



De oorzaak van den dood na het wegnemen der nieren

<https://hdl.handle.net/1874/253644>

A 40 192

Med. 10 Juli 1902

DE OORZAAK VAN
DEN DOOD NA HET
WEGNEMEN ~ ~ ~
~ ~ ~ DER NIEREN

H. COUVÉE

A. qu
192



DE OORZAAK VAN DEN DOOD NA HET
WEGNEMEN DER NIEREN

DE OORZAAK VAN DEN DOOD

NA HET

WEGNEMEN DER NIEREN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT NA MACHTIGING VAN
DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. A. A. W. HUBRECHT
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NA-
TUURKUNDE VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT
DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP DONDERDAG 10 JULI 1902 DES NAMIDDAGS TE 4
URE DOOR HUIBERT COUVÉE GEBOREN TE DEVENTER



P. DEN BOER

Senatus Veteranorum Typographus et Librorum Editor

UTRECHT — 1902

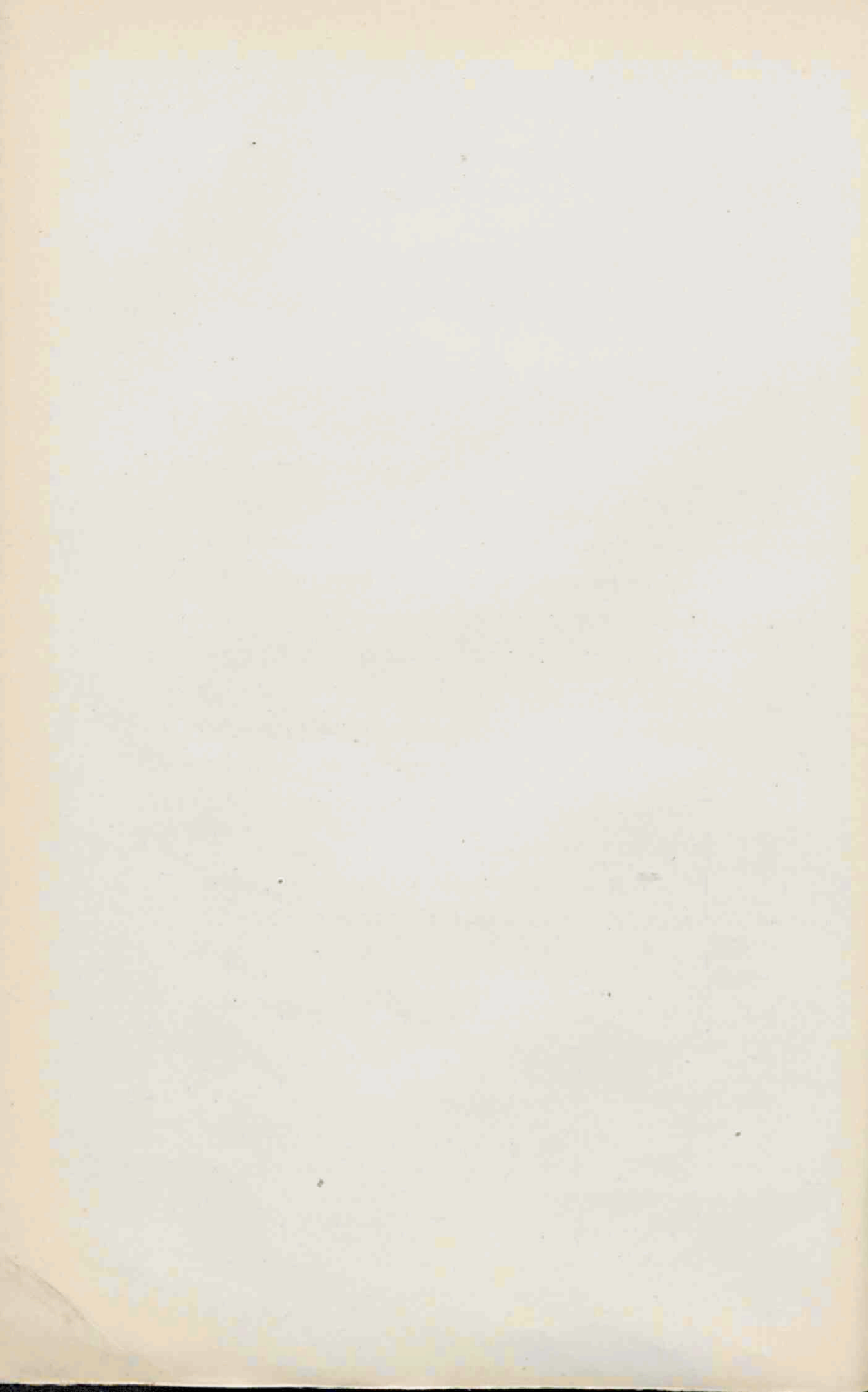
AAN MIJNE OUDERS



Aan het einde van mijne academische studiën gekomen, is het mij een aangename plicht U, Hooggeleerde Heeren, Professoren en Lectoren der Philosophische en Medische Faculteit, mijn dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

In het bijzonder wil ik dat U doen, Hooggeleerde TALMA, Hooggeachte Promotor, ook voor Uwe hulp en voorlichting mij bij het samenstellen van dit proefschrift verleend; met blijvende herinnering denk ik terug aan den tijd, toen ik het voorrecht had onder U als assistent werkzaam te mogen zijn.

Tevens ben ik hen, die mij bij het verrichten der proeven behulpzaam waren, hiervoor zeer erkentelijk.



INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	I
HOOFDSTUK I	3
HOOFDSTUK II	29
HOOFDSTUK III. Waarnemingen omtrent konijnen na het wegnemen der nieren	40
HOOFDSTUK IV. Onderzoek naar de giftigheid van het bloedserum en van het gedefibrineerde bloed van dieren zonder nieren	53
HOOFDSTUK V. Onderzoek naar de giftigheid van extracten bereid uit de lever van konijnen zonder nieren	61
HOOFDSTUK VI. Onderzoek naar de giftigheid van extracten, bereid uit de spieren en hersenen van konijnen zonder nieren	70
HOOFDSTUK VII. Waarnemingen omtrent konijnen na het wegnemen der nieren, waarbij verschillende stoffen in de maag gebracht zijn	78
HOOFDSTUK VIII	92
HOOFDSTUK IX	94
HOOFDSTUK X. Conclusies	99
STELLINGEN	107

INLEIDING.

De stofwisselingsproducten, die voor ons lichaam niet meer dienstig zijn en niet op andere wijzen ons lichaam verlaten, worden door de nieren verwijderd. Wordt deze functie geheel of gedeeltelijk opgeheven, dan moet het vroeg of laat tot ophooping van deze stoffen in ons organisme komen.

Men heeft nu de symptomen van de uraemie door deze in theorie opgebouwde retentie trachten te verklaren en, omdat het optreden en het verdwijnen van deze verschijnselen hand aan hand kunnen gaan met veranderingen in de diurese, de oorzaak er van gezocht in eene vergiftiging van het bloed met urinebestanddeelen.

Vele onderzoekers hebben zich in de laatste 50 jaren bezig gehouden met in urine, bloed en dierlijk weefsel te zoeken naar die stoffen, welke de uraemie te voorschijn roepen; langs chemischen, physiologischen en biologischen weg hebben zij getracht duidelijke bewijzen voor hunne hypothesen en theorieën te vinden. De eene theorie is echter door de andere omvergeworpen, de resultaten van den eenen onderzoeker staan lijnrecht tegenover die van den anderen.

Het doel van mijne onderzoekingen is na te gaan, wat

er bij dieren geschiedt, wanneer de nierfunctie is opgeheven en te zien, of er eenige vergelijking mag getrokken worden tusschen een dier zonder nieren en een lijder aan Morbus Brightii in uraemischen toestand.

Het is bekend en wordt in het volgende hoofdstuk nog kort door mij medegedeeld, hoe groot het aantal theorieën is dat men heeft verdedigd ter verklaring van de uraemie. Men moet toegeven, dat men beter had gedaan te zwijgen, tot men resultaten had verkregen waarop men zich kon verlaten. Dan zouden eerst de voorwaarden gunstig hebben kunnen zijn voor hypothesen en theorieën.

Het zal den lezer blijken, hoop ik, dat ik mij ten doel heb gesteld in te dringen in het wezen der uraemie. Ik ben overtuigd, dat ik dat doel niet zal bereiken. Ik hoop evenwel steeds in de eerste plaats te zoeken naar feiten, zoodat ik niet zal trachten een gebouw op te trekken, zonder dat de grondslagen betrouwbaar zijn.

Ik meen, dat de inhoud van mijn proefschrift als een geheel kan worden beschouwd. Men zoek daarin allereerst feiten en daarna ook „besluiten”. De wetenschap dat een van de oorzaken van de talrijke vergissingen is geweest, de kleinheid van het aantal gegevens, heeft mij vele proeven doen nemen.

HOOFDSTUK I.

Als de oorzaak der uraemie zijn o. a. eene vermeerdering van het watergehalte van het bloed, het ureum, het ammoniumcarbonaat, het urinezuur, de extractiefstoffen, de kaliumzouten, het keukenzout, de kleurstoffen der urine, de urotoxinen, de groote moleculaire concentratie en de wijziging van de „*secrétion interne*” beschouwd.

I. Vermeerderd watergehalte van het bloed.

OWEN REES ¹⁾ heeft het eerst de meening uitgesproken, dat tengevolge van den waterrijkdom van het bloed bij nephritis hersenoedeem ontstaat en dat dit de oorzaak is van de krampen en van het coma.

TRAUBE ²⁾ gaat nog verder en veronderstelt dat bij nierlijders met hydraemie door de hypertrophie van den linker ventrikel eene hoogere bloedsdruk in de arterien ontstaat, waardoor het waterrijke bloed door den wand der kleinere vaten treedt en zoo niet alleen hersenoedeem, maar ook hersenanaemie teweegbrengt.

1) On the nature and treatment of diseases of the kidney; London, 1850.

2) Allgem. med. Centralztg; 1861: No. 103.

Door dierproeven heeft men getracht de juistheid dezer hypothese te bewijzen. PH. MUNK¹⁾ heeft bij honden krampen opgewekt door eerst beide ureteren en ééne vena jugularis te onderbinden en dan nog water of gedefibreerd bloed in één carotis te spuiten.

II. Ureum. A. WILSON²⁾ zoekt de oorzaak van de uraemie in eene vermeerdering van het ureum in het bloed. Hij bouwt hierbij op de resultaten van de onderzoekingen van BOSTOCK en CHRISTISON³⁾, die deze stof in groote quantiteiten in het bloed van nierlijders vonden.

BARTELS⁴⁾ toonde echter aan, dat uraemisch bloed niet alleen niet zeer rijk, maar zelfs zeer arm aan ureum kan zijn; terwijl BABINGTON,⁵⁾ CHRISTISON,³⁾ OWEN REES⁶⁾ en FRIEDRICH⁸⁾ veel ureum vonden in het bloed van lijders aan Morbus Brightii, die geen uraemische symptomen vertoonden.

De resultaten van andere onderzoekers wijzen er op, dat de hoeveelheid ureum in het bloed en in de transsudaten bij lijders aan Morbus Brightii zeer verschillend zijn kan, dat er dikwijls zeer groote hoeveelheden van aanwezig zijn.

STRAUSS⁷⁾ heeft 69 malen van het bloed en 59 malen van transsudaten bepalingen van het ureumgehalte gedaan

1) Berliner klin. Wochenschrift; 1864: No. 11.

2) London. Med. Gaz.; 1833.

3) On granular desintegration of the kidneys; Edinburg, 1839.

4) v. ZIEMSEN's Handbuch der speciell. Path. IX. I. 1875: p. 116.

5) GUY's Hosp. Reports; 1836: blz. 360.

6) On the nature and treatment of diseases of the kidney; London, 1860.

7) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

8) Die Bright'sche Nierenkrankheit; 1851.

en komt tot het besluit, dat bij chron. interst. nephritis een belangrijke vermeerdering van ureum in het bloed bestaat, dat bij parenchymateuze nephritis ongeveer gelijke hoeveelheden als in normaal bloed en dat bij uraemie de grootste hoeveelheden aanwezig zijn. Even groote hoeveelheden heeft hij echter ook bij coma carcinomatosum en coma diabeticum waargenomen.

Dierproeven hebben niet veel licht gebracht. Vele onderzoekers konden door inspuiten van ureum „uraemische” krampen opwekken, maar hadden hiervoor zeer groote hoeveelheden noodig, veel grooter dan ooit bij uraemie in het bloed zijn waargenomen.

FLEISCHER¹⁾ bv. bracht bij honden 200 gram ureum in de maag, 90 gram in de circulatie, of 100 gram in het peritoneum en zag als eenig resultaat sterke diurese. Zonder zichtbare schade aan hun proefdieren te berokkenen hebben GALLAIS¹⁾ in de maag, TREITZ¹⁾ in de venen en RICHARDSON¹⁾ in het onderhuidsche celweefsel groote doses kunnen inspuiten.

VAUQUELIN en SEGALAS²⁾ kwamen tot het resultaat, dat men bij uraemie juist ureum als geneesmiddel zou moeten aanwenden.

HAMMOND³⁾ spoot na dubbelzijdige nephrectomie ureum in en zag krampen, terwijl PETROFF,⁴⁾ evenals OPPLER,⁵⁾

1) Leçons sur les auto-intoxications; Paris, 1887.

CHARRIN: Poisons de l'organisme.

2) MAGENDIE. Journ. de physiol. T. II, p. 354.

3) American Journ. of the med. Science; V. 41, p. 55.

4) VIRCHOW's Archiv; Bnd. 25: p. 91.

5) VIRCHOW's Archiv; Bnd. 21: p. 260.

deze proeven nadoende, tegenovergestelde resultaten verkregen.

FELTZ en RITTER ¹⁾ kregen slechts positieve resultaten als hun ureum verontreinigd was. Voornamelijk scheen hun ammoniak nadeelig te zijn. Spoten zij echter niet meer in, dan het drievoud van de hoeveelheid, die hunne proefdieren per dag secerneerden, dan zagen zij evenals ASTASCHEWSKY ²⁾ geen „uraemische” verschijnselen. STANNIUS ³⁾, SCHEVEN ⁴⁾, RICHET ⁵⁾ en MOUTARD-MARTIN ⁵⁾ konden den levensduur van hunne proefdieren, nadat de nieren weggenomen waren, door inspuiten van ureum niet verkorten.

BOUCHARD ⁶⁾ vond, dat hij per kgr. konijn 5.5—6.5 gram ureum in de bloedbaan moest brengen, om het dier onder krampen te doen sterven. Bij obductie was het bloed dan bruin-zwart. Gebruikte hij kleinere hoeveelheid, b.v. 2.5 gram per kgr. konijn, dan zag hij geen uitwerking.

Noch FRERICHS ⁷⁾, noch ROSENSTEIN ⁸⁾ gelukte het, na ureum-injectie uraemische verschijnselen waar te nemen. Toch meent de laatste onderzoeker, op grond van de proeven van VOIT, die bij een hond verschijnselen kon teweeg brengen op die der uraemie gelijkende, door hem ureum

1) De l'urémie expérimentale; Paris, 1881.

2) Petersb. med. Wochenschrift; 1831, No. 27.

3) Vierordt's Zeitschrift 1849; p. 201.

4) Ueber die Ausscheidung der Nieren. Diss. Rostock; 1848.

5) Gaz. hebdomad. de méd. et de chir. 1881, No. 12.

6) Leçons sur les auto-intoxications; Paris, 1887.

CHARRIN: Poisons de l'organisme.

7) Die Bright'sche Nierenkrankheit; 1851.

8) Die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten.

bij zijn voedsel te geven en tegelijk dorst te laten lijden, dat de aanwezigheid van een aanzienlijke hoeveelheid ureum in het bloed niet onschadelijk is.

III. Ammoniumcarbonaat. FRERICHS ¹⁾ meende, dat uraemie niet zou ontstaan door een of meer stoffen die normaal in de urine voorkomen, maar door het koolzure ammoniak, dat in het bloed door een ferment uit het ureum zou ontstaan.

Om de juistheid van zijne theorie te bewijzen, gaf hij de resultaten van zijn onderzoek op. Na injectie van een ureum-oplossing in de venen van dieren, waarbij hij de nieren had weggenomen, vond hij in de uitademingslucht (evenals bij uraemische personen), in het braaksel, in het bloed en in de secreta ammoniak. Door inspuiten van koolzure ammoniak bij dieren zag hij uraemische symptomen optreden. Ook DEMJANKOW ²⁾ vond hetzelfde.

De hoeveelheden, die beide schrijvers gebruiken, zijn veel grooter dan het amoniakgehalte van het bloed van uraemische personen bedraagt.

STRAUSS ³⁾ vond bij chron. interstitieele nephritis en uraemie in oedeemvloeistof 4—7 mgr. per 100 c.M³. Zij spoten bij een hond twee gram koolzure ammoniak in het bloed en zagen dan eerst krampen optreden.

SCHOTTIN ⁴⁾ vermoedde, dat de ammoniak in de uit-

1) Die Bright'sche Nierenkrankheit; Braunschweig, 1851.

2) Petersb. med. Wochenschr.; 1881, No. 28.

3) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

4) Archiv für physiol. Heilkunde; 1853.

ademingslucht en in het braaksel ontstaat door verrotting van eiwitstoffen in mondholte en maag en niet afkomstig is uit het bloed.

SCHIFFER ¹⁾, ROSENSTEIN ²⁾ en anderen vonden dat ingespoten ammoniak weinig of in het geheel niet door de longen wordt uitgescheiden.

THIRY ³⁾, ZABELIN ⁴⁾, BRÜCKE ⁵⁾, v. LIMBECK ⁶⁾, SAL-KOWSKI ⁷⁾, SALOMON ⁸⁾, NENCKI en ZALESKI ⁹⁾ onderzochten normaal en pathologisch bloed op NH_3 en kregen strijdige resultaten, terwijl de een de methode van onderzoek van de anderen scherp critiseerde.

Latere onderzoekingen zijn die van WINTERBERG ⁸⁾ en STRAUSS ¹⁰⁾. Zij meenen, dat bij uraemie het ammoniakgehalte van het bloed verhoogd is en dat de verschillen, die de onderzoekers onderling verkregen hebben, afhankelijk zijn van de vele fouten die aan de methode van onderzoek kleven.

TREITZ ¹¹⁾, GRANDEAU en v. JAKSCH ¹²⁾ sluiten zich bij de theorie van FRERICHs aan. Zij meenen echter dat,

-
- 1) Verhandl. des Vereines für innere Med. III; 1883/84: blz. 13.
 - 2) VIRCHOW's Archiv LVI; pag. 383.
 - 3) Centralbl. für die med. Wissensch.; 1863: No. 10.
 - 4) Centralbl. für die med. Wissensch.; 1864: No. 24.
 - 5) Sitzungsber. der K. Acad. des Wissensch.; 1868.
 - 6) v. LIMBECK. Grundriss der klin. Pathol. der Blutes; Jena, 1896.
 - 7) MALY's Jahrb. der Thierchemie; 1880.
 - 8) WINTERBERG. Zeitschrift für klin. Med.; Bnd. 35: pag. 393.
 - 9) Zeitschrift für exp. Pathol. und Pharmak.; Bnd. 36.
 - 10) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.
 - 11) Prager Vierteljahrsschr. IV; 1859: pag. 143.
 - 12) Prager Vierteljahrsschr.; 1860, Bnd. 65—66.

evenals bij cystitis ureum in de blaas verrotten en daardoor „Ammoniämie” teweegbrengen kan, het compensatorisch door den darm uitgescheiden ureum daar verrot en dan als koolzuur-ammoniak door het bloed opgenomen wordt.

IV. Urinezuur. GARROD ¹⁾ toonde het eerst urinezuur in het menschelijk bloedserum aan en vond dat zoowel bij jicht- als bij nierlijders meer acid. uricum dan normaal in het bloed aanwezig is.

V. JAKSCH ²⁾ vond in het bloed van gezonden, zenuwlijders, diabetici en dikwijls ook bij typhus abdominalis geen urinezuur, bij nier- en hartlijders daarentegen bijna telkens; bestond er uraemie dan vond hij steeds bijzonder groote hoeveelheden.

VON FODOR ³⁾ echter kon de resultaten van VON JAKSCH niet bevestigen, waarom deze laatste ⁴⁾ wederom bij nephritides met en zonder uraemie onderzoekingen van het bloed deed en daarop zijne meening handhaafde, dat in den uraemischen aanval urinezuur in het bloed blijft opgehoopt.

Ook KLEMPERER, ⁵⁾ MAGNUS, LEVY ⁶⁾ en STRAUSS ⁷⁾ kwamen tot hetzelfde resultaat.

1) Med. Chir. Transact.; Bnd. 31 en 37.

2) Ueber die klin. Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure im Blute. Zeitschrift für Heilkunde; 1890.

3) Centralbl. für innere Medicin; 1895: No. 36.

4) Centralbl. für innere Medicin; 1896: No. 21.

5) Deutsche med. Wochenschr.; 1895: No. 40.

6) VIRCHOW's Archiv; Bnd. 152, 1898.

7) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

V. GARROD ¹⁾ en WEINTRAUD ²⁾ bewezen door hunne onderzoekingen, dat zoowel bij jicht als kunstmatig na gebruik van kalfsthymus bij gezonde personen evengroot percentage acid. uricum in het bloed kan voorkomen, als bij uraemie.

Ook STRAUSS ³⁾ is van meening, dat bij chronische interst. nephritis de quantiteit urinezuur in het bloed verhoogd is. Bij uraemie heeft hij niet steeds een vermeerdering gevonden.

