Over den invloed van magisterium-bismuthi op het slijmvlies van de maag

A. P. VAN DER BRUG.

OVER DEN INVLOED

VAN

MAGISTERIUM-BISMUTHI

OP HET

SLIJMVLIES VAN DE MAAG.

UTRECHT,
J. NIKERK.
1887.

OVER DEN INVLOED

VAN

Magisterium-bismuthi

OP HET

SLIJMVLIES VAN DE MAAG.

OVER DEN INVLOED

VAN

MAGISTERIUM-BISMUTHI

OP HET

SLIJMVLIES VAN DE MAAG.

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. VAN OVERBEEK DE MEIJER,

Hoogleeraar in de Faculteit der Geneeskunde,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

TE VERDEDIGEN

op Donderdag den 7. Juli 1887, des middags ten 3 ure,

DOOR

ATE PIEBE VAN DER BRUG, Arts,

geboren te Workum (*Friesland.*)

UTRECHT,

J. NIKERK.

1887.

Aan mijne Aanstaande.

Vóór mijn vertrek van deze Academie, is het mij eene aangename taak, om U, Professoren en Lectoren van de medische faculteit, dank te zeggen voor het onderwijs, dat ik van U genoten heb.

Ontvang, hooggeachte Promotor, hooggeleerde TALMA mijnen besten dank voor Uwe hulp en vriendelijken raad bij de vervaardiging van dit proefschrift.

Gij, mijne vrienden, weest verzekerd, dat ik met het grootst genoegen steeds zal terug denken aan den gelukkigen academietijd, dien ik in Uw midden hebt mogen doorleven.

Vaart allen wel!

I.

Het streven van den tegenwoordigen medicus, om naar een nauwkeurig gestelde diagnose de therapie in te richten, heeft er als van zelf toe geleid, dat tal van onderzoekers met hunne beste krachten den aard en de werking der geneesmiddelen meer in het bizonder bestudeerden.

Vele middelen, vroeger door den practicus voorgeschreven, werden verworpen, veel van wat eertijds door den geneesheer als krachtig werkend erkend werd, kan thans óf den proef niet doorstaan, óf wordt zonder meer aan kant gezet. Het is, mijns inziens, der moeite waard, om de geneesmiddelen, die tot de laatste rubriek behooren, op nieuw tot een voorwerp van onderzoek te maken.

De verzekering van de in de praktijk grijs geworden medici, dat er onder de zoogenoemde verouderde niet werkende medicamenten zich wel degelijk stof-

fen bevinden, die niet niet zoo geheel werkeloos mogen genoemd worden, is, dunkt mij, voor de jongere practici eene aanwijzing tot een goed onderzoek naar de werking dier stoffen.

Onder de geneesmiddelen, die vroeger zeer gehuldigd worden en thans door velen als geheel werkeloos beschouwd, door weinige medici op voldoende indicaties aangewend worden, trok mijn aandacht het *magisterium Bismuthi.*

Mijn vriend J. G. TEN NOEVER DE BRAUW, bezig met een onderzoek naar den invloed van verschillende stoffen op de beweging van maag en darmen, bezigde ook het magisterium Bismuthi voor zijne proeven en vond herhaaldelijk, dat door deze stof de peristaltiek van de maag zeer toenam. Dit nu is alleen mogelijk, als het beroemde middel op den wand der maag werkt, zelf van zamenstelling verandert en chemische veranderingen opwekt. Vandaar werd bij mij de lust geboren een begin te maken met de reactie van de mucosa, zich openbarende in haren bouw en hare functie.

In de litteratuur vond ik verschillende werken over Bismuth en Bismuthverbindingen.

BINTZ deelt in zijne voordrachten over pharmacologie mede, dat zekere N. LEMERY, een chemicus uit het laatst van den zeventienden eeuw, voor de eerste maal het magisterium bismuthi bereidde, en dit praeparaat in den handel bracht als een geheimmiddel tegen maagkramp en migraine.

Tal van jaren daarna schijnt het gekomen te zijn in handen van medici, na eene verhandeling

van L. ODIER in Genève [1]). Sedert dien tijd is het in de praktijk altijd veelvuldig gebruikt en wel voornamelijk tegen gastralgie en hardnekkige diarrhé.

Langen tijd geleden werd subnitras bismuthi, in water gesuspendeerd, als inspuiting bij catarrh van de urethra geroemd, en DEMARQUAY wendde het met succes bij vuile zweeren aan.

Bismuth behoort tot dezelfde chemische groep als phosphorus en arsenicum. Het magisterium bismuthi is een wit mikrokristallijn zuur reageerend poeder, dat bij gloeiing geelroode dampen afgeeft en 80% bismuthoxyde terug laat, is onoplosbaar in water, oplosbaar in salpeterzuur en verdund zoutzuur, en bestaat uit een mengsel van twee basische nitraten.

$$(Bi\,O\,N\,O_3 + H_2O) + (Bi\,O\,N\,O_3 + Bi\,O.\,O\,H).$$

Tal van personen hebben getracht de werking van het zout op de verschillende organen nategaan. Om aan te duiden op welk standpunt men in den tegenwoordigen tijd staat omtrent de Bismuth-praeparaten, is het niet van belang ontbloot eenige proeven bevindingen en zienswijzen van verschillende personen hier medetedeelen.

ORFILA [2]) deelt mede, dat na toediening van 8 en 10 gram M. B. het metaal later werd aangetoond in verschillende organen, als: lever, milt en maagwand, etc.

---

[1]) L'ODIER, Observations sur les effets du magistère de Bismuth donné intérieurement comme antispasmodique; 1786.

[2]) ORFILA, Traité de torixologie; 1843.

Bourdach, Monneret en anderen verzekerden, dat na tal van proeven door hen hoegenaamd geen veranderingen konden worden aangetoond, en dat het M. B. in de maag gebracht geheel en al onschadelijk is.

Orfila toonde eene algemeene vergiftiging aan bij endermatische toediening.

Fedia Meyer nam vele proeven met citroenzure bismuth-ammonium. Hij spoot dagelijks 10—12 milligram van dit zout onder de huid. De proefdieren (konijnen van circa 1 kgr. gewicht) gingen na 10 dagen te gronde De dieren vermagerden sterk; in de urine werd eiwit aangetoond. Bij de obductie bleken milt, lever en nieren sterk anaemisch en geatrophieerd te zijn.

Het maagslijmvlies was donker gepigmenteerd en dikwerf werden ulceraties aan de kleine curvatuur van de maag en aan den pylorus, pigmentvlekken in het duodenum en in de dikke darmen gevonden; het slijmvlies der dunne darmen was hyperaemisch, hersenen en rugmerg waren bloedledig. Genoemde onderzoeker vond eene vetdegeneratie van de musculi papillares van het hart en van de lever. De zwarte afzettingen in het slijmvlies van de maag en van de darmen werden voor veranderde bloedkleurstof gehouden.

Morys nam proeven met hetzelfde zout, en kreeg bij den kikvorsch het volgende:

Het motorisch zenuwapparaat is sterk geprikkeld en doet fibrillaire trekkingen in de spieren ontstaan. Hij vond, dat bij warmbloedige dieren de dood

na subcutane injecties van groote doses in korten tijd volgt tengevolge verlammingen van het hart.

