, terwijl ze toch met cinnaber bedekt was. Ik meen dus uit alle proeven gezamenlijk tot het besluit te moeten komen, dat cinnaber óf niet, óf slechts uiterst zwak op den wand van maag en darmen inwerkt.

De verklaring van het voor mijn doel belangrijk onderscheid tusschen de werking van cinnaber en die van calomel moet liggen in het verschil van oplosbaarheid.

Terwijl de chemici ons veel vertellen van omstandigheden, waaronder uit calomel oplosbare kwikverbindingen kunnen worden gevormd, wordt van cinnaber medegedeeld, dat het noch door chloorwaterstofzuur, noch door verdund HNO_3 wordt aangegrepen, maar gemakkelijk door koningswater wordt opgelost. Dat het ook wordt opgelost in een geconcentreerde oplossing van zwavelpotasch heeft eveneens weinig belang voor de verandering in het darmkanaal. Ik kom dus tot de conclusie, dat cinnaber voor maag en darmen een indifferente stof is, omdat het in de daarin aanwezige vloeistoffen volkomen onoplosbaar is.

HOOFDSTUK III.

Toepassing der waarnemingen op de therapie.

De veranderingen, die ik in mijne proeven na de toediening van calomel in maag- en darmwand vond, zijn op zichzelf van gewicht (ik kom hier beneden op terug), maar kunnen aan den praktischen geneesheer, in verband met de resultaten der waarneming aan het ziekbed, strekken tot nadere bepaling van de indicaties tot en de contra-indicaties tegen de toediening van calomel. Eene kleine uitwijding over het therapeutisch gebruik van calomel bij maag- en darmlijders kan hier niet achterwege blijven.

Uit te wijden over de vele voordeelen, die men zich voorstelde van de toediening van calomel in

het begin van typhus abdominalis, mag overbodig heeten.

Wie van de geachte Lezers van dit proefschrift weet niet, dat men gemeend heeft daardoor de typhus in zijn loop te kunnen stuiten. Welk praktisch medicus wordt niet gedwongen, om in zulke gevallen op nieuw calomel toe te dienen, als hij bedenkt:

1° dat het gift dier gevreesde ziekte in het darmkanaal pleegt te worden opgenomen;

2° dat calomel verschillende gistingprocessen in het darmkanaal tegengaat!

Ik wijs er hier nog eens op, hoe ik in mijne proeven door de toediening van calomel de faeces reukeloos vond.

Ik vermeld, dat ik ook bij volwassen menschen en kinderen van zeer verschillende leeftijden een dergelijke gistingwerende werking van calomel kon constateeren. Herhaalde malen was ik er getuige van, dat bij de genoemde personen, door flinke hoeveelheden calomel, de dunne faeces bij diarrhoea ontlast, van vreesselijk stinkend nagenoeg reukeloos werden. Door de schitterende werking

getroffen werd ik somtijds haast verleid, deze aangenaam riekend te noemen. (Ik druk daarom zoo sterk op het reukeloos worden der faeces door calomel, omdat dit in de literatuur óf niet besproken, óf althans niet zóó op den voorgrond gebracht wordt, als het dit wel verdient).

Rotting berust op de werking van schizomyceten. Typhus abdominalis is afhankelijk van bacillen die in het darmkanaal binnen dringen. Ik aarzel dan ook niet de calomel-therapie in het begin van typhus, door vele geneeskundigen op grond van de ervaring aanbevolen, volkomen rationeel te noemen, overeenkomstig onze ideën omtrent lagere organismen en besmettelijke ziekten in het algemeen.

Ik ga verder. Reeds de oude geneesheeren vreesden in de latere tijdperken van typhus abdominalis den tragen stoelgang. Ik was eens in de gelegenheid de sectie bij te wonen van een persoon, die te gronde was gegaan aan een recidiveerenden ileo-typhus. De vrouw had in de laatste dagen van en in de eerste dagen na den eersten aanval buitengewoon tragen stoelgang. Bij de sectie zag ik de half genezen oude zweren in het laagste gedeelte der

dunne darmen, de nieuwe zweren in het hooger liggende gedeelte. Ik kon niet nalaten de ontwikkeling der nieuwe zweren in verband te brengen met den tragen stoelgang (verschillende dergelijke waarnemingen vond ik beschreven) en ik meen te mogen vermoeden, dat niet alleen diarrhoea hier heilzaam zou geweest zijn, het recidiveeren der ziekte had kunnen tegengaan, maar dat bovenal eene evacueerende en daarenboven desinfecteerende werking van calomel hier op hare plaats geweest zou zijn.

