



De oorzaak van den dood na het afbinden der ureteren

<https://hdl.handle.net/1874/254886>

A 40192

Med. 29 juni 1905

**De oorzaak van den dood na
• het afbinden der Ureteren.**



A. VAN MAANEN, Arts.

is.
echt

DE OORZAAK VAN DEN DOOD NA HET
- AFBINDEN DER URETEREN -

Diss. Utrecht 1905

DE OORZAAK VAN DEN DOOD NA HET AFBINDEN DER URETEREN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT
NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNI-
FICUS DR. J. M. S. BAIJON HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER THEOLOGIE * * * *

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVER-
SITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG
29 JUNI 1905 DES NAMIDDAGS TEN 4 URE DOOR * *

ADRIANUS VAN MAANEN ARTS

GEBOREN TE OUD-VOSSEMEER * * * * *



STOOMDRUKKERIJ «DE INDUSTRIE» J. VAN DRUTEN — UTRECHT

* * * * * MCMV * * * * *

AAN MIJNE VROUW.

Gaarne maak ik van de gelegenheid mijner promotie gebruik om U, Hoogleeraren en Lectoren der medische en der philosophische faculteit, mijnen dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

In het bijzonder dank ik U, Hooggeleerde TALMA, hooggeachte Promotor, voor de welwillendheid en voorlichting, die ik bij het vervaardigen van dit proefschrift steeds van U ondervond. De uren in Uw laboratorium doorgebracht, zullen door mij niet licht vergeten worden.

Ten slotte nog een woord van warmen dank aan allen, die mij bij mijn werk bijstonden.

INHOUD.

INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Historisch overzicht	3
HOOFDSTUK II. Wijze van proefneming	27
HOOFDSTUK III. Onderzoek van het serum van gezonde konijnen	31
HOOFDSTUK IV. Waarnemingen bij konijnen met afgebonden ureteren	34
HOOFDSTUK V. Giftigheid van het bloedserum na het afbinden der ureteren	43
HOOFDSTUK VI. Vergiften in organen na het afbinden der ureteren	47
HOOFDSTUK VII. Toediening van water met suiker of keukenzout na het afbinden der ureteren	51
HOOFDSTUK VIII. Giftigheid van oedeemvloeistof van menschen, lijdende aan primaire stoornis der nierfunctie, of aan secundaire, door veneuse hyperaemie bij hartlijden.	59
HOOFDSTUK IX. Giftigheid van het bloedserum bij eclampsia gravidarum	63

HOOFDSTUK X. Onderzoek van het spierextract van konijnen met afgebonden ureteren	65
HOOFDSTUK XI. Giftigheid van het versche bloed .	69
HOOFDSTUK XII. Mikrosopisch onderzoek van het bloed en andere organen	73
HOOFDSTUK XIII. Conclusies	76
LITTERATUUR	84
STELLINGEN	89

INLEIDING.

Het onderzoek, waarvan de resultaten op de volgende bladzijden te lezen staan, is begonnen met het doel, eene bijdrage te leveren tot het opsporen van de oorzaken der uraemie. Talrijk zijn de proeven over dit onderwerp en vele theorieën zijn opgesteld, maar geen enkele kan nog als vaststaande aangenomen worden. Dat men zoo weinig gevorderd is, meen ik daaraan te mogen toeschrijven, dat men bij het opstellen dier theorieën te veel op zijn goed geluk, op zijn inzicht, op zijne fantasie vertrouwd heeft, of dat men aan werkhypothesen hoogere waarde heeft toegekend, of dat vele der onderzoekingen niet met de noodige nauwkeurigheid geschied zijn, waardoor, als natuurlijk gevolg, de conclusies aan zuiverheid te wenschen overlieten. Zoo is het ook verklaarbaar, dat de resultaten van den een soms lijnrecht in strijd zijn met die van den ander. Het heeft mij b.v. getroffen, dat bij sommige Fransche schrijvers konijnen met afgebonden ureteren of konijnen zonder nieren slechts 1 of hoogstens 2 dagen leefden,

terwijl uit de proeven van COUVÉE en uit die van mijzelf blijkt, dat de dieren minstens 3 dagen, ja zelfs nog wel langer blijven leven na de operatie. Dit verschil is waarschijnlijk een gevolg daarvan, dat door die onderzoekers de operatie niet volgens de eischen werd uitgevoerd, of dat er infectie plaats had. Dat de resultaten evenzoo verschillen, laat zich gemakkelijk begrijpen.

Het is licht te denken, dat eens het chemisch onderzoek het laatste woord zal moeten spreken omtrent de naaste oorzaken der uraemie. Maar voorloopig is de kans op een bevredigend resultaat van zulk een onderzoek nog niet heel groot.

Onder „uraemie” verstaat men een complex van zeer wisselende verschijnselen bij nierziekte. Bij dieren zijn geen verschijnselen waargenomen, die „karakteristiek” voor dit ziektebeeld heeten; trouwens bij menschen worden die ook maar zelden opgemerkt: hoofdpijn en braken worden nog al vrij dikwijls bij nierlijders gevonden.

Het doel mijner onderzoekingen is den weg voor een chemisch onderzoek te banen. Zijn er stoffen, zoo heb ik mij afgevraagd, bij dieren met afgebonden ureteren in het bloed of in de weefsels aan te nemen, die bij zulke dieren den dood veroorzaken? Zoo ja, van welken aard zijn in het algemeen die stoffen? Van nauwkeurige bepalingen, die den chemicus zouden kunnen bevredigen, kan natuurlijk geen sprake zijn: 1°. omdat de chemie zelf nog niet ver genoeg gevorderd is; 2°. omdat mijn chemisch kunnen te kort schiet.

HOOFDSTUK I.

Historisch overzicht.

De verschijnselen der „uraemie” zijn soms zeer uiteenlopend, soms al heel weinig sprekend. Dit valt op te merken zoowel bij konijnen als ook bij menschen. Moet men daar verschillende oorzaken van de ziekte en den dood aannemen?

„Uraemie” is het lijden door insufficiënte werking der nier, afhankelijk van zeer verschillende anatomische veranderingen, door misschien in verschillende gevallen ook zeer uiteenlopende oorzaken. Dit is door vele onderzoekers uit het oog verloren. Sedert echter door den Engelschen geleerde BRIGHT (1) de opmerkzaamheid gevestigd werd op den genetischen samenhang van nierlijden en ziekte of dood, hebben v. n. l. twee meeningen algemeenen aanhang verkregen; men kan ze kortelings aanduiden als de **chemische** en de **mechanische** theorie.

De chemische theorie knoopt zich vast aan de voorstelling, dat bij nierlijders dikwijls overlading van het bloed of van de weefsels en weefselvochten met urinebestanddeelen bestaat, waardoor eene giftige werking plaats heeft op het geheele organisme en o. a. op het centrale zenuwstelsel. Zij is reeds ontstaan in den tijd van de onderzoekingen van BABINGTON (2), die het eerst in het bloed van eenen onder uraemische verschijnselen gestorven nierlijder groote hoeveelheden ureum, die in het normale bloed nog niet gevonden waren, aantoonde.

Om echter de theorie vasten grond te geven, begon men al spoedig met het experiment. Men ging honden urine in de venae spuiten en merkte op, dat ze dan stierven; maar tegen deze proeven werden weldra gegronde bezwaren ingebracht. VAUGELIN en SEGALAS (3), spraken als hunne meening uit, dat het mogelijk is, dat na de inspuiting van urine in de venae de dood niet veroorzaakt wordt door een gift, maar door embolicen in de haarvaten der longen. Dat dit zoo zijn kon, toonden CASPAR en FRERICHS (4) aan, door hunne proefdieren in te spuiten met gefiltreerde urine; zij zagen hiervan geen schadelijke gevolgen. Hiermede was dus uitgemaakt, dat normale urine als zoodanig niet de oorzaak is der uraemie. Bij hunne proefdieren functioneerden echter de nieren, waardoor er dus kans bestond, dat uitscheiding van giften plaats had.

Het lag nu voor de hand te onderzoeken, of wellicht eene abnormale hoeveelheid van sommige urinebestand-

deelen de oorzaak kon zijn der uraemie. Allereerst viel de aandacht op ureum.

OWEN REES (5) en CHRISTISON (6) hadden bij sommige nierlijders met uraemie ontdekt, dat hun bloed groote hoeveelheden ureum bevatte. Dit was eene aanwijzing voor een experimenteel onderzoek. Men spoot honden ureum in de aderen. De resultaten waren niet schitterend; meestal kwamen er geen verschijnselen. Maar ook was het weer mogelijk, evenals bij de bovengenoemde proeven met inspuiten van normale urine, dat de nieren het ureum te snel weggevoerd hadden, voordat een eigentlijke vergiftiging plaats vond. Daarom namen STANNIUS (7), SCHEVEN (8), FRERICHS (9), HOPPE (10), OPPLER (11) en PETROFF (12), bij hunne proefdieren de nieren weg; doch ze zagen ook dan in de meeste gevallen geen ziekteverschijnselen volgen.

VOIT (13) toonde aan, dat verschijnselen, die hij voor uraemische hield, dan zijn op te wekken, wanneer men de proefdieren met ureum voedt en hun tegelijkertijd water onthoudt, waardoor de eliminatie van het ureum aanmerkelijk verzwaard wordt.

BARTELS (14) vond bij menschen, aan nierlijden gestorven, nu eens veel, dan weer zoo goed als geen ureum in het bloed.

BABINGTON (2) en FRERICHS (9) vonden veel ureum in het bloed van nierlijders, terwijl er van uraemie geen sprake was.

GALLAIS en RICHARDSON (15) kregen geen resultaat door dieren in te spuiten of te voeden met ureum.

FELTZ en RITTER (16) vonden, dat er geen uraemie volgde, zelfs al werden zeer groote hoeveelheden ureum ingespoten.

Van hetzelfde gevoelen was BOUCHARD (17), die wel eens krampen kon opwekken bij dieren door inspuiting van enorme quantiteiten ureum, maar nooit door inspuiting van lamelijk geringe hoeveelheden.

Ook ROSENSTEIN (18) was het eens met FELTZ en RITTER.

VAUGELIN en SEGALAS (3) zagen verbetering van den toestand der uraemici, wanneer zij bij hen ureum als geneesmiddel aanwendden.

STRAUSS (19) deed onderzoekingen bij chronische interstitieele en bij chronische parenchymateuse nephritis en kwam tot de opvatting, dat bij de eerste veel ureum in het bloed is, bij de parenchymateuse nephritis niet meer dan in normale gevallen. Bij uraemie zou eveneens veel ureum aanwezig kunnen zijn.

Terwijl er weinig gronden waren aan te voeren voor de theorie, dat ureum de oorzaak der uraemie is, sprak FRERICHS (9) als zijne meening uit, dat ureum kan worden omgezet in ammoniumcarbonaat, en dat dit dan de oorzaak zou zijn van het ontstaan der uraemie. Hij zag na inspuiting van ammoniumcarbonaat enkele der uraemische symptomen volgen.

VON JAKSCH (20) nam ongeveer hetzelfde aan.

STRAUSS (19) toonde ammoniumcarbonaat aan in oedeemvloeistof bij chronische interstitieele nephritis en

bij uraemie, en vond tegelijk, dat het bloed bij uraemie er meer van bevat dan normaal.

CLAUDE BERNARD en BARRESWILL (21) namen bij honden de nieren weg en zagen dan braken en diarrhee volgen. Hierbij werden groote hoeveelheden ammoniak-houdend water geloosd. Alzoo dachten zij, dat het ureum kan worden omgezet in ammoniumcarbonaat en dat dit de uraemie veroorzaken zou.

ROSENSTEIN (18) heeft proeven genomen bij honden en konijnen. Hij vond, dat ammoniumcarbonaat in staat is een symptomencomplex te veroorzaken, dat geheel gelijk op dat van epilepsie. Het verschil tusschen ammoniumcarbonaat en het uraemisch gift zou zijn, dat ammoniumcarbonaat slechts het op epilepsie gelijkend ziektebeeld kan veroorzaken, het uraemisch gift daarentegen zoowel verschijnselen van epilepsie, als ook alleen coma of convulsies of delire. Maar ook in die gevallen, waarin het uraemisch ziektebeeld gelijk op dat der ammoniumcarbonaat-intoxicatie, kan volgens hem, zelfs wanneer ammoniumcarbonaat in het bloed gevonden wordt, aan eene samenhang tusschen beide niet gedacht worden, omdat dezelfde symptomen bij menschen worden waargenomen, zonder dat zich ammoniumcarbonaat in het bloed bevindt, en omdat bij dierproeven geen verhouding bestaat tusschen de intensiteit der vergiftigingsverschijnselen en de hoeveelheid gevonden ammoniumcarbonaat.