BOUCHARD ⁴⁾ heeft nog getracht door het dierexperiment aan te toonen, dat urinezuur in te kleine hoeveelheid in de urine voorkomt, dan dat het in aanmerking zou kunnen komen om bij retentie uraemische verschijnselen te voorschijn te roepen. Volgens HYMANS V. D. BERGH ⁵⁾ zijn BOUCHARD's conclusiën verkeerd, daar hij niet voldoende chemische en osmotische werking uit elkaar gehouden heeft.

V. Extractiefstoffen. De minder geoxydeerde N-houdende lichamen, de „extractiefstoffen”, zooals kreatinine, leucine, tyrosine, xanthine e. m. a., zijn ook door verschillende onderzoekers voor de oorzaak van de uraemie gehouden.

Weinig is er maar bekend over het al of niet in pathologische hoeveelheid aanwezig zijn van deze stoffen in het bloed.

1) Med. Chir. Transact.; Bnd. 31 en 37.

2) Deutsche med. Wochenschr.; 1895, Vereinsbeilage: pag. 185.

3) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

4) Leçons sur les auto-intoxications; Paris, 1887.

CHARRIN: Poisons de l'organisme.

5) Dissert. Leiden, 1896.

SCHOTTIN ¹⁾ vond bij uraemie eene vermeerdering; HOPPE-SEYLER, ²⁾ OPPLER ³⁾ en PERLS ⁴⁾ konden maar ten deele zijne resultaten bevestigen.

FELTZ en RITTER ⁵⁾ trachtten door dierproeven te bewijzen, dat oplossingen van deze stoffen ingespoten niet schadelijk werken en publiceerden als hun meening, dat men gedurende 13 dagen deze N-houdende lichamen niet zou moeten elimineeren om ernstige verschijnselen op te roepen.

VON MEISSNER ⁶⁾ en ASTASCHEWSKY ⁷⁾ zijn van dezelfde meening.

VI. Kaliumzouten. FELTZ en RITTER ⁵⁾ hebben een zeer nauwkeurige studie gemaakt van de giftigheid van de urine. Hun slotsom is, dat het inspuiten van ureum, uraten, kreatinine, hippuurzuur, leucine, tyrosine, enz. (zelfs in het drievoudige van de hoeveelheid die dagelijks afgescheiden wordt) van alle organische bestanddeelen der urine bij honden geheel onschadelijk werkt, dat daarentegen de kaliumzouten (natrium- en kalkverbindingen niet) zeer

1) Archiv für physiol. Heilkunde; XIII, 1853.

2) VIRCHOW's Archiv; Bnd. XXI, 1861: pag. 260.

3) Königsberger med. Jahrb.; 1864, IV.

4) Berliner klin. Wochenschrift; 1868: No. 19.

5) De l'uremie experimentale; Paris, 1881.

Comptes rendus de la société de biologie; 1886.

Journal de l'anatomie et de la physiologie; 1874.

6) Zeitschrift für rationelle Medicin; 1866.

7) Petersb. med. Wochenschrift; 1881: No. 27.

schadelijk zijn. Omdat zij verder bij konijnen zonder nieren constant eene vermeerdering van het kaliumgehalte van het bloed vonden, meenden zij dat dit laatste de oorzaak der uraemie zou zijn.

Tegelijk met en onafhankelijk van hen publiceerde ASTASCHEWSKY ¹⁾ zijn onderzoekingen, die tot hetzelfde resultaat leidden.

BRUNER daarentegen vond bij uraemie geen vermeerdering en zag bij nephritis constant vermindering van het kalium-gehalte van het bloed.

D'ESPINE ²⁾ onderzocht eenmaal het bloed van eene eclamptica en vond hierin de kaliumzouten vermeerderd. HORBACZEWSKI, ³⁾ SNIJERS ⁴⁾ en STRAUSS ⁵⁾ deden dit meermalen en kregen tegenovergesteld resultaat.

VII. Keukenzout. Ook heeft men gemeend dat eene vermeerdering van het keukenzout in het bloedserum de oorzaak der uraemie zou zijn. Hierover zijn echter niet veel onderzoekingen gedaan.

V. LIMBECK ⁶⁾ vond bij normale personen en zieken (M. B. uitgezonderd) 0.54 0/0 tot 0.82 0/0 en bij twee gevallen van nephritis 0.52 0/0 en 0.82 0/0 NaCl.

1) Petersb. Med. Wochenschrift; 1831: No. 27.

2) Revue de Méd.; 1884.

3) Jahrb. d. K. K. Geseltsch. der Aerzte; Wien, 1883.

4) Pathologie des nephrites chroniques; Bruxelles, 1886.

5) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

6) Grundriss einer klin. Path. des Blutes; Jena, 1896.

Noch BIERNACKI ¹⁾, noch SCHWARTZ ²⁾ vonden bij uraemie een duidelijke vermeerdering of vermindering.

V. KORANIJI geeft voor nierlijders 0.53 $\frac{0}{0}$ tot 0.75 $\frac{0}{0}$, voor hartlijders 0.44 $\frac{0}{0}$ tot 0.58 $\frac{0}{0}$ op.

STRAUSS ³⁾ bij chron. nephritis 0.67 $\frac{0}{0}$, 0.68 $\frac{0}{0}$, 0.58 $\frac{0}{0}$, bij uraemie 0.57 $\frac{0}{0}$, 0.50 $\frac{0}{0}$, 0.58 $\frac{0}{0}$, 0.63 $\frac{0}{0}$.

VIII. De kleurstoffen van de urine. THUDICHUM's ⁴⁾ meening is, dat retentie van kleurstoffen (en wel speciaal van het urochroom en van zijn ontledingsproducten), de uraemische verschijnselen te voorschijn roept. Om 1 K.G. konijn te dooden, had hij veel grootere hoeveelheden ont-kleurde dan normale urine in te spuiten. Ook BOUCHARD ⁵⁾, MAIRET en BOSC ⁶⁾, die zijn onderzoekingen uitgebreid hebben, vonden hetzelfde. Deze laatsten hebben, naar zij meenen, de kleurstoffen uit urine in zuiveren staat afge-scheiden, in water opgelost en bij konijnen ingespoten, waarbij zij tot de overtuiging kwamen, dat het in de eerste plaats de urinekleurstoffen zijn, die de toxische werking van de normale urine verklaren en dat de kaliumzouten en het ureum veel minder giftig zijn.

Volgens HIJMANS V. D. BERGH ⁷⁾ is de bereidingswijze

1) Zeitschr. f. klin. Méd.; Bnd, 24.

2) Grundriss einer klin. Path. des Blutes; Jena, 1896.

3) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

4) Comptes rendus de la société de biologie; T. 106, 1888.

5) Leçons sur les auto-intoxications; Paris, 1887.

6) Arch. de physiol.; 1891.

7) Dissert. Leiden, 1896.

van de urinekleurstoffen echter zoo gecompliceerd, dat men niet mag aannemen, dat het poeder, dat zij op het laatst kregen, zuivere niet veranderde urinekleurstof is. Vervolgens spoten zij hiervan zulke sterk hypotonische oplossingen (ongeveer $\equiv 0.1 \text{ } ^0\text{/}_0 \text{ NaCl}$) in, dat de lage spanning van de vloeistof alleen reeds in staat was vergiftigingsverschijnselen te geven.

Verder hebben CHARRIN ¹⁾ en HIJMANS V. D. BERGH ²⁾ gevonden, dat de ontkleurde urine minstens even giftig werken kan als de niet ontkleurde, terwijl de laatste vond dat de asch van de normale urine, opgelost tot het oorspronkelijk volumen, giftiger werkte dan de urine, waaruit zij verkregen was. Dit feit had BOUCHARD ³⁾ ook reeds geconstateerd.

IX. Urotoxinen. In de: „Leçons sur les auto-intoxications” deelde BOUCHARD als zijne meening mede, dat de uraemie veroorzaakt zou worden door retentie van nog onbekende lichamen.

Door bij konijnen normale urine in te spuiten meende hij gevonden te hebben, dat hierin voorkomen, behalve de reeds bovengenoemde bestanddeelen, vijf organische stoffen van onbekende samenstelling, in hunne physiologische werking gelijkende op alkaloïden, maar daartoe om andere eigenschappen waarschijnlijk niet behoorende.

1) Comptes rendus de la société de biologie; 1891.

2) Dissert. Leiden, 1896.

3) Leçons sur les auto-intoxications; Paris, 1887.

CHARRIN: Poisons de l'organisme.

Van deze organische vergiften (ptomainen, urotoxinen) zou een deel krampen kunnen veroorzaken, een ander deel narcotisch werken, een derde de temperatuur doen dalen, een vierde de pupil vernauwen, een vijfde speekselvloed opwekken.

De normale urine zou hare giftigheid hoofdzakelijk aan deze lichamen te danken hebben en zooveel daarvan bevatten, dat een volwassen mensch met de in 52 uren uitgescheiden hoeveelheid vergiftigd zou kunnen worden.

Urine van uraemische patienten zou niet, of minder giftig werken, daar deze stoffen dan geheel of gedeeltelijk in het organisme gebleven zouden zijn. Terecht hebben LECORCHÉ en TALAMON ¹⁾ er op gewezen, dat anurie veel langer dan 52 uren kan duren zonder uraemie te weeg te brengen, en vele andere onderzoekers waaronder BICHAT, COURTEN, GASPARD, FRERICHs en STADTHAGEN ²⁾, dat BOUCHARD bij zijn proeven groote fouten heeft gemaakt.

Ook HYMANS v. D. BERGH ³⁾ komt tot de conclusie, dat door BOUCHARD niet is aangetoond, of zelfs maar waarschijnlijk gemaakt, dat in de normale urine toxinen zouden voorkomen.

X. Verhooging van de moleculaire concentratie.

Sedert de onderzoekingen van HAMBURGER, ⁴⁾ DRESER, ⁵⁾

1) *Traité de l'albuminurie*; Paris, 1888.

2) *Zeitschrift für klin. Med.*; XV, 1889.

3) *Dissert.* Leiden, 1896.

4) *Archiv für Anat. und Physiol.*; 1886, e. m. a.

5) *Archiv für exper. Path. und Pharm.*, 1892.

WINTER, ¹⁾ en V. KORANIJI ²⁾ over de concentratie van het bloed is men de veronderstelling gaan opperen, dat ook bij nierziekte de moleculaire concentratie van het bloedserum verhoogd zou zijn en dat deze verhooging de oorzaak der uraemie kon wezen.

Behalve deze vier schrijvers hadden ook LINDEMANN, ³⁾ M. SENATOR, ⁴⁾ RUMPEL ⁵⁾ gevonden, dat het serum van normaal menschenbloed een vriespunt bezit van -0.55°C . tot -0.57°C .

V. KORANIJI, ²⁾ KOSSLER, ⁶⁾ STRUBELL, ⁷⁾ LINDEMANN, ³⁾ M. SENATOR, ⁴⁾ RUMPEL, ⁵⁾ STRAUSS ⁸⁾ e. m. a. hebben bepalingen van het bloedserum bij nephritis met of zonder uraemie gedaan.

Uit hunne onderzoekingen blijkt, dat bij chronisch nierlijden de moleculaire concentratie van het bloed niet steeds dezelfde is en dat bij uraemie meestal, maar niet in alle gevallen, een belangrijke verhooging van de moleculaire concentratie voorkomt. V. KORANIJI ²⁾ zegt, dat, evenals bij dieren zonder nieren, bij nephritis in het algemeen de osmotische druk van het bloed op dezelfde wijze toeneemt. Volgens zijne ervaring is bij zware uraemie een sterke moleculaire concentratie, bij minder zware gevallen een minder duidelijke verandering aanwezig.

1) Archiv de Physiol.; 1896.

2) Zeitschrift für klin. Med.; Bnd. 33 en 34.

3) Deutsches Archiv für klin. Med.; Bnd. 65.

4) Deutsche med. Wochenschrift 1900, No. 6.

5) Beiträge zur klin. Chir.; 1901, Bnd. 39.

6) Centralbl. für innere Med.

7) Verhandl. Congr. für innere Med.; Wiesbaden, 1900.

8) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

Bij zware uraemie kan ook het bloed hypotonisch zijn. V. KORANIJI meent nu, dat de oedemen van grooten invloed op de moleculaire concentratie zijn, waardoor dan te verklaren zou zijn, dat bij nierlijden, waarbij geen of geringe oedemen aanwezig zijn, het bloed hypertoonisch en daar waar sterke oedemen (waterretentie) bestaan, het bloed hypotonisch is.

LINDEMANN¹⁾ formuleert zijne conclusiën aldus, nadat hij bij zes gevallen van uraemie het vriespunt van het bloedserum — 0.70°, — 0.60°, — 0.68°, — 0.65°, — 0.59° en — 0.70° C. gevonden had:

I. Bij Morb. Br. is de concentratie van het bloedserum normaal, zoolang geen uraemische symptomen bestaan.

II. Als er uraemische symptomen zijn, is de moleculaire concentratie van het bloedserum verhoogd, daalt het vriespunt soms tot — 0.70° C.

III. Door deze verhooging van de moleculaire concentratie worden de meeste duistere punten in het wezen der uraemie verklaard.

IV. De verschijnselen, die na injectie in het vaatstelsel van groote hoeveelheden geconcentreerde zoutoplossingen waargenomen worden, zijn dezelfde als die bij uraemie; zij treden op met de verhooging van de moleculaire concentratie, wanneer

V. de eliminatie van de stofwisselingsproducten of de zouten uit het bloed niet meer geschieden kan, daar weefsels en organen niet meer in staat zijn deze uit het bloed op te nemen.

1) Deutsches Archiv für klin. Med.; Bnd. 65.

In eene latere publicatie is v. KORANIJI ¹⁾ van oordeel, dat de verhooging van de osmotische spanning van het bloed afhankelijk is van veranderingen in de eiwitstofwisseling, waaruit ook de uraemische vergiften ontstaan. Verder meent hij, (daar hij b.v. uraemie met doodelijken afloop, waarbij het vriespunt van het bloed -0.55° C. was, waargenomen heeft), dat de uraemische vergiften uit groote moleculen bestaan, die op het vriespunt bijna van geen invloed zijn en dat de aanwezigheid van die groote moleculen niet samenhangt met de retentie of de eliminatie van die vele kleine moleculen.

M. SENATOR ²⁾ vond bij uraemie telkens eene verhooging van de moleculaire concentratie.

RUMPEL's ³⁾ oordeel is, dat bij nephritis zonder uraemie het vriespunt van het bloedserum verlaagd kan zijn, maar dat het bij uraemie steeds meer of minder verlaagd is.

In de twee gevallen door KOSSLER ⁴⁾ gepubliceerd bestond geen vermeerdering van de molec. concentr. bij chron. nephrit. zonder uraemie.

STRAUSS ⁵⁾ vindt bij de 10 gevallen van chron. interstitiële nephritis zonder uraemie, die hij onderzocht heeft, $2 \times -0.60^{\circ}$, $3 \times -0.58^{\circ}$, $2 \times 0.57^{\circ}$, verder -0.55° , -0.54° , -0.51° C., bij 5 gevallen van chron. parenchym. nephritis en zgn. overgangsvormen $1 \times -0.57^{\circ}$, $2 \times -0.56^{\circ}$, $2 \times -0.55^{\circ}$ C.

1) Berliner klin. Wochenschr.; 1899, No. 36.

2) Deutsche med. Wochenschrift; 1900, No. 6.

3) Beiträge zur klin. Chir.; 1901, Bnd. 39.

4) Centralbl. für innere Med.

5) Die chronischen Nierenentzündungen; Berlin, 1902.

Bij twaalf gevallen van chron. interst nephritis met uraemie — 0.69° , — 0.68° , — 0.67° , — 0.66° , — 0.65° , — 0.64° , $2 \times$ — 0.61° , — 0.59° , $2 \times$ — 0.57° , — 0.56° ; zijne meening is, dat bij alle vormen van chron. nephritis eene belangrijke vermeerdering van de moleculaire concentratie zeldzaam is en dat deze alleen, of bijna alleen bij chronische interstitiële nephritis voorkomt, dat echter bij uraemie eene vermeerdering van de molecuul. concentratie regel, een normaal vriespunt uitzondering is.

SCHREIBER en HAGENBERG ¹⁾ deelen mede, dat een hunner patienten braakte en geringe uraemische hoofdpijn had bij een vriespunt van het serum van — 0.81° C.; CLAUDE en BALTHAZARD ²⁾ dat bij hevige uraemische krampen het vriespunt — 0.80° C. was.

Ook hebben ALBARRAN ³⁾ en BOUSQUET ⁴⁾ bij chron. nierlijden verlaging van het vriespunt gevonden, LEON BERNARD ⁵⁾ daarentegen niet.

Door mij werd in twee gevallen van uraemie bij chronische nephritis het vriespunt van het bloedserum — 0.56° C. gevonden.

Door dierproeven heeft men ook getracht deze vraag op te lossen.

WALDVOGEL ⁶⁾ nam bij honden de nieren weg en zag er één

1) Centralblatt für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten; 1901. No. 11.

2) Deutsche med. Wochenschr.; 1901.

3) Comptes rendus de l'ass. franç d'urologie, 1899.

4) La presse Med.; 1900, No. 26.

5) Orvosi hetilap; 1896.

6) Archiv für exper. Path. und Pharmak.; 1901, Bnd. 46.

sterven na 108 uren zonder krampen, vriespunt -1.15°C. , twee andere na 48 en 66 uren bij een vriespunt -1.15°C. en -1.04°C. Bij deze twee laatste gevallen vermeldt hij niet of er krampen waargenomen zijn.

A. BICKEL ¹⁾ deed hetzelfde bij honden en konijnen, en kreeg de volgende resultaten.

Proefdier.	Vriespunt van het serum bij het begin van de proef.	Vriespunt van het serum toen er krampen optraden.	Levensduur zonder nieren bij het optreden der krampen.
Hond	-0.62°	-0.73°	78 uur.
„	-0.62°	-0.74°	96 „
„	-0.61°	-0.71°	48 „
„	-0.61°	-0.70°	48 „
Konijn	-0.46°	-0.58°	48 „
Konijn	-0.46°	-0.55°	48 „

Ook spoot hij bij honden geconcentr. keukenzoutoplossingen in het vaatstelsel en zag hij bij een vriespunt van -0.83°C. tot -0.88°C. geen krampen, wel bij een vriespunt van -0.90°C. tot -1.06°C. Bij twee konijnen met een vriespunt van het bloed op -0.61°C. vóór het inspuiten, was het vriespunt -0.97°C. en -0.103°C. bij het optreden der eerste krampen, waaruit hij het besluit trekt, dat men niet mag vergelijken de krampen die ontstaan

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr.; 1901.

door retentie van stofwisselingsproducten en die optreden na injectie van keukenzoutoplossingen.

V. LINDEMANN ¹⁾ liet een hond gedurende eenige dagen dorst lijden en zag krampen bij een vriespunt — 0.66° C.; spoot subcutaan eene keukenzoutsolutie in en zag krampen bij — 0.76° C.; na intraveneuze injectie krampen en bewusteloosheid bij — 0.79° C.; krampen en dood bij — 0.75° C. Na intraveneuze injectie van ureumoplossing krampen bij — 0.70° C.; van kaliumchloride krampen en dood bij — 0.61° C.; bewusteloosheid, geen krampen, bij — 0.64° C. na intraveneuze injectie van keukenzout.

STRAUSS ²⁾, NAGELSCHMIDT ³⁾ en KÖPPE ⁴⁾ namen bij menschen na gebruik van zoutrijk voedsel een tijdelijk meer geconcentreerd bloedserum waar.

I. KOVACS ⁵⁾ zag bij hart- en longlijden, zonder nier-aandoening, wanneer sterke cyanosis bestond, verlaging van het vriespunt, zonder dat deze alleen aan de koolzuurrijkdom van het bloed was toe te schrijven.

Bij patienten met typhus abdominalis vond WALDVOGEL ⁶⁾ meestal een zeer laag vriespunt. Eenmaal zag hij zelfs — 1.68° C. O. RUMPEL ⁷⁾ vond daarentegen normale

1) Deutsches Archiv für klin. Med.; Wiesbaden, 1900.

2) Congres für innere Med.; Wiesbaden, 1900.

3) Zeitschrift für klin. Med.; Bnd, 42, H. 3 en 4.

4) Habilitationsschrift; 1898. Leipzig.

5) Orvosi hetilap, 1897.

6) Deutsche med. Wochenschr.; 1900, No. 46.

7) Munch. med. Wochenschr.; 1901, No. 6.

waarden en toonde aan welke fouten WALDVOGEL gemaakt kon hebben.

IX. „Sécrétion interne.” In 1869 publiceerde BROWN-SÉQUARD de meening, dat de uraemische symptomen niet alleen afhankelijk waren van onvoldoende eliminatie van stofwisselingsproducten, maar ook van: 1° onvoldoende normale „sécrétion interne” der nieren, of 2° van pathologische „sécrétion interne”, of 3° van invloeden, afhankelijk van prikkeling der nierzenuwen.

BROWN-SÉQUARD en D'ARSONVAL¹⁾ vonden, dat zij dieren zonder nieren, door het inspuiten van nierextract, langer in het leven konden houden dan hunne contrôle-dieren.

E. MEIJER²⁾ zag na injectie van nierextract en niervenen-bloed in het peritoneum van zijn proefdieren zonder nieren een gunstig, na het inspuiten van bloed van een uraemisch dier een nadeelig effect.

ALEX. VITZOU³⁾ kon zijn proefdieren veel langer in het leven houden zonder nieren, als hij ze intraveneus gedefibrineerd niervenbloed van normale dieren ingespoten had. Ook zag hij de uraemische verschijnselen hierdoor wijken. Ditzelfde constateerde A. DE LIGNEROLLES⁴⁾.

CHATTIN en GUINARD⁵⁾ kregen lijnrecht er tegen overstaande resultaten.