De diarrhoea bij typhus abdominalis moet, meen ik, als eene heilzame maatregel der natuur, ter verwijdering der ziekte oorzaken, beschouwd worden, zoo dikwijls in den loop van ileo-typhus de darmontlasting minder frequent wordt (gesteld dat dit verschijnsel niet aan perforatie, of een ander ernstig lijden van den darmwand, kenbaar aan groote gevoeligheid bij drukking, moet worden toegeschreven) eene flinke hoeveelheid calomel geindiceerd is.

Bij kinderdiarrhoeën, afhankelijk van verschillende oorzaken, is de toediening van calomel reeds sedert langen tijd in zwang. De verklaring van de werking van calomel heeft natuurlijk grooten invloed op de

indicaties, die volgens de verschillende medici tot de toediening bestaan. Barthez en Sanné (in hunne bekende „Traité clinique et pratique des maladies des eufants”, II, 1887) zien calomel aan voor een „modificateur des secrétions”. Ik behoef dan ook wel niet te zeggen, dat hunne indicatie tot de toediening van calomel bij de gewone kind-diarrhoeën weinig scherp omschreven is en dat calomel door hen in éénen adem genoemd wordt met vele andere middelen, die in zulke gevallen nuttig kunnen werken.

Vogel (Lehrbuch der Kinderkrankheiten 1887) meent, dat calomel hier slechts kan dienen om diarrhoea op te wekken en vindt het daarom ook alleen bij verstopping aangewezen. Hij blijkt onbekend te zijn met het groote nut, dat calomel in zulke gevallen kan aanbrengen.

Wiederhofer (Gerhardt's Handbuch der K. Kr. IV) noemt het middel zelfs niet.

Henoch (Vorlesungen über Kinderkrankheiten 1881) beveelt het aan, zag er veel succes van, maar de desinfecteerende werking brengt hij te weinig op den voorgrond.

Baginsky (Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 1887), op de desinfecteerende werking van calomel drukkende, beveelt het aan bij acute, subacute, chronische enteritis en zag er veel succes van bij dyspepsie.

Bij cholera infantum wordt het middel door den één (Solltmann b. v.) veroordeeld, door anderen aanbevolen: ik zwijg hierover, omdat mijn ervaring zich niet tot deze ziekte uitstrekt.

Buitengewoon dikwijls was ik in de gelegenheid de werking van calomel bij diarrhoeën van jonge en oudere zuigelingen waar te nemen. Ik kwam op grond van deze werking tot de overtuiging, dat men in vele van deze gevallen verkeerd doet, de ziekte enteritis te noemen: de genezing, die in weinige uren of dagen dikwijls volkomen is, bewijst, dat er slechts een abnormale reactie, sterke peristaltische beweging, slijmsecretie enz. is op den sterk gistenden darminhoud met zijne vele sterk prikkelende gistingsproducten.

Deze voorstelling leidde tot de toediening van calomel in groote hoeveelheden, voldoende om zuivere frequente darmontlasting op te wekken en den stank der faeces weg te nemen. De schitterende resul-

taten daarvan door mij in de kliniek en in de polycliniek alhier waargenomen, kan ik kort in het volgende samenvatten.

Zuigelingen, wier voedsters niet voor de noodige reinheid der zuigflesschen, van de tepels, van de mondholte gezorgd hadden, of die oorzaken van gisting in groote hoeveelheden met de zoogenaamde „dotten” aan de kinderen hadden toegevoerd, of gistende melk hadden gebruikt, werden in grooten getale, dientengevolge lijdende, in het ziekenhuis alhier gebracht. Gewoonlijk hadden ze frequente, stinkende darmontlasting. Ook loosden ze wel zeldzaam harde faeces, die evenwel een zeer onaangename reuk verspreidden. De faeces waren gemengd en bedekt met slijm en bloed. De patienten waren slecht gevoed, lieten door hun gehuil de moeder dag noch nacht rust.

Oudere kinderen hadden dergelijke verschijnselen, maar lang niet zelden klaagden de verpleegsters slechts over het slechte humeur, de onrustige slaap, dikwijls onderbroken door droomen, gillen, enkele malen zelfs over stuipen, welke laatste verschijnselen ook bij de jongere kinderen dikwijls voorkwamen.

In zulke gevallen nu had herhaalde toediening van flinke doses calomel (bij zuigelingen van $\pm$ 25 mgrm., bij grootere kinderen van 50—100 mgrm., om het uur toe te dienen, totdat ruime defaecatie volgde), schitterend effect. Meestal waren zulke kinderen in weinige dagen, somtijds zelfs in één dag in zooverre genezen, dat, bij goede toebe-reiding van het voedsel en zorg voor de noodige reinheid, de darmen normaal functioneerden, de kleine patienten bij dag en bij nacht rustig waren, zooals men het verlangen kon, dat hun slechte ge-moedsstemming verbeterd was en langzamerhand hun lichaamsgewicht naar behooren toenam.