SCHOTTIN (22) bestreedt eveneens de meening van FRERICHS. Hij zegt, dat een gelijksoortig symptomen-

complex kan worden opgewekt door injectie van natrium- of kaliumsulfaat.

OPPLER (11) is van dezelfde gedachte.

LEUBE (23) toonde met proeven aan, dat gedurende de uraemie de uitscheiding van ammoniumcarbonaat niet gestegen is.

Een tijd lang is ook het urinezuur geacht in staat te zijn de uraemie te kunnen opwekken. Er was bij nierlijders meer urinezuur gevonden in het bloed dan bij normale personen.

VON JAKSCH (24) nam hierover vele proeven en kwam tot de conclusie, dat bij eenen uraemischen aanval het urinezuur beslist in het bloed vermeerderd is. Bij latere onderzoeken (25) is hem gebleken, dat bij nephritis urinezuur voorkomt in het bloed, maar daarmede, dat tijdens den uraemischen aanval het bloed dikwijls minder urinezuur bevat dan buiten den aanval.

STRAUSS (19) is van opvatting, dat bij chronische interstitieele nephritis het urinezuur vermeerderd is.

BOUCHARD (17) meent, dat urinezuur in de urine in veel te kleine quantiteiten voorkomt, dan dat bij retentie uraemie het gevolg daarvan zou kunnen zijn.

BOUCHARD (17) heeft de meening uitgesproken, dat de uraemie zou veroorzaakt worden door nog onbekende bestanddeelen der urine. Hij neemt om een maatstaf ter vergelijking te hebben voor de giftwerking van normale en pathologische menschenurine „urotoxiën”

aan. Eene urotoxie is dan de hoeveelheid gift, die noodig is, om 1 K.G. dier te dooden, en hij neemt als „urotoxische coëfficiënt” aan de gifthoeveelheid, die de urine van 1 K.G. mensch in 24 uren bevat. Één urotoxie wordt bij gezonde menschen gevonden in 30—60 c.M³. urine. Voor een gezond mensch van 60 K.G. met een dagelijksch urinequantum van 1200 c.M³. komt (als men één urotoxie in 50 c.M³. urine aanneemt) de urotoxische coëfficiënt op 0,4. Door zijne proeven kwam hij er toe zeven verschillende urinegiften aan te nemen, alle met verschillende werking. Daardoor was het hem mogelijk de zooveel van elkaar afwijkende verschijnselen der uraemie te verklaren, daar die dan konden ontstaan door wisselende combinaties dier zeven giften. Het dalen der urinegiftigheid tot op $\frac{1}{3}$ van het normale, ja zelfs tot volkomen ongiftigheid, hetwelk te constateeren is bij uraemie en puerperale eclampsie, voert BOUCHARD aan als een voorname steun voor zijne opvatting; want juist bij de uraemie zou dan retentie van die giften in het lichaam bestaan, en dus de urine giftarm zijn.

HYMANS VAN DEN BERGH (26) heeft groote fouten aangetoond in de proeven van BOUCHARD over de urinegiftigheid en heeft door zijn werk het vertrouwen op het nog steeds bij Fransche en Italiaansche auteurs in zwang zijnde inspuiten van urine in de aderen geschokt. Hij wijst er op, dat BOUCHARD's methode voor de bepaling der dosis letalis van zwakkere oplossingen geen nauwkeurige resultaten leveren kan, en haalt hierbij aan, hoe uit de proeven van GODART, SLOSSE en MASOIN, waarbij

op dezelfde manier gepoogd wordt de letale dosis van bekende giften als strychnine e. d. te bepalen, blijkt, dat het niet mogelijk is, aan de gemiddelde dosis beteekenis toe te kennen, daar er zoo groote schommelingen in de grootste en kleinste letale dosis gevonden worden.

Dat BOUCHARD in de urine zooveel stoffen met verschillende eigenschappen had gevonden, (veroorzakende coma, diurese, speekselvloed, myosis of krampen) verklaart H. v. D. BERGH daarmede, dat BOUCHARD oplossingen heeft geïnjecteerd, die in hunne osmotische werking zoozeer verschilden, dat men ze niet met elkaar vergelijken kan. Men moet bij het onderzoek der chemische giftwerking eener stof in de eerste plaats de physische werking der oplossing zooveel mogelijk elimineeren. Hiermee heeft BOUCHARD in zijne proeven geen rekening gehouden en daarom zouden de conclusies principiëel te verwerpen zijn. Eveneens is de snelheid der urine-injectie niet voldoende geregeld. Ten slotte is het individueele onderscheid der proefdieren voldoende, om de resultaten van de bepalingen der letale hoeveelheid urine in discrediet te brengen.

BECK (27) heeft proeven genomen, waarvan de resultaten zeer afwijkend zijn van die van BOUCHARD. Hij protesteert, evenals H. v. D. BERGH, tegen de wijze van proefneming der BOUCHARD'sche school, n.l. om uit de intensiteit der giftige werking van de urine, bepaald door inspuiten ervan in de circulatie-organen bij konijnen, besluiten te trekken over de hoeveelheid der in

het menschenlichaam geproduceerde giften, en daaruit conclusies over de stofwisseling.

STADTHAGEN (28), ALBU (29), VON NOORDEN (30), SENATOR (31) nemen eveneens de methode van BOUCHARD niet aan.

GUMPRECHT toont aan, dat, wanneer men de BOUCHARD'sche methode voor een enkel geval beproeft, deze niet opgaat.

Om al deze geopperde bezwaren is de theorie van BOUCHARD op te geven, hoewel ze nog door zijne volgelingen wordt verdedigd, ook op grond van inspuitingen van zooveel mogelijk isotonisch gemaakte urine.

Door REULING (32) werd het denkbeeld te berde gebracht, dat de uraemie kan veroorzaakt worden door vermeerdering van de hoeveelheid „extractiefstoffen” in het bloed.

SCHOTTIN (22) vond bij uraemie ook vermeerdering.

OPPLER (11) zag, wanneer hij bij dieren de ureteren afbond of de nieren wegnam, de hoeveelheid van die stoffen in het bloed, maar ook in de weefsels ongewoon groot.

FELTZ en RITTER (16) toonden aan, dat oplossingen van die extractiefstoffen afzonderlijk niet schadelijk werken.

LANDOIS (33) meent, dat de uraemie berust op eene giftige werking van stoffen uit de urine op de hersenen en rekent hiertoe voornamelijk de extractiefstoffen en de kaliumzouten. Is ten gevolge van de eene of andere oorzaak het secretievermogen der nieren verminderd of opgeheven, dan ontstaat door den voortdurenden prikkel,

door deze stoffen uitgeoefend, eene „ecclamptische Erregbarkeitsstufe” der hersenen. Door summatie van prikkels zou het dan tot het uitbreken van krampen kunnen komen, die uitgaan van de hersenschors.

Zelf heb ik gevonden, dat bij konijnen met afgebonden ureteren de hoeveelheid stikstof, bevat in deze extractiestoffen, wel degelijk vermeerderd is. (Zie later).

Volgens KÖHLER (34) is men nog niet voldoende op de hoogte over het verband tusschen de uraemie en de uitscheiding van stikstofhoudende stoffen.

Behalve de extractiestoffen, zegt LANDOIS (33), kunnen ook de kaliumzouten de oorzaak zijn van de uraemische verschijnselen; waarmede een aantal schrijvers het eens zijn.

BECK (27) beschouwt hen als de gewichtigste giftige agentia der urine. De werking der kaliumzouten zou in de eerste plaats berusten op het veroorzaken van hartsverlamming. De krampen na urine-injectie zouden niet de uitdrukking zijn eener prikkeling van de hersenschors, daar ze ook verschijnen bij dieren, bij welke de hemisferen zijn weggenomen.

ROGER en CHARRIN (35) vonden, dat de urine hoofdzakelijk giftig is door zijn kaliumgehalte.

D'ESPINE (36) vond in het bloed eener ecclamptische vrouw de kaliumzouten vermeerderd, STRAUSS (19) echter niet.

HERRINGHAM (37) spoot bij konijnen in de oorvena urine en bepaalde in de hoeveelheid urine, die den dood ver-

oorzaakte, het gehalte aan kaliumzouten. Hij beweert, dat de giftigheid der urine in het algemeen direct afhankelijk is van zijn gehalte aan kaliumzouten.

Door systematische onderzoeken van de gezamenlijke urinebestanddeelen op hunne physiologische werkzaamheid kwamen ook FELTZ en RITTER (16) tot de opvatting, dat de kaliumzouten der urine de gezochte oorzaak der uraemie zijn.

Volgens GOTTHEINER (38) is echter de uraemie, experimenteel opgewekt door vergiftiging met kaliumzouten, zooals FELTZ en RITTER deden, niet gelijk te stellen met de uraemie der menschen, wat betreft de pathogenese.

VON LIMBECK (39) onderzocht het bloed van uraemielijders en dat van uraemische honden. Hij zocht naar ophooping van urinebestanddeelen, ook van kaliumzouten, maar verkreeg geen bewijzende resultaten. Wel vond hij 2 à 3 uren na den dood eene aanzienlijke vermeerdering van kaliumzouten in het bloed, wat hem tot de meening bracht, dat het een postmortaal verschijnsel is. Hij schreef hieraan toe, dat FELTZ en RITTER, die hunne proeven ook deden met bloed van doode honden, de oorzaak der uraemie in kaliumzouten zochten.

HIJMANS VAN DEN BERGH (26) verwerpt eveneens deze theorie.

Ook zijn er stemmen opgegaan voor de stelling, dat het keukenzout de oorzaak der uraemie zou kunnen zijn. MENAZINI (40) voedde honden met melk, bepaalde de dagelijksche hoeveelheid uitgescheiden chloor en phos-

phoorzuur in de urine, en wekte daarna door cantharidinezure soda nephritis op. De chloorafscheiding werd dan geringer, evenals die van het phosphoorzuur. Volgens hem schijnt het chloor bij nephritis meermalen in het lichaam terug te blijven.

BOHNE (41) meende ook, dat de retentie van chloorzouten een zeer groot aandeel heeft in het tot stand komen der uraemie. Hij vond in overeenstemming met RICHET en BLUMENTHAL, dat naar verhouding geringe hoeveelheden keukenzout bij subcutane injectie direct giftig werken. Hij nam waar klonische en tonische krampen, afwisselend met eenen comateuzen toestand en eene verminderde ademhalingsfrequentie. Bij uraemisch en carcinomateus coma meent hij aangetoond te hebben, dat de chloornatriumuitscheiding aanzienlijk is verminderd. Het teruggebleven keukenzout behoeft niet te circuleeren in het bloed, maar kan ook in de weefsels b. v. in de lever zich bevinden.

HOFFMANN (42) onderzocht dit nader, doch kan niet met hem daarin meegaan. In 4 willekeurig gekozen gevallen van chronische interstitieele nephritis met uitgesproken uraemie kon een zoodanige samenhang niet door hem aangenomen worden. Meestal was er overeenkomst tusschen de chlooropneming en de chlooruitscheiding. Eens was de chlooruitscheiding gestegen. Aan den anderen kant werd ook eene aanzienlijke chloorretentie waargenomen zonder dat uraemie bestond. In het algemeen, zegt HOFFMANN, is eene chloorretentie niet kenmerkend voor uraemie.

FLEISCHER (43), LINDEMANN (44), SCHWARTZ (45), ROSENSTEIN (46) hebben nimmer verminderde chlooruitscheiding bij uraemie waargenomen, in tegenspraak met later verkregen resultaten.

HIJMANS VAN DEN BERGH (26) is van gedachte, dat de keukenzoutuitscheiding bij chronische nephritis zeer wisselend is, ook bij een en hetzelfde geval.

Om niet langdradig te worden meen ik te kunnen volstaan met te verwijzen naar de litteratuur der laatste jaren, vooral van Fransche zijde (47), waarin veel over deze theorie geschreven is.