Kocher en Petersen vonden na toediening van magisterium bismuthi de volgende vergiftigings-verschijnselen: acute stomatitis, zwelling van het tandvleesch en van de tong, darmcatarrh, diarrhé en eiwit in de urine.

Bij zoogdieren zou de eerste werking van M. B. die op het centrale zenuwstelsel zijn, hoofdzakelijk op zekere deelen van de medulla oblongata en het ruggemerg. Aanvankelijk neemt de prikkelbaarheid toe (periodische krampen, braken etc), later volgt verlamming, eerst van de respiratieorganen, en daalt de bloedsdrukking. De tweede werking is die op het hart, waarvan de motorische gangliën meer of minder verlamd zouden worden. Gaan deze dieren niet aan deze stoornissen in eenige uren te gronde, dan gaat het bismuthzout langzamerhand inwerken op andere organen en wel op de nieren, den mond en het slijmvlies der dikke darmen (necrose en zweervorming).

Wladimir Steinfeld [1]) bracht bij een hond 12 gram M. B. in, waarop ontsteking in de maag en longen volgde.

Deze onderzoeker zegt: „Omdat na inwendig gebruik van M. B. algemeene vergiftigings-symptomen nooit zijn gezien, zal de opname van bismuth door maag en darmkanaal zeer beperkt zijn."

---

[1]) W. Steinfeld, Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths; 1884.

RIEDEL [1]) roemt het M. B. als een middel dat de verrotting tegengaat. Hij toont aan, dat bloed, met 1% M. B. gemengd, verscheidene dagen aan de lucht kan blootgesteld zijn, zonder teekenen van verrotting te vertoonen.

Dit bloed, in een kniegewricht van een konijn ingespoten, wekt geen belangrijke veranderingen op. Volgens RIEDEL zouden de bloedlichaampjes, als het bloed met M. B. geschud is, beroofd worden van hun kleurstof, zouden de stromata terugblijven en zou de kleurstof vermengd worden met allerlei gestolde eiwitstoffen.

Bismuth in een pleuraholte gebracht zoude adhaesies tusschen long en pleura pariëtalis doen ontstaan. Werd M. B. in de buikholte ingespoten dan vond hij verkleuring van de darmen; de serosa en de muscularis der darmen waren hier en daar aangevreten, de binnenvlakte der darmen was zwart gekleurd (vorming van zwavelbismuth), somtijds werd perforatie gevonden. Bismuth zou dus in de buikholte ontsteking opwekken evenals naphtaline. M. B. werd hier en daar aangewend als specificum tegen carcinoma van de lip: de zweerende bodem werd er mede bestrooid.

Bij noma pudendi, waar ontsteking zich met gangreen verbindt, zou een bestrooiing van M. B. goed effect hebben.

NOTHNAGEL en ROSSBACH [2]) deelen het volgende

---

[1]) RIEDEL, Archiv für Klinische chirurgie; 1884.

[2]) NOTHNAGAL en ROSSBACH, Handbuch der Arzneimittellehre.

mede „Die löslichen Wismúthverbindingen (das essigsaure, das citronensaure ammoniak-Wismuth) haben nach mehreren Beobachtern (Lebedeff, Stefanowitsch) eine stark giftige, dem Arsen und Antimon an die Seite zu setzende Wirkung, indem sie eine fettige Degeneration der inneren Organe, verschwinden des Glycogens aus der Leber, bewirken.

Physiologische Wirkung:

Das in Wasser unlösliche basische Wismutnitrat verlässt, weil unresorbirbar, den Darm ohne Einbüsse mit den Kothmassen; seine einzigen sicher constatirten Wirkungen sind die schwarz-färbungen der Kothmassen durch im Darm gebildetes Schwefelwismut, und vielleicht leichte Obstipation in Folge der trockenen Fäces (Trousseau). Entgegengetzte ältere Angaben, nach denen es wie ein heftiges Gift wirken soll, sind mit grösster Warscheinlichkeit entweder auf die Inconstanz oder die Veruntreinigung der alten Präparate mit Arsen und Blei zurückzuführen."

Het is niet te verwonderen, dat Nothnagel en Rossbach na bovengenoemde bewering ook in het geheel geen heil verwachten van dit bismuth-praeparaat in ziekte-toestanden. Immers — stelt hij de physiologische werking van M. B. gelijk nul, zoo is het toch zeker overbodig dit middel den patienten voor te schrijven. Zij hadden gerust het volgende kunnen weglaten. „Wir selbst haben seit mehreren Jahren weder bei Cardialgiën der verschiedensten ätiologischen Natur, noch bei Ulcus Ventriculi, noch bei magencatarrh das Mittel gegeben, und wir glauben auch

nicht ein Procent schlechtere therapeutische Erfolge dabei gehabt zu haben."

Vreemd is het te noemen, hoe NOTHNAGEL en ROSSBACH in een noot van hunne vroegere meeningen omtrent de werking van M. B. teruggekomen, en ik kan mij slecht voorstellen hoe zij, vooropstellende, dat M. B. onmogelijk kan werken, wel van een groote dosis resultaten kunnen verwachten. In deze noot drukken zij zich uit als volgt: „Wir haben uns früher nicht von einer Wirksamkeit überzeugen können, so lange wir nämlich kleine Dosen gaben. Seitdem wir grosse Gaben reichten, täglich mindestens 3—5 Gram, sind wir zu der Ueberzeugung gelangt, das subnitras Wismuthi unter bestimmten Verhältnissen ein nützliches Mittel sei; und wir stehen nicht an, unsere frühere Meinung auf Grund dieser erweiterten Erfahrungen zu widerrufen.

M. B. wirkt in der That besser als andere Mittel, fast eigenartig bei denjenigen Durchfällen, welche von katarrhalischen und folliculären und zuweilen auch von chronisch dysenterischen Verschwärungen abhängen; nur muss man es in grossen mengen geben, mit mindestens 1 Gram, mehrmal täglich gereicht, beginnen."

In den laatsten tijd is M. B. levendig aanbevolen bij diarrheën, n.l. bij die, welke gepaard gingen met ulceratieve processen. Naar Traube zou de werking zoo op te vatten zijn, dat M. B. eene beschuttende laag levert over de ulcereerende vlakte, alzoo de prikkeling der blootgelegde zenuweindigingen vermindert en dus de reflectorisch vermeerderde peristaltiek tegengaat.

Luchsinger, die zoowel op koud- als op warmbloedige dieren tal van proeven nam, constateerde bij subcutane toediening van M. B. eerst eene prikkeling, dan eene verlamming der dwarsgestreepte spieren en hunne zenuweindigingen. Bij warmbloedige dieren kreeg hij een dalen van de bloedsdrukking, voor een deel afhankelijk van hyperaemie der darmen.

Het M. B. is oplosbaar in zoutzuur. Hieruit zou worden verklaard, dat Lewall, 24 uur na de toediening van een gram M. B., het metaal in de melk kon aantoonen.

Evenals Rossbach neemt Luchsinger alleen eene werking aan van grootere doses, als van 1—5 gram pro die. „Es scheint, dass stets das meiste unresorbirt durch den Darmkanaal hindurchgeht. Das mag auch der Grund sein, weshalb die zu einer guten Therapeutischen Wirkung nötige Gabe relativ gross sein muss." Nu kort geleden schreef Bokai [1]) over M. B., en zegt, dat het plaatselijk onwerkzaam is, en dat er zoo goed als niets van dit zout geabsorbeerd wordt.