Dat men terecht zulke toestanden opvat in den door mij hier aangegeven zin blijkt, meen ik, voldoende uit het medegedeelde. Het volgende feit, ook niet zelden voorkomende, kan nog als een goeden grond worden beschouwd van de meening, dat bij de gewone diarrhoea der zuigelingen, valschelijk enteritis genoemd, de darmwand zelf niet ziek is, maar slechts abnormaal reageert op den abnormalen inhoud. Het feit, waarop ik het oog heb, is het volgende.

Moeders brengen ons zuigelingen, volgens hare verklaring lijdende aan frequente ontlasting van stinkende faeces. Men geeft de patientjes middelmatig groote doses calomel, b. v. 40 mgrm., en plotseling wijkt de diarrhoea, zoodat het calomel wordt beschouwd als een middel „om te stoppen.” De later ontlastte faeces, die lang in den dikken darm zijn blijven liggen, zijn stevig, de nog later verschijnende kunnen in alle opzichten normaal zijn. Dit niet al te zelden voorkomende feit (bij kinderen die lang aan diarrhoea hadden geleden) is in andere taal een omschrijving van de beschouwing, zoo even door mij ontwikkeld.

Men kent de *tabes meseraica* en de prognose dier ziekte. De *peritonitis*, die zich in haar loop ontwikkelt, mag men toeschrijven aan ziekteoorzaken, dikwijls tubercelbacillen, die uit de darmulcera direct door den darmwand heen het peritoneum hebben bereikt. Het is evenwel bekend, nog voor een paar jaar werd hier in het ziekenhuis zulk een geval waargenomen, dat na den dood de gedurende het leven gediagnosticeerde zweren niet gevonden worden, en de *peritonitis* niet afhankelijk

is van tubercelbacillen. Ik heb grond aan te nemen, dat zulke gevallen niet al te zeldzaam zijn. In de 2 laatste jaren zag ik op de polycliniek tweemaal een kind met heftige diarrhoea, veel vloeibaar exsudaat in peritoneo, buitengewoon sterk vermagerd, door de toediening van calomel in korten tijd genezen. Hier moest men dus wel aannemen, dat de darm geen belangrijk anatomische verandering had ondergaan en dat de peritonitis afhankelijk was van een vrij onschuldigen oorzaak, die in het darmkanaal de abnormale gisting en daardoor de diarrhoea onderhouden had. Zij had zekerlijk den dood van de kleine lijders ten gevolge kunnen hebben, was zij niet door calomel onschadelijk gemaakt en verwijderd.

Ik behoef wel niet uitdrukkelijk te zeggen, dat men dit effect met calomel slechts bereiken kan, als het voedsel volgens de regelen van kunst en wetenschap wordt bereid en voorts aan de gewichtige eischen der hygiëne zooveel mogelijk gehoor wordt gegeven.

Hoewel het optreden van specialiteiten voor kinderziekten, het verschijnen van afzonderlijke hand-

boeken, niet-deskundigen zouden kunnen doen meenen, dat kinderziekten een geheel andere behandeling eischen dan de ziekten van volwassenen — hoewel zelfs deskundigen in die meening zouden kunnen worden gebracht bij het vergelijken van de maatregelen, die mondeling en schriftelijk worden aanbevolen bij diarrhoea van volwassenen en kinderen, spreekt het toch van zelf, dat zulk een voorstelling slechts een dwaling zou zijn. Dit was het uitgangspunt van de behandeling van diarrhoeën bij volwassenen met calomel, als darmzweren c. s. mochten worden buitengesloten (in de kliniek en in de polieliniek voor lijders aan inwendige ziekten alhier). Heftige diarrhoeën, die korten tijd bestaan hadden, zag ik plotseling wijken na de toediening van groote hoeveelheden calomel, b. v. 250 mgrm. pro dosi. Lijders aan chronische diarrhoea, die op de gewone wijze zonder succes behandeld waren, mucilaginoso genomen hadden, ook wel acidum tannicum, ipecacuanha, calumba enz. hadden gebruikt en wier voeding door den invloed van de ziekte en van de geneesmiddelen belangrijk geleden had, genazen in korten tijd door calomel.