GOTTHEINER (38) heeft zelf voor de vraag, welke belee-
kenis de auto-intoxicatie voor de uraemie heeft, eene
bijdrage trachten te leveren door het bloed van urae-
mische honden op melkzuur quantitatief te onderzoeken;
hij kwam tot de conclusie, dat misschien eene geringe
vermeerdering van het melkzuur tot stand komt bij
uraemie van den hond, doch dat dit wegens de geringe
hoeveelheid geen aanzienlijken invloed uitoefenen kan.

Ook in de kleurstoffen der urine werden uraemische
giften gezocht. Die kleurstoffen zouden terugblijven in
het lichaam volgens BOUCHARD (17) en MAIRET en BOSC (48).
Zij namen aan, dat de kleurstoffen der urine veel giftiger
zijn, dan de kaliumzouten en het ureum.

HYMANS VAN DEN BERGH (26) zegt echter, dat de manier,
welke BOUCHARD e. a. aanwendden, om de kleurstoffen
der urine in zuiveren staat te verkrijgen, deze zoo doet

veranderen, dat injectieproeven daarmee totaal niets bewijzen. Ook hier zou door BOUGHARD niet gelet zijn op verschil in osmotische spanning der kleurstofoplossingen.

Verder maakt H. v. D. BERGH en ook CHARRIN (35) er opmerkzaam op, dat de ontkleurde urine even giftig is als de niet-ontkleurde.

Naast de chemische theorieën over de oorzaken der uraemie heeft ook de mechanische een korten tijd ingang gevonden. TRAUBE (49) veronderstelde, dat door eene plotseling optredende bloedsdrukverhooging, welke mogelijk zou zijn bij nierlijders in verband met de meestal aanwezige hypertrophia cordis, hersenoedeem kan ontstaan, dat weer druk zou moeten uitoefenen op de bloedvaten, en zoo anaemie in den schedel veroorzaken. Door deze anaemie zouden dan verschillende symptomen der uraemie volgen.

ROSENSTEIN (46) nam aan, dat er vergiften in het spel zijn, die werken op de vasomotoren en daardoor in staat zijn, werkelijk anaemie der hersenen of van gedeelten daarvan te veroorzaken.

OWEN REES (5) meende, dat hersenoedeem ontstaat door den waterrijkdom van het bloed, en dat daardoor uraemische symptomen verschijnen.

MUNK (50) trachtte het door dierproeven te bewijzen.

De theorie van TRAUBE heeft men laten varen, omdat zoo dikwijls aan het ziekbed niets van bloedsdrukverhooging en van hypertrophia cordis werd waargenomen

bij uraemie, terwijl bij obductie heel vaak hersenoedeem ontbrak.

Toen er was ontdekt, dat verschillende organen van het organisme naast de gewone excretiefunctie ook nog eene „interne” secretie bezitten, waren er enkelen, die deze functie toeschreven aan de nieren. Men dacht, dat de onderdrukking daarvan zware toxische verschijnselen ten gevolge zou moeten hebben en tot het ontstaan der uraemie veel zou kunnen bijdragen. BROWN-SEQUARD (51) was een der eersten, die hierop wees. Hij nam aan, dat de uraemie niet alleen 't gevolg zijn zou van de onderdrukking der nierexcretie, maar ook van de interne secretie. Hij spoot dieren zonder nieren nierextract in, en zag dan, dat ze langer leefden dan anderen zonder inspuiting.

LÉPINE (52) zag bij overeenkomstige proeven hetzelfde. D'ARSONVAL (53), BIEDL (54) kregen dergelijke resultaten. VANNI en MANZINI (55) vonden geen duidelijk verschil. CHATIN en GUINARD (56) hebben trots diepgaande experimenten geen bevestiging dezer meening gevonden en waarschuwen voor overijlde gevolgtrekkingen.

DIEULAFOY (57) zegt, dat de proefnemingen over deze opvatting gedaan, nog onvoldoende zijn en er dus geen sprake van kan zijn, om de „secretion interne” der nier als vaststaand te beschouwen.

LEON BERNARD (58) bond bij dieren de ureteren af, bij andere nam hij de nieren weg; dan merkte hij op, dat de eersten na de operatie ongeveer tweemaal zoo lang

leefden als de laatsten, respectievelijk ongeveer 48 en 24 uren. Bij de dieren met afgebonden ureteren zouden door de interne secretie der nieren schadelijke stoffen nog eenigen tijd onwerkzaam gemaakt kunnen worden.

COUVÉE (59) nam bij konijnen de nieren weg en zag dan, dat de dieren nog ongeveer 100 uren leven. Uit mijne proeven valt op te merken, dat dieren met afgebonden ureteren van 85 tot 96 uren leven, dus eenige uren korter dan de proefdieren van COUVÉE. De conclusie van BERNARD is dus te verwerpen.

LEWANDOWSKY (60) is van opinie, dat er tot nu toe geen zeker bewijs bestaat voor de interne secretie der nier.

Terwijl alle veronderstellingen over de oorzaak der uraemie niet steekhoudend waren gebleken, werd een nieuw veld van onderzoek geopend door de **physisch-chemische methoden**. Men ging zich toeleggen op het bepalen van de osmotische spanning, resp. het vriespunt, der verschillende lichaamsvuchten; en hoeveel men daarvan verwachtte, blijkt wel uit de talrijke publicaties, die in vrij korten tijd over dit onderwerp zijn verschenen.

De methode is ontstaan in Frankrijk, afkomstig van RAOULT (61), maar ze is pas op geneeskundig gebied ingevoerd, toen BECKMANN (62) met zijn gemakkelijk te hanteeren toestel voor den dag kwam. DRESER (63), en na hem KORANYI (64), HAMBURGER (65), WINTER (66), BOUCHARD (67), BOUSQUET (68) e. a. hebben uitvoerige bepalingen gedaan over het vriespunt van de urine en van het bloedserum.

In het begin echter waren de cijfers, die voor het vriespunt (Δ) van enkele vochten werden opgegeven door verschillende onderzoekers, nog al uiteenlopend. Zoo vindt men o. a. voor het konijnenserum opgegeven: $\Delta_s = -0^\circ,59 \text{ C}$; $-0^\circ,593 \text{ C}$; $-0^\circ,566 \text{ C}$; $-0^\circ,578 \text{ C}$; $-0^\circ,57 \text{ C}$.

Voor het serum van den mensch stemmen de getallen wat meer overeen: $\Delta_s = -0^\circ,56 \text{ C}$; $-0^\circ,67 \text{ C}$; $-0^\circ,56 \text{ C}$; $-0^\circ,56 \text{ C}$; $-0^\circ,565 \text{ C}$.

RUMPEL (69) heeft voor het menschen serum zeer vele bepalingen gedaan, en vond ook kleine schommelingen.

De verschillen zijn deels toe te schrijven aan werkelijke schommelingen van Δ_s , deels aan de methode, die bij de bepaling gebruikt werd. Dat dit laatste geen te verwerpen factor is, moge hieruit blijken, dat door verschillende auteurs voor eene 1% zoutoplossing vriespuntwaarden worden opgegeven, die schommelen tusschen $-0^\circ,588 \text{ C}$ en $-0^\circ,613 \text{ C}$.

KORANYI (64) is van meening, dat het vriespunt van het bloedserum constant is, $-0^\circ,56 \text{ C}$, en dat alle waarden, die hier boven of beneden liggen, abnormaal zijn. Volgens hem ligt Δ_s hooger dan $-0^\circ,56 \text{ C}$ bij anaemieën en die met koorts gepaard gaande ziekten, welke de respiratie niet aanzienlijk beperken, terwijl Δ_s belangrijk beneden $-0^\circ,56 \text{ C}$ ligt bij alle ziekten, welke met insufficiëntie der ademhaling of der nieren gepaard gaan.

SCHOUTE (70) heeft over de normale waarde van Δ_s vele onderzoekingen gedaan en vond, dat Δ_s verschillend

is naargelang het bloed genomen is van nuchtere of niet-nuchtere personen; bij nuchtere personen zou Δ_s schommelen tusschen $-0^{\circ},56$ C en $-0^{\circ},58$ C, bij niet-nuchtere is Δ_s lager gelegen.

Daar nu voor de hand lag, de nier te beschouwen als een der organen, die door hunne functie de moleculaire concentratie van het bloed constant houden, is men zich bezig gaan houden met de vraag, hoe het met de ligging van het vriespunt van het serum is, als de nierfunctie te wensen overlaat. Eerst heeft KORANYI (64) en na hem hebben andere, als CLAUDE en BALTHAZARD (71) getracht uit de Δ van de urine conclusies dienaangaande te trekken, maar volgens KORANYI valt er dan geen onderscheid te maken tusschen gecompenseerde en niet-gecompenseerde nephritides.

LINDEMANN (72) beweert hiertoe wel in staat te zijn. Hij zegt, dat bij parenchymateuse nephritis, zoowel de acute als de chronische, de vermindering van de concentratie der urine veel sterker is dan bij de interstitueele vormen. De vermindering van concentratie is niet zelden zoo aanzienlijk, dat het vriespunt van de urine gelijk aan het normale vriespunt is, of zelfs er boven ligt. Uitzonderingen komen voor, maar door lang genoeg waar te nemen komt het onderscheid duidelijk voor den dag. Tusschen acute en chronische parenchymateuse nephritis kon geen kenmerkend verschil in de concentratie der urine vastgesteld worden.

Hij heeft zijne onderzoekingen ook op het bloedserum der nierlijders uitgebreid en gelooft omtrent het wezen

der uraemie eenig licht te hebben verspreid. Zoolang geen uraemische verschijnselen voorhanden zijn bij de verschillende vormen van nephritis, is de concentratie van het bloedserum normaal; komen echter de symptomen voor den dag, dan volgt eene aanzienlijke verhooging. Zijne opvatting is nu, dat deze verhooging de gewichtigste oorzaak der uraemie is, en hij tracht hare juistheid te bewijzen door de mededeeling, dat bij honden krampen volgen, wanneer door inspuiting van groote hoeveelheden geconcentreerde zoutsoluties de concentratie van het bloed is verhoogd.

HAMBURGER (73) voert hiertegen aan, dat het niet vast staat, dat deze krampen gelijk zijn aan die bij uraemie.

KORANYI (64) deelt mede, gevallen van uraemie te hebben waargenomen bij een Δ_s van $-0^\circ,49$ C; $-0^\circ,57$ C; $-0^\circ,55$ C, terwijl omgekeerd nierinsufficiëntie zonder uraemie voorkwam bij een Δ_s van $-0^\circ,80$ C en $-1^\circ,2$ C.

RUMPEL (74) onderzocht 77 gevallen, waarvan 41 chronische nephritides, sommige met uraemie; hij maakte geen onderscheid tusschen parenchymateuse en interstitieele nephritis. In alle gevallen was de concentratie van het bloed verhoogd. Daardoor kwam hij tot dezelfde meening als LINDEMANN, waarin SENATOR (75), BICKEL (76), FRITS ENGELMANN (77), CLAUDE en BALTHAZARD (71) en BOUSQUET (68) hem volgden.

STRAUSS (78) concludeerde uit uitgebreide waarnemingen, dat bij uraemie geregeld verhooging der osmotische spanning van het bloed wordt gevonden. Hij meent echter, dat de verhoogde moleculaire concentratie van

het bloed een begeleidend symptoom, niet de oorzaak van de uraemie is. Die verhooging der concentratie zou alleen beteekenen, dat er retentie van toxische stoffen tot stand gekomen is.

Voor zijne opvatting over de tot stand gekomen retentie pleiten de proeven van NAGELSCHMIDT (79) en COUVÉE (59), die eene verscheidene uren durende verhoogde moleculaire concentratie van het serum bij hunne dieren konden waarnemen, zonder dat een spoor van uraemische verschijnselen was te constateeren.

KÖVESI en ROTH-SCHULZ (80) zijn het met STRAUSS eens, dat de verhoogde moleculaire concentratie van het bloed niet de oorzaak is van de uraemie. Zij zeggen echter, dat bij de verschillende vormen van nierlijden Δ_s duidelijk laag is, terwijl STRAUSS beweert, dat de verlaging niet noemenswaard is.

Om de afwezigheid eener vriespuntsverlaging bij sommige gevallen van uraemie begrijpelijk te maken, heeft KORANYI (64) de hypothese opgesteld, dat er bij uraemie retentie zou zijn van groote giftige moleculen, die door hunne grootte op het vriespunt geen merkbaaren invloed uitoefenen.