1) Archiv de Physiol.; 1893.

2) Archiv de Physiol.; Bnd, V, 1893.

3) Journal de Physiol. et de Path.; generale, 1901.

4) Thèse de Lyon, 1898.

5) Archiv de med. experim.; XII, 1900.

BIEDL ¹⁾ kreeg somtijds gunstigen invloed bij uraemische dieren, na het inspuiten van nier-extract.

Ook deed v. EISELSBERG ¹⁾ proeven, die tot grondslag hebben het beginsel der „*secrétion interne*” van de nieren.

VANNI en MANZINI ²⁾ vonden geen duidelijk verschil in levensduur, hetzij zij bij hunne proefdieren de nieren wegnamen, of de ureteren onderbonden; zij verkregen echter den indruk, dat door inspuiten van nier-extract hun proefdieren zonder nieren langer bleven leven.

L. BERNARD ³⁾ zag, dat zijne dieren met onderbonden ureteren gemiddeld tweemaal langer leefden dan de dieren zonder nieren en besloot hieruit, dat de „*secrétion interne*” der nieren tot op zekere hoogte in staat is de schadelijke gevolgen van het wegnemen der „*secrétion externe*” op te heffen.

Evenals BOUCHARD de urotoxiciteit bepaalde, hebben anderen de serotoxiciteit nagegaan.

De cijfers over de serotoxiciteit van normaal bloed wisselen bij een tiental onderzoekers tusschen 8 en 27 c.M³ per kgr. konijn (hoe lager cijfer, hoe giftiger het serum). Het bloed van een patient met uraemie gaf volgens BAYLAC en RISPAL ⁴⁾ een serotoxiciteit van 21—29 c.M³.

DUMAREST ⁵⁾ kreeg bij nephritis getallen tusschen 9 en 13 c.M³, bij uraemie eenmaal 13.1 c.M³. In een tweede geval van nephritis 58.5 c.M³.

1) Wiener klin. Wochenschrift; 1902, No. 11.

2) Centralbl. für innere Medicin; 1894.

3) Les fonctions du rein dans les nephrites chroniques; Paris, 1900.

4) Comptes rendus de la société de biol.; 1894.

5) Thèse de Lyon; 1897.

L. BERNARD ¹⁾ zag bij chron. parenchymateuze nephritis eene serotoxiciteit van 25—29 c.M³, bij interstitiële nephritis een van 9—40 c.M³. STRAUSS vond bij chron. par. neph. 34—45 c.M³, bij interst. neph. 7—14 c.M³, met uraemie ongeveer 13 c.M³.

Resumeerende kan men uit deze vele onderzoeken de volgende conclusiën opmaken:

I. Dat de theorie van OWEN REES al dadelijk onjuist schijnt, omdat hierbij verondersteld wordt, dat door verhooging van den arteriëlen druk bij een voldoende veneuzen afvoer oedeem kan ontstaan. Vervolgens schijnt dit zoo, omdat uraemie even goed voorkomt bij nierlijders zonder hypertrophie van het linker hart als bij dezulken met hypertrophie en omdat bij de obductie van personen die in uraemischen toestand gestorven zijn, niet geregeld oedema cerebri gevonden wordt.

Dat de proeven van PH. MUNK veel te ruw genomen zijn, dan dat zij iets zouden kunnen bewijzen.

II. Dat de latere onderzoeken er wel degelijk op wijzen, dat bij uraemie eene vermeerdering van het ureumgehalte van het bloed voorkomen kan en dat dierproeven ons leeren, dat door het inspuiten van grootere hoeveelheden ureum krampen als bij uraemie kunnen opgewekt worden.

III. Dat ook het ammoniakgehalte van het bloed bij uraemie verhoogd schijnt te zijn.

1) Les fonctions du rein dans les nephrites chroniques; Paris, 1900.

VI. Dat zoowel bij patiënten met uraemie, als bij personen die geen uraemische symptomen vertoonen, groote hoeveelheden urinezuur in het bloed kunnen voorkomen.

V. Dat het niet positief bewezen is, dat de retentie van de extractiefstoffen de oorzaak der uraemie is.

VI. Dat de kaliumzouten, ingespoten bij dieren, giftig werken en krampen opwekken, dat echter bij uraemie geen duidelijke vermeerdering van de kaliumverbindingen in het bloed gevonden is.

VII. Dat het duidelijk blijkt, dat bij uraemie de hoeveelheid keukenzout in het bloed even groot is als bij normale personen en zieken, die niet lijden aan Morbus Brightii.

VIII. Dat de proeven met urinekleurstoffen gedaan zulke uiteenloopende resultaten geven, dat hieruit weinig te concludeeren valt.

IX. Dat de onderzoekingen van BOUCHARD over de urotoxines in nauwkeurigheid veel te wenschen overlaten en dat, al hebben zijne leerlingen en navolgers getracht zijne fouten te vermijden, het bestaan van deze onbekende organische vergiften nog niet voldoende is aangetoond.

X. Dat de bevindingen over de moleculaire concentratie van het bloedserum nog al uiteenloopen, daar er bij uraemie evengoed normale als lage vriespunten gevonden zijn. Dat

door het vinden van normale vriespunten bij uraemie reeds voldoende bewezen is, dat de verhooging van de moleculaire concentratie van het bloed niet steeds alleen de oorzaak der krampen is.

XI. Dat het aantal onderzoeken over de „*Secrétion interne*” gering is en dat de resultaten zeer uiteenloopen. Dat, daar bij het inspuiten van het bloedserum in het vaatstelsel bij dieren niet zoo tegen de wetten der osmotische spanning gezondigd behoeft te worden, als bij het inspuiten van urine, de resultaten er op kunnen wijzen, dat bij chronische interstitiële nephritis met of zonder uraemie het bloed veel giftiger werking vertoont dan normaal.

Uit de voorgaande bladzijden blijkt verder, dat vele experimentatoren proeven op dieren genomen hebben om meer inzicht te verkrijgen in het wezen der uraemie.

De meeste der bekende stofwisselingsproducten uit de urine zijn in meer of minder sterke concentratie in het vaatstelsel, in het peritoneum of onder de huid ingespoten, of in de maag gebracht. De verschijnselen, die na deze injecties optraden, zijn vergeleken met de symptomen van Morbus Brightii en uraemie en hebben gediend, om voor elke stof afzonderlijk aan te toonen, in welke mate deze de oorzaak der uraemie zou kunnen zijn.

Het meerendeel der proeven is op konijnen gedaan en de meeste onderzoekers hebben specifiek giftige werking van verschillende stofwisselingsproducten op deze dieren gevonden. Vele konijnen kregen onder, of na de proef-

neming krampen als die bij uraemie, of stierven op eene wijze, veel gelijkende op het sterven van een lijder aan nephritis in coma uraemicum.

Hoe ver men nu mag gaan in het trekken van vergelijkingen, tusschen de symptomen aan het ziekbed en die bij dieren na injectie van verschillende stoffen, is niet nauwkeurig te bepalen.

Het gevolg hiervan is dat de conclusiën, die uit de resultaten der proeven getrokken zijn, sterk uiteenloopen.

Er zijn onderzoekers, die, zonder hunne eigen proeven te kunnen critiseeren, of geduld te hebben om de critiek van anderen af te wachten, den mensch gelijk hunne konijnen tot proefdier gemaakt hebben, door hem oplossingen in te spuiten waarvan de physiologische werking op dieren nog niet voldoende was vastgesteld.

In de meening, dat de „*secrétion interne*” der nieren vaststaat en dat in het niervenenbloed de antitoxines der uraemie voorhanden zijn, spoten DE LIGNEROLLES ¹⁾ en TURBURE ¹⁾ hunne patiënten subcutaan geiten- en hondenbloed in en deden TEISSIER en FRENKEL ¹⁾ dit met een glycerine-extract van schapennieren. En alsof het vaststond dat de uraemie een gevolg is van vergiftiging en dat het bloed de giftige stoffen met zich voert, onttrok LAACHE ²⁾ een zijner patiënten een liter bloed, om zoo eene „Entgiftung” van het lichaam te verkrijgen.

Nadat LINDEMANN had medegedeeld, dat de uraemie

1) Journal de Physiol. et de Path. generale; 1901.

2) Verhandlungen des XII internat. med. Congress.

het gevolg der hooge spanning van het bloed zou zijn, werd van verschillende zijden aangeraden, in plaats van isotonische, hypotonische soluties in het vaatstelsel te spuiten, om daardoor de spanning weer normaal te maken. Geheel en al werd toen vergeten, dat hypotonische oplossingen slecht voor de roode bloedlichaampjes zijn, die bovendien in eene hypertonische omgeving zouden verkeeren en daarvan dus best de spanning aangenomen konden hebben.

Zoo zijn er telkens therapeutische aanwijzingen gegeven, gebaseerd op onvoldoend vastgestelde feiten, die, na eenigen tijd van zich te hebben laten spreken, weer vergeten zijn.

Men spreekt thans van „Niereninsufficienz” en bedoelt hiermede dien toestand der nieren, waarbij niet voldoende de stofwisselingsproducten zouden worden geëlimineerd en men vermoedt, dat de uraemie een gevolg hiervan is en beschouwt een dier zonder nieren wel als het toppunt.

In hoever nu een dier zonder nieren te vergelijken is met een patiënt met uraemie, heb ik o. a. getracht door proeven na te gaan.

HOOFDSTUK II.

Bij honden en konijnen zijn door verschillende onderzoekers de nieren weggenomen en is daarna de levensduur van deze dieren bepaald.

Voor de keuze staande, welk dier ik als voorwerp voor mijne proeven zou gebruiken, heb ik het konijn genomen, omdat het, hoewel niet zoo dicht staande bij den mensch als de hond, veel gemakkelijker te verkrijgen, te verzorgen en te hanteeren is.

Bovendien hebben vele onderzoekers na het wegnemen der nieren bij konijnen uraemische krampen, blindheid, enz. waargenomen en zijn door andere onderzoekers door het inspuiten van vergiften, toxische nephritides verkregen, die veel overeenkomst vertoonen met den Morbus Brightii bij den mensch.

RICHTER en RÓTH ¹⁾ hebben o. a. bij konijnen verschillende nierversgiften ingespoten en daarop de afwijkingen nagegaan die zij teweeg gebracht hadden; vervolgens werd het vriespunt van het bloed bepaald. De resultaten, die zij verkregen, zijn de volgende: „Bij eene nephritis, die voornamelijk het vaatstelsel betreft (zooals door niet te groote hoeveelheden cantharidine wordt opgewekt), of bij

1) Berliner klin. Wochenschrift; 1899, No. 20.

een diffuus door het nierweefsel verbreide aloïne-nephritis stijgt spoedig de moleculaire concentratie van het bloed, terwijl er een zeker verband tusschen de hoeveelheid vergift, de laesies en de concentratiegraad van het bloedserum bestaat.

Bij eene nephritis waar meer de tubuli zijn aangedaan (zooals verkregen wordt door het inspuiten van chroomzouten) ontstaat niet zoo snel retentie van stofwisselingsproducten en blijft deze binnen nauwe grenzen, terwijl de giftosis, de laesie en de retentie niet evenwijdig loopen.

Volgens hen is de pathologische daling van het vriespunt afhankelijk van de retentie van de stofwisselingsproducten, niet van het keukenzout.

De resultaten van hun onderzoek kan men goed vergelijken met hetgeen men bij chron. nephritis heeft gevonden. Bij chron. interstitiële nephritis bestaat meestal eene vermeerdering der N retentie en is het vriespunt normaal, of lager dan normaal, terwijl bij chron. parench. nephritis meestal geen vermeerdering der retentie van N en geen verlaging van het vriespunt gevonden wordt.

Dat bij konijnen met aloïne-nephritis een sterkere verlaging van het vriespunt ontstaat dan bij menschen met Morbus Brightii komt goed overeen met het feit, dat het vriespunt van normaal konijnenbloed niet steeds hetzelfde is en dat het voor menschenbloed vrijwel vaststaat.

Het eerste wisselt volgens vele onderzoekers nog al en is volgens v. KORANIJI ¹⁾ afhankelijk van de temperatuur

1) Zeitschrift für klin. Medicin; Bd. 33 en 34.

en den vochtigheidstoestand van de omgeving, van het jaargetijde enz.

Bij ongeveer veertig konijnen bepaalde hij met FISCH en MORICZ het vriespunt van het bloed en vond:

$1 \times 0.54^{\circ} \text{C.}$ $6 \times 0.58^{\circ} \text{C.}$ $5 \times 0.62^{\circ} \text{C.}$
 $2 \times 0.55^{\circ} \text{C.}$ $3 \times 0.59^{\circ} \text{C.}$ $3 \times 0.63^{\circ} \text{C.}$
 $7 \times 0.56^{\circ} \text{C.}$ $5 \times 0.60^{\circ} \text{C.}$ $1 \times 0.64^{\circ} \text{C.}$
 $5 \times 0.57^{\circ} \text{C.}$ $2 \times 0.61^{\circ} \text{C.}$ $1 \times 0.66^{\circ} \text{C.}$ en $1 \times 0.67^{\circ} \text{C.}$

RICHTER en RÓTH ¹⁾ vonden getallen tusschen 0.54°C. en 0.59°C.

A. BICKEL ²⁾ geeft waarden op voor het bloedserum van normale konijnen, wisselend tusschen -0.46°C. en -0.61°C.

HAMBURGER ³⁾ heeft -0.556°C. en -0.578°C. gevonden, WINTER ³⁾ -0.57°C.

BONNANI ³⁾ en JACOANGELI ³⁾ bij 7 konijnen -0.610°C. tot -0.632°C.

Verder heeft v. KORANIJI ⁴⁾ gevonden, dat bij konijnen, nadat de nieren zijn weggenomen, het vriespunt van het bloed snel daalt.

Hij voederde konijnen gedurende twee dagen met één soort voedsel, of gaf geen voedsel, nam dan de nieren weg, doodde de dieren 5 à 6 uur na deze operatie en bepaalde het vriespunt. De volgende tabel geeft zijne resultaten weer.

1) Berliner klin. Wochenschrift; 1899, No. 30.

2) Deutsche med. Wochenschr.; 1901.

3) HAMBURGER. Osmotischer Druck und Jonenlehre; 1902.

4) Berliner klin. Wochenschr.; 1899, No. 5.

	Haver.	Kool- hydraten.	Somatose.	Olie.	2 dagen geen voedsel.
Vriespunt van het bloeds- erum in graden Celsius.	— 0.60	— 0.65	— 0.67	— 0.76	— 0.65
	— 0.60	— 0.65	— 0.68	— 0.79	— 0.66
	— 0.62				— 0.67
					— 0.67
					— 0.70
					— 0.71
					— 0.74
					— 0.75

Uit deze proeven blijkt, dat de daling van het vriespunt in hooge mate afhankelijk is van de soort van het voedsel.

Door curare in te spuiten en zoo de stofwisseling te verminderen heeft hij ¹⁾ gevonden, dat de konijnen, die de grootste niet doodelijke hoeveelheid kregen, na het wegnemen der nieren het langst in het leven bleven en dat op gelijke tijden na het wegnemen der nieren het vriespunt het minst abnormaal was bij die dieren, welke hij de grootste hoeveelheid had ingespoten.

In de volgende tabel vindt men zijne opgaven; de Romeinsche cijfers geven de proeven aan, die gelijktijdig genomen werden.

¹⁾ Berliner klin. Wochenschr.; 1899, No. 36.

Proef.	Dier.	Curare oplossing in c.M ³ .	Tijd van het bloedonder- zoek na het wegnemen der nieren.	Vriespunt van het arter. gedef. bloed.	Levensduur in uren na het wegnemen der nieren.
I	1	0	24	— 0.70° C.	60
	2	0.33	24	— 0.70° C.	104
II	3	0	54	— 0.74° C.	90
	4	0.33	54	— 0.68° C.	94
III	5	0	48	— 0.68° C.	84
	6	0.50	48	— 0.65° C.	104
	7	0.75	48	— 0.63° C.	72
IV	8	0	24	— 0.63° C.	72
	9	1.—	24	— 0.59° C.	79
	10	1.50	24	— 0.58° C.	81

Uit de resultaten van deze onderzoekingen maak ik op, dat, als men den gemiddelden levensduur voor konijnen zonder nieren wil vaststellen, de proefdieren eenigen tijd voor de operatie geen voedsel meer mogen krijgen en dat ook na het wegnemen der nieren hun alle voedsel moet onthouden worden.

In eenige proeven heb ikzelf ondervonden, dat konijnen, die voedsel blijven gebruiken, nadat de nieren weggenomen zijn, nu eens na twee, dan weer na drie dagen, soms binnen één dag sterven, en heb ik opgemerkt, dat de meeste gaarne water drinken, als zij geen voedsel krijgen.

Om mijne proeven zoo betrouwbaar mogelijk te maken worden de proefdieren 's zomers en 's winters in een koel vertrek bewaard.

Voordat een konijn tot proefneming dient, heeft het minstens twee weken in dat verblijf gehuisd. Bijna steeds worden volwassen, niet-zwangere konijnen gebruikt, daar deze laatste voor elk ingrijpen veel gevoeliger zijn.

De voeding is het geheele jaar, zoo goed 't kan, dezelfde; groen voer en brood.

Ongeveer vier en twintig uren vóór de operatie wordt het konijn geplaatst in een hok waarvan de bodem bestaat uit gaas, zoodat urine en faeces buiten zijn bereik vallen, daar een konijn zijn eigen faeces als voedsel niet versmaadt.

In dit hok wordt een bakje met water geplaatst, waarvan de meeste konijnen met graagte drinken.

De operatie geschiedt buiten narcosis.

Nadat dus een konijn ongeveer vier en twintig uren heeft gevast, wordt het op eene operatieplank met den rug naar boven gebonden. Van af de onderste ribben worden nu distaalwaarts de haren over een breedte van 10 en een lengte van 7 c.M. weggeknipt en wordt de huid geschoren en met sublimaat-oplossing (1 : 1000) gewasschen.¹⁾

Door palpatie zijn de meestal zeer beweeglijke nieren gemakkelijk te vinden. De rechter nier ligt iets meer proximaal en is iets moeilijker te verwijderen dan de linker.

Na de huid en het subcutane celweefsel op ongeveer 2

1) Cf. KRAUSE, Die Anatomie des Kaninchen.

c.M. afstand van en parallel aan de wervelkolom over eene lengte van 4—5 c.M. te hebben gekliefd, en na de bloeddende vaatjes te hebben afgeknepen, worden de dwarse buikspieren gemakkelijk van de lange rugspieren gescheiden, en komt men op eene vetlaag, waaronder de nier zich bevindt.

Door deze vetlaag ziet men zeer dikwijls een arteria, een vena en een nervus lumbales evenwijdig aan de ribben loopen: deze worden, na omsteking, dubbel onderbonden en doorsneden. Waar zij niet direct in het midden van het operatieveld liggen, wordt de fascie parallel aan den ribbenboog gespleten.

Nu wordt zonder veel moeite deze opening stomp verwijd en de nier door de gemaakte opening geluxeerd, daarna de capsula adiposa afgepeld, arteria, vena en ureter met een draad afgebonden en de nier afgeknipt.

Met twee doorlopende hechtingen worden spieren en huidwond gesloten.

De geheele operatie duurt 20—30 minuten.

Na afloop zijn de konijnen soms wat stijf, doch meestal springen zij, op den grond gezet, rond, alsof niets gebeurd is.

Allereerst wordt er na de operatie op gelet of er krampen optreden, zooals b.v. A. BICKEL¹⁾ e. a. bij konijnen zonder nieren gezien hebben, voorts wanneer de konijnen slaperig, wanneer zij lam worden en wanneer zij sterven.

Van het bloed, dat verkregen wordt door de dieren de carotiden te openen, of door strijken uit de vena cava infe-

1) Deutsche med. Wochenschrift; 1901.

rior na den dood in een reageerbuisje kan opgevangen worden, wordt geregeld het vriespunt bepaald.

Vele onderzoekers hebben met het toestel van BECKMANN het vriespunt van het bloed bij mensch en dier in physiologische en pathologische omstandigheden bepaald en zijn tot zeer uiteenlopende resultaten gekomen.

Hoogstwaarschijnlijk is dit voor een groot deel hieraan te wijten, dat men bij het bepalen van het vriespunt zoovele fouten kan maken. Waar verscheidene onderzoekers voor eenvoudige oplossingen zooals van 1 % keukenzout of 3.3 % rietsuiker verschillen vinden tot 0.03° C., die niet toegeschreven behoeven te worden aan het feit, dat zij van verontreinigde grondstoffen uitgegaan zijn, daar is het te begrijpen, dat men bij eene zoo samengestelde vloeistof als het bloed grootere afwijkingen vinden kan.

Wat de beste methode is om het vriespunt te bepalen, wordt verschillend opgegeven.

De wijze, waarop door mij het vriespunt bepaald wordt, is met enkele kleine wijzigingen meestal aldus geweest.

Het koelbad wordt samengesteld uit fijn geslagen ijs en eene verzadigde keukenzout-oplossing, zooals LOOMIS, RAOULT, NERNST en ABEGG hebben aangeraden, waardoor dit een temperatuur tusschen -3° C. en -5° C. verkrijgt. Wordt het koelbad ongeveer -2° C., dan duurt eene enkele vriespuntbepaling zeer lang; is daarentegen het koelbad, zooals andere schrijvers opgeven, samengesteld uit ijs en zout, en wordt hierdoor eene temperatuur lager dan -10° C. verkregen, dan geschieden de bepalingen wel is waar zeer snel, maar worden bij de verschillende bepalingen met één

vloeistof zeer groote verschillen gevonden, fouten die door mij aan niets anders kunnen worden toegeschreven, dan aan de lage temperatuur van de omgevende ijsmassa.