De aanleiding tot deze wijze van behandeling in onze interne kliniek was de volgende. Het tweejarig zoontje van den Heer X, was onder behandeling van prof. Talma. Het was uit gezonde ouders gesproten, zwaar gebouwd en vroeger volkomen gezond geweest. Veertien weken lang leed het, niet-tegenstaande een uiterst zorgvuldige verpleging en eene nauwkeurige regeling van het dieet aan diarrhoea, die slechts tijdelijk week voor opium. De voeding van het kind leed zoo weinig, dat vreemden de aandoening voor onbeteekenend hielden; de ouders maakten zich echter ongerust over de verzwakking, de vermagering en de lusteloosheid van het kind. De raad van velen der meest bekende Hollandsche geneeskundigen werd ingewonnen en opgevolgd, maar zonder succes. Slechts opium kon, zooals ik gezegd heb, tijdelijk de diarrhoea onderdrukken. Maar bij kinderen kan men toch niet voortdurend opium geven en de voeding van het kind ging steeds achteruit!

Overwegende, dat het kind vroeger steeds gezond was geweest, dat zulk een diarrhoea bij het nog niet zeer zieke kind slechts van een abnormalen,

(zooals de waarneming leerde), stinkenden darm-inhoud kon afhankelijk zijn, greep prof. Talma naar het calomel. Driemaal werd 75 mgrm. toegediend: zeer frequente stoelgang volgde, het kind was lusteloos, de moeder maakte zich ernstig ongerust, maar — aan den avond van den zelfden dag was de diarrhoea verdwenen, om nooit terug te komen. De knaap was in weinige weken volkomen gezond.

Voor de praktijk verdient vermelding, dat dit jongetje voortaan ongestraft fruit, snoeperijen en dergelijke dingen kon nemen, die hem reeds geruimen tijd vóór de diarrhoea onthouden waren, omdat op het gebruik daarvan meermalen buikpijn, kortstondige diarrhoea en de overige bekende „gewoonlijk van „enteritis” afhankelijk gestelde symptomen volgden. Vóór de eigenlijke diarrhoea was hier dus geruimen tijd niet een abnormale toestand van de darmwanden, maar een abnormale gistingsoorzaak in den darm aanwezig, die hare werking openbaarde, zoodra sommige „schadelijke” voedingsmiddelen werden aangevoerd, maar die door het calomel voor goed werd opgeruimd.

Het feit van het reukeloos worden van den darm-

inhoud van konijnen onder het gebruik van calomel, door anderen en mij waargenomen, werpt, dunkt mij, op mijne wijze met de ervaring aan het ziekbed verbonden, een helder licht over tot dusverre wel eens verkeerd beschouwde „darmziekten” en geeft gewichtige indicaties voor maatregelen door den praktischen geneesheer te nemen.

De sterke slijmsecretie, in mijne proeven door calomel opgewekt, geeft te denken. Slijmsecretie mag in het algemeen worden beschouwd als een middel van het organisme, om zich te verdedigen tegen schadelijke invloeden. Ik zag groote hoeveelheden calomel straffeloos liggen op een laag slijm die maag- of darmwand bedekte, terwijl daar, waar de slijmsecretie achterwege was gebleven, haemorrhagisch infaret zich op de plaatsen voor aanraking had ontwikkeld, het zelfs gekomen was tot de vorming van ulcera rotunda en andere.

De sterke slijmsecretie, die door calomel opgewekt en bijna geregeld bij kinderen en volwassenen wordt waargenomen, zoo dikwijls dit middel wordt toegediend, geeft aanleiding tot een vraag.

Het is bekend, dat een ontstoken pharynxmucosa,

voor het gevoel van den lijder droog kan blijven, hoe dikwijls deze ook bevochtigd wordt met water, tot het aan den geneesheer, of aan de natuur gelukt sterke secretie op te wekken. Secretie is in zulke gevallen dikwijls het eenige en beste middel tot genezing. Om een ander voorbeeld te kiezen: chronische infiltraties van de huid met oppervlakkige ulceraties bieden dikwijls aan iedere behandeling weerstand, om in weinige dagen te verdwijnen, als door de voortgezette aanwending van lijnmeelpappen een ruime ettering wordt opgewekt. Men moet hier wel een vroeger gehuldigde voorstelling omhelzen, dat secretie de weefsel, als het ware, uitspoelt en daardoor de schadelijke stoffen verwijdert.

Naar aanleiding hiervan rijst de vraag, waarop ik zoo even het oog had: is het niet mogelijk, zelfs niet waarschijnlijk, dat de sterke slijmsecretie, in maag- en darmwand door calomel opgewekt, een reinigenden invloed heeft op de mucosa, haar bevrijdt van schadelijke stoffen?