Het gaat niet aan, na het bestudeeren van de litteratuur over M. B., zich een juist denkbeeld te vormen van de werking van dit praeparaat. Afgezien van de inwerking op het centrale zenuwstelsel en van de meer algemeene verschijnselen, die door verschillende personen verschillend worden opgegeven, mag men den invloed van dit zout op den maagwand volkomen onbekend noemen.

---

[1]) Bokai, Archief für Exp.: Path. u. Pharmoc: 22 Juni 1887.

Daarom verdienen de resultaten van mijn onderzoek de vermelding. Om de werking van M. B. op de secretie van het maagsap en den algemeenen toestand van den mensch na te vorschen, scheen het mij noodzakelijk toe én bij den gezonden én bij den zieken mensch mijne proeven te nemen, om mij zoodoende te vergewissen onder welke omstandigheden er eene wijziging in de secretie van maagsap, een stoornis in den algemeenen toestand optreedt.

Na dit onderzoek ben ik tot experimenten op dieren overgegaan, om de wijziging van de secretie en de veranderingen van de mucosa der maag te leeren kennen.

Gunstig was mij het toeval bij het begin van mijn onderzoek. In de kliniek alhier bevonden zich eenige personen met maagziekten, die dagelijks met de maagsonde behandeld werden. Schoon was dus deze gelegenheid om door middel van dit instrument de door mij te onderzoeken stof in te brengen, daarna het maagsap te verwijderen en de verandering daarvan na te gaan.

II.

Eigen onderzoek.

Om de werking van het M. B. in grootere dosis op de secretie van het maagsap bij den mensch na te gaan, ging ik over tot het volgend onderzoek. Vóór het onderzoek, dat 's morgens zoo vroeg mogelijk werd verricht, gebruikten de menschen geen voedsel. De maag werd dan door middel van lauw

water zoo schoon gespoeld als maar mogelijk was. De eigenschappen van dit spoelsel werden nagegaan, de reactie daarvan bepaald. Daarna bracht ik een liter $^{6}/_{10}$ % keukenzout in. Een uur hierna werd daarvan zooveel als mogelijk was per sonde uitgedrukt en onderzocht. Een gram M. B., fijn verdeeld in een liter lauw water werd daarna ingegoten, weer na een uur een gedeelte daarvan uitgedrukt. Om de uitkomsten van dezen arbeid mede te deelen acht ik het noodig hier afzonderlijk de bevinding bij iederen patient neêr te schrijven, om dan later uit de verschillende gevallen zoo mogelijk een besluit te trekken.

Patient A, een man oud 34 jaren, reeds vroeger tweemalen verpleegd in de kliniek wegens maaglijden, gevoelde zich wederom gedrongen in het ziekenhuis te worden opgenomen. De man leed aan carcinoma pylori et pancreatis.

Mijn eerste onderzoek, gedaan den 30^{en} Dec. 1886, was het volgende: door middel van de maagsonde werd de maag herhaalde malen doorgespoeld met lauw water. Het eten, 17 uren geleden door patient genuttigd, kwam bijkans in denzelfden toestand weêr voor den dag. De uitgehaalde vloeibare massa reageerde neutraal; noch zoutzuur nog eenig ander zuur was aan te toonen. Een liter lauw water werd in de maag gebracht, en na een uur was de reactie daarvan eveneens neutraal. Een gram M. B. in een liter lauw water fijn verdeeld wekte eene verandering van de secretie op. Ik kreeg na een uur een draadtrekkende zeer slijmige massa, waarvan de

reactie zuur was, afhankelijk, zooals het bleek, van vrij zoutzuur.

Een paar dagen later herhaalde ik deze proef bij denzelfden man en verkreeg hetzelfde resultaat, slechts was de hoeveelheid slijm sterk vermeerderd.

Nog viermalen later geschiedde bij A. hetzelfde, steeds werd veel slijm in den maaginhoud gevonden, slechts twee malen, en wel de laatste twee keeren, toen patient zich na de toediening van M. B. onwel gevoelde, last kreeg van braakbewegingen en van rommelen in zijn buik, kon ik geen zoutzuur aantoonen. Ik vond het raadzaam patient niet meer aan deze proef te onderwerpen. Het scheen, dat de toestand der maag door de proeven veel ongunstiger was geworden.

Bij een tweeden patient B, oud 64 jaren, met de diagnose carcinoma ventriculi (later bevestigd bij de sectio cadaveris), vond ik het volgende: Het spoelsel, waarin overblijfselen van den vorigen dag genuttigde spijzen duidelijk te herkennen waren, reageerde sterk zuur door melkzuur. De maag werd zooveel mogelijk schoon gespoeld. Het lauw water, dat een uur in de maag had vertoefd, reageerde neutraal. Het water, waarin M. B. werd gesuspendeerd, was na een uur in de maag geweest te zijn nog vrij van zuur en van slijm.

Nog negen maal later werd deze proef herhaald, van deze 9 keeren kreeg ik als uitkomsten, dat tweemaal het slijmgehalte was toegenomen en eenmaal het zoutzuur was aan te toonen na de toediening van M. B.

Als eigenaardigheid verder viel hier op te merken, dat de toestand van patient B. tijdens dit onderzoek, wat 2 malen per week geschiedde, duidelijk verbeterde, dat zijn eetlust vermeerderde, de subjectieve abnormale gewaarwordingen minder kwellend waren en de vertering der spijzen minder te wenschen overliet.

Bij een meisje C., oud 22 jaren, lijdende aan chlorose en daarvan afhankelijk slechte secretie van zoutzuur, reageerde het spoelsel zwak zuur door melkzuur.

Het lauwe water bracht geene verandering teweeg. M. B. gaf een sterk zure reactie door duidelijk aan te toonen zoutzuur. Bij een volgende proef werd hetzelfde resultaat verkregen. Bij geen van beide was het slijmgehalte van het maagsap vermeerderd. Patiente gevoelde zich na de tweede gift ellendig, zij klaagde over rommeling in den buik, over braking, hoofdpijn etc., en ik vond het raadzaam om reeds na deze tweede proef mijn onderzoek bij haar te staken.

Nu ik deze proeven had genomen op zieke magen, kwam het mij gewenscht voor na te gaan, of in de gezonde maag door het M. B. ook verandering teweeg gebracht wordt.

Aan een man D. lijdende aan cystitis (reeds reconvalescent) werd op dezelfde wijze als boven het Magisterium Bismuthi toegediend. Na afloop van de eerste proef was het slijmgehalte niet toegenomen. Van het ingevoerde vocht kon slechts een vierde gedeelte teruggehaald worden, er werd geen veran-

dering in reactie van den maaginhoud geconstateerd. Acht volgende proeven leverden hetzelfde resultaat op, slechts was eenmaal het slijmgehalte zeer toegenomen, en slechts een enkele maal had patient last van rommelen in den buik.

Een mijner kennissen, die belang stelde in dit mijn onderzoek, was zoo goed zich zelven aan te bieden, om in den ochtend een gram M. B. te slikken en een paar uren te vasten, om dan zijne bevindingen mede te deelen. Drie keeren deed hij die proef, en verzekerde mij, dat hij na iedere gift vrij sterke bewegingen van zijn darmen en frequente ontlasting van dunne faeces bemerkt had.