HAMBURGER (81) is van opinie, dat de uraemische verschijnselen in de eerste plaats afhangen van de kwaliteit en niet van de quantiteit der teruggehouden moleculen. Individueel is de productie van giftige stoffen verschillend. Hij komt tot de opvatting, dat het niet noodig is, dat met de retentie van het eigenlijke uraemische gift retentie van een zoò groot aantal andere moleculen

paralel gaat, dat de osmotische druk van het serum daardoor moet stijgen.

COUVÉE (59) bestrijdt de meeningen van KORANYI en HAMBURGER. Hij spoot bij dieren, bij welke de nieren verwijderd waren, serum in van onder uraemische verschijnselen gestorven dieren, en kon daardoor geen uraemie opwekken, zoodat dus het ingespoten serum geen gift bevatte. HAMBURGER vindt die proeven echter niet bewijzend, omdat zijn inziens het mogelijk is, dat de giftige moleculen zeer gemakkelijk uit elkaar vallen, en daardoor het door COUVÉE gebruikte serum onschadelijk zou geworden kunnen zijn.

WALDVOGEL (82), BICKEL (76) e. a. hebben, evenals COUVÉE, bij dieren de nieren weggenomen of de ureteren afgebonden en vonden steeds verlaging van het vriespunt.

LÉON BERNARD (83) komt tot de conclusie, dat de kryoscopie geschikt schijnt om de functioneele verschillen van het circulatieapparaat en van de nieren te herkennen, en dat zij er veel toe heeft bijgedragen om verder door te dringen in de pathogenie der uraemie.

Naast de vriespuntsverlaging van het serum is men ook het geleidingsvermogen voor den electrischen stroom gaan bepalen. BUGARZKY en TANGL (84), RICHTER (85), ROTH (86), OKER-BLOM (87), BICKEL (88), FRITS ENGELMANN (77), STEWART (89) en HAMBURGER (90) vooral deden uitgebreide bepalingen. Terwijl met het vriespunt het aantal anorganische + 't aantal organische moleculen wordt bepaald, zou het geleidingsvermogen alleen het

aantal anorganische moleculen aangeven. Volgens HAMBURGER is dit niet geheel juist, daar er ook organische zouten zijn, die den electrischen stroom geleiden.

BUGARZKY en TANGL deden proeven over de moleculaire concentratie en het geleidingsvermogen van de urine en het bloedserum. Zij bepaalden den invloed van organische moleculen, v. n. l. van eiwit, op de geleiding, en vonden, dat dit haar doet afnemen. De electrolyten zijn bijna uitsluitend anorganische zouten. Dat men bij de bepaling van het geleidingsvermogen van het bloedserum dit zuiver moet nemen, toonden zij aan door te bewijzen, dat de bloedlichaampjes de rol van niet-geleidende lichamen spelen, en dus het geleidingsvermogen verminderen. Hunne resultaten zijn :

1°. de moleculaire concentratie van het bloedserum is tamelijk constant.

2°. het serum van verschillende zoogdieren is van eenigszins afwisselende samenstelling. Een gering gehalte aan organische en anorganische moleculen vertoont het paardeserum, een hoog gehalte het katteserum. Deze schommeling ontstaat waarschijnlijk door verschillende voedingstoestanden,

3°. $\frac{3}{4}$ der moleculen van het serum zijn electrolyten d. i. anorganische.

4°. bij eenzelfde diersoort is het gehalte aan anorganische moleculen van het serum veel constanter dan het gehalte aan organische.

5°. bijna $\frac{3}{4}$ der electrolytmoleculen zijn keukenzout.

6°. onder de electrolytmoleculen van het bloedserum

bestaat tusschen de concentratie der keukenzoutmoleculen en die van de achloriden-moleculen een zeer nauw verband. Door hunne compensatorisch tegenovergestelde werkingen wordt de concentratie der gezamenlijke electrolyten zoo constant mogelijk gehouden.

7^o. ten slotte nemen BUGARZKY en TANGL aan, dat, evenals het vriespunt, ook het geleidingsvermogen voor den electrischen stroom een gewichtige maatstaf is voor de moleculaire concentratie van het bloedserum, zoodat men met groote benadering $\frac{\Delta}{\kappa} = \text{constant}$ kan aannemen. (κ = geleidingsvermogen.)

HAMBURGER onderwerpt de conclusies van BUGARZKY en TANGL aan een scherpe kritiek en verdedigt de opvatting, dat men met de bepaling van het vriespunt en met de chemische analyse evenver komt, als zij met de bepalingen van het geleidingsvermogen. Ook gelooft hij niet, dat de door hen gebruikte methode nauwkeurige aanwijzingen geeft.

VIOLA (91) deed vele bepalingen over het vriespunt en het geleidingsvermogen van het serum van gezonde menschen. Hij kon geen betrekking vinden tusschen Δ en κ , eveneens niet tusschen κ en Na Cl. Verder kreeg hij nog al verschillende cijfers voor het geleidingsvermogen van het serum bij eenzelfde dierspecies. Bij acht normale personen was Δ bij 25° C = 108.72; 118.28; 115.98; 115.31; 111.89; 119.12; 112.35; 106.18 ¹⁾

Over het geleidingsvermogen van het normale serum

¹⁾ Δ = equivalent geleidingsvermogen in Ohm.

zijn de meeningen alzoö nog zeer uiteenlopend. Men kan dus verwachten, dat dit zeker het geval zal zijn in abnormale gevallen als uraemie. Wel zijn enkele onderzoekingen reeds verricht, o. a. door BICKEL en FRITS ENGELMANN, maar het zou zeker te voorbarig zijn, daaruit nu al conclusies te trekken.

Hoe exact en precies de physisch-chemische methode van onderzoek moge zijn, bij het toepassen ervan op het organisme zou men wel kunnen onderschatten de eigen biologische activiteit der cellen. Bij de uitwisseling tusschen de cellen en hare omgeving zijn zeer vele invloeden in 't spel, zoodat de toepassing van resultaten der physisch-chemische methoden van onderzoek niet dan met de uiterste voorzichtigheid mag geschieden. Men mag geen levende cellen gelijk stellen aan levenlooze materie en de levende celwand aan doode dierlijke membranen! Men moet rekening houden met de cellulaire activiteit.

In aansluiting nu met de onderzoekingen van COUVÉE heb ik o. a. getracht na te gaan, of er bij de nieren interne secretie bestaat en voorts met anderen naar den weg te zoeken voor het erkennen van de oorzaken der uraemie, die wel langs chemischen of physischen weg op de weefsels moeten inwerken, zelve dus eens te definieeren chemische lichamen moeten zijn. Naar de verschillende anatomische afwijkingen in de zieke nieren en andere invloeden zullen er waarschijnlijk wel onderscheidene chemisch-physische oorzaken van uraemie zijn.

HOOFDSTUK II.

Wijze van proefneming.

Om de oorzaken der uracmie op te sporen, heb ik bij dieren de urcteren afgebonden, en daarna nagegaan, welke afwijkingen bij zulke dieren te voorschijn kwamen. Als proefdier heb ik het konijn genomen. Dit werd een dag voor de proef in zulk een hok geplaatst, dat coprophagie onmogelijk was. Water kon het dier drinken, doch het kreeg geen voedsel.

De operatiemethode was, *mutatis mutandis*, als die van COUVÉE. De duur der operatie was ongeveer 35 minuten. Waar het niet verboden was, werd chloroform toegediend.

Gedurende de eerst volgende dagen vertoonden de proefdieren gewoonlijk geen afwijkingen. Ziekteverschijnselen kwamen op den vierden dag en bereikten spoedig eene groote hoogte. Vóór den natuurlijken

dood werd bij de dieren eene arteria carotis geopend. Slechts enkele werden dood in het hok gevonden. Ongeveer 100 c.M.³ bloed werd steriel opgevangen, en, omgeven door ijs, stil weggezet. Hiervan werd gemiddeld 40 tot 50 c.M.³ serum verkregen. Van het serum, dat zich meestal den volgenden morgen in voldoende quantiteit had afgescheiden, werden bepaald:

- 1°. het vriespunt (Δ_s);
- 2°. het geleidingsvermogen voor den electricchen stroom (κ);
- 3°. het chloorgehalte, uitgedrukt in Na Cl;
- 4°. de hoeveelheid aschbestanddeelen;
- 5°. het N gehalte van het serumeiwit;
- 6°. het N gehalte van het serum, na verwijdering van het eiwit („N rest”);
- 7°. het N gehalte van het serum; als controle op 5° en 6°.

Het vriespunt werd bepaald met het toestel van BECKMANN. Er werd voor gezorgd, dat het koelbad eene temperatuur had van ongeveer -3° C. (er werd een mengsel van ijs met salpeter gebruikt), terwijl de onderkoeling geschiedde niet lager dan $1\frac{1}{2}$ tot 1° C. onder het te verwachten vriespunt.

Het geleidingsvermogen voor den electricchen stroom werd bepaald met het bekende toestel van KOHLRAUSCH;

ik volgde de manier, hiervoor aangegeven door HAMBURGER.

De bepaling geschiedde bij 20° C. ¹⁾

Het chloorgehalte werd gewoonlijk bepaald volgens de methode van SALKOWSKY; ook de methode van VOLHARD heb ik menigmaal toegepast; de verkregen cijfers verschilden meestal slechts in tiende of honderdste deelen.

De hoeveelheid asch werd op de gewone manier onderzocht, door in eene uitgegloeide platinakroes 5 c.M³. serum langzaam te verbranden, en van het overblijvende het gewicht te bepalen. Tegelijk werd hiervan nog eens het chloorgehalte onderzocht, wat gewoonlijk een eenigszins lager cijfer gaf dan de bepaling volgens de bovengenoemde methoden,

Het stikstofgehalte werd onderzocht volgens de methode van KJELDAHL. Elke stikstofbepaling werd 2, soms 3 malen herhaald, en van deze uitkomsten het gemiddelde genomen. De schommelingen storen de bruikbaarheid niet; deskundigen weten, welke fouten noodzakelijk daarbij zijn. Opzettelijk zijn ook in enkele proeven alle gevonden cijfers opgegeven, om de betrouwbaarheid van 't onderzoek aan te geven; bovendien werd meestal de

¹⁾ In de proeven Hoofdstuk IV a, b, c, d, geschiedde de bepaling bij 14° C.; door voor iederen graad eene stijging van het geleidingsvermogen van 2.2 % in rekening te brengen, werd de bepaling voor 20° C. berekend.

geheele hoeveelheid N in het serum bepaald als controle op de bepalingen van de hoeveelheid N eiwit en N rest.

Het eiwit werd uit het serum verwijderd, door dit eenigen tijd ($\pm$ 20 minuten) te koken met een spoor azijnzuur en dan af te filtreeren op een N-vrij filter.

Obductie werd zoo mogelijk van de dieren gedaan; van 1 konijn niet. Waar niets ervan vermeld wordt, werden in de organen geen afwijkingen gevonden.

Vóórdat proeven genomen werden op konijnen met afgebonden ureteren, werd het serum van gezonde konijnen onderzocht, waarvan dan de uitkomsten vergeleken kunnen worden met die van het serumonderzoek bij geopereerde dieren.

HOOFDSTUK III.

Onderzoek van het serum van gezonde konijnen.

Proef a.

Serum van een gezond konijn van 4000 gram.

Men vindt er in:

$d_s =$	$-0^{\circ}.575$	C.
$\alpha =$	0.01154.	
(Na)Cl =	5.9 ‰.	
Asch =	9.4 ‰.	
N eiwit =	9.352 ‰	(8.652) (10.052). ¹⁾
N rest =	0.714 ‰	(0.792) (0.76) (0.69).
Gehcele hoeveelheid N =	10.635 ‰.	

Proef b.

Serum van een gezond konijn van 1375 gram.

¹⁾ De tussehen haakjes geplaatste cijfers zijn de werkelijk gevondene. Uit deze cijfers werd het gemiddelde genomen.

Men vindt er in:

A_s	=	$-0^{\circ}.65$	C.
α	=	0.0104.	
(Na)Cl	=	5.616	‰ .
Asch	=	12	‰ .
N eiwit	=	11 124	‰ (10.849)(10.996)(11.527).
N rest	=	4.193	‰ (1.527) (1.054) (0.998).
Geheele hoeveelheid N	=	13.84	‰ .