Men beschuldige mij hier niet van inconsequentie, als men deze voorstelling vergelijkt met de vroeger gegevene, waarin ik de gewone kinderdiarrhoea toe-

schreef aan een abnormalen inhoud, zonder anatomisch lijden van de mucosa. Hier had ik slechts het oog op belangrijke verandering, ontsteking, ulcera en dergelijke, terwijl er van schoon spoelen der mucosa door slijmsecretie slechts sprake kan zijn, als er voor den anatoom niet waarneembare, lichte veranderingen zijn.

Mijne proeven en hare resultaten geven verder aanwijzingen omtrent de voorzorgsmaatregelen, die men te nemen heeft bij de toediening van calomel, om mogelijke gevaren te ontgaan.

Bij jonge kinderen doet men beter niet meer calomel te geven dan 25 mgrm. pro dosi.

Bij oudere kinderen kan men meer geven, maar geve liever meermalen een kleinere, dan zelden een grootere gift — wil men het somtijds zeer heftige braken vermijden. Dat braken na toediening van calomel volgt, is mij tot op zekere hoogte niet vreemd: de heftige peristaltische beweging van de maag onder den invloed van calomel door ten Noever de Brauw waargenomen, de sterke slijmsecretie, de bloedingen, de vorming van ulcera, door mij geconstateerd, bewijzen, dat calomel sterk op de maagmu-

cosa inwerkt en het is bekend, dat vele stoffen, die dit doen, braking kunnen opwekken. Moge het braken in principe ook als een heilzame maatregel van de natuur worden beschouwd en zelfs nadeelige veranderingen in den maagwand kunnen voorkomen, als door een geneesheer somtijds te veel calomel mocht zijn toegediend — in de meeste gevallen moet het dezen laatste ongewenscht zijn. Hij verlangt, dat het calomel in het geheele darmkanaal zijn heilzame werking kunne uitoefenen en dat werkelijk de door hem voorgeschreven hoeveelheid tot werkzaamheid kome; hoe zal dit gebeuren, wanneer door braking een onberekenbare hoeveelheid van het medicament wordt verwijld!

Calomel werd reeds langen tijd door de Engelsche pathologen, en in navolging van hen door die van het vasteland, als een onschuldig purgans beschouwd bij ernstige darmaandoeningen, mits men maar genoeg geve; langzamerhand schijnt de meening verbreid te zijn geraakt, dat slechts kleine hoeveelheden calomel gevaarlijk, groote gevaarloos zijn. Zorgt slechts, zoo zegt men, dat diarrhoea ontsta: met den overigen darminhoud wordt ook het calomel verwijld.

Deze verkeerde voorstelling hangt samen met een andere, waarvan de onjuistheid door mijne proeven aan het licht gebracht is. Men dacht en denkt zich de toedracht der zaak gewoonlijk aldus, dat calomel eerst na de oplossing in den inhoud van maag en darmen hare werkzaamheid ontplooien kan. Was dit waar, dan zou het calomel, vóór de werking mogelijk is, moeten worden verdeeld in dien inhoud en onschadelijk zijn, als het door braking of diarrhoea met dien inhoud verwijderd werd. Ik zag nu juist, en hierop wil ik bij deze gelegenheid drukken, dat calomel niet eerst wordt opgelost in den inhoud en daarna werkt, maar dat de veranderingen ontstaan daar, waar het middel onmiddellijk in aanraking komt met maag- en darmwand.

Mijne proeven waarschuwen voorts tegen eene dergelijke op verkeerde redeneering steunende zorgeloosheid omtrent de toediening van overtollige hoeveelheden calomel; het werd waargenomen, dat vooral bij jonge, maar ook bij oudere kinderen, na het gebruik van groote hoeveelheden calomel belangrijke hoeveelheden bloed per anum werden ontlast, terwijl toch de faeces dun waren en frequent

ontlast werden. Mijne proeven brengen hier licht. Ik zag bij konijnen na het gebruik van ruime hoeveelheden calomel heftige diarrhoea ontstaan en toch (post mortem) calomel aan maag en darm mucosa vastgekleefd, dat haemorrhagisch infaret, bloeding in de darmholte, ulcera in den wand had doen ontstaan.

Men geve dus niet meer calomel dan noodig is om de diarrhoea op te wekken, vreeze te groote hoeveelheid.