Bleek alzoo uit een en ander, dat M. B., in deze dosis toegediend, niet als onwerkzaam meer te beschouwen is, zoo kwam het mij goed voor met bovengenoemde proeven te eindigen, en met experimenten op het konijn voort te gaan.

In den beginne had ik met moeilijkheden te kampen, het was n.l. moeilijk om dit proefdier het middel zóó voor te zetten, dat het goed naar binnen gewerkt werd. Tal van pogingen, om met de sonde het Bismuth in te brengen, mislukten; ik ging er toe over om het Bismuth in brood gekneed toe te dienen. Na vier weken werd in de maag van die dieren geen verandering gevonden. Het was ook eigenlijk wel te verwachten geweest; het brood moet het M. B. belet hebben om in aanzienlijke hoeveelheid de mucosa der maag te bereiken.

Den 23^{en} Januari onderwierp ik vier konijnen aan de volgende proef. Gedurende vele uren

werd aan de beesten alle voedsel onthouden, en dan, als ik kon rekenenen, dat de behoefte aan voedsel groot was, werd M. B. fijn verdeeld in melk voorgezet. Allengs gewenden de dieren er aan, en al spoedig kregen zij geregeld 's morgens een gram M. B. op deze manier naar binnen. Twee dezer konijnen stierven twee weken later; de sectio cadaverum werd gedaan en ik vond, dat de maag sterk gecontraheerd was, dat de maagmucosa met zeer vele bruin-zwarte vlekjes bezet was. De twee andere werden kort na elkaar door onthalzing gedood, het een den 13en Februari, het andere daags daarna, nadat dus 3 weken lang pro die een gram M. B. was toegediend. Gedurende de laatste dagen hadden de dieren alle voedsel geweigerd. Onmiddellijk na den dood werden secties gedaan, en constateerde ik het volgende:

Bij konijn I:

Mager cadaver, verder uitwendig niets bizonders op te merken. Maag zeer klein, weinig voedsel bevattende; geen vloeistof aanwezig. Maagmucosa, zoowel aan den pylorus als aan den fundus, te rood gekleurd en bedekt met zeer veel slijm. Het geplooide iets donkerder gedeelte van de maag, vooral dat wat den fundus vormt, vertoont vele bruinzwarte vlekjes, duidelijk in de mucosa zittende. De groote vlekken zitten op de plooien, kleinere daartusschen. De grootste vlek heeft ± 2 mM. als diameter. De mucosa is vrij week. Duodenum bevat veel slijm. De darmen zijn over een lengte van 93 cM. rood en veel slijm bevattende; mucosa geleiachtig, wand hyperaemisch.

Sectie konijn n°. II.

Het dier is sterk vermagerd. De maag grooter dan bij het voorgaand konijn is aan den pylorus sterk verdikt en hard door contractie der muscularis. De mucosa van de maag is bedekt met zeer veel taai slijm. In de mucosa zijn tal van bruin-zwarte vlekjes, waarvan eenige grooter dan bij de voorgaande sectie. De wand om die vlekjes is dun. Eigenaardig vertoont de serosa, juist tegenover die met vlekjes bezaaide gedeelten, sterk verwijde bloedvaten; de mucosa is over het geheel te rood gekleurd. Duodenum en darmen bevatten veel slijm; de wanden van de laatste zijn hyperaemisch.

Den 12en Februari begon ik vier konijnen op dezelfde wijze te behandelen, tegelijk het voornemen opvattende met den microscoop de macroscopisch waargenomen veranderingen toe te lichten.

Den 1en Maart doodde ik het eerste konijn en vond geen veranderingen.

Den 3en Maart doodde ik het tweede; het dier was in de laatste dagen sterk vermagerd, had toen niet gegeten en voortdurend veel vloeistof (waarschijnlijk speeksel) uit zijn mond laten vloeien. De maag bevat weinig spijsresten en is niet gecontraheerd, de mucosa is rood gekleurd. Het duodenum bevat veel slijm, evenals het eerste gedeelte der dunne darmen ongeveer ter lengte van 85 c. M.; lager is het slijmvlies droog. Reactie van den maagwand is zuur, die van het darmslijmvlies is alcalisch. Nier hart en lever zijn bleek.

Met den grootsten spoed worden stukjes van de mucosa alleen of van den geheelen maagwand (het bleek mij, dat de eene manier geen betere resultaten geeft dan de andere) in eene aanzienlijke hoeveelheid absoluten alcohol geworpen. Volgens het voorschrift van HEIDENHAIN [1]) werden na voldoende harding kleine stukjes gebracht in eene oplossing van $\frac{3}{4}$ deelen haematoxyline in 100 dln. water. Na 24 uren werden die stukjes uit de kleurstof in 1% bichromas-kalicus gelegd, om weer na 24 uur zoolang in water uitgetrokken te worden, dat dit kleurloos bleef. Daarna werd aan de stukjes op nieuw het water onttrokken in absoluten alcohol. Zij werden achtereenvolgens in nagelolie, in een mengsel van nagelolie en paraffine, en in zuivere paraffine gebracht

De doorsneden, met den microtoom gemaakt, worden op de gewone wijze behandeld, en meestal in canadabalsum, somtijds in glycerine onderzocht.

SACHS zegt hiervan:

„Diese Färbung leistete Vorzügliches. Ich habe noch mit anderen Methoden Versuche gemacht, aber keine gab so discrete Farbentöne fur die verschiedene Elemente wie sie. Sie färbte — völlig normale Verhältnisse vorausgesetzt — die Belegzellen fast schwarz, während sie die Hauptzellen als helle Gebilde mit intensivem dunklem Kern hervortreten liess."

Aan kernen, protoplasma en slijmlaag van het oppervlakkig liggend epithelium geeft deze kleurmethode

---

[1]) A. SACHS; zur Kenntniss der Magenschleimhaut in krankhaften Zuständen; Arch. f. exp. Path. u. Ther. XXII, 3.

verschillende kleurnuancen. De kernen namelijk worden zwart, de slijmlaag wordt grijs en het protoplasma houdt het midden."

Microscopie: stukken van de mucosa, afkomstig van de sectie gedaan *op den 3en Maart*, behandeld op genoemde wijze, vertoonen het volgende:

Hoofdcellen onduidelijk, weinig gekleurd, de kernen zijn op de meeste plaatsen verdwenen. Op enkele gedeelten wordt tusschen de lebcellen een onontwarbare massa gezien, waarschijnlijk een overblijfsel van de hoofdcellen. De Lebcellen hebben een grof korrelig protoplasma met vrij sterke affiniteit tot haematoxyline. Ze zijn op vele plaatsen langwerpig uitgerekt in de richting van de klierbuisjes, de kernen zijn klein en hoekig van vorm, de grenzen der lebcellen zijn te zien, doch veel minder duidelijk dan die der normale. De lumina der klierbuisjes zijn hier en daar verwijd. De kernen van de oppervlakkige epitheliumcellen zijn klein en hoekig. Eene abnormale slijmmetamorphose van de oppervlakkige cellen is niet te miskennen, maar zij was toch niet zoo sterk als ik haar later vond en beneden beschrijf. Het interstitieele bindweefsel dicht bij de oppervlakte is verdikt, de cellen der ingesloten klierbuisjes zijn ineengeschrompeld.

Sectie van het derde konijn den 31en Maart:

Het dier wilde in den laatsten tijd niet eten vermagerde sterk, was blijkbaar ziek.