B.v. bij twee bepalingen van hetzelfde arteriële gedefibrineerde bloed:

Koelbad — 10° C. Onderkoeld tot — 4.3° C., langzaam roeren. Vriespunt — 0.68° C.

Koelbad — 4° C. Onderkoeld tot — 2.5° C., langzaam roeren. Vriespunt — 0.65° C.

Het te bepalen bloed wordt steeds, wanneer het niet arteriël is, met lucht geschud, om het voldoende zuurstofhoudend te doen zijn, daar, zooals b.v. HAMBURGER en I. KOVACS¹⁾ hebben aangetoond, het CO_2 houdende bloed een lager vriespunt bezit, dat het zuurstofhoudende.

Bij enkele bepalingen, waar het bloed niet voldoende zuurstof bevat, omdat er nog zwart-blauwe coagula in drijven, en dus niet het vriespunt van arteriël bloed bepaald wordt, vindt men dit bij de proeven aangeteekend. Bovendien vind ik bij bepalingen van het bloed met stolsels grootere afwijkingen.

Als voorbeeld voor de fouten van bloed met stolsels:

	Koelbad.	Onderkoeld.	Vriespunt.
Eerste bepaling.	— 5° C.	— 2° C.	— 0.72° C.
Tweede „	— 4° C.	— 3° C.	— 0.75° C.
Derde „	— 4° C.	— 1.6° C. (geënt)	— 0.71° C.
Vierde „	— 4° C.	— 1.2° C. „	— 0.70° C.

1) Berliner klin. Wochenschr.; 1902.

In het bloed wordt onder het bepalen een platina lis meestal 20 tot 30 malen per minuut op en neer bewogen, daar men bij sneller roeren meestal een minder laag vriespunt dan bij langzamer op en neer bewegen vindt. Ook hierbij werden door mij verschillen van 0.01°C. tot 0.02°C. , onder overigens gelijke omstandigheden, waargenomen.

Verder wordt aangegeven, dat, als men niet te veel tijd met eene bepaling wil zoek brengen, men moet enten, d. w. z. een stukje ijs in de te onderzoeken vloeistof werpen, als hiervan de temperatuur beneden het te verwachten vriespunt is gedaald. Hoewel vele onderzoekers aannemen dat hierdoor geen fouten te maken zijn, werd o. a. door mij het volgende gevonden.

Van eene hoeveelheid ossenbloedserum worden 4 porties genomen en van elk wordt het vriespunt bepaald:

	Koelbad.	Onderkoeld.	Vriespunt.
Portie I.	$\pm -4^{\circ}\text{C.}$	-2°C. en geënt	-0.55°C.
„ II.	$\pm -4^{\circ}\text{C.}$	-2.40°C. „ „	-0.535°C.
„ III.	$\pm -4^{\circ}\text{C.}$	-2.20°C. „ „	-0.57°C.
„ IV.	$\pm -4^{\circ}\text{C.}$	-2.20°C. „ „	-0.56°C.

Niet steeds worden echter deze verschillen gevonden en dikwijls gebeurt het, dat bij twee malen enten dezelfde waarde gevonden wordt.

Bij mijne bepalingen werd dus als regel niet geënt.

Door LOOMIS wordt verder nog aangeraden, om bij het dalen der kwikkolom tegen den thermometer te kloppen, en door NERNST en ABEGG ook bij het stijgen. Evenals RAOULT heb ik ondervonden, dat hierdoor fouten kunnen ontstaan.

Allereerst kan door kloppen tegen den thermometer, wanneer de kwikkolom daalt, een gedeelte van het kwik in de capillaire buis afbreken en daar blijven staan, terwijl men bij het kloppen, als de kwikkolom stijgt, de grootste onregelmatigheden, zelfs bij bepalingen van gedestilleerd water, vinden kan.

Steeds werden de thermometers gecontroleerd met het vriespunt van gedestilleerd water. Bij de eerste onderzoekingen, waarbij een thermometer met vast nulpunt gebezigd werd, na drie of vier seriën bepalingen, bij de latere onderzoekingen, waartoe een thermometer met in te stellen nulpunt gebruikt werd, bij elke serie bepalingen.

Met beide thermometers heb ik de fouten, hierboven aangegeven, kunnen vinden.

HOOFDSTUK III.

Waarnemingen omtrent konijnen na het wegnemen der nieren.

Proefdier I wordt zeer ziek gedood, 89 uren na het wegnemen van beide nieren. Het vriespunt van het bloed-serum $\pm - 0.79^{\circ} \text{C}$.

Middelgroot konijn, op 29 X 1900, 4 uur namiddags, beide nieren weggenomen, eerst de linker, waarbij het peritoneum geopend wordt, daarna de rechter.

Duur van de geheele operatie niet langer dan 40 minuten. 30 en 31 X niets bijzonders te bemerken; het konijn neemt wat water tot zich en springt in het hok.

1 XI. Het konijn zit rustig, beweegt zich weinig, heeft vergeleken bij andere konijnen geen verhoogde reflexen, geen krampen, weigert uit de hand te drinken. 6 uur namiddags geen verschijnselen die doen denken aan uraemie.

2 XI. 's Morgens half negen ligt het konijn met lamme achterpooten in het hok. Hartslagen zeldzamer dan bij gezonde konijnen, eveneens de ademhaling, die oppervlakkig is. Reflexen (ook corneareflex) aanwezig, niet verhoogd.

Het konijn gedood door het openen van de linker arteria carotis. Het bloed wordt steriel opgevangen, stolt zeer snel.

Obductie. Het hart leeg, linker kamer sterk gecontraheerd, rechter slap. Longen bleek, donzig aanvoelend. Geen vloeistof tusschen de pleurabladen, of in het peritoneum. Dit laatste glad en glanzend. Maag leeg, sterk gecontraheerd,

geen hyperaemische plekken, darmen weinig, alleen het coecum goed gevuld. In 't rectum gevormde faeces. Hepar normaal van vorm en kleur. Operatiewonden vertoonen geen ettering, alles goed verkleefd. Geënt uit het subcutane celweefsel bij de rechter en linker operatieplaats op vasten voedingsbodem en deze geplaatst in een broedstoof bij 37°. Hierop is na 24 en 2×24 uur geen culture opgekomen.

Het in een glazen kolfje steriel opgevangen bloed wordt met wattenprop afgesloten en bewaard, omgeven door ijs. Na 14 uur heeft zich voldoende serum afgescheiden om hiervan het vriespunt te bepalen.

Driemaal bepaald:

$\delta = -0.79^\circ \text{C}$. $\delta = -0.79^\circ \text{C}$. $\delta = -0.785^\circ \text{C}$.

Proefdier II wordt 96 uren na het wegnemen van beide nieren, nog volmaakt gezond, gedood. Het vriespunt van het gedefibrineerde bloed -0.74°C .

3 XI 1900, 4 uur 's middags, bij een gezond konijn beide nieren weggenomen. Geen bloeding.

4 en 5 XI drinkt het konijn weinig water en loost het gevormde faeces.

6 XI. Het konijn schijnt volmaakt gezond te zijn, springt rond in zijn hok, weigert te drinken, knabbelt veel aan het hout van het hok.

7 XI 's middags 4 uur: het dier nog normaal. Dood door verbloeden uit arteria carotis. Het bloed steriel opgevangen en direct gedefibrineerd met steenhagel.

Obductie. In het peritoneum een gele vloeistof ongeveer 22 cM³, waarvan het vriespunt -0.74°C . $2 \times$ bepaald.

Het hart slap, bloedleeg. Geen macroscopische veranderingen aan de longen of de lever. Op de serosa van de darmen kleine bloedingen, het peritoneum overigens glad en glanzend. De wonden vertoonen geen ettering; enting uit 't subcutane celweefsel bij de operatiewond geeft negatief resultaat.

Direct na 't opvangen 't vriespunt van het gedefibrineerde bloed bepaald -0.74°C . ($2 \times$). Quantiteit van het bloed 65 cM³.

Proefdier VI leeft langer dan 102 en korter dan 112 uren na het wegnemen van beide nieren. Het vriespunt van het zuurstofhoudende bloed — 0.82°C .

Zeer zorgvuldig op 27 XI 1900, 's middags 3 uur, bij een gezond konijn beide nieren weggenomen.

1 XII, 's avonds 9 uur, dus 102 uren na de operatie konijn nog normaal, geen krampen. Het heeft veel water gedronken en gevormde faeces geloosd.

2 XII, 's morgens 7 uur, dood gevonden, 112 uren na operatie.

Obductie. In het abdomen een rood gekleurde vloeistof, waarvan het vriespunt — 0.84°C ., à — 0.85°C . is. Het bloed opgevangen uit de vena cava inferior, die over eenige centimeters is vrij geprepareerd. Vriespunt na doorblazen van lucht — 0.82°C .

De organen zijn veel donkerder gekleurd, dan van de konijnen die door verbloeden zijn gedood. De tekening van de lever is normaal, linkerkamer van het hart (waarin een coagulum) gecontraheerd, andere gedeelten slap en gevuld met stolsels.

Proefdier VIII wordt 100 uren na het wegnemen van beide nieren, nog in vrij goeden staat, gedood. Het vriespunt van het gedefibrineerde bloed $\pm$ — 0.78°C .

16 XII 1900, 11 uur voormiddags, worden bij een konijn (gewicht 2,5 kgr.) beide nieren zonder sterke bloeding weggenomen. Gedurende de volgende dagen drinkt het konijn veel water.

Niet zeer ziek wordt konijn gedood 20 XII, 3 uur 's namiddags; het had naar schatting eenige uren langer kunnen leven. Uit de arteria carotis 60 c.M.³ bloed opgevangen, dat dadelijk gedefibrineerd wordt. Uit de buikvaten nog voldoende bloed te verkrijgen om het vriespunt te bepalen, dat na doorblazen van lucht tweemaal bepaald wordt: — 0.78°C . en — 0.775°C .

Obductie. Geen vocht in de pleurae of in het peritoneum. De organen bleek gekleurd, de leverteekening nog duidelijk aanwezig. De maag en de darmen leeg, behalve het coecum. In het rectum gevormde faeces. De linkerkamer van het hart gecontraheerd, de rechter slap en deze evenals de beide voorkamers met stolsels gevuld.

Proefdier X leeft na het wegnemen der nieren langer dan 80 en korter dan 96 uren. Bij operatie vrij sterk bloedverlies. Het vriespunt van het bloed, verscheidene uren na den dood uit de vena cava inferior gestreken, na zuurstof doorvoeren, $\pm - 0.86^{\circ} \text{C}$.

Geopereerd 22 I 1901, 10 uur voormiddags. Bij het wegnemen van de linker nier ontstaat een vrij sterke bloeding en wordt het peritoneum geopend.

80 uren post operationem is het konijn, naar het schijnt, niet ziek, wordt echter 26 I, 's morgens 10 uur, dood in het hok gevonden.

Obductie 100 uren na operatie. In het abdomen wordt op de plaats van de linker nier een retro- en intraperitoneaal coagulum gevonden, ter grootte van een hazelnoot, waarmede enkele darmlissen verkleefd zijn. De lever is rood, met witte vlekken aan de oppervlakte, ook daar, waar niet speciaal de ribben gedrukt hebben. De maag gecontraheerd, de inhoud brijachtig, postmortale necrose van den maagwand.

Alle afdeelingen van het hart groot, bleek, geen macroscopische afwijkingen. Geen vloeistof in de pleurabladen. De longen helrood behalve de weinig emphysemateuze randen.

Geënt uit de beide operatieplaatsen op vasten voedingsbodem; na 2×24 uur geen culture opgekomen. Uit de buikvaten bloed gestreken; vriespunt na doorblazen van lucht $- 0.87^{\circ} \text{C}$. en $- 0.86^{\circ} \text{C}$.

Proefdier XI leeft langer dan 80 en korter dan 96 uren, na dubbelzijdige nephrectomie. Het vriespunt van het

bloed uit de buikvaten, na lucht doorblazen, ongeveer — 0.79° C.

Op 29 I 1902, half twaalf voormiddags, bij een konijn van 2.6 kgr., beide nieren weggenomen; operatie vlot in 20 minuten afgeloopen, geen bloeding.

30 I. Het konijn drinkt weinig en heeft normaal gevormde faeces geloosd.

1 II, 's middags 2 uur, zit het konijn in elkaar en is ziek; het wordt 2 II, 's morgens 9 uur, dood gevonden.

Obductie. Wonden per primam genezen, geen vocht in de pleurae of in het peritoneum; niets bijzonders te zien aan inwendige organen.

Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior na lucht doorblazen 3 maal bepaald: — 0.79° C., — 0.78 C., — 0.79° C.

Proefdier XII leeft na het wegnemen van beide nieren langer dan 74 en korter dan 89 uren. Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior, na lucht doorblazen, — 0.79° C.

Middelgroot konijn, geopereerd 2 II 1901, 's middags 3 uur. Beide nieren worden gemakkelijk te voorschijn gebracht en weggenomen.

3 en 4 II niets abnormaals te zien. Het konijn gebruikt weinig water.

Zit 5 II, 5 uur 's middags, in elkaar gedoken en is ziek.

Wordt 6 II, 's morgens 8 uur, dood gevonden.

Obductie. Geen vloeistof in het peritoneum, of in de pleurae, een weinig in het pericard. Macroscopisch geen afwijking aan de inwendige organen; de wonden per primam genezen.

Geënt uit de vloeistof in het pericard en uit het bloed van de rechter kamer. Na 2 × 24 uur bij 37° geen culture.

Driemaal het vriespunt bepaald van het bloed uit de vena cava verkregen, na zuurstof doorvoeren: — 0.79° C., — 0.81° C., — 0.79° C.

Proefdier XVII leeft na dubbelzijdige nephrectomie korter dan 64 uren. Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior, na lucht doorblazen, ongeveer -0.73°C . Bij operatie sterke bloeding.

Een gezond groot konijn worden beide nieren geëxstirpeerd op 30 III, 4 uur 's middags. Hierbij ontstaat eene sterke bloeding uit de linkerwond. Gedurende het leven niets bijzonders, gevormde faeces.

2 IV wordt het 's morgens 8 uur dood gevonden in het hok, is nog warm en ligt als andere konijnen met de achterpooten recht naar achteren uitgestrekt. Levensduur na het wegnemen van beide nieren korter dan 64 uren.

Het vriespunt uit de buikvaten na zuurstof doorvoeren tweemaal bepaald: -0.73°C ., -0.73°C .

Doodsoorzaak onbekend. Het sterke bloedverlies bij de operatie is misschien mede oorzaak van den vroegen dood geweest.

Proefdier XXV leeft na het wegnemen der nieren ongeveer 45 uren en sterft zonder krampen.

Een gezond, vrij vet konijn op 17 VIII, 's middags 3 uur, beide nieren weggenomen.

Is 18 VIII nog vrij wel.

19 VIII, 's morgens vroeg ziek: zit in elkaar gedoken, is om 10 uur lam aan de achterpooten en sterft om 12 uur zonder krampen.

Bij *obductie* is niets van infectie te bespeuren. Enting van het vocht uit het peritoneum, dat in kleine hoeveelheid aanwezig is, geeft negatief resultaat. Macroscopisch geen afwijkingen aan de organen te bespeuren. In het rectum geen dunne faeces.

Proefdier XXIX leeft 92 uren zonder nieren, sterft zonder krampen. Het vriespunt van het bloed uit de vena

cava inferior, niet geheel met zuurstof verzadigd, ongeveer — 0.92°C .

Een vet konijn geopereerd 1 IX, 11 uur 's morgens. Vlot worden beide nieren weggenomen.

Het dier sterft 5 IX, 's morgens 7 uur, zonder krampen, die ook tijdens het leven niet waargenomen zijn.

Obductie, 2 uren post mortem. Geen macroscopische afwijkingen. Het bloed uit de vena cava inferior opgevangen is reeds gedeeltelijk gestold.

Het vriespunt bepaald van het bloed met stolsels, nadat er lucht doorgeblazen is, echter niet zooveel dat alle koolzuur is ontweken, daar de stolsels zwart gekleurd blijven: — 0.92°C .

Proefdier XLI is, nadat het 100 uren zonder nieren geleefd heeft, stervende. Gedood door verbloeden. Het vriespunt van het gedefibrineerd carotisbloed ongeveer — 0.78°C .

Een konijn, wegende 2.5 kgr., worden op 15 X, 's middags 5 uur, beide nieren weggenomen. De operatie loopt vlot in 25 min. af. Het dier is tot 19 Oct., 's avonds 7 uur, nog vrij goed, zit dan in elkaar, is om 8 uur lam aan achterpooten, en om 9 uur stervende. Ademhaling 64, hartslagen 100 in de minuut. Het konijn reageert weinig op aanraken, heeft geen krampen, geen verhoogde reflexen. Normale faeces.

Bij een koelbad van — 2°C . wordt voor het vriespunt van het gedefibrineerde bloed — 0.78°C ., — 0.79°C . en — 0.78°C . gevonden.

Proefdier XLII leeft langer dan 80 en korter dan 90 uren zonder nieren. Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior, na lucht doorblazen, ongeveer — 0.91°C .

Op 21 X, 3 uur 's namiddags, beide nieren weggenomen bij een konijn van 2.3 kgr. Operatie vlot. Na afloop drinkt

het konijn gretig water. 22, 23 en 24 Oct. is niets aan het konijn te zien, wat zou duiden op uraemie. Normaal gevormde faeces. (Het dier wordt op 25 X om 8 uur 's morgens dood gevonden, het leefde 24 X 's avonds 10 uur 30 nog). Bij *obductie* om 10 uur is het konijn nog warm en weegt 1.9 kgr.

Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior -0.93°C ., -0.91°C . en -0.91°C .

Proefdier XLVII sterft nadat het 97 uren zonder nieren heeft geleefd.

Dubbelzijdige nephrectomie op 6 IX, 's namiddags half 4, zonder eenige bloeding. Het konijn drinkt de volgende dagen veel water en sterft 10 XI, 's middags half vijf, evenals de meeste andere konijnen met de achterpooten naar achteren gestrekt, zonder krampen.

Geen obductie verricht, geen vriespunt bepaald.

Proefdier XLVIII leeft 94 uren zonder nieren, is dan zeer ziek, lam aan achterpooten. Het vriespunt van het bloedserum -0.80°C .

Op 10 II 1902, 's avonds 9 uur, beide nieren weggenomen bij een konijn van 3.4 kgr. De operatie geschiedt zonder veel bloeding, de aseptiek laat echter te wenschen over. Na afloop is het konijn dorstig.

14 II, 's avonds 7 uur, lam aan achterpooten. Gedood door verbloeden.

Obductie. De maag en de darmen, behalve het coecum dat sterk gevuld is, bevatten slechts een weinig slijmerig vocht. In het onderste deel van het rectum normaal gevormde faeces.

Aan de andere organen geen macroscopische afwijkingen. Het bloed uit de arteria carotis wordt op een koele plaats in een goed gesloten glazen vat weggezet en omstreeks 40 uren later

wordt het vriespunt van het serum bepaald: — 0.80° C. en — 0.80° C. Geënt uit het bloed uit rechter voorkamer: na 2 × 24 uur geen culture opgekomen.

Proefdier LI leeft na het wegnemen van beide nieren korter dan 60 uren. Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior, waarin stolsels, die nog koolzuurhoudend zijn, — 0.90° C.

Bij een konijn van 3.7 kgr. op 6 III 1902, 's avonds 8 uur, beide nieren weggenomen. Operatie vlot, geen bloeding. Dood gevonden 9 III, 's morgens 8 uur. *Obductie* 9 III, 10 uur 30 min. Geen vloeistof in het peritoneum, of in de pleurabladen. Het linkerhart goed gecontraheerd, het rechter slap. De lever donker gekleurd, de maag en de darmen leeg, behalve het coecum. De longen normaal; het bloed verzameld uit buikvaten, gedeeltelijk nog koolzuurhoudend door de stolsels. Vriespunt — 0.90° C.

Geënt uit rechter voorkamer op vasten voedingsbodem: na 2 × 24 uren geen culture opgekomen.

Proefdier LII is 101 uren na dubbelzijdige nephrectomie zeer ziek, lam aan achterpooten, reageert bijna niet meer. Gedood. Het vriespunt van het bloedserum — 0.80° C.

Bij een konijn van 4 kgr. op 11 III, 's namiddags 3 uur, vlot, zonder bloeding, beide nieren weggenomen.

12, 13 en 14 Maart: het konijn drinkt weinig water, faeces goed gevormd, behalve 14 III, waarop zij een weinig weeker van consistentie zijn.

15 III 's avonds 7 uur lam aan achterpooten, om half negen stervende: gedood door verbloeden. *Obductie* niet verricht. Vriespunt van het bloedserum ongeveer 40 uren p. mortem — 0.80° C.