Proef c.

Serum van een gezond konijn van 2425 gram.

Men vindt er in:

A_s	=	$-0^{\circ}.60$	C.
α	=	0.0090.	
(Na)Cl	=	6.6	‰ .
Asch	=	10	‰ .
N eiwit	=	8.790	‰ .
N rest	=	1.085	‰ .
Geheele hoeveelheid N	=	10.27	‰ .

Proef d.

Serum van een gezond konijn van 3120 gram.

Men vindt er in:

A_s	=	$-0^{\circ}.575$	C.
α	=	0.0102.	
(Na)Cl	=	6.01	‰ .
Asch	=	14	‰ .
N eiwit	=	6.3	‰ .
N rest	=	2.007	‰ .
Geheele hoeveelheid N	=	9.01	‰ .

Proef e.

Serum van een gezond konijn van 2225 gram.

Men vindt er in:

$$\Delta_s = -0^{\circ}.66 \text{ C.}$$

$$z = 0.0106.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 5.63 \text{ } \text{‰}.$$

$$\text{Asch} = 10 \text{ } \text{‰}.$$

$$\text{N eiwit} = 9.784 \text{ } \text{‰} (9.084) (10.484).$$

$$\text{N rest} = 1.372 \text{ } \text{‰}.$$

$$\text{Geheele hoeveelheid N} = 10.034 \text{ } \text{‰}.$$

Om het vergelijken gemakkelijk te maken, plaatsen wij deze cijfers in een tabel:

Numer v. d. proef.	Δ_s	z	(Na)Cl ‰	Asch ‰.	N eiwit ‰.	N rest ‰.	Geheele hoeveel- heid N.
a	$-0^{\circ}.575$	0.01154	5.9	9.4	9.354	0.714	10.635
b	$-0^{\circ}.65$	0.0104	5.616	12.—	11.124	1.193	13.14
c	$-0^{\circ}.60$	0.0090	6.6	10.—	8.790	1.085	10.27
d	$-0^{\circ}.575$	0.0102	6.01	14.—	6.3	2.007	9.01
e	$-0^{\circ}.66$	0.0106	5.63	10.—	9.784	1.372	10.034

HOOFDSTUK IV.

Waarnemingen bij konijnen met afgebonden ureteren.

Proef a.

Een konijn van 3173 gram.

85 uren na de operatie: verlamming der achterpooten, de pupillen reageeren op licht, de polsslag is zeer frequent.

Door opening van de carotis wordt ongeveer 100 c.M³. bloed verkregen.

De nieren zijn eenigszins vergroot. In het uitgezette pyelum is eene kleine hoeveelheid naar urine riekend, bloederig vocht, waarin microscopisch roode bloedlichaampjes, epitheelcellen en oxalaatkristalletjes zijn aan te toonen.

Na 15 uren heeft zich voldoende serum uit het bloed afgescheiden. Men vindt er in:

$$d_s = -0^{\circ}.83 \text{ C.}$$

$$z = 0.01075.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 6.045 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{Asch} = 12 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\begin{aligned} \text{N eiwit} &= 14.89 \text{ ‰} \\ \text{N rest} &= 5.692 \text{ ‰} \end{aligned}$$

Proef b.

Een konijn van 1740 gram.

84 $\frac{1}{4}$ uur na de sluiting der ureteren: lichte krampen in de achterpooten; de carotis wordt geopend.

De nieren zijn iets grooter dan normaal, het pyelum is uitgezct en bevat bloederig, naar urine riekend vocht, waarvan de reactie zuur is.

Men vindt in het serum:

$$\begin{aligned} d_s &= -0^{\circ}.81 \text{ C.} \\ z &= 0.01086 \\ (\text{Na})\text{Cl} &= 5.85 \text{ ‰} \\ \text{Asch} &= 10.2 \text{ ‰} \\ \text{N eiwit} &= 13.401 \text{ ‰} \\ \text{N rest} &= 6.1418 \text{ ‰} \end{aligned}$$

Proef c.

Een konijn van 2943 gram.

86 uren na de operatie opening van de carotis. Van het serum worden bepaald:

$$\begin{aligned} d_s &= -0^{\circ}.86 \text{ C.} \\ z &= 0.011206. \\ \text{N eiwit} &= 13.919 \text{ ‰} \\ \text{Geheele hoeveelheid N} &= 18.603 \text{ ‰} \end{aligned}$$

Proef d.

Een konijn van 2345 gram.

94 uren na het afbinden der ureteren: lichte krampen in de achterpooten, frequente polsslag; de carotis wordt geopend.

Van het serum worden bepaald:

Δ_s	=	$-0^{\circ}.81$	C.
z	=	0.010527.	
(Na)Cl	=	6.435	$\frac{0}{100}$.
Asch	=	12.—	$\frac{0}{100}$.
N eiwit	=	15.659	$\frac{0}{100}$.
N rest	=	5.621	$\frac{0}{100}$.
Geheele hoeveelheid N	=	19.139	$\frac{0}{100}$.

Proef e.

Een konijn van 2840 gram.

97 $\frac{1}{2}$ uur na het sluiten der ureteren worden krampen waargenomen in de achterpooten; de carotis wordt geopend.

$$\Delta_s = -0^{\circ}.805 \text{ C.}$$

Proef f.

Een konijn van 2375 gram.

96 $\frac{1}{2}$ uur na het sluiten der ureteren: verlamming der achterpooten; de carotis wordt geopend.

Men vindt in het serum:

Δ_s	=	$-0^{\circ}.84$	C.
z	=	0.011206.	
(Na)Cl	=	5.265	$\frac{0}{100}$.
Asch	=	9.8	$\frac{0}{100}$.
Neiwit	=	13.44	$\frac{0}{100}$.
N rest	=	8.05	$\frac{0}{100}$.

Proef g.

Een groot konijn van 4139 gram.

76 uren na het afbinden der ureteren wordt, terwijl het dier geen ziekteverschijnselen vertoont; de carotis geopend.

Men vindt in het serum:

$A_s =$	$- 0^{\circ}.84 \text{ C.}$
$x =$	$0.01096.$
$(\text{Na})\text{Cl} =$	$5.967 \text{ } \frac{0}{100}.$
$\text{Asch} =$	$12. - \text{ } \frac{0}{100}.$
$\text{N eiwit} =$	$14.588 \text{ } \frac{0}{100}.$
$\text{N rest} =$	$6.2904 \text{ } \frac{0}{100}.$
Geheele hoeveelheid N =	$20.076 \text{ } \frac{0}{100}.$

Proef h.

Een konijn van bijna 2000 gram.

84 uren na de operatie zit het dier ineengedoken in het hok; de carotis wordt geopend. Van het bloedserum worden bepaald:

$A_s =$	$- 0^{\circ}.94 \text{ C.}$
$x =$	$0.0099.$
$(\text{Na})\text{Cl} =$	$6.085 \text{ } \frac{0}{100}.$
$\text{Asch} =$	$12.2 \text{ } \frac{0}{100}.$
$\text{N eiwit} =$	$14.652 \text{ } \frac{0}{100}.$
$\text{N rest} =$	$7.326 \text{ } \frac{0}{100}.$
Geheele hoeveelheid N =	$21.824 \text{ } \frac{0}{100}.$

Proef i.

Een konijn van 1672 gram.

78 uren na het afbinden der ureteren: verlamming der achterpooten, frequente polsslag; opening der carotis. In het pyelum,

dat uitgezet is, is een bloederig vocht, riekend naar urine en met zure reactie, epitheelcellen en bloedlichaampjes bevattende.

Van het serum worden bepaald:

Δ_s	=	— 0°.83 C.
x	=	0.01008.
(Na)Cl	=	5.735 ‰.
Asch	=	14.5 ‰.
N eiwit	=	14.326 ‰.
N rest	=	4.884 ‰.
Geheele hoeveelheid N	=	18.884 ‰.

Proef k.

Een konijn van 3155 gram.

80 uren na het afbinden der ureteren: heftige krampen in de achterpooten; opening der carotis.

Men vindt in het serum:

Δ_s	=	— 0°.845 C.
x	=	0.0098.
(Na)Cl	=	5.736 ‰.
Asch	=	11.4 ‰.
N eiwit	=	14.276 ‰.
N rest	=	7.802 ‰.
Geheele hoeveelheid N	=	22.078 ‰.

Proef l.

Een groot konijn van 3365 gram.

74 uren na het sluiten der ureteren: verlamming der achterpooten, temperatuur in het rectum 34°.2 C.; opening van de carotis.

Men vindt in het serum:

Δ_s	=	$-0^{\circ}.81$	C.
α	=	0.01052.	
(Na)Cl	=	6.085	‰ .
Asch	=	16.—	‰ .
N eiwit	=	15.106	‰ .
N rest	=	7.802	‰ .
Geheeie hoeveelheid N	=	22.742	‰ .

Proef m.

Een groot konijn van 3139 gram.

75 uren na het sluiten der ureteren zit het dier ineengedoken in het hok; opening van de carotis.

Men vindt in het serum:

Δ_s	=	$-0^{\circ}.82$	C.
α	=	0.01027.	
(Na)Cl	=	5.936	‰ .
Asch	=	9.8	‰ .
N eiwit	=	15.048	‰ .
N rest	=	7.4986	‰ .
Geheeie hoeveelheid N	=	21.945	‰ .

Om een duidelijk overzicht te hebben over de cijfers,
diene de volgende tabel:

Proef.	Levens- duur na het afbin- den der ureteren	Δ_s in Celsius.	α bij 20° C.	(Na)Cl. ‰	Asch ‰	N Eiwit ‰	N Rest ‰	Geheele hoeveel- heid N ‰	Opmer- kingen.
a.	85	-0°.83	0.01075	6.045	12.—	14.89	5.692	—	Verlamming der achterpooten.
b.	84 $\frac{1}{4}$	-0°.81	0.01086	5.85	10.2	13.401	6.1418	—	Lichte krampen in de achter- pooten.
c.	86	-0°.86	0.011206	—	—	13.919	—	18.603	Gezond gedood.
d.	94	-0°.81	0.01052	6.435	12.—	15.659	5.621	19.139	Sterke krampen in de achter- pooten.
e.	97 $\frac{1}{2}$	-0°.805	—	—	—	—	—	—	Krampen in de pooten.
f.	96 $\frac{1}{2}$	-0°.84	0.011266	5.265	9.8	13.44	8.05	—	Krampen in de achterpooten.
g.	76	-0°.84	0.01096	5.967	12.—	14.588	6.2904	20.076	Gezond gedood.
h.	84	-0°.94	0.0099	6.085	12.2	14.652	7.326	21.824	Ineengedoken in het hok.
i.	78	-0°.83	0.01008	5.735	14.5	14.326	4.884	18.884	Verlamming der achterpooten.
k.	80	-0°.845	0.0098	5.736	11.4	14.276	7.802	22.078	Krampen in de pooten.
l.	74	-0°.81	0.01052	6.085	16.—	15.106	7.802	22.742	Verlamming in achterpooten.
m.	75	-0°.82	0.01027	5.936	9.8	15.048	7.4986	21.945	Ineengedoken in het hok.

Uit deze tabel valt af te leiden:

- I. Dat de levensduur na het lege artis afbinden der ureteren in de meeste gevallen schommelt van 76 tot 86 uren. In 3 gevallen, proef d, e, f, bedroeg zij 94, $97\frac{1}{2}$ en $96\frac{1}{2}$ uur.

De proefdieren van COURVÉE leefden na het wegnemen der nieren ongeveer 96 tot 102 uren.

Ik meen dus te mogen aannemen, dat konijnen na het sluiten der ureteren gemiddeld 10 à 12 uren korter leven dan na het wegnemen der nieren.

- II. Dat het vriespunt van het bloedserum na het afbinden der beide ureteren daalt en dat de dood veelal volgt bij een vriespunt van $-0^{\circ}.80$ tot $-0^{\circ}.84$. C.

- III. Dat er geen verschil is tusschen het geleidingsvermogen van het serum van konijnen met afgebonden ureteren en dat van gezonde konijnen.

- IV. Dat het chloor- en aschgehalte niet aanzienlijk afwijkt van dat van gezonde konijnen.

- V. Dat de geheele hoeveelheid stikstof van het serum, zoowel de N van het serumewit, als de hoeveelheid N van het serum na verwijdering van het eiwit, vermeerderd is.