Het bloed, dat na onthalzing uitvloeit, is eigenaardig bruinachtig-rood en dun; het stolt na eenigen tijd.

De maag bevat eenig voedsel; de mucosa is met slijm bedekt. Het bovenste gedeelte der dunne darmen, over eene lengte van 120 c.M. bevat abnormaal veel slijm en is bleek; lager is de mucosa droog en normaal. De nieren zijn bleek, het pyramidengedeelte is wit, de corticaalsubstantie geel-wit, de grenslaag licht bruin gekleurd. Het hart is zeldzaam bleek en slap, de longen zijn bleek.

Microscopie: Op het epithelium aan de oppervlakte ligt een dikke mucuslaag, zich voortzettende in de kliermondingen. In de cellen der oppervlakte en der kliermondingen is een sterke slijmdegeneratie, waardoor op verreweg de meeste plaatsen geen kernen te zien zijn, terwijl op enkele gedeelten nog kernen voor den dag komen, zeer flauw gekleurd met weinig scherpe contouren, haast zonder kernlichaampjes en tegen de bases der cellen aanliggende. De kernen der lebcellen zijn in de diepere gedeelten van de mucosa duidelijker dan in de meer oppervlakkige. De lebcellen, die tegen de slijmachtig veranderde epitheliumcellen aanliggen zijn sterk gezwollen, en de protoplasmakorrels liggen ver uiteen (zooals gezegd is zijn de kernen der lebcellen hier onduidelijk.) De hoofdcellen in de diepte hebben een normaal uiterlijk. De lumina der dieper liggende klierbuisjes zijn sterk verwijd. De hoofdcellen zijn er duidelijk van kernen voorzien, de lebcellen vertoonen meestal vacuolen, sommige lebcellen grenzen direct aan de klierlumina.

Sectie van het vierde konijn den 8en April.

Het konijn is zeer mager, geeft weinig teekenen

van leven en wordt onthalsd. Het bloed is bruinachtig van kleur en dun. De maag, weinig spijzen bevattende, is zoowel op de plooien als daartusschen met tal van bruin-zwarte vlekjes voorzien, waaromheen de mucosa dun is.

Het bovenste gedeelte van den dunnen darm over eene lengte van 40 c.M bevat zeer veel slijm; lager is de mucosa meer droog. De lever is dun en bleek, hier en daar een weinig hyperaemisch. De nier is zeer bleek, de corticaalsubstantie geel-wit. Het hart is zeer bleek en slap. De longen zijn bleek.

Microscopie. Op vele plaatsen, waarschijnlijk die der bruine pigmentvlekken en hunne omgeving, worden de bekende verschijnselen van necrose gezien.

Op de oppervlakte van de mucosa ligt een dikke laag mucus, zich in de kliermondingen voortzettende. De intercellulaire stof is daar tot op de muscularis veranderd; in de oppervlakkige gedeelten is de fibrillaire structuur onduidelijk en worden geene kernen gezien; in de diepte is de fibrillaire structuur gebleven, is de massa toegenomen, en vindt men duidelijk vele kernen, wier lengte evenwijdig is aan die der fibrillen. Een zeer belangrijke verandering is er in de klierepithelia. In de allerdiepste lagen zijn nog omtrekken van de oorspronkelijke cellen te zien, in het midden der mucosa zijn de cellen met elkâar tot (door haematoxyline gekleurde?) zwarte klompjes vereenigd. Geheel aan de oppervlakte vindt men in de sterk veranderde interstitieele stof vele fijne en gelijkmatig verspreide

zwarte korreltjes, die hier wat grooter daar wat kleiner en van regelmatigen vorm zijn.

De wijze van het te gronde gaan der cellen blijkt uit de omgeving. Eerst verandert het protoplasma, dat een nagenoeg onveranderde kern omgeeft. De veranderingen van het protoplasma zijn de volgende: Er ontwikkelen zich grootere en kleinere vacuolen, waartusschen het geretraheerde protoplasma ligt, dat eene groote affiniteit vertoont tot de kleurstof. De rangschikking van dat protoplasma in de cellen kan verschillen. Het ligt als een zwart laagje tegen de membraan der cellen aan en is door eene onduidelijke massa gescheiden van de centraalliggende kern. Somtijds is het zwarte protoplasma aan één kant van de cel opgehoopt, terwijl aan den anderen kant een zwart netwerk ligt.

Tal van preparaten afkomstig van de sectie, gedaan den 8en April, vertoonden alle bovengenoemde veranderingen.

Coupes van hart, lever, long en nier vertoonen langs microscopischen weg geene afwijkingen van de normale.

Ik was evenwel minder gelukkig bij het gebruik dezer kleurmethode dan HEIDENHAIN, die haar oorspronkelijk aangaf, en SACHS en anderen, die haar zoo sterk prezen. Na eene geringe wijziging verkreeg ik eene duidelijkere differentieering van de cellen en hare bestanddeelen. De gewijzigde kleuring met haematoxyline, die volgens mijne ondervinding te verkiezen blijft boven iedere andere kleurstof, komt ongeveer hierop neer.

De van de mucosa afgepraepareerde, gehardde en in paraffine gesmolten stukjes worden gesneden; de coupes, na op de gewone wijze met chloroform, alcohol etc. behandeld te zijn, worden gelegd in water of eene oplossing van 1 dl. aluin en 300 dln water, waarin eenige druppels van eene verzadigde oplossing van haematoxyline in absoluten alcohol. Na een half uur worden zij in water afgespoeld, daarna in eene uiterst slappe oplossing van carbonas lithii gebracht, waarin zij eene eigenaardige blauwe kleur aannemen. Dan worden zij weer in alcohol gebracht en voorts op de gewone wijze verder behandeld.

Ik kleurde mijne praeparaten ook met saffranine op de volgende wijze:

In eene verzadigde oplossing van aniline-olie en water wordt een weinig van eene verzadigde oplossing van saffranine gedaan. Hierin blijven de coupes eenige minuten liggen en worden daarna voldoende ontkleurd in absoluten alcohol, waaraan een zeer klein quantum acidum aceticum glaciale is toegevoegd.

Ofschoon ik door welwillende bemiddeling van Professor Engelmann saffranine had, zooals ze door Flemming gebruikt wordt, en ofschoon ik daarmede wel eene kleuring der hoofdcellen verkreeg, die zich vrij duidelijk onderscheidden van de ongekleurd gebleven lebcellen, meen ik toch, dat de haematoxylinekleuring op de bovengenoemde manier, voor mijn doel althans, de voorkeur verdient.

De cellen en hare bestanddeelen vind ik door saffranine minder duidelijk van elkâar te onderscheiden dan door haematoxyline.

Den 6den Mei werd een konijn gedood dat ruim 4 weken M. B. had genomen, in den laatsten tijd haast geen voedsel meer genomen had en sterk vermagerd was. Macroscopisch vertoonde de maagwand geene veranderingen. Ook bij microscopisch onderzoek schijnt de mucosa normaal te zijn. De lebcellen zijn niet duidelijk van de normale te onderscheiden; in de hoofdcellen wordt het protoplasma tegen de basis der cellen gevonden, de kernen omgevende, terwijl een netwerk het gedeelte der cellen vult dat aan de lumina grenst. Het is evenwel duidelijk, dat de hoeveelheid protoplasma om de kernen gering is.