Een duidelijker overzicht van de verkregen resultaten geeft de volgende tabel:

Proefdier No.	Levensduur zonder nieren in uren.	Vriespunt van het bloed of andere vochten in graden C.	Opmerkingen.
I. October.	Langer dan 89 u.	— 0.79: gedefibrineerd slagaderlijk bloed.	Zeër ziek, lam aan achter- pooten.
II. November.	Langer dan 96 u.	— 0.74: gedefibr. slagaderlijk bloed.	Bij het dooden nog vrij wel.
VI. November.	tusschen 102 en 112 uren.	— 0.82: bloed uit v. c. inf. — 0.84: vocht uit buikholte.	Gestorven. Door het bloed voldoende lucht geblazen.
VIII. December.	langer dan 100 u.	— 0.78: bloed uit v. c. inf. na het doorblazen van lucht.	Is niet zeer ziek. Gedood.
X. Januari.	tusschen 80 en 96 uren.	— 0.86: v. c. inf. bloed. Lucht doorgevoerd. Ver- scheidene uren p. mortem.	Retroperitoneaal coagulum. Gestorven.
XI. Januari.	tusschen 80 en 94 uren.		Gestorven.
XII. Februari.	tusschen 74 en 89 uren.	— 0.79: bloed uit v. c. inf. zuurstof houdend.	Gestorven.
XVII. Maart.	64 uren.	— 0.73: bloed uit v. c. inf. zuurstof houdend.	Bij operatie sterk bloed- verlies. Gestorven.
XXV. Augustus.	45 uren.		Gestorven.
XXIX. September.	92 uren.	— 0.92: bloed met stolsels.	Gestorven.
XLI. October.	100 uren.	— 0.78: carotis bloed.	Zeër ziek. Gedood.
XLII. October.	tusschen 80 en 90 uren.	— 0.84: bloed uit v. c. inf.	Gestorven.
XLVII. November.	97 uren.		Gestorven.
XLVIII. Februari.	94 uren.	— 0.80: bloedserum.	Zeër ziek. Gedood.
LI. Maart.	korter dan 60 u.	— 0.90: bloed met stolsels.	Gestorven.
LII. Maart.	101 uren.	— 0.80: carotis bloed.	Zeër ziek. Gedood.

Hieruit meen ik te mogen opmaken:

I. Dat een konijn zonder nieren nog eenige dagen leven kan en dat, als men de voorzorgen neemt, die vroeger door mij zijn opgegeven, de levensduur ongeveer 96 tot 102 uren kan bedragen. Van deze 16 proefdieren stierven 9 binnen 97 uren na het wegnemen der nieren; waren 4 zeer ziek resp. na 89, 94, 100 en 101 uur na het wegnemen der nieren, twee nog vrij wel na resp. 96 en 100 uren en leefde één beslist langer dan 102 uren zonder nieren.

II. Dat het jaargetijde van weinig belang schijnt te zijn: deze proeven in verschillende maanden genomen gaven geen groot verschil onderling.

III. Dat ook het gewicht van geen invloed is, indien men goed gezonde konijnen neemt: noch de zwaarste, noch de lichtste gaven duidelijk verschil onderling.

IV. Dat het vriespunt van het bloed na dubbelzijdige nierexstirpatie langzaam daalt en dat de proeven, waarbij het vriespunt van het zuurstofhoudende bloed bepaald is, uitwijzen, dat de konijnen ziek zijn en sterven bij een vriespunt van het bloed van -0.80°C. tot -0.85°C.

V. Dat het vriespunt van het slagaderlijke bloed meestal minder laag is dan van het veneuze bloed, ook al is lucht

doorgeblazen, en dat het zeer laag is, als in het te bevrozen bloed zich coagula bevinden, die niet geheel met zuurstof verzadigd zijn.

Uit andere proeven mogen hier nog vermeld worden:

Proefdier XIV, dat op 1 III, 's morgens 10 uur, de beide nieren zijn weggenomen, en dat op 4 III, 's middags 4 uur, dus 78 uren zonder nieren levende, volmaakt gezond is. Door verbloeden gedood: het vriespunt van het gedefibrineerde bloed is -0.72°C .

Proefdier XV, waarbij op 22 III, 's morgens 11 uur, dubbelzijdige nephrectomie is verricht, en dat op 25 III, 's middags 3 uren, volkomen gezond, gedood is. 76 uren na de operatie is het vriespunt -0.66°C . à -0.65°C .

Proefdier XXII, dat 21 IV gedood is, nadat het 95 uren zonder nieren heeft geleefd. 93 uren na het wegemen der nieren is het reeds zeer ziek. Het vriespunt van het gedefibrineerde bloed -0.81°C .

Proefdier XXXIX, dat 13 X gestorven is, 95 uren zonder nieren levende.

Proefdier XLV, dat 2 XI gestorven is, na 96 uren zonder nieren te hebben geleefd.

Waaruit blijkt, dat konijnen 3 dagen zonder nieren levende nog vrij gezond kunnen zijn, als het vriespunt van het bloed nog niet gedaald is tot -0.80° C.

Verder is door mij gezien, dat de konijnen tot eenige uren vóór den dood nog vrij gezond zijn en dat de dood kort na de verlamming der achterpooten volgt.

HOOFDSTUK IV.

Onderzoek naar de giftigheid van het bloedserum en van het gedefibrineerde bloed van dieren zonder nieren.

Om na te gaan of er in het lichaam van konijnen zonder nieren giftige stoffen geproduceerd worden, zijn er allereerst door mij proeven met het serum en met het gedefibrineerde bloed genomen.

Zooals uit het voorgaande hoofdstuk blijkt, leven konijnen, als men ze de nieren heeft weggenomen, niet veel langer dan vier dagen en kan men aan de verlamming der achterpooten bemerken, dat het einde nadert.

De konijnen heb ik, nadat zij eenige dagen zonder nieren hadden geleefd of stervende waren, door verbloeding uit de carotis gedood en het bloed steriel opgevangen.

Mijne eerste proeven zijn met het bloedserum genomen. Om zooveel mogelijk steriel bloedserum te verkrijgen, wordt het bloed opgevangen in een glazen cylinder, waarin een geperforeerde glazen stempel past.

Nadat het bloed gestold is, wordt de stempel in het vat geplaatst, met een gewicht bezwaard en alles omgeven

met ijs. In vier en twintig uren wordt uit de 60 tot 70 c.M³ bloed, die ik gemiddeld van een konijn kon opvangen, de helft serum geperst. Deze hoeveelheid serum wordt nu bij een konijn zonder nieren in één of meer oorvenen ingespoten. Hiervoor wordt gebruikt een glazen buret verbonden door een slangetje met eene injectie-naald.

Proefdier XVI beide nieren weggenomen en daarna in eene oorvene 26 c.M³ bloedserum ingespoten van konijn XV, dat 76 uren zonder nieren geleefd heeft. 92 uren later is het konijn nog volmaakt gezond. Gedood. Het vriespunt van het arteriële bloed ongeveer — 0.73° C.

Proefdier XV wordt 25 III, 's avonds 7 uur, door verbloeden gedood, nadat het 76 uren zonder nieren heeft geleefd.

Hierbij worden ongeveer 60 c.M³ bloed steriel opgevangen, waaruit na 20 uren 26 c.M³ serum worden geperst. Deze 26 c.M³ serum, waarvan het vriespunt ongeveer — 0.66° C. is, zijn niet geheel helder, opaliseeren en geven bij het spectroscopisch onderzoek duidelijk de oxyhaemoglobine strepen. Zij worden met 8 c.M³ physiologische keukenzoutoplossing,

op 26 III, 's namiddags 3 uur, ingespoten in eene oorvene van proefdier XVI, waarbij één uur vroeger beide nieren zijn weggenomen. Dit konijn weegt 2.7 kgr.

Vóór het inspuiten wordt het serum op lichaamstemperatuur gebracht.

Het konijn reageert op de inspuiting met snelle respiraties en sterk vermeerderde frequentie van de hartcontracties. Na de injectie, die ongeveer 20—25 minuten heeft geduurd, is het konijn vrij wel.

Op 30 III, 's morgens 10 uur, dus 92 uren later, is nog niets van eenige verlamming te bespeuren.

Het konijn wordt gedood om het vriespunt van het bloed te bepalen: — 0.73° C. en — 0.74° C.

Obductie. Geen macroscopische afwijkingen.

Proefdier XIX beide nieren weggenomen; daarna in eene oorvene ingespoten 35 c.M³ serum van konijn XVIII, dat 89 uren zonder nieren heeft geleefd. Proefdier XIX leeft daarna nog ongeveer 85 uren. Het vriespunt van het zuurstofhoudende bloed — 0.84° C.

Proefdier XVIII wordt 10 IV, 's morgens 9 uur, gedood nadat het 89 uren zonder nieren heeft geleefd. Hierbij worden ongeveer 70 c.M³ bloed steriel opgevangen, waaruit in 30 uren ongeveer 35 c.M³ serum worden geperst.

Dit serum is helder, opaliseert en wordt met 3 c.M³ physiologische keukenzoutoplossing ingespoten in eene oorvene bij proefdier XIX, waarbij op 11 IV, 's middags 2 uur, een half uur vóór het inspuiten, beide nieren zijn weggenomen.

Gedurende het inspuiten wordt niets anders dan eene versnelde respiratie en frequenter hartcontractie waargenomen, geen krampen; wel heeft het konijn gepoogd zich van de operatieplank los te rukken. Na afloop is het konijn slap: het was echter ongeveer 2 uur vastgebonden geweest op de operatieplank.

12 en 13 April is het konijn gezond.

14 April 's avonds 6 uur gezond.

15 April 's morgens 8 uur, dus 89 uur na het wegnemen der nieren, wordt het dood in het hok gevonden.

Bij de *obductie*, 's morgens 11 uur, is het konijn nog warm, nog niet stijf, zoódat het niet lang vóór 8 uur 's morgens gestorven is. Het vriespunt van het bloed uit de buikvaten, tweemaal bepaald, is — 0.84° C. In de rechter long een infarct, overigens in de longen geen macroscopische afwijkingen. Slappe rechter, sterk gecontraheerde linker ventrikel. Hartspier bleek. Geen vloeistof in pleura of in pericardium. Van het bloed uit de rechter voorkamer, geënt op agar-agar, komt na 24 uren geen culture op. In het peritoneum eene geringe hoeveelheid vocht, bij de rechter operatieplaats een gering retroperitoneaal coagulum. De maag en de darmen zijn niet geheel leeg, bevatten houtvezels. Geen bloedingen in den darmwand, de lever normaal. Geen dunne faeces.

Proefdier XXI beide nieren weggenomen en daarna in een oorvene ingespoten 45 c.M³ serum van konijn XX, dat 95 uren zonder nieren heeft geleefd. Proefdier XXI leeft langer dan 105 en korter dan 112 uren zonder nieren. Het vriespunt van het zuurstofhoudende bloed — 0.91° C.

Proefdier XX wordt op 19 IV door verbloeden gedood, nadat het 95 uren zonder nieren heeft geleefd. Uit de 70 c.M³ bloed, die steriel opgevangen zijn, worden in 24 uren 45 c.M³ serum geperst, dat een weinig troebel is door roode bloedlichaampjes.

Proefdier XXI, een klein konijn, heeft 18 uren vóór de operatie het laatst gegeten, worden op 20 IV 's middags half 3 beide nieren weggenomen. Direct na de operatie worden de 45 c.M³ serum, hierboven vermeld, in de oorvenen van proefdier XXI ingespoten.

Het inspuiten duurt 20 minuten, waarna het konijn volmaakt normaal schijnt te zijn.

21, 22, 23 April is het konijn gezond en drinkt het een weinig water.

24 IV 's avonds 11 uur, nog volkomen gezond, springt het rond in het hok.

25 IV, wordt het 's morgens 7 uur dood in het hok gevonden. *Obductie.* Geen afwijkingen.

Vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior na het doorblazen van lucht, tweemaal bepaald: telkens — 0.91° C.

Uit deze drie proefnemingen meen ik te mogen besluiten, dat het inspuiten van het bloedserum van konijnen, die eenige dagen zonder nieren geleefd hebben, in het vaatstelsel van konijnen, waarbij de nieren zijn weggenomen, geen invloed heeft op den levensduur. Immers het konijn, waarbij de grootste hoeveelheid (45 c.M³) serum is ingespoten, heeft langer geleefd, dan de gemiddelde levensduur na het wegnemen der nieren bedraagt. Het

konijn, waarbij 35 c.M³ werd ingespoten, heeft iets korter geleefd dan normaal; bij de obductie is echter een infarct in de longen en een retroperitoneaal coagulum gevonden (wat zeker heeft bijgedragen tot sneller intreden van den dood: vergelijk proefdier X), terwijl vele konijnen zonder nieren eveneens gestorven zijn, als het vriespunt van het bloed — 0.84° C. bedroeg. Het konijn, waarbij 25 c.M³ ingespoten waren, was 92 uren later nog volkomen normaal.

De mogelijkheid is echter nog niet uitgesloten, dat een konijn, direct nadat de nieren weggenomen zijn, nog in staat is de giftige stoffen uit het serum van konijnen zonder nieren onschadelijk te maken, en dat een konijn sterft b.v. tengevolge van de ophooping van deze giftige stoffen, nadat het lichaam niet meer geschikt is deze te vernietigen.

Daarom wordt de volgende proef genomen.

Proefdier XXVI beide nieren weggenomen, en 76 uren later, als het ziek schijnt, ingespoten met 35 c.M³ serum van konijn XXIV, dat 95 uren zonder nieren heeft geleefd. Het konijn leeft daarna nog 30 uren, dus 106 uren na het wegnemen der nieren. Het vriespunt van het bloed met stolsels ongeveer — 0.94° C.

Proefdier XXIV wordt 19 VIII, 's middags 2 uur, gedood, nadat het 95 uren zonder nieren heeft geleefd. Uit de 60 c.M³ bloed, die steriel opgevangen zijn, worden 35 c.M³ serum geperst en deze gedurende 4 dagen in ijs bewaard.

Proefdier XXVI ondergaat de dubbelzijdige nephrectomie op 20 VIII, 12 uur.

Het dier is op 21 en 22 VIII volkomen normaal.

Op 23 VIII, 's middags 4 uur, dus 76 uren na het wegnemen der nieren zit het konijn in elkaar en is het somnolent, waarop na opbinden de 35 c.M³ serum, hierboven vermeld, in eene oorvene worden ingespoten.

Na het inspuiten is het konijn zeer slap.

Op 24 's morgens vroeg weder volkomen hersteld springt het in zijn hok rond. Om 5 uur 's avonds dus 101 uur post operationem begint het lam te worden, 104 uur p. op. is het totaal lam aan zijn achterpooten, ademt het rustig en heeft het een zeldzamen hartslag veel zeldzamer dan normale konijnen, geen verhoogde pees- of huidreflexen, geen krampen. Dood 106 uren na operatie.

Het vriespunt van het niet geheel met zuurstof verzadigde bloed (er drijven stolsels in het serum) tweemaal bepaald is — 0.94° C.

Dit konijn heeft dus langer geleefd dan normaal de levensduur van konijnen zonder nieren bedraagt.

Bevatte het serum specifiek giftige stoffen, dan had het inspuiten hiervan zeker van invloed moeten zijn bij een konijn, dat reeds meer dan drie dagen niet in staat is zulke stoffen te elimineeren.

Wellicht waren de witte en roode bloedlichaampjes de dragers van de giftige stoffen? Om dit na te gaan worden de volgende proeven genomen.

Proefdier XXIII, 2.9 kgr., worden 21 IV, 's morgens 11 uur, beide nieren weggenomen. Geringe bloeding treedt hierbij op; 's middags 2 uur ingespoten 43 c.M³ gedefibrineerd bloed van proefdier XXII, dat een half uur vroeger gedood is, nadat het 95 uren zonder nieren heeft geleefd (vriespunt van dit bloed — 0.79° C.). Onder het inspuiten niets te bespeuren. 22, 23 en 24 April is het

konijn volkomen gezond, op 25 April 's morgens 12 uur normaal. Het begint 's middags 5 uur lam te worden, en sterft 's avonds 8 uur zonder krampen, nadat het dus 105 uren zonder nieren heeft geleefd.

Obductie niet verricht, geen vriespunt bepaald.

Proefdier XXXIV beide nieren weggenomen en daarna ingespoten 45 c.M³ gedefibrineerd bloed van konijn XXXII, dat 150 uren zonder nieren heeft geleefd, nadat het zelf met leverextract van proefdier XXXI en dit weer met leverextract van proefdier XXIX was ingespoten, die respect. $\pm$ 110 en 92 uren zonder nieren hebben geleefd ¹⁾. Proefdier XXXIV leeft langer dan 122 en korter dan 132 uren zonder nieren.

Proefdier XXIX sterft, als het 92 uren zonder nieren heeft geleefd. Van de lever wordt een extract gemaakt; hiervan worden 39 c.M³ ingespoten bij proefdier XXXI.

Proefdier XXXI leeft na het wegnemen der nieren en het inspuiten van dit leverextract langer dan 102 en korter dan 114 uren. Van de lever wordt wederom een extract bereid en dit ingespoten bij proefdier XXXII.

Proefdier XXXII leeft na het wegnemen der nieren en het inspuiten van 39 c.M³ leverextract nog 150 uren en wordt dan, nog volmaakt gezond, door verbloeden gedood. Hiebij worden 65 c.M³ bloed steriel opgevangen en direct gedefibrineerd. 20 c.M³ dienen voor het bepalen van het vriespunt, dat -0.77° C. bedraagt en 45 c.M³ worden ingespoten bij proefdier XXXIV.

Proefdier XXXIV. Op 25 IX, 's avonds 8 uur, worden bij dit gezond konijn beide nieren zonder eenige sterkere

1) Zie hoofdstuk V.

bloeding weggenomen en om half 10 uur in eene oorvene 45 cM.³ gedefibrineerd bloed van proefdier XXXII ingespoten.

Het inspuiten van dit gedefibrineerde bloed duurt langer dan een half uur, het konijn reageert hierop in het geheel niet, zit zelfs zoo rustig op de operatieplank, dat de naald in de oorvene niet behoeft gefixeerd te worden.

Op 30 Sept., 's avonds 10 uur, is het konijn evenals vorige dagen, dus 122 uren na het wegnemen der nieren, nog volmaakt gezond.

Op 1 Oct. wordt het 's morgens 8 uur, dus 132 uren na het wegnemen der nieren, dood in het hok gevonden, evenwel nog warm.

Obductie. Een weinig vocht in den buik en in de borstholten, waarin enkele roode en witte bloedlichaampjes. Het bloed vertoont geen haemolysis; wel ontstaat er haemolysis, wanneer bij het bloed het vocht uit de buikholte gevoegd wordt.

Verder geen afwijkingen bij de obductie waargenomen.

Ook uit deze twee proeven blijkt niets van eenige giftige werking; daarentegen schijnt het, dat na het inspuiten de dood een weinig later intreedt.

In een tabel weergegeven.

Proef- dier.	Ingespoten met:	Levensduur in uren.	Vriespunt v. h. bloed.	Opmerking.
XVI.	26 c.M ³ serum.	92 uren. Gedood.	— 0.73° C.	Tot den doodgezond.
XIX.	35 c.M ³ serum.	85 uren. Gestorven.	— 0.84° C.	Retroperit. bloeding.
XXI.	45 c.M ³ serum.	tusschen 105 en 112 u.	— 0.91° C.	—
XXVI.	35 c.M ³ serum.	106 uren. Gestorven.	— 0.94° C.?	—
XXIII.	43 c.M ³ gedef. bl.	105 uren. Gestorven.	—	—
XXXIV.	45 c.M ³ gedef. bl.	tusschen 122 en 132 u.	—	—

HOOFDSTUK V.

Onderzoek naar de giftigheid van extracten bereid uit de lever van konijnen zonder nieren.

Omdat het bloed blijkt niet de drager van giftige lichamen te zijn, trachtte ik na te gaan, of soms andere deelen van het lichaam zulke stoffen bevatten. Allereerst wordt hierop de lever onderzocht; hieruit wordt op twee manieren een extract bereid.

De eerste wijze is de volgende. Bij een konijn, dat tengevolge van het wegnemen der nieren is gestorven, of dat in de laatste levensuren is gedood, wordt de buik opengesneden en de lever met reine handen uitgenomen. Deze wordt nu gewogen en met eene kleine hoeveelheid physiologisch water (0.9 % NaCl), zoo fijn mogelijk gewreven.

Na een half uur wrijven verkrijgt men een vrij homogeen papje.

Deze pap wordt door middel van een koolzuurdruk van 30 tot 40 atmosfeeren door een Chamberland-kaars gefiltreerd; het filtraat wordt in een steriel glazen vat opgevangen.

Om van ongeveer 100 c.M³ pap 40 tot 60 c.M³ sap te verkrijgen moet ongeveer 2 × 24 uren gefiltreerd worden.

Het filtraat is niet altijd helder, meestal een weinig troebel, door bijmenging van een fijn poeder, dat door den hoogen druk uit de nieuwe kaars wordt medegespoeld, waarom het dan nog eens door een steriel filtreerpapiertje wordt gefiltreerd.

Zoo meen ik voldoende waarborgen te hebben, dat een konijn geen bacteriëncultuur zal ingespoten worden en evenmin een door bacteriën geproduceerde toxinenrijke vloeistof, daar onder een koolzuurdruk van 30—40 atmosfeeren deze microorganismen niet welig groeien.

Op deze manier is door mij viermaal leversap bereid en dit bij vijf konijnen ingespoten.

Proefdier XXVII leeft na het wegnemen der nieren en het inspuiten van 26 c.M³ leverextract van konijn XXIV, dat 95 uren zonder nieren geleefd heeft, nog 119 uren. Het vriespunt van het niet geheel met zuurstof verzadigde bloed — 0.94° C.

Proefdier XXIV wordt 19 VIII, 's middags 2 uur, gedood, nadat het 95 uren zonder nieren heeft geleefd. De lever weegt 80 gram en wordt met 60 c.M³ physiologische keukenzoutoplossing fijn gesneden en gewreven en daarna onder een koolzuurdruk van 30—40 atmosfeeren gefiltreerd.

Gedurende 2 × 24 uren wordt hiervan 28 c.M³ filtraat opgevangen. Dit filtraat ziet er roodbruin uit als slappe bouillon, ruikt eenigzins zoo en is troebel, waarom het nog eens gefiltreerd wordt door een steriel filtreerpapiertje.

Bij proefdier XXVII worden op 21 VIII, 's middags

half drie, beide nieren vlot weggenomen en ongeveer een uur later in de oorvenen 26 c.M³ leverextract, hier boven vermeld, ingespoten.

Op het inspuiten van dit sap reageert proefdier XXVII bijna niet; het is wat onrustig. Op de volgende dagen wordt niets bijzonders aan het konijn waargenomen, dat op 26 VIII, 's middags half twee, zonder krampen sterft, na dus 119 uren zonder nieren te hebben geleefd.