- IV. Dat konijnen nog schijnbaar gezond kunnen zijn, hoewel Δ_s zeer laag is geworden. Proef *e* en *g* geven aan, dat bij $\Delta_s = -0^{\circ}86$ en $-0^{\circ}84$ C de dieren nog gezond schenen te zijn.
-

HOOFDSTUK V.

Giftigheid van het bloedserum na het afbinden der ureteren.

Om te onderzoeken, of er zich na het afbinden der ureteren vergiftige stoffen ophoopen in het bloed, die den dood zouden veroorzaken, heb ik het bloedserum van konijnen, die $\pm$ 86 uren met afgebonden ureteren hebben geleefd, ingespoten bij dieren, bij welke kort te voren de ureteren gesloten waren.

Proef a.

Bij een konijn wordt een half uur na het afbinden der ureteren in een oorvena ingespoten 18.5 c.M.³ van het serum van konijn IV, b (bldz. 35), dat $84\frac{1}{4}$ uur na het sluiten der ureteren heeft geleefd. Het inspuiten geschiedt in 25 minuten.

Het dier leeft na het afbinden 95 uren. Terstond na den natuurlijke dood wordt het bloed verzameld.

Men vindt in het serum:

$\Delta_s =$	$- 0^\circ.75 \text{ C.}$
$\alpha =$	$0.010017.$
(Na)Cl =	6.048 ‰.
Asch =	9.8 ‰.
N eiwit =	12.403 ‰.
N rest =	6.3 ‰.

Proef b.

Bij een konijn wordt anderhalf uur na het afbinden der ureteren in de vena jugularis ingespoten 30 c.M.³ van het serum van konijn IV, c (bldz. 35), dat 86 uren na het sluiten der ureteren heeft geleefd. Het inspuiten geschiedt in 30 minuten.

Het dier leeft na het sluiten der ureteren tusschen 85 en 94 uren, (het wordt dood in het hok gevonden).

Het serum wordt niet onderzocht.

Proef c.

Bij een konijn wordt twee en een half uur na het afbinden der ureteren in de vena jugularis ingespoten 45 c.M.³ van het serum van konijn IV, e (bldz. 36), dat 97½ uur na het afbinden heeft geleefd. Het inspuiten geschiedt in 45 minuten.

Het dier leeft na het sluiten der ureteren 105½ uur; de carotis wordt geopend.

In het serum vindt men:

$\Delta_s =$	$- 0^\circ.79 \text{ C.}$
$\alpha =$	$0.01086.$
(Na)Cl =	6.669 ‰.

Asch =	11.4 ‰
N eiwit =	11.936 ‰
N rest =	3.368 ‰
Geheele hoeveelheid N =	14.744 ‰

Uit deze drie proeven blijkt, dat het achtereenvolgens inspuiten van bloedserum, verkroegen van konijnen die betrekkelijk lang geleefd hebben met afgebonden ureteren, in de aderen van dieren, wier ureteren kort te voren waren afgebonden, wel verre van oorzaak te zijn van verkorting van den levensduur, deze veeleer verlengt. Daar, waar het meeste serum werd ingespoten, is de levensduur het meest verlengd.

Proef a.	Ingespoten	18.5 c.M ³ .	Levensduur na afbinden	95 uren.
» b.	»	30.	» » » »	85—94 »
» c.	»	45.	» » » »	105½ uur.

Bij de obductie der proefdieren wordt altijd eene kleine hoeveelheid naar urine riekend vocht in het pyelum gevonden. De nieren vervullen dus na het sluiten der ureteren nog eenigen tijd hunne functie. Bedenken we hierbij, dat het organisme zich gedurende eenigen tijd tegen giftige stoffen kan verdedigen, dan zou het mogelijk zijn, dat de giftigheid van het serum voor den dag zou komen, als het langeren tijd na het afbinden der ureteren werd ingespoten. Daarom wordt de volgende proef genomen:

Proef d.

Bij een konijn, dat al 48 uren met afgebonden ureteren

heeft geleefd, wordt in een oorvena ingespoten 40 c.M³. van het serum van een dier, dat 83 uren na het sluiten der ureteren krampen had gekregen en toen was gedood door opening van de carotis. Het inspuiten duurt 50 minuten.

Het proefdier leeft na het afbinden der ureteren iets korter dan 90 uren.

Ook dit konijn leeft dus iets langer dan diegene, waarbij de ureteren waren afgebonden.

Uit deze proeven meen ik dus te mogen besluiten, dat het serum van dieren, die op het punt waren te sterven tengevolge van het afbinden der ureteren, geen giftige stoffen bevat.

HOOFDSTUK VI.

Vergiften in organen na het afbinden der ureteren.

Evenals COUVÉE heeft nagegaan, of er zich vergiften in de lever, spieren en hersenen bevinden, heb ik getracht op te sporen, of soms schadelijke stoffen worden vastgelegd in de nieren. Tegelijk daarbij poogde ik vast te stellen, of ook bij de nieren „interne secretie” bestaat.

Tot deze doeleinden werd uit de nieren extract gemaakt. De nieren werden met gedesinfecteerde handen uit het lichaam der konijnen genomen en met steriele instrumenten fijn gemaakt. Door toevoeging van eene 0.9% keukenzoutsolutie (40 c.M³.) werd eene breiachtige massa gemaakt, die ongeveer 12 uren in een koel vertrek aan zichzelf werd overgelaten. Daarna werd deze brei uitgeperst en het verkregen vocht voor inspuitingen gebruikt.

Proef a.

Van konijn IV, b (bldz. 35), dat 81 $\frac{1}{4}$ uur na het afbinden

der ureteren gedood wordt door de carotis te openen, wordt nierextract bereid. 20 c.M³. van dit extract wordt ingespoten bij een ander dier, één uur na het sluiten der ureteren.

71 $\frac{1}{2}$ uur na het afbinden der ureteren: verlamming der achterpooten, zeer frequente hartslag (150 slagen in de minuut); de ademhaling is 52 maal per minuut, de temperatuur in het rectum is 33°.5 C., de reflexen zijn aanwezig. Het dier wordt gedood door opening der carotis.

Men vindt in het serum:

d_s	=	- 0°.77 C.
z	=	0.01064.
(Na)Cl	=	5.85 ‰.
Asch	=	10.6 ‰.
N eiwit	=	12.882 ‰.
N rest	=	5.093 ‰.

Proef b.

Van konijn IV, d (bldz. 35), dat 94 uren na het afbinden der ureteren gedood wordt door opening van de carotis, wordt nierextract bereid. 35 c.M³. van dit extract wordt bij een ander dier ingespoten, een half uur na het sluiten der ureteren.

100 uren na het afbinden der ureteren zit het dier ineengedoken in het hok. Het wordt gedood door opening van de carotis.

Van het serum worden bepaald:

d_s	=	- 0°.755 C.
z	=	0.01041.
(Na)Cl	=	6.201 ‰.
Asch	=	11.2 ‰.

N eiwit =	12.982 $\frac{0}{100}$.
N rest =	6.825 $\frac{0}{100}$.
Geheele hoeveelheid N =	18.737 $\frac{0}{100}$.

Proef c.

Van konijn IV, g, (bldz. 37), dat 76 uren geleefd heeft na het afbinden der ureteren, wordt nierextract bereid. 37 c.M.³ van dit extract wordt bij een ander dier ingespoten, een uur na het sluiten der ureteren.

Het dier wordt 84 tot 94 uren na het afbinden dood in 't hok gevonden.

Uit deze proefnemingen kan men opmaken, dat de levensduur van konijnen met afgebonden ureteren niet verkort wordt door het inspuiten van nierextract van dieren, die eenigen tijd met afgebonden ureteren hebben geleefd. Meestal is de levensduur gelijk aan die van konijnen met afgebonden ureteren. Het vriespunt van het serum is laag, het geleidingsvermogen verschilt niet van het normale, als het chloor- en het aschgehalte. De hoeveelheid N, zoowel van het eiwit als van de rest van het serum, komt overeen met die van konijnen met afgebonden ureteren.

Conclusie: Na het afbinden van de ureteren hoopen zich in de nieren geen giftige stoffen op.

Uit het feit, dat dieren met afgebonden ureteren korter leven dan dieren zonder nieren en uit het resultaat dezer serie proeven, dat n.l. inspuiting van nier-

extract geen zichtbaar gunstigen invloed heeft op den levensduur van konijnen met afgebonden ureteren, meen ik te mogen besluiten, *dat er niets is, wat pleit voor eenen heilzamen invloed van de „sécrétion interne” der nieren.*

HOOFDSTUK VII.

Toediening van suiker- of keukenzoutoplossingen na het afbinden der ureteren.

Uit de proeven in de hoofdstukken IV, V, VI is gebleken :

- 1° dat de levensduur van dieren met afgebonden ureteren door inspuiting van serum, of nierextract niet wordt verkort,
- 2° dat uit de verschillende bepalingen blijkt, dat alleen de hoeveelheid stikstof, zoowel van het eiwit als van de „rest”, is vermeerderd.

Er volge nu een onderzoek naar den invloed van het brengen van veel vocht in de maag.

A. Suikeroplossing in de maag gebracht.

Proef a.

Bij een konijn wordt na het sluiten der ureteren per katheter 400 c.M³. van eene 20 0/0 rietsuikeroplossing, over

de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht.

116 uren na het afbinden zit het dier ineengedoken in het hok; de carotis wordt geopend.

In het bloedserum vindt men:

$$A_s = -0^{\circ}.7 \text{ C.}$$

$$x = 0.009508.$$

$$(\text{Na}) \text{ Cl} = 5.348 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{Asch} = 9.4 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{N eiwit} = 11.721 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{N rest} = 3.526 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{Geheele hoeveelheid N} = 14.854 \text{ } \frac{0}{100}.$$

Bij obductie wordt het volgende gevonden: Bij opening van het peritoneum vrij sereus vocht; het peritoneum zelf is glad en glanzend. Bij thoraxopening: op sommige plaatsen in de longen ontstekingshaarden. In de arteria pulmonalis geen embolieën. De linker en de rechter voorkamer van het hart zijn slap, ook de rechter kamer. De linker kamer is gevuld met bloed en haar wand is slap. De lever is donker van kleur, hare teekening is duidelijk zichtbaar. In den maag- en darmwand komen geen hyperaemische plekken voor. De milt is niet vergroot en heeft eene normale kleur. De nieren zijn bleek, gezwollen; de kapsel is eenigszins adhacrent. Bij het opensnijden stroomt uit het pylum bij beide nieren een helder geel vocht, waarvan de reactie zuur is, en dat riekt naar urine.

Uit het feit, dat de linkerkamer slap is en bloed bevat na verbloeding uit de carotis, blijkt, dat de hartspier ziek was.

Proef b.

Een konijn van 3475 gram.

Na het afbinden der ureteren wordt 540 c.M³. van eene 33 $\frac{1}{3}$ % suikeroplossing, over de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht. De levensduur is tusschen 126 en 136 uren.

Bij obductie vindt men in de buikholte en in het onderhuidsche celweefsel vrij vocht. In de darmen zijn dunne faeces.

Proef c.

Een konijn van 2938 gram.

Na het afbinden der ureteren wordt 720 c.M³. van een 33 $\frac{1}{3}$ % suikeroplossing, over de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht.

132 uren na het sluiten der ureteren opening van de carotis.

Van het serum worden bepaald:

$$\Delta_s = - 0^{\circ}.665 \text{ C.}$$

$$z = 0.09860.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 8.19 \text{ } \frac{\text{‰}}{\text{‰}}.$$

$$\text{Asch} = 14.2 \text{ } \frac{\text{‰}}{\text{‰}}.$$

$$\text{N eiwit} = 10.419 \text{ } \frac{\text{‰}}{\text{‰}}.$$

$$\text{N rest} = 5.698 \text{ } \frac{\text{‰}}{\text{‰}}.$$

$$\text{Geheele hoeveelheid N} = 15.226 \text{ } \frac{\text{‰}}{\text{‰}}.$$

Obductie: veel vocht in het onderhuidsche celweefsel en in het peritoneum, dunne faeces in de darmen.

Proef d.

Een konijn van 2750 gram.

Na het afbinden der ureteren wordt 900 c.M³. eener 50 % suikeroplossing, over de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht.