De veranderingen, die ik mocht constateeren, waren gekomen, nadat Magisterium Bismuthi gedurende eenige weken aan het proefdier was toegediend. Om na te sporen welke veranderingen in korten tijd worden opgewekt, sloeg ik den volgenden weg in. Ik bracht eenige wijzigingen in de hoogst interessante proeven, die F. J. MULLER [1]) eenige jaren geleden hier verrichtte. Een konijn wordt, na een dag gevast te hebben, genarcotiseerd door injecties van paraldehyde. Het dier wordt vastgebonden en geopend in een indifferente solutie van Nacl op dezeltde wijze als door MULLER beschreven is. Het duodenum wordt zoo dicht mogelijk bij de maag dicht gebonden. Twee glazen buisjes worden op eenigen afstand van elkaâr door den fundus in de maagholte gebracht, de mucosa de muscularis en de serosa worden er om

1) F. J. MULLER, over den invloed van eenige zuren en alcaliën op de spieren van de maag 1884.

heen vastgebonden. Aan het eene buisje wordt een caoutchouc-slang met trechtertje bevestigd, aan het andere een caoutchouc-slang, die over den rand van den zinken bak uitloopt in een op den grond staanden emmer.

Door hevelwerking wordt de maag zoolang doorgespoeld met physiologisch water, totdat alles wat doorloopt er helder uitziet. Nu wordt een gram Magisterium-Bismuthi in de maag gebracht, gesuspendeerd in eene keukenzout-solutie $^6/_{10}$ %. Na twee en een half uur wordt de oesophagus door middel van een pincet gevat en onderbonden. Het konijn wordt gedood en nu wordt de maag uitgeprepareerd.

Langs de groote curvatuur wordt de maag opengeknipt, met eene keukenzoutsolutie afgespoeld; na inspectie van den binnenwand wordt een stuk mucosa afgepraepareerd en direct in absoluten alcohol geworpen.

Ik herhaalde deze proef zes maal.

De eerste maal, den 6^{en} Mei, vond ik, nadat M. B. op bovengenoemde manier $2^1/_2$ uur in de maag had vertoefd, de mucosa bedekt met slijm; hetzelfde vond ik ook den 10^{en} Mei.

Bij de derde proef, den 4^{en} Juni, was veel slijm met den inhoud vermengd, de maagwand grootendeels hyperaemisch, het pylorusgedeelte sterk gecontraheerd en bleek van kleur.

De vierde maal, den 7^{en} Juni, vond ik hyperaemie van de maagmucosa die sterk gecontraheerd was aan den pylorus.

Den 9en Juni verrichtte ik dit experiment ten vijfden male. Toen was de maaginhoud slijmig, en de maagwand hyperaemisch.

Den 10en Juni was er weder slijm aanwezig. Een paar malen deed ik in plaats van M. B. eenig keukenzout, $^{6}/_{10}$ % in de maag en vond na afloop geenerlei verandering. In al deze gevallen constateerde ik in den maaginhoud tevens een gering zoutzuurgehalte.

De stukjes van de maagmucosa worden voor een deel gekleurd volgens de methode van HEIDENHAIN, voor een deel met haematoxyline en carbonas Lithii (zie pagina 21).

Microscopisch onderzoek van de mucosa dateerende van:

Den 7en Mei. De oppervlakte van den maagwand vertoont op vele plaatsen een laag bestaande uit afgestooten epitheliumcellen met zeer onduidelijke kernen. De onderzittende cellen zijn hoog, maar vertoonen verder geene duidelijke afwijkingen. In de diepere gedeelten zijn over 't algemeen de lumina der klieren wijd (uitzetting van de membrana propria). De hoofdcellen zijn laag, het protoplasma is gelijkmatig door de cellen verdeeld. In de allerdiepste lagen zijn de lumina nauwer dan in de iets hooger gelegen gedeelten.

In de verwijde lumina worden gevonden: Massa's die gelijkmatig door haematoxyline blauw gekleurd zijn, en op andere plaatsen korrelige opeenhoopingen (weinig affiniteit tot haematoxyline vertoonende). Op sommige plaatsen is 't alsof de inhoud der hoofd-

cellen onmiddellijk in deze korrelige massa's overgaat.

In het pylorusgedeelte zit op de cellen een onontwarbaar laagje, sterk blauw gekleurd. De lumina der klieren in de diepte bevatten op vele plaatsen blauw gekleurde korrels, die niet streng van de lichamen der omgevende cellen te scheiden zijn.

In verband met de sterke verwijding der klierlumina, verbonden met de uitzettingen van de geheele klierbuizen, moet men wel aannemen, dat de blauw gekleurde massa's secreta zijn. De korrelige massa's, die direct in de lichamen der cellen overgaan, maken den indruk, niets anders te wezen dan gedegenereerd celprotoplasma. Evenwel — om het bestaand verschil van meeningen omtrent den aard van de secreta der verschillende cellen — onthoud ik mij van een nader specificeeren dier secreta.

Den 10en Mei: Op de mucosa ligt een dun laagje (mucus?), sterk gekleurd door haematoxyline. De lumina der buisjes van fundus en pylorus zijn verwijd. De epithelium-cellen aan de oppervlakte en in de kliermondingen vertoonen geen afwijkingen.

De hoofdcellen in de klierbuisjes van den fundus zijn laag. Het protoplasma is gelijkmatig door de cellen verdeeld en sluit in iedere cel de kern in zijn midden in.

Den 4en Juni: De oppervlakkige slijm-epithelia zijn zeer vergroot, de kernen ook.

De lebcellen vertoonen geene sprekende veranderingen. De hoofdcellen zijn laag, het protoplasma, gelijkmatig door het lichaam verdeeld, omvat in zijn midden de kern.

De beschreven toestanden der hoofdcellen kunnen eerst waarde verkrijgen door vergelijking met die elementen in normalen toestand. Maar wat is normaal? Het is algemeen bekend, vooral sedert de voortreffelijke onderzoekingen van HEIDENHAIN, dat de cellen van den maagwand en voornamelijk de hoofdcellen een verschillenden bouw vertoonen na de verschillende stadia der digestie. — Eene normale mucosa is alzoo slechts eene abstractie.

Bij konijnen (honden stonden mij niet ten dienste) is de maag nooit ledig. Mag men van zulk een dier, als het bijvoorbeeld in eenige dagen geen voedsel genomen heeft, zeggen, dat het slijmvlies der maag in rust is en gedurende eenige uren werkeloos geweest is? Wie zou het a priori durven bevestigen of ontkennen!

Ik sloeg dus den volgenden weg in, die bovendien ook nog het voordeel opleverde, dat nu alle omstandigheden zoo veel mogelijk gelijk waren aan die waaronder in vele mijner proeven M. B. had ingewerkt.

In de indifferente oplossing van keukenzout werd de maag van gezonde konijnen geopend en schoon gespoeld en daarna gevuld met dezelfde indifferente Nacl. oplossing. Het duodenum werd van te voren gesloten. Het dier werd daarna in leven gelaten, zoolang geene verschijnselen van een naderenden dood gezien werden. Zoodra deze zich vertoonden, werd de aorta abdominalis opengeknipt, de maag uit het lichaam genomen en de mucosa voorts op de beschreven manier behandeld.