Bij de *obductie* worden geen macroscopische afwijkingen gevonden. Het bloed uit de vena cava inferior gestreken wordt met lucht geschud, doch neemt niet voldoende zuurstof op, daar het nog duidelijk zwarte coagula bevat.

Het vriespunt eenmaal bepaald: — 0,94° C.

Proefdier XXVIII leeft na het wegnemen der nieren en het inspuiten van 65 c.M³ leverextract van proefdier XXVI, dat zelf, na met 35 c.M³ serum ingespoten te zijn, 106 uren zonder nieren heeft geleefd, 80 uren. Bij de obductie wordt een groot retroperitoneaal coagulum gevonden, terwijl vóór de operatie het konijn 42 uren heeft gevest en het leversap van een lever, die ongeveer 10 uren na den dood uit het lichaam is genomen, is bereid.

Proefdier XXVI zie pag. 57 sterft 106 uren na het wegnemen der nieren. De lever wordt ongeveer 10 uren na den dood uit het lichaam genomen, weegt 105 gram en wordt met 85 gram physiologische keukenzoutoplossing fijn gewreven tot 150 c.M³ pap. Na 2 × 24 uren wordt hiervan 65 c.M³ filtraat verkregen, dat er helder bruin-rood uit ziet.

Proefdier XXVIII, 2.7 kgr. zwaar, beide nieren weggenomen op 27 VIII, 's morgens 10 uur. Heeft reeds 12 uren gevest. Bij de operatie rechts sterke bloeding. Ingespoten in de oorvenen de 65 c.M³ leverextract, hierboven beschreven, wat ongeveer 40 minuten duurt. Na afloop is het konijn slap.

30 VIII, 's middags 6 uur, dus 80 uren na de operatie sterft

het konijn zonder krampen en, evenals de meeste andere konijnen, met lamme achterpooten.

Bij de *obductie* blijkt rechts retroperitoneaal een groot coagulum te zitten.

Proefdier XXX heeft van 27 VIII tot 2 IX geen voedsel gehad, krijgt daarna weer voedsel tot 7 IX en wordt op 7 IX beide nieren weggenomen. Leeft na het wegnemen der nieren en het inspuiten met 39 c.M³ lever-extract van proefdier XXIX nog geen 40 uren.

Proefdier XXIX sterft 92 uren na het wegnemen der nieren. De lever, 2 uren na den dood uit het lichaam genomen, weegt 115 gram en wordt met 50 c.M³ physiologische keukenzoutsolutie fijn gewreven. Na 2 × 24 uren wordt hiervan 40 c.M³ filtraat verkregen, dat nog eens door een steriel filtreerpapiertje wordt geschonken.

Proefdier XXX worden 7 IX, 's middags half 3, vlot beide nieren weggenomen. Dit konijn heeft van 27 VIII tot 2 IX geen voedsel gehad, om na te gaan of het onthouden van voedsel de oorzaak van den dood kan zijn. Het dier is nu zeer slap.

Veertig uren na het inspuiten wordt het konijn dood in het hok gevonden.

Bij de *obductie* wordt in de buikholte een rood gekleurde vloeistof gevonden, met veel roode en weinig witte bloed-lichaampjes, ongeveer 15 c.M³, waarvan het vriespunt — 0.80° C. bedraagt.

Gelukkig zijn na weder 2 × 24 uren filtreren nog 39 c.M³ van het extract, waarmede konijn XXX ingespoten is, opgevangen. Om te zien, of het konijn XXX eerder gestorven is, omdat het zoo zwak was, of omdat het vergiftigd was, wordt dit sap ingespoten bij proefdier XXXI, nadat beide nieren weggenomen zijn. Dit konijn leeft dan

nog ± 110 uren. Het vriespunt van het zuurstofhoudende gedefibrineerde bloed $\pm -0.86^{\circ}\text{C}$.

Proefdier XXXI worden beide nieren weggenomen 11 IX, 's middags 2 uur; direct daarop ingespoten in de oorvenen 39 c.M³ leverextract van proefdier XXIX, welk extract gedurende 4 dagen in de koude in een steriel kolfje is bewaard.

Dit vocht riekt onaangenaam, is helder roodbruin van kleur. Onder het microscoop bekeken bevat het geen bacteriën, enkele ronde lichaampjes misschien coccen. (Niet geënt op voedingsbodem). Ingespoten met eene snelheid van 1 tot 1½ c.M³ per minuut. Het konijn reageert hierop weinig.

Op 15 IX, 's avonds 8 uur, is het nog volmaakt wel, op 16 IX, 's morgens 8 uur, dood, doch nog warm. Ook om 9 uur, als de *obductie* wordt verricht, is het nog warm, terwijl uit de vena cava inferior zooveel bloed te strijken is, dat dit gedefibrineerd kan worden, na afloop waarvan de vriespuntbepaling geschiedt: -0.87°C , -0.86°C . Levensduur dus 102—114 uren.

In de buikholte ongeveer 5 c.M³ vocht, waarin enkele roode en witte bloedlichaampjes. Verder geen macroscopische afwijkingen.

Proefdier XXXII leeft na het wegnemen der nieren en het inspuiten van 39 c.M³ leverextract van proefdier XXXI, waarbij ook extract werd ingespoten, nog 150 uren. Wordt gedood als het nog vrij wel is. Het vriespunt van het gedefibrineerde carotisch bloed $= -0.77^{\circ}\text{C}$.

De lever van proefdier XXX, zie hierboven, wordt kort na den dood uit het lichaam genomen, weegt 105 gram en wordt fijn gesneden en gewreven met 70 gram physiologische keukenzoutoplossing tot ongeveer 140 c.M³ pap. Gedurende 3×24 uren filtreert onder een druk van 30—40 atmosfeeren door den Chamberland-filter 40 c.M³ sap. Deze vloeistof ziet er helder geelbruin uit en ruikt als vleeschextract. Het papje in den filter blijkt niet verrot te zijn.

Konijn XXXII worden op 19 IX, 's middags 3 uur, beide nieren weggenomen. Uit rechter huidvenen vrij sterke bloeding. Direct daarna ingespoten de 39 c.M³ extract hierboven vermeld. Op het inspuiten reageert het konijn bijna niet. Volgende dagen is het konijn gezond, loost normale faeces, drinkt zeer weinig water.

Wordt gedood op 25 IX, 's avonds 9 uur, nadat het dus 150 uren zonder nieren heeft geleefd. Het konijn was nog vrij wel, alleen zeer mager. In het rectum dunne faeces. Het bloed, steriel opgevangen en gedefibrineerd, ingespoten bij XXXIV; de spieren afgeprepareerd en vernalen tot pap. Daarvan ingespoten bij XXXV. Het vriespunt van het gedefibr. arter. bloed, tweemaal bepaald: — 0.77° C., — 0.78° C.

Daar door andere proefnemingen gebleken is, dat door een Chamberland-kaars giftige eiwitstoffen teruggehouden kunnen worden, en omdat het koolzuur giftige eiwitstoffen heeft kunnen praecipiteeren, wordt het extract nu op de volgende wijze bereid.

Zoo rein als maar mogelijk is wordt bij het doode konijn de lever uit de buikholte genomen en evenals bij de eerste bereidingswijze in een steriel mortier met steriele instrumenten fijn gewreven en daarna gefiltreerd door papierpap.

Hiertoe wordt een kolfje met een dubbel doorboorde kurk goed gesloten; door de eene opening gaat een trechter, door de andere een buis, om het kolfje luchtledig te maken.

In den trechter ligt een schijfje hout en hierop een vinger dik pap van filtreerpapier, dat door koken met eene physiologische keukenzoutoplossing tot den papvorm gebracht is. Nu wordt eerst zoolang lucht door den

trechter in het kolfje gezogen, dat uit het filtreerpapier zelf geen vocht meer komt, dan wordt alles gesteriliseerd en daarna in den trechter de leverpap gedaan; daarna wordt het kolfje zoo lang luchtledig gezogen, dat een voldoende hoeveelheid extract verkregen is. Dit filtraat ziet er anders uit dan hetgeen door koolzuurdruk werd verkregen. Dit is helder rood, niet troebel, ruikt eveneens als vleeschextract.

Proefdier XXXVI leeft na het wegnemen van beide nieren en het inspuiten van 40 c.M³ leverextract van proefdier XXXIV, dat, zelf met gedefibrineerd bloed van een konijn zonder nieren ingespoten, na het wegnemen der nieren 122 uren heeft geleefd, langer dan 125 en korter dan 135 uren. Het vriespunt van het zuurstofhoudende bloed ongeveer — 0.83° C.

Proefdier XXIX leeft 92 uren zonder nieren: van de lever een extract gemaakt en hiervan ingespoten bij

proefdier XXXI, dat dan zonder nieren ongeveer 110 uren leeft. Van de lever een extract gemaakt en hiervan ingespoten bij

proefdier XXXII, dat 150 uren zonder nieren leeft en dan gedood wordt. Van het arteriële gedefibrineerde bloed ingespoten bij

proefdier XXXIV, dat tusschen de 125 en 135 uren zonder nieren leeft. Hiervan de lever, die 100 gram weegt, zonder vermenging met water fijn gewreven en gefiltreerd door papierpap, waaruit dan ongeveer 40 c.M³ sap verkregen wordt. Dit sap ziet er helderrood uit, geeft duidelijk de oxyhaemoglobine strepen.

Proefdier XXXVI beide nieren weggenomen op 1 X, 's middags half vier en daarna ingespoten de 40 c.M³ sap hierboven vermeld. Onder het inspuiten zit het konijn stil.

2, 3 en 4 X zit het konijn rustig in het hok, drinkt slechts enkele c.M³ water.

5 X nog zeer wel.

6 X 's avonds 10 uur nog vrij wel.

7 X konijn 's morgens 8 uur dood gevonden, slap, nog warm.

Bij de *obductie* om 11 uur 's morgens is het konijn nog warm, zoodat het niet lang voor 's morgens 8 uur moet overleden zijn. In het peritoneum en in de pleura een weinig vrij vocht. Het bloed in de vena cava inferior is nog niet gestold; na lucht doorblazen is het vriespunt — 0.83° C. (tweemaal bepaald). De darmen zijn leeg, behalve het coecum en het rectum. In dit laatste harde faeces. Geen afwijkingen macroscopisch aan andere organen.

Uit de volgende tabel, tot duidelijker overzicht, kan men besluiten

Proef-dier.	Levensduur zonder nieren in uren.	Ingespoten lever-extract in c.M ³	Vriespunt van het bloed.	Aanmerkingen.
XXVII.	119 uren.	26 c.M ³	— 0.94° C.?	Het bloed bij de vriespuntbepaling koolzuurhoudend.
XXVIII.	80 uren.	65 c.M ³	Niet bepaald.	Retroperitoneaal coagulum.
XXX.	40 uren.	39 c.M ³	Vocht uit de buikholte — 0.80° C.	Had reeds voor eene andere proefneming gediend.
XXXI.	tusschen 102 en 114 u.	39 c.M ³	— 0.86° C.	Hetzelfde extract als bij XXX.
XXXII.	langer dan 150 uren.	39 c.M ³	— 0.77° C.	—
XXXVI.	tusschen 125 en 135 u. ± 130.	39 c.M ³	— 0.83° C.	—

dat de levensduur van vier konijnen zonder nieren, ingespoten met leverextract van konijnen zonder nieren, niet korter, ja zelfs een weinig meer bedraagt, dan de levensduur van konijnen zonder nieren, die niet ingespoten zijn;

dat de kortere levensduur (40 uren) van konijn XXX, geheel alleen kan worden toegeschreven aan het feit, dat het een week vroeger 5 dagen achter elkaar geen voedsel heeft gekregen, omdat konijn XXXI van hetzelfde extract ingespoten, geen nadeeligen invloed hiervan heeft vertoond;

dat konijn XXVIII zeer waarschijnlijk maar 80 uren zonder nieren heeft geleefd, omdat het 42 uren vóór de operatie al gevast had, omdat retroperitoneaal een groot coagulum bestond (zie proefdier X en XIX) en omdat de lever, waaruit het extract werd bereid, ongeveer 10 uren na den dood uit het abdomen was genomen.

HOOFDSTUK VI.

Onderzoek naar de giftigheid van extracten bereid uit de spieren en hersenen van konijnen zonder nieren.

Evenals van de lever, zijn door mij van de spieren, het hart en de hersenen, extracten gemaakt en deze ingespoten. De bereidingswijze wijkt een weinig af van die van het leverextract. Na den dood wordt van het konijn zoo aseptisch mogelijk de huid afgestroopt; daarna worden de spieren afgepraepareerd en meestal met het hart, en in proef LIII met de hersenen, fijn gemalen in een vleeschmolen.

Dit gehakt wordt, soms vermengd met een weinig physiologische keukenzoutoplossing, gekneed en dan uitgeperst in een vleeschpers. Het sap, dat hieruit wordt opgevangen, is meestal zeer troebel door bijmenging van spiervezelen en wordt, daar het niet absoluut steriel is, door een Chamberland-kaars onder hoogen druk gefiltreerd. Bij de eerste proeven wordt hiervoor koolzuur, bij de latere lucht gebezigd.

Bij proef LIII waren alle voorzorgen genomen, om zoo weinig mogelijk bacteriën met het vleesch in aanraking te brengen.

Zoowel de geheele vleeschmolen als de pers waren van te voren gesteriliseerd, zoodat het vocht, dat onder uit de vleeschpers wordt opgevangen, voor vrij van bacteriën mag gehouden worden. Daarna wordt dit, om het van vleeschvezelen te ontdoen, evenals de leverpap op de tweede wijze bereid, door eene hoeveelheid steriel filtreerpapier heen-gezogen.

Een gedeelte van deze vloeistof, in de broedstoof bij 37°C . geplaatst, is na 3×24 uren vrij van bacteriën.

Het vriespunt van deze extracten werd niet bepaald, daar alles ingespoten werd. Bij de eerste proeven werden resultaten verkregen, geheel in tegenstelling met die van het leverextract; later blijft gedeeltelijk, wat hiervan de oorzaak kan geweest zijn. Vóór hierover nader iets mede te deelen, wil ik eerst de proeven beschrijven.

Proefdier XXXV leeft, na het wegnemen van beide nieren en het inspuiten van 65 c.M^3 spierextract van proefdier XXXII, dat 150 uren zonder nieren heeft geleefd (zie bladzijde 59), geen 16 uren. Het bloed, waarvan het vriespunt -0.60°C . bedraagt, vertoont duidelijk haemolysis.

Proefdier XXXII leeft, na het wegnemen van beide nieren en het inspuiten van leverextract, 150 uren, wordt dan gedood. Zie blz. 59. Van dit konijn worden zoo veel mogelijk de spieren afgeprepareerd (ongeveer 600 gram), met het hart gemalen en gekneed met 40 c.M^3 physiologische keukenzout-oplossing. Na ongeveer twee en een half uur persen wordt hieruit een 100 c.M^3 bloedkleurige vloeistof verkregen, die zeer troebel is door detritus. Uit deze hoeveelheid wordt, na 40 uren filtreren door een Chamberland-

kaars onder een koolzuurdruk van 30—40 atmospheeren, bijna 70 c.M³ sterielextract verkregen.

Proefdier XXXV worden 27 IX, om 4 uur, beide nieren weggenomen en direct daarop 65 c.M³ extract, hierboven vermeld, ingespoten.

Bij het inspuiten met eene snelheid van 1—2 c.M³ per minuut, piept het konijn, alsof het pijn heeft, terwijl het na het inspuiten, geen pijn schijnt te hebben. Krampen worden onder het inspuiten niet waargenomen. Na afloop is het konijn ziek, zit in elkaar.

Op 28 IX, wordt het 's morgens vroeg ongeveer 16 uren na het inspuiten, dood in het hok gevonden, nog warm.

Bij *obductie* stinkt dit konijn niet, riekt geheel anders dan de konijnen, die lang zonder nieren geleefd hebben. (Zie hoofdstuk VIII).

Linker en rechter kamer slap, beide gevuld met coagula. Meer dan normaal vocht in het pericard. Geen infarct in de longen. De lever veel bleeker dan van andere konijnen. De darmen leeg, behalve het coecum. Eene geringe bloeding bij de rechter wond; een weinig bloed is hier onder de huid gelopen, niet voldoende echter, om den dood te verklaren. Het bloed voor de vriespunt-bepaling ziet er anders uit dan normaal. Vriespunt — 0.60° C., — 0.59° C.

Na het centrifugeeren is het serum duidelijk rood gekleurd. Niet gecentrifugeerd bloed vertoont onder het microscoop veel schimmen, doch ook normale roode bloedlichaampjes in een duidelijk rood gekleurd serum.

Spectroscopisch geeft het serum de oxyhaemoglobine strepen.

Uit de obductie en het bepalen van het vriespunt blijkt, dat dit konijn door een geheel andere oorzaak is gestorven, dan de andere proefdieren. De proef wordt daarom herhaald en omdat de voorraad volwassen konijnen niet groot meer is, worden bij twee nog niet volwassen konijnen de nieren weggenomen, waarvan bij de een ingespoten wordt en de andere als controle dier moet dienen.

Beide konijnen zijn uit één nest, in Maart geboren, elk ongeveer 1.9 kgr. zwaar; hun worden op 21 X, 's middags tusschen 3 en 4 uur, beide nieren weggenomen.

Proefdier XLII, controle-konijn, is na operatie dorstig, drinkt volgende dagen veel water. Leeft 80 uren na dubbelzijdige nierexstirpatie nog, is echter na 90 uren dood.

Het konijn is bij obductie, een paar uren nadat het dood gevonden werd, nog warm. Het bloed in de vena cava inferior is nog niet gestold. Na schudden met lucht is het vriespunt ongeveer -0.84°C .

Proefdier XLIII drinkt eveneens na de operatie gretig water en wordt ingespoten gedurende $1\frac{1}{2}$ uur met 80 c.M³ spierextract van proefdier XLI, hieronder met kleine letters beschreven, dat 100 uren na dubbelzijdige nephrectomie zeer ziek gedood is.

Het bloed van konijn XLI had een vriespunt -0.78°C . Na het villen worden hiervan 500 gram spieren afgeprepareerd, gemalen en uitgeperst. Na 3 uren persen wordt hiervan 130 c.M³ extract verkregen. Na filtereeren door een Chamberland-kaars onder een druk van 30—40 atmosfeeren worden hieruit na 48 uren 100 c.M³ vloeistof verkregen, waarvan de onderste 40 c.M³ rood, de bovenste 60 c.M³ geel gekleurd zijn. Na schudden wordt de vloeistof homogeen.

Proefdier XLIII leeft 80 uren na operatie nog, is 90 uren na het wegnemen der nieren echter dood, nog warm. Het vriespunt van het nog niet gestolde bloed uit de vena cava inferior na lucht doorblazen -0.84°C . In de rechter long wordt bij de obductie een infarct gevonden.

Het bloed vertoont geen haemolysis. Beide leven ongeveer even lang, echter korter dan gewoonlijk.

Het vriespunt van het bloed is even laag als bij de andere konijnen, die langer zonder nieren leven.

Van beide konijnen worden de spieren afgeprepareerd (1100 gram) gemalen, geperst, en gefiltreerd. Na 2×24 uren 60 c.M³ extract. Hiervan worden bij proefdier XXXXIV, dat even groot is als beide voorgaande konijnen, na dubbelzijdige nierexstirpatie 50 c.M³ in de oorvenen ingespoten.

Na afloop is dit konijn dorstig. Na 20 uren dood en koud. Vriespunt van bloed — 0.62° C.

Bij *obductie* blijkt dat dit konijn zwanger is. Vriespunt van het vruchtwater — 0.64° C. Het bloed vertoont geen haemolysis.

Deze proef kan gerust als mislukt beschouwd worden, daar hiervan niet is na te gaan de werking van het spier-extract op niet zwangere konijnen.

Want uit vroegere en latere proeven is mij gebleken, dat zwangere konijnen de dubbelzijdige nierexstirpatie veel slechter verdragen dan niet zwangere. Zij sterven veel sneller met minder laag vriespunt. Volledigheidshalve is deze proef medegedeeld.

Proefdier IL leeft, na het wegnemen van beide nieren en het inspuiten van 70 c.M³ spierextract van proefdier XLVIII, dat 94 uren zonder nieren heeft geleefd, nog 146 uren, wordt na 158 uren dood gevonden.

Proefdier XLVIII wordt 94 uren na het wegnemen van beide nieren gedood. Het vriespunt van het bloed is — 0.80° C. Van dit konijn wordt één kgr. spieren afgeprepareerd, gemalen en gekneed met 50 c.M³ physiologische keukenzout-oplossing. Na drie en een half uur persen worden hieruit een 180 c.M³ helderroode vloeistof verkregen. Na

40 uren filtreeren door een Chamberland-kaars onder een luchtdruk van 6 atmosfeeren wordt hiervan 70 c.M³ steriel extract opgevangen.

Proefdier IL 16 II, gewicht 4 kgr., 's middags 4 uur, beide nieren weggenomen en om 5 uur in een der oorvenen ingespoten 70 c.M³ spierextract, hierboven vermeld. Het inspuiten duurt een uur, na afloop is het konijn wel. Is volgende dagen normaal, drinkt wat water, loost normale faeces.

Is 22 II, 's avonds 8 uur, nog wel.

Wordt 23 II, 's morgens 8 uur, dood gevonden.

Geen *obductie* verricht, geen vriespunt bepaald.

Bij de volgende proef is het spierextract op een andere wijze bereid. Hierbij werd alles zoo aseptisch mogelijk verricht en het sap, dat door persen verkregen werd, door papierpap gefiltreerd.