136 uren na het sluiten der ureteren: verlamde achterpooten, zwakke frequente hartslag, reactie op licht verdwenen; de carotis wordt geopend.

In het serum vindt men:

Δ_s	=	- 0°.685 C.
z	=	0.0102.
(Na)Cl	=	7.22 ‰
Asch	=	43 ‰.
N eiwit	=	11.233 ‰.
N rest	=	4.070 ‰.
Gehcele hoeveelheid N	=	15.605 ‰.

Obductie: vrij vocht in het onderhuidsch celweefsel en in de buikholte. Dunne faeces in de darmen.

Deze proeven wijzen aan, dat door het brengen van suikerwater in de maag de levensduur der dieren na het sluiten der ureteren wordt verlengd. Couvée¹⁾ vond ook, dat dieren zonder nieren langer leefden, wanneer suikerwater in de maag werd gebracht; hij zag echter het vriespunt niet hooger worden, wat in mijne experimenten wel gebeurde.

Bij proef a, c, d was het vriespunt respect. - 0°.7 C; - 0°.665 C en - 0°.58 C. Waarschijnlijk was de groote hoeveelheid vloeistof in de proeven c en d de oorzaak, dat Δ_s bij deze dieren hooger was dan bij dat van proef a.

Vreemd is dat, terwijl Δ_s hoog is, het (Na) Cl. gehalte bij c en d groot is, evenals de verkregen hoeveelheid asch. Men zou dus kunnen aannemen, dat de weefsels of de lympe anorganische stoffen aan het bloed hadden

¹⁾ Dissertatie bldz. 81 en 82, proef LXI en LXIII.

afgestaan. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat het geleidingsvermogen voor den electrischen stroom haast was als van het serum van normale konijnen en bijna volkomen als bij dieren met afgebonden ureteren. Ik ben niet in staat deze tegenstrijdigheid op te lossen.

B. Zoutoplossing in de maag gebracht.

Proef e.

Bij een konijn wordt na het sluiten der ureteren 300 c.M³. eener 0.9 % keukenzoutoplossing, over de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht.

99 uren na het afbinden zit het dier incengedoken in het hok; de carotis wordt geopend.

In het serum wordt gevonden:

$$A_s = -0^{\circ}.64 \text{ C.}$$

$$z = 0.00901.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 8.27 \text{ ‰.}$$

$$\text{Asch} = 13.4 \text{ ‰.}$$

$$\text{N eiwit} = 10.912 \text{ ‰.}$$

$$\text{N rest} = 4.092 \text{ ‰.}$$

Obductie: Vocht in het onderhuidsche celweefsel. Dunne faeces in de darmen.

Proef f.

Bij een konijn wordt na het afbinden der ureteren 520 c.M³. eener 0.9 % keukenzoutsolutie, over de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht.

103 ½ uur na het afbinden wordt de carotis geopend.

In het serum vindt men:

$d_s =$	$-0^{\circ}.66$	C.
$x =$	0.0095.	
(Na)Cl $=$	7.371	‰
Asch $=$	13.—	‰
N eiwit $=$	8.593	‰
N rest $=$	5.456	‰
Geheelee hoeveelheid N $=$	13.796	‰

Obductie: Vrij vocht in het peritoneum en in het onderhuidsche celweefsel, dunne faeces in de darmen.

Proef g.

Bij een konijn wordt na het afbinden der ureteren 420 c.M³. van eene 0.9 ‰ keukenzoutsolutie, over de verschillende dagen vrij gelijkmatig verdeeld, in de maag gebracht.

101 $\frac{1}{2}$ uur na het afbinden: verlamming der achterpooten; de carotis wordt geopend.

Van het serum worden bepaald:

$d_s =$	$-0^{\circ}.69$	C.
$x =$	0.0091.	
(Na)Cl $=$	6.552	‰
Asch $=$	13.4	‰
N eiwit $=$	10.093	‰
N rest $=$	4.774	‰
Geheelee hoeveelheid N $=$	15.270	‰

Obductie: Dunne faeces in de darmen, weinig vrij vocht in het onderhuidsche celweefsel.

We zien dus ook na het brengen van zoutsolutie in de maag verlenging van den levensduur na het afbinden

der ureteren. Het vriespunt is eveneens hoog. Het geleidingsvermogen voor den electrischen stroom is bijna gelijk aan dat van dieren, waar suikerwater in de maag gebracht is. Evenals in de proeven c. en d. zijn ook in e., f., g. het (Na)Cl-gehalte en de hoeveelheid asch groot.

Uit deze proeven met suikerwater en keukenzoutoplossing blijkt, dat het verschil in levensduur van deze konijnen met die der proefdieren, vermeld in Hoofdstuk IV, V en VI, niet alleen mag toegeschreven worden aan het meer gebruik van water, daar toch ook sommige der andere dieren nog al veel water dronken.

De dieren, die suikerwater kregen, leefden aanmerkelijk langer dan zij, bij wie keukenzoutsolutie in de maag gebracht werd, hoewel ook hier de levensduur wel eenigszins werd verlengd. De oorzaak is waarschijnlijk daarin gelegen, dat keukenzout eenen minder gunstigen invloed uitoefent, hetzij door verhooging van osmotische spanning, hetzij als zoodanig. Δ_s is echter na het inbrengen van keukenzoutsolutie evenhoog, soms hooger dan na het inbrengen van suikerwater.

In beide series proeven (A en B) sterven de dieren, terwijl Δ_s hoog, ja bijna normaal is.

Ik meen uit deze proeven te mogen besluiten, *dat de dood na het sluiten der ureteren niet alleen afhankelijk is van het toenemen der moleculaire concentratie; ook zonder laag vriespunt volgt de dood.*

In een tabel weergegeven:

A. Suikerwater ingebracht.

Proef.	c.M ³ . oplos- sing inge- bracht.	Levens- duur.	Δ_s Celsius.	α	(Na)Cl. $\frac{0}{100}$.	Asch $\frac{0}{100}$.	N eiwit $\frac{0}{100}$.	N rest $\frac{0}{100}$.	Ge- heele hoeveel- heid N $\frac{0}{100}$.	Opmer- kingen.
<i>a</i>	400	116	- 0°.7	0.009508	5.348	9.4	11.721	3.526	14.854	Ineengedoken in 't hok.
<i>b</i>	540	126-136	—	—	—	—	—	—	—	Dood in 't hok gevonden.
<i>c</i>	720	132	- 0°.66	0.00986	8.19	14.2	10.419	5.698	15.276	Gezond gedood.
<i>d</i>	900	136	- 0°.685	0.0102	7.22	13	11.233	4.070	15.604	Verlamming der achterpooten.

B. Keukenzoutoplossing ingebracht.

<i>e</i>	300	99	- 0°.64	0.00901	8.27	13.4	10.912	4.092	—	Ineengedoken in 't hok.
<i>f</i>	520	103 $\frac{1}{2}$	- 0°.66	0.0095	7.371	13	8.593	5.456	13.796	Gezond gedood.
<i>g</i>	420	101 $\frac{1}{2}$	- 0°.69	0.0091	6.552	13.4	10.093	4.774	15.27	Verlamming der achterpooten.

HOOFDSTUK VIII.

Giftigheid van oedeemvloeistof van menschen, lijdende aan primaire stoornis der nier- functie of aan secundaire, door veneuse hyperaemie bij hartlijden.

Velen hebben opgemerkt, dat dikwijls bij nierlijden uraemie kwam als van te voren bestaande oedemen verdwenen. Men was genegen dit daardoor te verklaren, dat er met het water afscheiding van giftige stoffen plaats had in het bindweefsel en dat door de snelle resorbsie dier vloeistof die giftige stoffen in groote hoeveelheid in het bloed zouden worden opgehoopt en aldus de uraemie veroorzaken.

Ik heb in de volgende proeven onderzocht, of de oedeemvloeistof giftige stoffen bevat, eene vraag, die zeer innig met mijn onderzoek samenhangt.

Proef a.

Een konijn van 2630 gram.

24 uren na het afbinden der ureteren wordt in de aderen 25 c.M.³ oedeemvloeistof van een' nierlijder ingespoten. De inspuiting duurt 30 minuten.

98 uren na het sluiten zit het dier ineengedoken in het hok; de carotis wordt geopend.

In het serum vindt men:

$$A_s = - 0^{\circ}.80 \text{ C.}$$

$$z = 0.0093.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 6.205 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{Asch} = 12. -- \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{N eiwit} = 9.57 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{N rest} = 3.56 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{Geheele hoeveelheid N} = 12.89 \text{ } \frac{0}{100}.$$

Obductie: Eene geringe hoeveelheid vocht in de buikholte.

Proef b.

Een konijn van 1972 gram.

4 uren na het afbinden der ureteren wordt 125 c.M.³ oedeemvocht van een lijder aan veneuse hyperaemie door hartlijden met insufficiëtie van de nieren ingespoten in de aderen. De inspuiting duurt 2½ uur.

101 uren na het sluiten der ureteren: krampen in de achterpooten; de carotis wordt geopend.

In het serum wordt gevonden:

$$A_s = - 0^{\circ}.75 \text{ C.}$$

$$z = 0.0108.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 6.659 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$\text{Asch} = 11.3 \text{ } \frac{0}{100}.$$

$$N \text{ eiwit} = 4.66 \text{ ‰}$$

$$N \text{ rest} = 1.86 \text{ ‰}$$

$$\text{Geheele hoeveelheid } N = 6.114 \text{ ‰}$$

Obductie: In de buikholte bloederig vocht.

In deze proef valt op te merken, dat de hoeveelheid N van het serum opvallend laag is.

In de oedeemvloeistof is gevonden:

$$\Delta = - 0^{\circ}.555 \text{ C.}$$

$$\text{Geheele hoeveelheid } N = 0.89 \text{ ‰}$$

$$N \text{ rest} = 0.65 \text{ ‰}$$

$$S. G. = 1009.$$

Reactie zwak alcalisch.

Proef c.

Bij een konijn wordt anderhalf uur na het afbinden der ureteren 210 c.M.³ oedeemvloeistof van een nierlijder ingespoten in de aderen. De inspuiting geschiedt in 6 uren.

112 uren na het afbinden wordt het dier dood in het hok gevonden, nog warm.

Obductie: vrij vocht in het peritoneum en in het onderhuids celweefsel, dunne faeces in de darmen.

Van het oedeemvocht van den nierlijder was het S. G. = 1003.

Uit deze proeven blijkt, dat *in de onderzochte gevallen de oedeemvloeistof bij insufficiëntie van de nieren geen giftige stoffen bevatte*. Hoe meer vloeistof werd ingespoten, hoe langer de dieren leefden: 98, 101 en 112 uren.

Het vriespunt was in de proeven a en b, waar respectievelijk 25 en 125 c.M.³ oedeemvocht werd ingespoten,

als bij dieren met afgebonden ureteren; het geleidingsvermogen kwam overeen met dat van gezonde konijnen, evenals het chloorgehalte en de hoeveelheid asch. Ook de N-houdende stoffen waren in het serum in even groote hoeveelheid voorhanden als bij gezonde dieren.

HOOFDSTUK IX.

Giftigheid van het bloedserum bij eclampsia gravidarum.

Een konijn van 2830 gram.

Terstond na het afbinden van de ureteren wordt 25 c.M.³ van het bloedserum cener aan eclampsie lijdende, zwangere vrouw, wegende 68 K.G., in de aderen gespoten.

90 uren na het afbinden: verlamming in de achterpooten; de carotis wordt geopend.

In het serum wordt gevonden:

$$A_s = - 0^{\circ}.79 \text{ C.}$$

$$z = 0.0101.$$

$$(\text{Na})\text{Cl} = 5.967 \text{ }^0/_{100}.$$

$$\text{Asch} = 14. - \text{ }^0/_{100}.$$

$$\text{N eiwit} = 11.184 \text{ }^0/_{100}.$$

$$\text{N rest} = 5.319 \text{ }^0/_{100}.$$

$$\text{Geheele hoeveelheid N} = 16.207 \text{ }^0/_{100}.$$

De 25 c.M.³ serum is afkomstig van 70 c.M.³ bloed. Aan de vrouw is dus (als we de hoeveelheid bloed op $\frac{1}{13}$ van het

lichaamsgewicht schatten) $\frac{70}{523}$ van haar geheele quantum bloed onttrokken, terwijl bij het konijn, dat 2830 gram weegt en dus 217 c.M.³ bloed bezit, $\frac{25}{217}$ van zijn hoeveelheid bloed ingespoten is, dus bijna $\frac{1}{9}$ deel.