Ik mocht aannemen, dat op deze wijze eene maagmucosa werd verkregen, die gedurende eenigen tijd (2 à 3 uur) werkeloos was geweest. Ik aarzel des te minder om deze uitspraak te doen, omdat het mij bleek, dat ook volgens de gevoeligste methode van onderzoek, geen spoor van zoutzuur in den maaginhoud aantetoonen was, en ik mij voorts kon overtuigen, dat de geringste irritatie van den maagwand de afscheiding van dit zuur veroorzaakt.

Het resultaat was bevredigend.

Vóór ik tot de beschrijving hiervan overga, wil ik er nog even de aandacht op vestigen, dat slechts mijne eigen modificatie der haematoxyline-kleuring mij, voor mijn doel althans, bevredigende resultaten opleverde.

De kleuring met haematoxyline volgens HEIDENHAIN was ontoereikend.

In de mucosa dan, die van 2 tot 3 uur werkeloos geweest was, vond ik driemaal het volgende:

De hoofdcellen van de buisjes, waar zij naast elkander liggen en dus niet evenals in de halzen der klieren van alle kanten tusschen lebcellen liggen ingesloten, zijn hoog. Gemiddeld zijn zij $1^1/_2$—2 maal zoo hoog als de hoofdcellen van de magen, waarop gedurende een paar uur M. B. had ingewerkt.

Niet minder constant is de verdeeling van het protaplasma, beter gezegd van de stof, die tot haematoxyline eene groote affiniteit vertoont. Dit protaplasma is opgehoopt in de bases der cellen, d. i. in dat gedeelte, hetwelk tegen de membrana propria aanligt Deze donker gekleurde protoplasmahoop houdt

de kern ingesloten. Gewoonlijk is het protoplasma in zulk eene groote hoeveelheid aanwezig en zijn de betrouwbare praeparaten zóó intensief gekleurd, dat de grootte en verdere morphologische eigenschappen der kernen moeielijk beoordeeld kunnen worden.

Het overige gedeelte der hoofdcellen, dat grenst aan het lumen der klier, is weinig gekleurd, maar vertoont een eigenaardig blauw netwerk, dat sterk sprekend is en daarom den beschouwer terstond treft. Dit eigenaardig netwerk kostte mij in het begin moeilijkheden bij de explicatie: ik begreep het niet terstond.

Nu herken ik het oogenblikkelijk. Ik herhaal evenwel nog eens: slechts volgens mijne eigen wijze van kleuring kon ik het zichtbaar maken.

Van drie konijnen werden de magen onderzocht, nadat zij in 24 uur geen voedsel hadden genomen. In de maag werd steeds eene vrij aanzienlijke hoeveelheid spijs gevonden. Toch mocht ik aannemen, dat ook hier de mucosa in den laatsten tijd niet, of althans niet sterk gewerkt had.

De hoofdcellen vertoonden in deze magen vormen, die ik na de waarneming van het voorafgaande, haast a priori had kunnen verwachten. Ik schreef daarvan het volgende op:

De hoofdcellen zijn vrij hoog, hooger dan in de mucosa, waarop gedurende eenige uren M. B. heeft ingewerkt, lager dan de overeenkomstige cellen der magen, die gedurende een paar uur gevuld zijn geweest met de indifferente keukenzout oplossing.

Het protoplasma is in de bases der cellen opge-

hoopt, maar minder sterk dan in de magen die onderworpen zijn geweest aan de inwerking van keukenzout. De kernen, van dit protoplasma omgeven, liggen minder dicht bij de membranae propriae dan in de magen, die een paar uur volkomen rust genoten hadden, en zijn duidelijk begrensd.

Voorts blijkt het netwerk in de topgedeelten der hoofdcellen, welke grenzen aan de lumina der buisjes, aanwezig te zijn, maar in iedere cel een veel minder groote plaats te beslaan dan in de magen, die eenige uren werkeloos waren geweest.

Omtrent de veranderingen van lebcellen en van de oppervlakkige epitheliumcellen ben ik nog niet tot eene stellige uitspraak gekomen.

Om ook bij honden voor zoover zulke dieren tot mijn dienst waren, de werking van M. B. na te gaan, gaf ik aan een exemplaar van af *den 9en Maart* dagelijks 2 gram, en van af *den 16en April* dagelijks 3 gram, gesuspendeerd in bouillon en zooveel mogelijk in de ledige maag. Het dier is in den laatsten tijd mager geworden, maar schijnt overigens volkomen gezond te zijn, ook de eetlust is bevredigend.

III.

Besluit.

Gaarne had ik meer bizonderheden medegedeeld van de veranderingen, welke bismuthpreparaten in de maagmucosa doen ontstaan, maar de tijd ontbrak mij daartoe: dedi quae potui. Niemand kan meer dan ik overtuigd zijn van het onvolkomene van mijn werk en het onvolledige van mijn onderzoek. Toch aarzel ik niet het geschrevene aan de beoordeeling te onderwerpen, aangezien ik overtuigd ben, dat deskundigen begrijpen welke hinderpalen ik had te overwinnen. Om niet te spreken van de moeilijkheden aan eene langdurige toediening van M. B. aan konijnen verbonden en van het groot aantal dieren, dat zonder resultaat opgeofferd werd, omdat mijne methode van onderzoek nog niet de gewenschte volkomenheid bereikt had, wijs ik slechts op de tallooze uren, die ik aan mijne studie heb moeten wijden, vóór ik tot eene bevredigende wijze van kleuring van de maagmucosa gekomen was.

Ik meen evenwel als niet geheel onbelangrijke resultaten van mijn werk het volgende te moeten mededeelen.

A. *Magisterium Bismuthi werkt krachtig op den maagwand in.*

De bewijzen van deze stelling zijn de volgende:

1°. *Het bevordert de secretie der mucosa.*

Sterk was in sommige mijner proeven de slijmsecretie bij menschen wier ledige magen één uur dit zout hadden bevat.

Sterk was de secretie van slijm in de konijnenmagen, welke korten tijd aan de inwerking van dit zout hadden blootgestaan. Bij konijnen, die gedurende langen tijd M. B. hadden genomen, vond ik dikwerf de mucosa bedekt met veel slijm, microscopisch een vrij dikke slijmlaag op de oppervlakkige cellen en in de kliermondingen.

Zoutzuursecretie was in vele gevallen onmiskenbaar waartenemen; ik vond haar enkele malen in de maag van menschen; ik vond haar constant in de maag van konijnen, als het zout gedurende een paar uren daarop had ingewerkt.

2°. *Het verandert, overeenkomstig de bevordering der secretie, den bouw der cellen van den maagwand, althans van de hoofdcellen.*

Als het kort heeft ingewerkt zijn de hoofdcellen, vergeleken met die elementen als zij gedurende eenige uren werkeloos zijn geweest, lager geworden, is haar proloplasma gelijkmatig door de cellen verdeeld en hebben zich hare kernen van de membrana propria verwijderd.

Als het M. B. langen tijd heeft ingewerkt en

geen necrose heeft doen ontstaan, zijn ook de veranderingen der cellen niet onbelangrijk.

De lebcellen zijn dan kleiner evenals hare hoekig geworden kernen. De hoofdcellen hebben hare scherpe grenzen verloren, zijn zeer laag geworden en hebben kleine hoekige kernen. De cellen aan de oppervlakte zijn nu eens laag en van kleine hoekige kernen voorzien, die eene zeer geringe affiniteit tot haematoxyline vertoonen; dan weer zijn zij, voornamelijk als de secretie van mucus sterk was, rijk aan mucus geworden, terwijl de kernen dan zeer klein zijn en vele zelfs in het geheel niet zijn aantetoonen.