Proefdier LIII leeft, na het wegnemen van beide nieren en het inspuiten van 60 c.M³ niet verdund spierextract van proefdier LII, dat 101 uur na het wegnemen van de nieren zeer ziek gedood is, nog 118 uren, is dan stervende en wordt door verbloeden gedood. Het vriespunt van het gedefibrineerde carotisch bloed — 0.90° C.

Proefdier LII wordt 101 uren na het wegnemen van beide nieren, zeer ziek, gedood. Hiervan 1 kgr. spieren afgeprepareerd en met de hersenen gemalen.

Zonder bijvoeging van eene physiologische keukenzoutoplossing uitgeperst. Na 3 uren 70 c.M³ sap. Daarna gefiltreerd door papierpap tot 60 c.M³ filtraat.

Proefdier LIII, gewicht 3.8 kgr., worden beide nieren op 16 III '02, 's middags 3 uur, vlot weggenomen, ingespoten in 30 minuten 60 c.M³ spierextract, hierboven vermeld. Gedurende het inspuiten niets bijzonders waargenomen.

Het dier is volgende dagen zeer goed, drinkt een weinig.
19 III eenigszins weekere faeces.

21 III, 1 uur 's middags, stervende, gedood door verbloeden. Het vriespunt van het gedefibrineerde arteriële bloed — 0.90° C. Het konijn weegt nog 2.9 kgr.

Obductie. Geen vloeistof in de lichaamsholten. De darmen leeg behalve het coecum en het rectum, waarin enkele normale faeces. Geen bloedingen in maag en darmwand. In de maag nog ingesta.

In een tabel weergegeven:

Proef- dier.	Levensduur zonder nieren in uren.	Het vries- punt van het bloed.	Ingespoten met spierextract.	Aanmerkingen.
XXXV.	geen 16 uur.	— 0.60° C.	70 c.M ³	Haemolysis. } Spieren van een gedood konijn.
XLIII.	80—90 uur.	— 0.84° C.	80 c.M ³	
XLIV.	geen 20 uur.	— 0.62° C.	60 c.M ³	Spieren van een gestorven konijn; is bovendien zwanger.
IL.	146—158 uur.	— 0.80° C.	70 c.M ³	Spieren van een gedood konijn.
LIII.	118 uur.	— 0.90° C.	60 c.M ³	Spieren van een gedood konijn.

Van deze vijf proeven zijn twee positief bewijzend, dat het inspuiten van spierextract van konijnen zonder nieren de levensduur niet korter doet zijn, dan gewoonlijk konijnen zonder nieren kunnen leven. Konijnen IL en LIII zijn wel is waar zeer groot, 4 en 3.8 kgr., doch hier tegenover staat dat konijn LII, gewicht 4 kgr., na 101 uur

is gestorven en LI, gewicht 3.7 kgr. korter dan 60 uren heeft geleefd, terwijl toch slechts de nieren werden weggenomen.

Een proef XLIII geeft geen negatief, noch positief resultaat of het inspuiten nadeelig is, daar het controle-dier XLII even lang leeft. Deze drie proefdieren IL, LIII en XLIII hebben een laag vriespunt. Het bleek bij de obductie, dat konijn XLIV zwanger was en niet alleen uit eigen onderzoek, maar ook uit vele onderzoekingen, b.v. van BLUMREICH en ZUNTZ ¹⁾, is reeds gebleken, dat zwangere konijnen veel gevoeliger zijn voor stofwisselingsproducten dan niet-zwangere.

Uit proef XXXV kan opgemerkt worden, dat na het inspuiten haemolysis heeft plaats gegrepen. Hoe dat gekomen is, weet ik niet. Bij de vier andere proeven is dit niet zoo.

Gerust mag ik aannemen, dat het inspuiten van spierhersenextract van konijnen zonder nieren bij konijnen zonder nieren het leven dezer laatste niet verkort.

1) Archiv. für gynaekologie; Bnd. 65, Heft 3.

HOOFDSTUK VII.

Waarnemingen omtrent konijnen na het wegnemen der nieren, waarbij verschillende stoffen in de maag gebracht zijn.

Hoewel uit de voorgaande hoofdstukken blijkt, dat noch in het serum of het bloed, noch in de lever, het hart, de spieren en de hersenen na dubbelzijdige nephrectomie ons nog onbekende vergiften aanwezig zijn, ware het toch van belang, voor men zeggen kan, dat in het lichaam na het wegnemen der nieren geen specifieke vergiften ontstaan, ook nog de huid, de beenderen, de longen en het darmkanaal hierop nader te onderzoeken. Bezwaren, die zich voordoen, bij het maken van extracten van de huid en de beenderen, waarbij de toxinen niet veranderd worden, hebben mij weerhouden, hiermede proeven te nemen. Beter kunnen extracten van de longen en de darmen gemaakt worden, doch ook hier zijn groote bezwaren aan verbonden; want het zal niet uit te maken zijn of de toxinen, zoo zij aanwezig zijn, niet door bacteriën werden geproduceerd.

Longen kunnen in het geheel niet bevrijd worden van bacteriën en eer dat men de darmen, na open knippen, voldoende huishoudelijk schoon heeft gemaakt, zijn reeds vele emmers physiologische keukenzoutoplossing verbruikt. Ook

dan nog zijn de darmen niet vrij van bacteriën en toxinen, zoodat, wanneer een extract ingespoten bij konijnen zonder nieren, de levensduur zou hebben verkort, vele controle proeven met darmextracten van normale konijnen moeten genomen worden, die dan toch nog maar voor een gedeelte bewijzend kunnen zijn.

Wanneer echter door het inspuiten van darmextract de levensduur van konijnen zonder nieren niet verkort werd, dan had men tegen de meening, dat geen vergiften in den darmwand (vrmlijk. de epitheelcellen) aanwezig zijn, altijd kunnen inbrengen, dat door de vele liters water de lichaams-toxinen weggespoeld waren.

Reden bestaan er echter voldoende om te vermoeden, dat ook in deze vier laatste elementen van het dierlijk organisme, geen door het lichaam geproduceerde toxinen aanwezig zijn, want waarom zou men dan niets van die doodende vergiften vinden, in de andere deelen van het lichaam? Hoe zouden zij doodend kunnen werken zonder in de circulatie te komen? Dit zijn echter vragen waarop zonder onderzoek geen zeker antwoord kan gegeven worden.

Om echter na te gaan of het vermoeden, bij het begin der proefnemingen bij mij opgewekt, toen den konijnen na het wegnemen der nieren voedsel gegeven werd, en deze veel eerder stierven, dan degene die geen voedsel ontvingen, waarheid zou zijn; t. w. : dat alleen de verhoogde moleculaire concentratie van het bloed, en niet ons onbekende toxinen de oorzaak van den dood zijn, heb ik nog eenige andere proeven genomen.

Hierbij heb ik getracht de osmotische spanning van het bloed kunstmatig te veranderen.

I. Allereerst heb ik nagegaan den invloed van het onthouden en het aanvoeren van water.

A. Proefdier XIII, gewicht 3 kgr., goed vet, ondergaat op 27 II 3 uur 's middags, dubbelzijdige nephrectomie. Daarop wordt het konijn in een droog verwarmd vertrek bewaard, en krijgt geen drinken. Is 74 uren post operationem nog in het leven, 78 uren p. op. dood. Direct na de opening van het abdomen, wordt het bloed uit de vena cava inferior opgevangen, goed met lucht geschud, zoodat alles helderrood is en daarna $3 \times$ het vriespunt bepaald, dat telkens -0.87° C. aanwijst.

B. Proefdier XXXIII geopereerd 23 IX 1901, 's middags 4 uur. Vlot beide nieren weggenomen. Daarna door middel van een Nelaton-catheter 100 c.M³ aqua destillata in de maag gebracht. Het abdomen voelt dan sterk gespannen aan. Na 24 uren 75 c.M³ water in de maag gebracht. Na 48 uren 25 c.M³; na 96 uren 100 c.M³; na 120 uren weer 100 c.M³. Het konijn is zeer mager, schijnt nog volkomen gezond, heeft geen dunne faeces geloosd. 126 uren na de operatie is het konijn nog vrij wel, 136 uren na de operatie wordt het dood in het hok gevonden, warm en slap. Direct het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior, na lucht doorblazen, bepaald, geen stolsels -0.84° C.

Bij obductie wordt het volgende gevonden. Onder de

huid oedeem, de spieren oedemateus, het peritoneum lillend. Vrij vocht in de buikholte, waarin geen kristallen, enkele roode bloedlichaampjes en wat leukocyten. Het vriespunt van dit vocht is -0.82°C . Eveneens vrij vocht in de pleurae en in het pericard. Cor groot, linker kamer gecontraheerd, rechter slap. De lever (100 gr.) normaal van vorm en kleur. De longen normaal. De maag en de darmen gevuld met vocht. In het rectum nog vaste faeces. De darmwand oedemateus.

Proefdier XXXIX: beide nieren weggenomen, 9 X, 's middags 3 uur en daarna in de maag gebracht 100 c.M³ water. Dit laatste wordt herhaald op 10, 11, 12, 13 en 14 X. Is 14 X 's avonds 10 uur zeer mager doch vrij wel. Wordt op 15 X 's morgens 8 uur dood gevonden. Leeft dus langer dan 126 en korter dan 136 uren zonder nieren. Het vriespunt van het zuurstofhoudende bloed zonder stolsels ongeveer is -0.86°C . Ook dit konijn vertoont bij obductie oedeem op verschillende plaatsen.

II. Invloed van het gebruik van stikstofvrij en stikstofhoudend voedsel.

A. Proefdier LVIII: 3 V 1902, 's middags 3 uur, beide nieren vlot weggenomen en daarna in de maag gebracht 40 gram suiker opgelost tot 150 c.M³ suikerwater. 5 V: 40 gram suiker tot 120 c.M³ suikerwater in de maag gegoten. Dit laatste wordt herhaald op 6, 7, 8 en 9 V. 10 V, 's morgens 10 uur, wordt het konijn stervende ge-

dood, dus 163 uren na het wegnemen der nieren. Het vriespunt van het bloedserum tweemaal bepaald: — 0.87° C. en — 0.87° C.

Van 4 V af heeft dit konijn elken dag dunne faeces geloosd, wat nog niet door mij bij andere konijnen zonder nieren is waargenomen.

Proefdier LXI: 12 V, 's middags 4 uur, beide nieren vlot weggenomen en daarna in de maag gebracht 20 gram suiker opgelost tot 100 c.M³ suikerwater. 13 V, 20 gram suiker opgelost tot 100 c.M³ suikerwater. Dit laatste wordt herhaald op 14, 15, 16, 17 en 18 V. 19 V, 's middags 4 uur, is het konijn zeer slaperig, zit stil in elkaar gedoken, zonder krampen. Wordt gedood door de carotiden te openen.

Het vriespunt van het bloedserum — 0.84° C. Dit konijn heeft dus langer dan 168 uren zonder nieren geleefd.

Proefdier LXIII: 13 VI, 's middags 3 uur, beide nieren weggenomen en daarna in de maag gebracht 20 gram suiker opgelost tot 100 c.M³ suikerwater. 14 VI, 20 gram suiker opgelost tot 100 c.M³ suikerwater ingegoten. Dit laatste wordt herhaald op 15, 16, 17, 18 en 19 VI. 20 VI, 's avonds 11 uur, is het konijn nog vrij wel en 21 VI 's morgens 8 uur dood maar nog warm en slap. Dit konijn heeft dus langer dan 176 uren en korter dan 185 uren zonder nieren geleefd.

Geen vriespunt van het bloed bepaald.

Zoowel proefdier LXI als LXIII loosden steeds wat

dunner faeces dan normale konijnen. Bij de obductie be stond geen oedeem van de huid, van de spieren, of van het peritoneum. De darmen waren gevuld met dunne brij, in het peritoneum een weinig vocht.

B. Proefdier LIX: 4 V, 's middags 4 uur, beide nieren weggenomen; 5 V, 's middags, met Nelaton-catheter in de maag gebracht 30 gram Tropon, gesuspenderd in 100 gram water; dit wordt 6 V herhaald. Het konijn sterft 7 Mei 's morgens 9 uur zonder krampen. Direct na den dood het bloed uit de vena cava inferior opgevangen. Het vriespunt na schudden met lucht tweemaal bepaald: -0.84°C . en -0.85°C . Levensduur zonder nieren 67 uren, geënt uit de operatieplaatsen en van het voorkamerbloed: na 2×24 uren geen culture opgekomen.

Proefdier LX: 9 V, 's middags 4 uur, beide nieren weggenomen en in de maag gebracht 20 gram Tropon, gesuspenderd in 100 gram water; dit laatste 10 V herhaald. 11 V, 's morgens half 9, wordt het konijn dood in het hok gevonden. Vriespunt van het bloed niet bepaald. Geënt uit het bloed van de rechter kamer geeft negatief resultaat. Levensduur korter dan 41 uren.

Proefdier LXII op 2 VI 's middags 4 uur, beide nieren weggenomen en in de maag gebracht de inhoud van 2 kippeneieren. Op 3 VI in de maag gebracht de inhoud van één kippenei. Dit konijn wordt op 4 VI, 's middags 5 uur, stervende gedood, 49 uren na operatie. Het vriespunt van het bloedserum -0.82°C .

Deze 9 proeven doen ons dus zien, dat onder onthouding van water en het verblijf in een verwarmd droog vertrek het konijn korter leeft, en dat de twee konijnen, waarbij 400 en 500 c.M³ water in de maag zijn gebracht, langer leven dan de gemiddelde levensduur van konijnen zonder nieren is, wanneer wat drinken kunnen.

Uit deze proeven blijkt verder, dat het verschil in levensduur van de proefdieren, vermeld in Hoofdstuk III, IV, V en VI, niet alleen mag toegeschreven worden aan het meer of minder drinken. Allereerst heeft geen dier konijnen meer dan 100 c.M³ water gedronken, terwijl zeer dikwijls konijnen, die bijna niets dronken, langer leefden dan die konijnen, welke veel water tot zich genomen hadden; de proefdieren, waarbij ongeveer een halve liter water in de maag gebracht werd, leefden niet veel langer dan verscheidene konijnen, waarbij ± 60 c.M³ extract in de oorvenen werd ingespoten.

Zeër duidelijk verschil in de levensduur geven de proeven onder II vermeld. Bij het gebruik van plantaardig en dierlijk eiwit sterven de konijnen achtereenvolgens binnen 65, 41 en 50 uren, bij het gebruik van suikerwater na 163, 168 en 176 uren, terwijl het vriespunt van het bloed onderling geen groot verschil geeft (-0.84° C., -0.82° C. bij het gebruik van eiwit, -0.87° C. en -0.84° C. bij het gebruik van suikerwater).

M. i. kan men, in vergelijking met de proeven, vroeger vermeld, hiervoor eene verklaring vinden, daarin bestaande, dat de stofwisselingsproducten van het eiwit schadelijk werken en den dood bij konijnen zonder nieren eerst dan

behoeven te veroorzaken, wanneer het bloed een concentratiegraad van $\pm - 0.85^{\circ}\text{C}$. bezit; dat het gebruik van het suikerwater gunstig werkt, omdat het diarrhee verwekt, waardoor de stofwisselingsproducten langs den darm kunnen afgescheiden worden, en omdat bij het gebruik van N-vrij voedsel het lichaamseiwit minder snel wordt verbruikt, en zoo minder snel de retentie N behoeft te stijgen.

III. Invloed van het in de maag brengen van sterk geconcentreerde zoutoplossingen.

A. Proefdier XXXVII: 5 X 1901, om twaalf uur, beide nieren weggenomen bij een konijn van 3.2 kgr. De operatie loopt vlot in 25 minuten af. Direct na afloop wordt in de maag gebracht eene lauw-warme oplossing van Karlsbader zout: 18 gram op 100 c.M³ water. 1½ uur later wordt het konijn dood in het hok gevonden, met sterk naar achter gebogen kop, anders dan de andere konijnen gevonden werden: Kramp.

Het abdomen is sterk opgezet, geen dunne faeces uit den anus. De darmen zijn sterk gevuld met vocht. Na aanprikken ontlast zich 350 c.M³ dunne inhoud. In het onderste gedeelte van het rectum normale faeces. In de maag normale dikke inhoud. Spieren droog. Uit de vena cava met moeite bloed verzameld. Na doorvoeren van lucht is het vriespunt van dit nog niet gestolde bloed $- 0.97^{\circ}\text{C}$. en $- 0.99^{\circ}\text{C}$. Geen haemolysis. Onder een dekglas met het microscoop bekeken zijn de meeste roode

bloedlichaampjes geschrompeld, sommige echter ook nog duidelijk normaal van vorm.

B. Proefdier LVI van 2.6 kgr. op 27 IV 1902, 's middags tusschen 3 uur en half vier, beide nieren weggenomen; om 3.40 in de maag gebracht per catheter 20 gram keukenzout opgelost tot 100 vloeistof, waarop het konijn los gebonden en op den grond gezet wordt.

3 uur 45. Het konijn zit in elkaar, het strekt de achterpooten uit. Het kan nog wel even staan, doch spoedig glijden de pooten weer uit. Ademhaling 60 per minuut. Pupillen wijd.

4 uur. Voorpooten ook lam. Ademhaling 60 per minuut. Het dier tracht op te staan, maar kan het niet meer.

4 uur 10. Respiratie 40 per minuut.

4 uur 13. Tracht te vergeefs zich te verplaatsen.

4 uur 20. Respiratie 46 per minuut.

4 uur 25. Het konijn krijgt eene lichten tremor van den kop, reageert weinig op huidprikkel. Pupillen middelwijd. Cornea reflex aanwezig; geen verhoogde peesreflexen.

4 uur 30. Klonische krampen gedurende enkele seconden.

4 uur 35. Over het geheele lichaam klonische krampen in tonische eindigende.

4 uur 38. Over het geheele lichaam klonische en tonische krampen.

4 uur 40. Eerst tremor van den kop, dan klonische en tonische krampen over het geheele lichaam.

4 uur 45. Klonische krampen, eindigende in strekking van het geheele lichaam. Het konijn sterft. Hals afgesne-

den en bloed opgevangen, waarvan het vriespunt na defibrineeren — 1.03°C . is.

Bij de obductie zijn de maag en darmen met meer dan 400 c.M³ vocht gevuld. Spieren droog.

Dit konijn leeft dus slechts 5 kwartier na het wegnemen der nieren en het inbrengen van een sterke zoutsolutie in de maag; het sterft onder krampen, geheel verschillend van de meeste andere konijnen in de vorige proeven vermeld.

C. Proefdier XXXVIII: 8 X, 's morgens half 10, beide nieren vlot weggenomen, waarna direct in de maag gebracht worden 50 c.M³ water met 10 gram Karlsbader zout. Tot half een wordt niets bijzonders opgemerkt; dan zit het konijn in elkaar en zoekt de donkerste hoekjes van het vertrek op, is somnolent. Geen verhoogde peesreflexen, geen krampen. Het abdomen, dat na afloop der operatie normaal van vorm was, sleept, als het konijn zich beweegt, over den grond. Bij het heen en weer schudden hoort men klotsen; 4 uur 's middags is de toestand ongeveer als om half één uur. Het abdomen is niet duidelijk dikker geworden, geen duidelijk verschil in de frequentie van de adembaling en de hartslagen. Het konijn schijnt zeer dorstig, drinkt uit de hand gretig water. Uit de carotis sinistra na het opbinden 15 c.M³ bloed opgevangen om het vriespunt te bepalen, een operatie die volgens onderzoekingen van V. KORANYI van geen invloed op den levensduur is. Vriespunt — 0.70°C . Men zet het konijn water voor, waarvan tot 9 X, 's morgens half acht, niet

veel (20—30 c.M³) genomen wordt. Het dier ligt met lamme achterpooten in het hok, heeft bij aanraken geen krampen. Om half negen geen verandering in den toestand; dood om half 10 uur zonder krampen. Geen verhoogde reflexen waargenomen.

Het vriespunt van het bloed uit de vena cava inferior na lucht doorvoeren $\pm -0.79^{\circ}$ C. In de darmen meer dan 300 c.M³ dunne faeces. In het rectum zijn de faeces iets minder gebonden dan normaal. De lever is bleek, verder geen macroscopische afwijkingen.

Uit deze 3 proeven blijkt dus, dat na exstirpatie der nieren de konijnen spoedig sterven, wanneer hun een geconcentreerde zoutsolutie in de maag wordt gebracht en hierdoor het bloed wordt ingedikt. Krampen zijn verschenen, zeker bij één, misschien bij beide konijnen, waar snel de concentratie verhoogd werd en waar een veel lager vriespunt dan in de overige proeven werd gevonden. Proefdier C stierf, toen het vriespunt hooger was dan het gewoonlijk bij konijnen zonder nieren bij het sterven gevonden wordt.

Nog eene andere proef werd genomen, om te zien bij welke concentratie van het bloed konijnen sterven.

Proefdier XL. Volwassen konijn 11 X 1901, 's morgens 10 uur, beide nieren vlot weggenomen en 14 X, 10 uur (72 uur later) terwijl het nog volmaakt gezond is en tegen afkoelen bewaard wordt in de vena jugularis dextra zoutwater ingespoten.

Het vriespunt van deze keukenzoutsolutie is -1.25°C . Specifiek gewicht 1014 dus ongeveer 1.8 % NaCl. Snelheid van inspuiting 1—5 c.M³ per minuut. Het konijn tracht een paar maal zich los te rukken (krampen?) en sterft bijna ongemerkt nadat 205 c.M³ in 70 minuten zijn ingespoten. Direct na den dood bloed uit de vena cava inferior opgevangen en lucht doorgevoerd zonder stolsels $\delta \pm -0.84^{\circ}\text{C}$. Bij obductie geringe hoeveelheid vocht in de buikholte. Spieren schijnen iets vochtiger te zijn dan normaal.