Konijnen, wien ik veel calomel toediende, zag ik sterven zonder dat de hoeveelheid ontlastte faeces, of de verandering van maag en darmwand den dood genoegzaam verklaarde. Ik moet hier wel aannemen, ofschoon ik de eerste ben om de geringe waarde dezer verklaring te erkennen, dat de sterke prikkeling van maag of darmwand, getuige de hyperaemie enz., de oorzaak is van den dood. — Ik zag aldus den dood spoediger na een groote dan na een middelmatige hoeveelheid calomel volgen. Als nu (en hieraan valt niet te twijfelen) de waarneming den geneesheer leeren kan, dat vooral kleine kinderen, maar ook oudere, door eene

matige hoeveelheid calomel tijdelijk misschien slechts voor eenige uren onaangenaam worden aangedaan, zelfs zóó, dat er eenig gevaar schijnt te bestaan voor collapsus en dat deze algemeene verschijnselen klimmen met de toegediende hoeveelheid van het geneesmiddel — dan is zeker de 2° contraindicatie tegen de toediening van overtollige hoeveelheden calomel begrijpelijk.

Men late zich evenwel door het medegedeelde niet afschrikken van de toediening van ruime hoeveelheden calomel; de ervaring heeft duidelijk bewezen, dat het gevaar daaraan verbonden als niet aanwezig kan worden beschouwd. Men zij voorts niet angstig, als op kleinere hoeveelheden niet spoedig diarrhoea volgt en late zich dan niet verleiden tot het voorschrijven van zeer veel calomel. De ervaring schijnt te leeren, dat bij jonge kinderen 100—200 mgrm. calomel eenige dagen in maag en darmkanaal kunnen blijven, zonder dat er verschijnselen komen van algemeene kwikvergiftiging, of van belangrijke verandering van den darmwand.

Ik zou willen, dat ik hier kon afbeelden de hoopjes calomel, die ik in het darmkanaal tot vol-

komen werkeloosheid heb gedoemd gezien, omdat ze als volkomen indifferente lichamen waren omgeven door een laag taai ondoordringbaar slijm. Ik moet evenwel den lezer verzoeken, dat hij zich met de beschrijving tevreden stelle: het feit kan bijdragen tot de verklaring van het andere zooeven door mij genoemde, dat een matige hoeveelheid calomel straffeloos eenigen tijd in het menschelijk darmkanaal kan blijven.

Mocht men, als de bewegingen van de darmen bijzonder traag zijn, als de gewenschte diarrhoea geheel weg blijft, gelijk b. v. bij meningitis basilaris van kinderen het geval kan zijn, de darmen zeker willen ontledigen, men grijpe dan niet opnieuw naar calomel, maar gebruike andere purgantia. Bij kleine kinderen verdient aanbeveling de van ouds beroemde en veel gebruikte (niettegenstaande onze tegenwoordige Pharmacopoea haar niet vermeldt) pulvis liquiritiae compositus, of oleum ricini, of geve lavementen van sterke NaCl oplossingen, van emulsies van ricinusolie en andere oliën, of zette „een steekpilletje.”

BESLUIT.

Calomel werkt zoowel wanneer het in de maag als wanneer het in den darm gebracht wordt; het is dus niet alleen de zoutzuur houdende inhoud van het maagsap, die door oplossing (verandering in een oplosbaar kwikzilverzout) het calomel een nadeeligen invloed op den wand laat uitoefenen.

Zijn het dan de eiwitstoffen in de spijsbrei aanwezig, die het calomel oplossen en zoo de werking mogelijk maken? Neen:

1°. In de maag, die schoongespoeld was, bleef de werking van calomel niet uit.

2°. Dikwijls werd gezien, dat in de maag slechts op die plaatsen hyperaemie aanwezig was, waar calomelpoeder vastgekleefd zat aan de mucosa

3°. In den darm vond ik dikwijls slechts op die plaatsen, waar het op hoopen verzamelde calomel

lag, sterke veranderingen der mucosa: bloedingen, slijmsecretie.

Daaruit vloeit ook voort, dat het niet het keukenzout is van maag- en darminhoud, dat calomel oplost en dus werkzaam maakt, evenmin als de pepsine.

Dikwijls vindt men slechts daar, waar calomel onmiddellijk met den wand in aanraking is, verandering van dezen laatste, niet een algemeene verandering, terwijl toch juist een meer algemeene inwerking zou moeten volgen, als er sprake was van oplossen in maag- en darminhoud, voorafgaande aan de werking, zooals men tot dusverre geneigd was aan te nemen.

De veranderingen, door calomel in maag en darmen teweeg gebracht, komen ongeveer op het volgende neer.

1°. Sterke slijmsecretie.

2°. Bloedingen in de maag, waaraan in vele gevallen sterke hyperaemiën vooraf gingen, die of slechts met het microscoop of reeds met het ongewapende oog konden waargenomen worden.

3°. Op de plaats der bloedigen, waar dus de

bloedvaten zeer permeabel geworden zijn, komt het in de maag, zoowel als in de darmen, tot vorming van zweren, door necrose, eerst van de oppervlakkigste, later ook van de dieper gelegene deelen van de mucosa.