3°. *Het kan necrose van den maagwand doen ontstaan.*

Ik verwijs hiervoor naar de kleinere en ook grootere, somtijds in aanzienlijk getal aanwezige diepgaande pigmentvlekken, welke ik verscheidene malen bij konijnen, die langen tijd M. B. genomen hadden, vond, en welke ik boven beschreef. Ik wil hier nog slechts herinneren, dat het miscroscopisch onderzoek leerde, dat, op vele plaatsen althans, zulke pigmentvlekken waren te beschouwen als wigvormige necrotische gedeelten der geheele mucosa, waarschijnlijk gekleurd door veranderde bloedkleurstof. De bases dezer wiggen lagen aan de oppervlakte der mucosa, hare toppen aan de grens van mucosa en muscularis. Ik beschreef, hoe de grootste dezer necrotische plaatsen lagen op de toppen der plooien, de kleinere daartusschen: eene verhouding, die gevonden pleegt te worden, zoo dikwerf scherpe stoffen van den meest verschillenden aard in de maag worden gebracht en die natuurlijk daaruit te ver-

klaren is, dat de toppen en plooien langer aan de inwerking van den schadelijken invloed zijn blootgesteld geweest.

Als ik 4° *de sterke peristaltische bewegingen*, welke M. B. volgens onderzoekingen van mijn vriend TEN NOEVER DE BRAUW in den maaagwand opwekt, daarmêe verbindt, dan is dunkt mij, bovengenoemde stelling voldoende bewezen en toegelicht.

B. *Magisterium Bismuthi, op de gewone wijze gebruikt, kan algemeene vergiftigingsverschijnselen doen ontstaan.*

Schoon ik het bewijs van deze stelling niet kan leveren, valt er toch zeer veel voor te zeggen. Mogelijk zoude het wezen, dat de lusteloosheid, de vermagering etc. de gevolgen waren van uitputting, die op haar beurt weer zouden opgewekt zijn door gebrek aan eetlust afhankelijk van het maaglijden, maar de geringe veranderingen die ik niet zelden in de maag vond en die ten slotte eenvoudig schenen neer te komen op verkleining der cellen zonder sterke degeneratie, doen mij denken, dat hier ook vergiftiging van het geheele lichaam in 't spel is; toch vergete men aan den anderen kant weer niet, dat bij deze dieren zeker de algemeene gevolgen van het nemen van te weinig voedsel aanwezig waren: getuige eenvoudig het feit, dat hun eetlust in de laatste levensdagen buitengewoon gering was.

Nu rijst de vraag: *hoe werkt M. B.?*

Uit het onderzoek van TEN NOEVER DE BRAUW bleek, dat carbonas bismuthi de peristaltische be-

wegingen van de maag versterkt evenals M. B., dat dus de werking niet mag worden toegeschreven aan het vrij wordend salpeterzuur.

Als men dit feit verbindt met de oplosbaarheid van M. B. ook in sterk verdund zoutzuur, dan wordt men als van zelf gedwongen tot de voorstelling, dat eerst na de vorming van bismuthchloride of 't oplosbaar nitraat onder den invloed van het zoutzuur van den maagwand of van den maaginhoud, de eigenlijke werking van bismuth begint, en dat deze oplosbare verbinding in de mucosa dringt en de bekende verschijnselen doet ontstaan.

Ik heb moeite gedaan met behulp van zwavelnatrium en zoutzuur microscopisch te bepalen, hoever bismuth in de mucosa indringt, maar ik heb mij van de aanwezigheid van dit metaal in de mucosa in het geheel niet kunnen overtuigen, nog veel minder de gestelde vragen kunnen oplossen.

Directe besluiten kan de therapeut niet uit mijne resultaten trekken, toch meen ik, dat de door mij gevonden feiten vermeerderd met anderen langs denzelfden weg verkregen, onmisbaar zijn voor de uitbreiding van onze kennis omtrent de werking van M. B. op de maag van den zieken mensch en op de scherpere formuleering van de indicaties tot de aanwending van dit geneesmiddel.

In geen geval toch zal iemand de kennis willen roemen, die wij door het werk der oude pathologen omtrent de werking van M. B., zijne aanwending en de indicaties daartoe hebben verkregen.

Ik meen ook te mogen aannemen, dat de geneeskundige voortaan wel bedenke, dat de werking van M. B. in de ledige maag, bijv. 's morgens vroeg, wanneer dit in een dikke laag de mucosa kan bedekken, misschien eene geheel andere is dan wanneer het in een gevulde maag gegeven en dus met de spijzen vermengd wordt.

Wenschelijk ware het, dat dit punt spoedig een voorwerp van opzettelijk onderzoek vormde.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Bij phthisici voorkome men met de uiterste zorg diarrhee, zij evenwel met hare bestrijding zeer voorzichtig.

II.

Het is verkeerd om in plaats van plantaardige geneesmiddelen de daaruit afgezonderde alcaloïden of glycosiden te geven.

III.

Het moet het streven van den geneesheer zijn, zooveel mogelijk slechts zuiver chemische lichamen voor te schrijven.

IV.

Bij diphtheria faucium is de applicatie van ijs slechts zeer zelden geïndiceerd; in verreweg de meeste gevallen zijn warme pappen of *Priessnitz* omslagen veel meer aantebevelen.

V.

De verhooging van temperatuur na epilepsie is waarschijnlijk niet afhankelijk van vermeerderden spierarbeid.

VI.

Bij de berekening van den arbeid, dien het hart verricht, vergete men niet, ook die hoeveelheid in aanmerking te nemen, benoodigd tot het intrekken van den thoraxwand en tot het opheffen van het diaphragma.

VII.

De circumcisie van het praeputium verdient algemeen bijval te vinden.

VIII.

Bij ulcera cruris die, ondanks eene doelmatige therapie, toch blijven voortbestaan, is de huidtransplantatie aantebevelen.

IX.

Bij osteo-sarcom aan eene extremiteit, wordt door wegneming van dien tumor het gevaar voor recidief vermeerderd.

X.

Bij etterige panophthalmitis is de exenteratio bulbi geïndiceerd.

XI.

Eenig operatief ingrijpen (punctie van de sklera of retina, iridectomie) met het doel de solutio retinae tot genezing te brengen, kan geen succes opleveren; het bevordert eerder het ontstaan van phthisis bulbi.

XII

Bij eclampsie tijdens den partus is de aderlating niet geïndiceerd.

XIII.

Na het verwijderen van uterustumoren is de extraperitoneale behandeling van den steel, zoo mogelijk, de gewenschte.

XIV.

Een filter van nieuwere constructie, dat ook schizomyceten tegenhoudt, zal geen algemeene toepassing kunnen vinden.

XV.

De gezondheidsleer dient ons in de eerste plaats maatregelen aan de hand te doen, waardoor het organisme beschermd worde tegen allerlei schadelijke stoffen.

XVI.

In verband met het feit, dat ook de stofwisselingsproducten der schizomyceten een zeer nadeeligen invloed kunnen uitoefenen, dienen, meer dan tot nu toe geschied is, die producten bestudeerd te worden.