Hier is dus de dood gevolgd bij een vriespunt van het bloed ongeveer gelijk aan dat waarbij konijnen zonder nieren sterven.

Dit zelfde vertoont ook proefdier LIV. Bij een konijn van 3 kgr. worden op 8 IV, 4 uur 's middags, beide nieren vlot weggenomen en op 9 IV, 's avonds 9 uur, subcutaan 100 c.M³ van een 0.5 % keukenzoutoplossing ingespoten, terwijl 50 c.M. eener 3 % natriumsulfaatoplossing in de maag gebracht wordt. Ditzelfde wordt herhaald 10 IV. Op 11 V worden subcutaan 150 c.M³ van de 0.5 % keukenzoutoplossing en per anum 50 c.M³ van de 3 % natriumsulfaatoplossing ingespoten. Tot nog toe heeft het konijn gebonden faeces geloosd. Op 12 IV zijn echter de faeces dun, vermengd met slijm. 's Avonds 8 uur leeft het konijn nog, sterft des nachts en is 's morgens 13 IV, om 8 uur, koud.

De levensduur is dus langer dan 100 en korter dan 112 uren. Bij de obductie blijkt op de injectieplaats geen sterker oedeem onder de huid te bestaan dan op de plaatsen waar niet ingespoten is.

De spieren zijn vochtig. In het peritoneum vrij vocht waarvan het vriespunt — 0.86° C. is; eveneens vrij vocht in de pleurae en in het pericard. Het vriespunt van het bloed niet bepaald.

Uit deze zoo uiteenlopende proeven, waarbij de levensduur na exstirpatie van de nieren, zoo verschillend is, blijkt echter dat bij de konijnen (met uitzondering van die, welke gestorven zijn tengevolge van het inbrengen van sterk geconcentreerde zoutsoluties) het vriespunt van het bloed bij den dood geen groot verschil oplevert.

Ook vallen nog te vermelden:

Proefdier LVII, waarbij 27 IV, 's middags 5 uur, de beide nieren zijn weggenomen en 's avonds 8 uur is ingespoten 60 c.M³ nierextract, bereid door 4 nieren met 50 c.M³ steriele physiologische keukenzoutoplossing fijn te wrijven en te filtreeren. Dit konijn leeft 30 IV 's avonds 9 uur nog en is 1 V 's morgens 9 uur dood, nog warm: levensduur langer dan 76, korter dan 88 uren na operatie. Vriespunt* van het bloed, na lucht doorvoeren, ongeveer — 0.85° C.

Proefdier LIV, waarbij ik 24 IV, 's avonds 7 uur, op dezelfde wijze opereerende als waarop de nieren weggenomen worden, nu alleen de ureteren en het peritoneum doorknip. Dit konijn sterft 28 IV 's morgens 9 uur, dus 85 uren p. operationem. Bij den dood geen krampen. Bij obductie

wordt in het peritoneum vrij vocht gevonden, ongeveer 40 c.M³, waarvan het vriespunt -0.89°C . is, en uit de vena cava inferior bloed opgevangen, waarvan het vriespunt, na doorvoeren van zuurstof -0.84°C . is.

Ook deze twee proefdieren sterven bij een vriespunt van het bloed van $\pm -0.85^{\circ}\text{C}$., nadat zij niet meer in staat zijn de stofwisselingsproducten te elimineeren.

HOOFDSTUK VIII.

Herhaalde malen zijn door mij van de verschillende organen microscopische praeparaten vervaardigd, waaruit ik evenwel niet veel conclusien omtrent de doodsoorzaak durf trekken.

Wel meen ik, dat, hoe langer een konijn zonder nieren leeft, des te gemakkelijker in het hart, in de lever en in de spieren vette degeneratie wordt gevonden en dat de vetdropjes, zoowel met osmiumzuur als met Sudan III gekleurd, in grootere hoeveelheid voorkomen in deze organen bij dieren die langer zonder nieren geleefd hebben. Zoowel pluispraeparaten als parafinepraeparaten vertoonden dit beeld.

In de voorhoornzellen van het ruggemerg zijn duidelijk nog de Nisslsche granula aanwezig, hoewel in een niet groot aantal.

Het microscopisch onderzoek van het bloed heeft mij geen groot verschil in verhouding laten zien tusschen de roode en witte bloedlichaampjes op verschillende dagen na het wegnemen der nieren.

Ook heb ik niet gevonden, dat de grootte der roode bloedcellen in het langzaam in concentratie stijgende serum verandert.

Leukocyten uit normaal bloed vertoonen even lang beweging in het meer geconcentreerde serum, als leukocyten uit dit bloed in normaal serum.

Onder het dekglas bekeken heb ik de roode bloedcellen van een normaal konijn in geconcentreerd serum dikwijls zien schrompelen, echter niet telkens, zoodat ik vermoed, dat het schrompelen een kunstproduct is.

De roode bloedcellen, uit eene oorvene van een normaal konijn in serum van hooge concentratie opgevangen, vertoonen na 20 uren duidelijk haemolysis. Of dit het gevolg is daarvan, dat het serum ammoniumchloride, of eene te geringe hoeveelheid keukenzout, of andere specifiek giftige stoffen bevat, durf ik niet zeggen. Rotting meen ik te mogen uitsluiten.

Het is mij verder opgevallen, dat de konijnen, die lang zonder nieren leven, bij den dood stinken en dat dit niet afhankelijk is van rotting, daar terstond na het verbloeden de spieren ook zoo rieken. Waarmede de reuk te vergelijken is? Misschien met die van rottende urine.

HOOFDSTUK IX.

Nadat reeds een groot gedeelte van mijn proefschrift was gedrukt, werd een onderzoek gepubliceerd, waarin proeven beschreven zijn, die veel op de mijne gelijken.

DR. LUDWIG BLUMREICH ¹⁾ heeft bij een dertigtal konijnen onder aether narcose, op dezelfde wijze als door mij geopereerd is, de nieren weggenomen. Hij heeft dan nagegaan of er verschil bestaat tusschen de symptomen bij zwangere en bij niet-zwangere konijnen.

Daar hij echter de konijnen na het wegnemen der nieren liet eten en hij geheel andere verschijnselen zag dan door mij zijn waargenomen, wil ik liever hier eerst zijne eigen woorden mededeelen:

„Ich verwendete zunächst 10 schwangere und 12 nichtschwangere Thiere von annähernd gleichem Gewicht, keines unter 2600 g. Die Thiere waren vor der Operation mit Kartoffelschalen, Mohrrüben, Hafer, Heu, Weizen genährt worden, in den unmittelbar dem Eingriff vorausgehenden Tagen meist nur mit Hafer und Heu.

Entsprechend dem Charakter als Herbivore vertragen die Kaninchen die Ausschaltung der beiden Nieren relativ lange Zeit, springen danach munter umher und fressen mit Appetit. Als erste Wirkung der Nierenentfernung trat für gewöhnlich eine gewisse stärkere Erregbarkeit ein. Sie wurden scheuer, schreckhafter, ein leises Dahinstreichen über die

1) Archiv für Gynaekologie Bnd 66.

Haut machte sie oft schon unruhig und brachte sie zu wildem Umherlaufen. Dann setzten allmählig Krämpfe ein und zwar regelmässig nicht gleich allgemeine Convulsionen, sondern zunächst isolirte Zuckungen der Nackenmuskulatur. In Abständen von mehreren Minuten, später von Sekunden, wurde der Kopf ruckweise nach rückwärts gezogen, um alsbald wieder nach vorn überzusinken. In einigen anderen Fällen leitete der Beginn sich ein mit klonischen Zuckungen, die durch die ganze untere Rumpfhälfte gingen. Allmählig dehnte sich der Krampf dann auf weitere Muskelgruppen aus, so namentlich auf die vorderen Extremitäten, welche klonische, gelegentlich auch tonische Krämpfe zeigten. Der Charakter der Convulsionen ähnelte im Allgemeinen viel mehr denen, die nach Injection von Kreatinlösung in die Carotis aufgetreten waren, als denen bei den Aufstreuungsversuchen. 1) Auch hier war krampferregende und narkotische Wirkung combinirt. Sobald erst die Extremitäten von den Krämpfen ergriffen waren, zeigten sich zwischendurch immer wieder Lähmungserscheinungen. Bald rannten die Thiere im Käfig wild umher, bald lagen sie matt auf der Seite, bis sie schliesslich entweder bei einem allgemeinen Krampfe des ganzen Körpers plötzlich todt umsanken, oder was das Häufigere war, auf der Seite liegend immer schwächer wurden und unter leichteren Zuckungen der Extremitäten und des Kopfes schliesslich verendeten. Der Charakter der Krämpfe war also ein sehr einheitlicher."

In zijn schrijven kan men zich verder overtuigen, dat ook BLUMREICH heeft ondervonden, dat de levensduur van konijnen na het wegnemen der nieren afhankelijk is van het voedsel dat zij gebruiken en ook hij geeft aan dat, wanneer men bij verschillende konijnen het opnemen en splitsen van het eiwit regelt, de levensduur ongeveer even lang wordt. Het is hem niet opgevallen, dat de konijnen die het meest hadden gedronken, het langst in het leven bleven, maar wel, dat de zwangere konijnen zonder nieren ongeveer even lang leefden als de niet-zwangere.

1) Archiv für Gynaekologie Bnd 65.

Op blz. 74 en 77 heb ik neergeschreven, dat mijne ondervinding is, dat zwangere konijnen eerder sterven en met minder laag vriespunt dan niet-zwangere.

Ik weet niet hoe het komt, dat onze meeningen hier zoo lijnrecht tegenover elkaar staan. Dit zal een nauwkeurig onderzoek moeten uitmaken. Misschien, ja zeker, zijn ons beider getallen veel te klein, om storende invloeden uit te sluiten.

Ook in een ander opzicht staan onze meeningen tegenover elkander.

BLUMREICH is van oordeel, dat konijnen na het wegnemen der nieren en het gebruiken van voedsel sterven onder krampen: ik heb bij mijne konijnen, die geen voedsel kregen, nimmer krampen waargenomen. Nu kan men tegen mij aanvoeren, dat ik elk konijn niet voortdurend na de operatie heb geobserveerd en dat de dieren krampen zouden gehad kunnen hebben in de onbewaakte oogenblikken.

Vreemd zou dit echter zijn, daar de meeste van de proefdieren van BL. 8 tot 10 uren voor het sterven reeds krampen hadden en deze bijna onafgebroken schijnen voortbestaan te hebben. Misschien zou de groote hoeveelheid anorganische zouten, die zijne konijnen in het voedsel opnamen, de oorzaak van de krampen geweest kunnen zijn: A. BICKEL ¹⁾ geeft een vingerwijzing in dien zin.

Om mijn onderzoek nog eens te controleeren, heb ik drie konijnen na het wegnemen der nieren overvloedig voedsel gegeven.

1) Deutsche med. Wochenschrift; 1901.

Proefdier LXV heeft overvloedig gegeten en worden 25 VI, 's middags 12 uur, beide nieren weggenomen. Het is na afloop slap, eet 's avonds zeer veel bloemkoolbladen. Wordt 26 VI, 's morgens 8 uur, dood in het hok gevonden. Om 12 uur geënt uit het bloed van rechter voorkamer op twee buisjes agar-agar.: na 2×24 uren is op één buisje eene kolonie opgekomen. Het andere is steriel gebleven. Bij de obductie geen verschijnselen van peritonitis.

Proefdier LXVI heeft eveneens overvloedig gegeten; 25 VI, 's middags half 1 uur, worden het beide nieren weggenomen. Het is na afloop slap, leeft 26 VI, 's morgens 8 uur nog. Eet koolbladeren, wordt nu herhaaldelijk geobserveerd. Sterft omstreeks half twaalf zonder krampen. Bij de obductie blijkt niets van peritonitis. Geënt uit het rechter voorkamer bloed op agar-agar: beide buisjes zijn na 2×24 uren nog steriel.

Proefdier LXVII heeft weinig gegeten; 25 VI 's middags kwartier vóór één uur, worden beide nieren weggenomen. Het eet 26 VI weinig, wordt herhaaldelijk geobserveerd. Geen krampen. Het eet 's avonds niet. Van 26 VI af, 's avonds 9 uur, voortdurend geobserveerd, vertoont geen krampen. 27 VI, 11 uur, geen krampen, evenmin om 12, 1 en 2 uur. Het konijn heeft sinds den vorigen dag geen voedsel willen gebruiken, wordt steeds slapper, zakt in elkaar, sterft om kwartier vóór drie bijna ongemerkt: ademde rustig, trekt tweemaal de kop naar links, maakt één kauwbeweging en houdt op met ademen.

Obductie: geen peritonitis. Geënt uit het vocht in de buikholte: na 24 uren de beide buisjes steriel. Na den dood klopt het hart nog.

Uit deze twee laatste proeven blijkt m.i. duidelijk, dat onze waarnemingen geheel verschillende resultaten geven.

Proefdier LXVIII is gedurende meer dan 20 uren vóór den dood bijna onafgebroken geobserveerd en heeft geen krampen vertoond. De bewegingen, die het vlak vóór het sterven heeft gemaakt, kunnen geen krampen heeten.

HOOFDSTUK X.

Conclusies.

Uit mijne proeven volgt dus, meen ik: konijnen zonder nieren kunnen ongeveer 100 uren leven; er zijn er wel die spoediger sterven, maar dit mag niet bevreemden om de vele schadelijke invloeden die bij zulke dieren kunnen inwerken.

Mijn tabel op blz. 49 is geloof ik voldoende, om aan het getal ± 100 als norm vast te doen houden.

Ik heb mij afgevraagd, waar de giftige stoffen die aan het leven een eind maken, te vinden zouden zijn; overtuigd als ik was van de retentie van schadelijke stoffen na mijne operatie. Ik ben evenwel door mijn werk tot de overtuiging gekomen dat er geen grond bestaat om aan zulk een retentie te blijven vasthouden.

Ik meen alles te hebben gedaan wat mogelijk is, om de aanwezigheid van zulke giftige stoffen, als zij bestonden, aan te toonen, maar mijn resultaat was steeds negatief.

Ik meen te mogen beweren, dat in het bloed, hetzij in het bloedserum, hetzij in de bloedlichaampjes van dieren

die aan de gevolgen van het wegnemen der nieren gestorven zijn, geen giftige stoffen voorkomen. (Vergelijk blz. 56, 58 en 60.)

De lever bevat bij de konijnen zonder nieren evenmin giftige stoffen; met de grootste zorg heb ik alles uit de lever getrokken, wat uit te trekken was en ik heb geen reden gevonden om aan te nemen dat er een stof in voorkwam, die de levensduur van konijnen zonder nieren kan verkorten. Integendeel, ik heb door het inspuiten van het leverextract verlenging van levensduur verkregen. Een konijn zonder nieren, heb ik na het inspuiten van leverextract van konijnen, die na exstirpatie van nieren waren te gronde gegaan, zelfs 150 uren zien leven; van de vijf overige dieren hebben 3 veel langer geleefd dan 100 uren (zie bldz. 68 en 69).

Uit de spieren heb ik evenmin giftige stoffen kunnen verkrijgen; van vijf konijnen zonder nieren leefde één, waar veel spierextract van een konijn dat aan nierexstirpatie was gestorven, was ingespoten, daardoor, zeker daarna ongeveer 150 uren, een tweede ook langer dan 100 uren (bldz. 76 en 77).

Ik heb wel is waar niet bewezen, dat ik zeker alle schadelijke stoffen uit de genoemde organen heb kunnen verkrijgen, maar het komt mij toch voor, dat ik de afwezigheid van specifiek giftige stoffen daar zeer waarschijnlijk heb gemaakt.

Men is wantrouwend geworden omtrent de waarde van inspuitingsproeven, als nu door mij genomen zijn. In mijn inleiding kan men van de treurige vergissingen lezen, die

daarbij begaan zijn, maar — de lezer gelieve hierop te letten — die vergissingen hebben alleen bestaan, waar men meende positief resultaat te hebben verkregen; a priori mag bij negatief resultaat, zooals het mijne, de mogelijkheid van het bestaan van zulke vergissingen ontkend worden.

Daarenboven, bij haast alle proeven, waarop ik hier doel, is eene principiële fout begaan. Men heeft de giftigheid van stoffen willen aantoonen, bij dieren *met* nieren, welke nieren juist het vermogen bezitten, om in korten tijd veel van deze stoffen te verwijderen.

Men heeft deze fout willen elimineeren, door steeds met een eens aangenomen snelheid in te spuiten, maar dat men daarmede die fout niet ontgaan is, behoeft geen nader beoog. Ik vind die methode absoluut te veroordeelen en waag het mij te verbazen over het feit, dat dit afkeurend oordeel niet veel eerder daarover is uitgesproken.

Ik heb daarom naar de aanwezigheid van giftige stoffen door inspuiting gezocht bij dieren zonder nieren.

Als de oorzaak van den dood na het wegnemen van de nieren meen ik te mogen houden, de hooge moleculaire concentratie van het bloed en de weefselsappen: getuige o. a. de groote osmotische spanning van de transsudaten, waar deze bestonden. Ik erken, dat ik hiertoe ben gekomen door uitsluiting van andere mogelijke oorzaken, maar de belangrijke vriespuntverlaging van het serum, die ik steeds zag bij den dood, is voor mijn stelling, in verband met wat men weet van de beteekenis van dezen invloed in het algemeen, een krachtige grond.

Hiervoor pleiten verder de resultaten, verkregen bij XIII XXXIII en XXXIX (bldz. 80 en 81). XIII leefde in een warm vertrek ongeveer 76 uren, XXXIII hetwelk op de dagen na de operatie 400 c.M³ water in de maag gegoten werd, ongeveer 130 uren, XXXIX dat 500 c.M³ water ontving, eveneens 130 uren.

Daarbij sluit zich aan het treffende resultaat van het ingieten van suikerwater in de maag; LVIII, LXI en LXIII (blz. 81 en 82) ontvangen daarvan na de operatie groote hoeveelheden en leven daarna achtereenvolgens 163, 168 en $\pm$ 180 uren, welke de leven verlengende invloed is van de suiker die waarschijnlijk geoxydeerd wordt, daarover heb ik gesproken op blz. 84.

In denzelfden geest spreekt de uitwerking van het inbrengen van zeer geconcentreerde zoutsoluties in de maag. Blz. 85 en vv. heb ik proeven beschreven waaruit blijkt, dat daardoor het leven van de dieren verkort wordt en eveneens de osmotische spanning van het bloed toeneemt. Het is duidelijk, dat bij al mijne dieren, die na de operatie niet gegeten hebben, de verhooging van de osmotische spanning moet worden toegeschreven aan een splitsing van de organische verbindingen in het lichaam (al reken ik mij ook verplicht dit punt nog opzettelijk te onderzoeken). Met het oog daarop heb ik dieren in de maag gebracht eiwitrijke stoffen, waarvan de waarneming mij leerde, dat zij opgenomen werden: Tropon en kippeneieren. Wat van tevoren verwacht werd geschiedde: de levensduur nam af onder den invloed van toediening dezer stoffen, die wel verbruikt moeten zijn. Deze proeven pleiten er dus voor,

dat werkelijk splitsingsproducten van eiwit o. a. de osmotische spanning belangrijk kunnen verhoogen.

Behalve waar zeer snel water aan het bloed onttrokken werd, door het inspuiten van sterke zoutsoluties in de maag, vond ik bij den dood, korter of langer na de operatie, naar de verschillende wijzigingen van de proef, een tamelijk vast vriespunt van het serum $\pm -0.85^{\circ}$ C.

STELLINGEN

Stellingen.

I.

Ten onrechte wordt door MARX en WOITHE het voorkomen van Babes-Ernst'sche lichaampjes als een maatstaf voor de virulentie van de bacteriën beschouwd.

II.

Lumbaalpunctie voor diagnostische doeleinden is af te keuren.

III.

Het aanwenden van antipyretica bij de behandeling van typhus abdominalis verdient aanbeveling.

IV.

De ulna kan bij pronatie en supinatie nog een andere beweging dan die van flexie en van extensie ten opzichte van den humerus maken.

V.

Physiologen en pathologen hebben geen rekening te houden met de „*secrétion interne*” van de nier.

VI.

Bij amputatie van het onderbeen vormen de osteoplastische methoden een noodelooze complicatie der techniek.

VII.

De door POTAIN gegeven verklaring van de splijting van den tweeden pulmonalistoon en van den tweeden aortatoon is niet juist.

VIII.

Voor klinisch gebruik is de jodometrische suikertitratie van urine van diabetici naar de door SCHOORL veranderde

methode van LEHMANN om verschillende redenen te verkiezen boven de gewone titratie met FEHLING's proefvocht.

IX.

Niet gecompliceerde hydrocele communis opereere men volgens de methode van WINCKELMANN.

X.

Het vet, dat men in de cellen vindt na phosphorusvergiftiging, is eerder te beschouwen als gevolg van infiltratie dan van degeneratie.

XI.

De instrumentale dilatatie van de cervix bij spoedverlossing verdient de voorkeur boven de manuëele.

XII.

Men moet het bestaan van alexines aannemen, om het te gronde gaan van bacteriën in het bloedserum te kunnen verklaren.

XIII.

Bij strictura urethrae gonorrhœica is de urethrotomia interna te verkiezen boven de urethrotomia externa.

XIV.

Panophthalmitis is geen indicatie tegen enucleatie.

XV.

Terecht zegt POLITZER: „Die Ausschaltung der Luftdouche aus der Behandlung der acuten Mittelohreiterung würde einen entschiedenen Rückschritt in der Therapie dieser Krankheitsform bedeuten.”

Hetzelfde kan gezegd worden van het absolute verbod van irrigatie der gehoorgang en van de vervanging daarvan door de zoogenaamde droge behandeling.