4°. In de darmen althans wekt calomel zulk een sterke vermeerdering van de lymphoïde cellen in de mucosa op, die ook in groote getale tusschen de epitheliumcellen gevonden worden en in groote hoeveelheid zich bevinden in het slijm op de mucosa, of vrij in de holte van het orgaan, dat er veilig gesproken mag worden van ontsteking.

5°. Dat calomel zoowel in de maag als in de darmen de secretie bevordert is bewezen.

6°. Uit de proeven van ten Noever de Brauw bleek, dat calomel de peristaltische bewegingen van de maag vermeerdert; uit de proeven op mensch en dier, ook uit de mijne, volgt, dat het de peristaltische bewegingen van de darmen zeer vermeerdert. Het ligt voor de hand, dat de sterke invloed, door calomel op de mucosa uitgeoefend, zooals men het pleegt uit te drukken, „het prikkelen” er van, reflectorisch deze peristaltische bewegingen opwekt.

Deze voorstelling wordt tot zekerheid, als men ziet, hoe in de schoon gespoelde, met physiologisch water gevulde maag, het calomel teruggevonden wordt op de laagst liggende gedeelten van den wand, terwijl de peristaltische bewegingen op de officieele manier, eerst in het pylorusgedeelte worden gezien, later, als zij sterker worden, van de cardia uitgaan en, zoowel langs de voor- als langs de achtervlakte van het orgaan, zich verbreiden.

Pathologisch anatomisch en klinisch zijn de resultaten van mijn onderzoek, meen ik, gewichtig.

1°. Bij acute gastritis zit het slijm niet altijd vast op de mucosa. Wel is waar vond ik in vele gevallen het slijm zóó waterarm en de vereeniging zóó innig, dat ik het als vellen van de mucosa kon aftrekken, maar in andere gevallen zag ik slechts los verbonden, dun, waterrijk slijm, gelijkmatig door den inhoud verbreid.

2°. De genese van de *ulcera ventriculi rotunda* is door mijn werk toegelicht.

Ik zag, na weinig uitgestrekte bloedingen in de mucosa, echte *ulcera rotunda* ontstaan, zich ontwikkelende eerst uit de necrose van het oppervlakkige

gedeelte, later ook van de dieper liggende deelen der mucosa.

Of in alle gevallen, bij dieren en menschen, geene *ulcera rotunda ventriculi* ontstaan, dan na bloedige infiltratie der mucosa, laat ik ter zijde.

Buitengewoon gewichtig evenwel schijnt mij het feit te zijn, waarvan ik het bewijs geleverd heb, dat door schadelijke stoffen in de maag, die de mucosa sterk aangrijpen, *ulcera rotunda* ontstaan.

Tot dusverre toch nam men vrij algemeen aan, dat zulke zweren slechts ontstaan na een belemmering in de circulatie in een arterie. Men beriep zich daarbij altijd op het feit, dat een zweer geringe uitgebreidheid pleegt te hebben en dus moeilijk afhankelijk gedacht kan worden van stoffen, die op den geheelen maagwand gelijkelijk hunnen invloed kunnen uitoefenen. Daarbij in aanmerking nemende, dat de vorm der zweer ongeveer overeenkomt met dien van het vertakkingsgebied eener arterie, kwam men tot de algemeen gangbare voorstelling, dat embolie, thrombose enz., in het algemeen verstopping, eener arterie vooraf moet gaan aan de vorming van het *ulcus rotundum*.

Wel had Pavy door het inbrengen van sterk zoutzuur in de maag sterke verandering van de maagmucosa, zelfs digestie opgewekt, maar ronde zweren had hij niet zien ontstaan.

Uit mijne proeven nu volgt, dat scherpe stoffen, in de maag gebracht, zonder primaire veranderingen in de circulatie, de oorzaak kunnen zijn van, en aanleiding kunnen geven tot de vorming zulker zweren.

Dit was geschreven, toen ik kennis maakte met proeven van DECKER ¹⁾, die bij twee honden een dunne brei van 50° in de maag bracht en daarna het bestaan constateerde van hyperaemie, haemorrhagisch infarct, twee maagzweren; ofschoon ik mij dus de prioriteit niet kan toekennen in het experimenteel opwekken van ulcera rotunda, verkleint dit de waarde van mijne proeven toch niet bijzonder sterk. In elk geval: de waarheid bovenal.

Omtrent de uitbreiding van bestaande zweren verspreiden ook mijne proeven licht.

1) DECKER, *Experim. Beitr. z. Aetiol. d. Magengeschwüre*; Berl. kl. W. 1887, n° 21.

Ik zag toch eenige malen de zweren, met haemorrhagischen bodem, omgeven door een witten ring. Deze witte ring bestond uit necrotisch weefsel en zeker is de onderstelling niet gewaagd, dat zich na eenigen tijd de zweren over dit witte gebied zouden hebben uitgebreid, gesteld dat de dieren langer hadden geleefd.

Ten slotte wensch ik nog met een paar woorden te wijzen op het feit, dat ik eenige malen (proef 4, 19, 20, 21, 22 en 24) een zwak zure, andere malen (proef 6, 9, 23 en 25) een neutrale reactie van den maaginhoud ontmoette, ook daar waar, zooals zijn kleur het aanwees, een neutraliseerende invloed van de gal kon worden buiten gesloten. Sterke secretie alzoo van slijm, en zwakke secretie van zoutzuur; de alcaliciteit van slijm is te gering, om daaraan de zwak zure of de neutrale reactie toe te schrijven.

Voor de hand ligt dus de onderstelling, dat calomel wel de secretie van de oppervlakkige slijmcellen aanzet, maar niet die van de dieper liggende, zoutzuur secerneerende elementen.

Ik heb getracht microscopisch, in verband met het bovenstaande, de veranderingen van de oppervlakkig en van de diep liggende cellen van de maagmucosa na te gaan, maar heb het hierin niet tot een betrouwbaar einde kunnen brengen. Wel meen ik in enkele gevallen te hebben waargenomen, dat de veranderingen der diepe cellen onbeteekenend waren, de oppervlakkige daarentegen lager waren geworden en dat hare kernen dicht bij het onderliggende bindweefsel waren gekomen —, maar mij heeft de tijd ontbroken, om dienaangaande zekerheid te verkrijgen.

STELLINGEN.

I.

Morphine wordt met meer recht tot de exciteerende dan tot de deprimeerende geneesmiddelen gerekend.

II.

Emserwater c. s. bevorderen de slijmsecretie der luchtwegen reflectorisch na primaire „prikkeling” der eerste spijswegen.

III.

Braking en diarrhoea zijn in de meeste gevallen als heilzaam te beschouwen.

IV.

Voor de zekere diagnose van multiple sclerose gedurende het leven, is het constateeren van atrophie van den opticus van zeer veel belang.

V.

De staat mag in geen enkel opzicht de vaccinatiedwang bevorderen.

VI.

Nous dormons, parce qu'il se forme en nous des substances dormitives. (MOLIÈRE).

VII.

De staat is verplicht een wetenschappelijk onderzoek te doen instellen naar de werking van de hypnose.

VIII.

De phagocytenleer verklaart beter het wezen der immuniteit voor infectie-ziekten dan eenige andere theorie.

IX.

Plethora vera is een voorbijgaand verschijnsel.

X.

Ter genezing van eenigzins verouderden pes varus is het wegnemen van een wigvormig stuk uit den voetwortel noodzakelijk.

XI.

De subcutane injectie van oleum cinerei bij syphilis verdient aanbeveling.

XII.

Cachexia strumipriva, myxoedema, en de resultaten bij dieren na extirpatie der glandula thyreoidea verkregen, maken het waarschijnlijk dat der laatstgenoemde klier een stof afscheidt, wier aanwezigheid voor het normale leven van het centrale zenuwstelsel noodzakelijk is

XIII.

Tegen het einde van den partus is de bevochtiging van de mucosa van vagina en vulva met een sterke oplossing van cocaine geïndiceerd.

XIV.

Ten onrechte wordt door velen de operatie van Emmet verworpen.

XV.

Het is thans nog niet geoorloofd perforatie van levende kinderen door Sectio Caesarea te vervangen.

XVI.

Het is niet bewezen dat myopie ontstaat of toeneemt ten gevolge van het bezoeken van goede scholen.

XVII.

Ter bestrijding van ophthalmia purulenta neonatorum is disinfectie van de vagina der moeder in de eerste plaats geïndiceerd.

XVIII.

De staat heeft slechts op den goeden toestand der levensmiddelen toe te zien voor zooverre deze bestemd zijn voor personen wier bijzondere verzorging zij op zich heeft genomen; als soldaten, bewoners van gevangenissen, enz.

XIX.

Salicylzuur inwendig genomen is een voortref-
felijk prophylacticum tegen de vorming van oxalaat-
steen.

XX.

Bij phthisis laryngea doe men tracheotomie, splijte
de cartilago thyreoidea en behandel door den nieu-
wen opening de zieke deelen volgens de algemeene
regels in de chirurgie aangenomen.