In dit, ik geef het toe, enkele geval van eclampsia gravidarum *bevatte dus het serum geen giftige stoffen voor het konijn*, ook wanneer de hoeveelheid ingespoten serum van het totale quantum bloed bij het konijn een zooveel grooter gedeelte is dan het afgenomen bloed van de geheele hoeveelheid bij de vrouw.

HOOFDSTUK X.

Onderzoek van het spierextract van konijnen met afgebonden ureteren.

Uit de in hoofdstuk VII vermelde proeven kan men opmaken, dat door veel vloeistof bij dieren met afgebonden ureteren in de maag te brengen de osmotische spanning laag gehouden kan worden. Δ_s van gezonde konijnen schommelt tusschen $-0^{\circ}.575$ C. en $-0^{\circ}.66$ C.; in de proeven VII a en c, waar suikerwater werd toegediend en in e, f, g, waar zoutoplossing in de maag werd gebracht, is Δ_s $-0^{\circ}.7$ C.; $-0^{\circ}.665$ C.; $-0^{\circ}.685$ C.; $-0^{\circ}.64$ C.; $-0^{\circ}.66$ C.; $-0^{\circ}.69$ C. De levensduur dezer proefdieren was langer dan van konijnen met afgebonden ureteren; zij sterven niettegenstaande de moleculaire concentratie weinig of niet is toegenomen. Hieruit volgt, dat de hoge moleculaire concentratie van het bloed niet de oorzaak van den dood is, wel een schadelijken invloed uitoefent. Dat het serum geen giftige stoffen bevat,

blijkt uit de proeven in hoofdstuk V, a, b, c. Het serum van dieren, die lang met afgebonden ureteren geleefd hadden, verkortte bij andere konijnen met gesloten ureteren den levensduur niet.

Worden nu misschien in de organen de schadelijke stoffen, die door de staking van de nierfunctie niet worden afgescheiden, teruggehouden? Daarmede zou overeenkomen, dat het bloed meestal spoedig vele gewoonlijk daarin niet voorkomende stoffen afzet in de lymfhe, die op haar beurt weer de organen als depôts zou kunnen gebruiken.

Couvée (59) kon in verschillende organen van dieren zonder nieren geen voor het levend dier giftige stoffen aantoonen.

Door mij werden de volgende proeven genomen:

Van het spiersap van normale zoowel als van konijnen met afgebonden ureteren worden bepaald: 1°. de geheele hoeveelheid stikstof; 2°. de hoeveelheid N van het extract na verwijdering van het eiwit, (N „residu”) en 3°. het chloorgehalte.

Proef a.

Van een gezond konijn, III, d (bldz. 32) worden 5 gram spier aan den binnenkant van de dij genomen. De pezen en spierfascieën worden zooveel mogelijk verwijderd. De spiermassa wordt fijn gemaakt en met chloroformwater (om bederf te weren) uitgetrokken. Het chloroformwater wordt telkens vernieuwd, zoolang tot er geen N meer is aan te toonen in de voorafgaande portie. In de gezamenlijke hoeveelheden

chloroformwater worden nu de bovengenoemde bepalingen gedaan:

Geheele hoeveelheid N =	9.525 ‰.
N rest =	6.05 ‰.
(Na)Cl =	0.842 ‰.

Proef b.

Bij een gezond konijn, III, c, (bldz. 33) wordt in het spierextract gevonden:

Geheele hoeveelheid N =	16.95 ‰.
N rest =	12.8 ‰.
(Na)Cl =	0.993 ‰.

Proef c.

Bij een konijn, IV, i, (bldz. 38) dat 77 uren met afgebonden ureteren heeft geleefd, vindt men in het spierextract:

Geheele hoeveelheid N =	9.12 ‰.
-------------------------	---------

Proef d.

Bij een konijn, IV, k, (bldz. 38) dat 80 uren met afgebonden ureteren heeft geleefd, vindt men in het spierextract:

Geheele hoeveelheid N =	9.2719 ‰.
N rest =	7.175 ‰.
(Na)Cl =	0.964 ‰.

Proef e.

Bij een konijn, IV, l, (bldz. 38) dat 74 uren met afgebonden ureteren heeft geleefd, vindt men in het spierextract:

Geheele hoeveelheid N = 9.19 ‰.

N rest = 6.409 ‰.

(Na)Cl = 1.4601 ‰.

Proef f.

Bij een konijn, IV, m, (bldz. 39) dat 75 uren met afgebonden ureteren heeft geleefd, vindt men in het spierextract:

Geheele hoeveelheid N = 17.49 ‰.

N rest = 13.98 ‰.

Proef g.

Bij een konijn, XI a, (bldz. 69) dat 69 uren met afgebonden ureteren heeft geleefd, vindt men in het spierextract:

Geheele hoeveelheid N = 13.5 ‰.

N rest = 8.686 ‰.

Hoewel het aantal waarnemingen nog niet groot is, kan men toch in deze proeven zien, dat bij de dieren met afgebonden ureteren noch de geheele hoeveelheid N, noch de hoeveelheid N der niet-eiwitlichamen, noch de hoeveelheid chloriden toegenomen is in de spieren.

De N-lichamen worden dus bij dieren met afgebonden ureteren niet in abnormaal groote hoeveelheid in de spieren afgezet.

HOOFDSTUK XI.

Giftigheid van het versche bloed.

HAMBURGER (90) vestigt er de aandacht op, dat de proeven van COUVÉE over de giftigheid van het bloed-serum niet als bewijzend aangenomen mogten worden. COUVÉE heeft, en ik heb zijne methode gevolgd, bloed-serum verkregen door het opgevangen bloed gedurende meer dan 12 uren in ijs te laten staan. Nu zou volgens HAMBURGER het heel goed mogelijk kunnen zijn, dat de in het versche bloed aanwezige giftige bestanddeelen zeer aan verandering onderhevig zijn en dus gedurende den tijd, waarin het serum zich afscheidt, in zoo'n toestand waren gekomen, dat ze hunne giftigheid verloren hadden.

Om deze nieuw opgeworpen mogelijkheid aan de werkelijkheid te toetsen, dienen de volgende proeven.

Proef a.

Een konijn van 2739 gram.

69 uren na het afbinden der urteren: krampen in de

achterpooten; de carotis wordt door een gebogen, aan de binnenkant met paraffine bestreken buisje verbonden met de vena jugularis van een tweede konijn, waarvan een uur tevoren de ureteren zijn afgebonden, zoodat het bloed onmiddellijk van het eene konijn in het andere overloopt. Na het doodbloeden is het gewicht van het eerste konijn 2640 gram; er is dus 89 gram bloed in het tweede konijn overgegaan.

Dit tweede konijn leeft na het afbinden der ureteren tusschen 83 en 93 uren.

Proef b.

Van een konijn, dat 73 uren geleefd heeft met afgebonden ureteren, wordt de carotis verbonden met de vena jugularis van een ander konijn, dat 30 uren geleefd heeft met afgebonden ureteren. Het eerste konijn is 92 gram lichter geworden door het doodbloeden (het heeft geen urine geloosd sub finem vitae, zooals zoo dikwijls gebeurt).

Het tweede konijn leeft na het afbinden der ureteren in 't geheel tusschen 80 en 90 uren.

Proef c.

Van een konijn, dat 48 uren geleefd heeft met afgebonden ureteren, wordt de carotis verbonden met de vena jugularis van een ander konijn, waarvan een uur tevoren de ureteren waren afgebonden. Het eerste konijn heeft na het doodbloeden 116 gram aan gewicht verloren (geen urine of faeces geloosd).

Het tweede konijn leeft na het afbinden der ureteren tusschen 175 en 186 uren.

Om den invloed van het bloed van een ongedeedd konijn op een dier met afgebonden ureteren te leeren kennen, nam ik de volgende proef:

Proef d.

Van een gezond konijn wordt de carotis verbonden met de vena jugularis van een ander konijn, waarbij 3 uren tevoren de ureteren waren afgebonden. Het gezonde konijn is na het doodbloeden 151 gram in gewicht afgenomen.

Het tweede konijn leeft na het afbinden der ureteren tusschen 105 en 117 uren.

In proef a werd 89 gram bloed van een konijn, dat 69 uren met afgebonden ureteren heeft geleefd, ingebracht bij een ander konijn met afgebonden ureteren; in proef b 92 gram bloed van een konijn, dat 73 uren met afgebonden ureteren leefde, en in proef c 116 gram bloed van een konijn, dat slechts 48 uren heeft geleefd met gesloten ureteren. Juist dit laatste dier leefde buitengewoon lang. Waarschijnlijk heeft hier het bloed van een konijn, dat slechts 48 uren met gesloten ureteren heeft geleefd, gunstiger invloed op den levensduur gehad dan dat van dieren, die langer met afgebonden ureteren hebben geleefd.

Het normale bloed bleek den levensduur niet aanzienlijk te verlengen bij dieren met afgebonden ureteren.

Hiermede is dus bewezen, dat in geen van die drie gevallen het onveranderde bloed van dieren, die na het

afbinden der ureteren „uraemisch” waren, giftige stoffen bevatte.

Ik vertrouw, dat de onbevangen lezer bij de overweging van den levensduur van het derde konijn na inbrengen van de grootste hoeveelheid bloed, in plaats van te denken aan de aanwezigheid van giftige stoffen in het bloed, aanneemt eenen sterk werkenden leven-verlengenden invloed. Ten overvloede wil ik hier nog even vermelden, dat het overgeloopen bloed onmogelijk eenige verandering kan hebben ondergaan.

HOOFDSTUK XII.

Mikroskopisch onderzoek van het bloed en van andere organen.

Ik heb nagegaan den invloed van het serum van dieren, die na het afbinden der ureteren „uraemisch” waren, op de uiterst gevoelige roode en witte bloedlichaampjes van gezonde konijnen. Zooals bekend is, wijzen de vorm en afmetingen der roode bloedlichaampjes reeds fijne veranderingen aan in de osmotische spanning van het serum, terwijl de witte bloedcellen door giftige stoffen in kleine hoeveelheden reeds belangrijk in hunne bewegingen gestoord worden.

Wanneer ik een druppel bloed van een gezond konijn bracht in serum van uraemische dieren, zag ik de bloedlichaampjes dikwijls geschrompeld, doch vele waren ook gaaf, zoodat ik vermoed, dat het schrompelen een kunstproduct is. Ook heb ik van sommige roode bloedcellen de afmeting kleiner zien worden, van andere weer niet.

Omdat de tegenwoordigheid van vergiften uit de beweging der leucocyten duidelijk moet worden, zijn van gewicht, meen ik, de volgende waarnemingen:

Ik bracht bij het serum van dieren met afgebonden ureteren, dat op lichaamstemperatuur was gebracht, een droppel bloed van een gezond konijn, en zag dan duidelijk, dat de leukocyten zich bewogen. Dit werd in zes verschillende gevallen onderzocht. In geen enkel geval werd een verlamme invloed van het serum van uraemische dieren op gezonde leukocyten waargenomen.

Van de andere organen heb ik microscopisch onderzocht:

- 1^o. de nieren. Praeparaten, hiervan gemaakt en volgens de methode van SAUER gekleurd, deden zien, dat de tubuli contorti soms verwijd waren, dikwijls ook niet, zoodat het mogelijk is, dat die verwijding door het praepareeren is ontstaan.
- 2^o. de lever. Hier vond ik steeds de gewone rangschikking der cellen; afwijkingen heb ik niet waargenomen.
- 3^o. het hart. In pluispraeparaten kon ik bij verschillende dieren groote hoeveelheden vetdruppels aantoonen met osmiumzuur, terwijl de dwarsche strepen waren verdwenen.

In proef VII, a, (bldz. 50) waar bij de obductie bleek, dat ondanks de verbloeding uit de carotis, de linkerkamer slap was en gevuld met bloed, en dus de hartspeer niet normaal, zag ik de normale dwarsche strepen, geen vetkorrels.

HOOFDSTUK XIII.

Conclusies.

Om de vraag te beantwoorden, welk resultaat bereikt is met de genomen experimenten, wordt herhaald, wat gevonden werd:

1^o. De gemiddelde levensduur van konijnen met afgebonden ureteren is ± 85 uren (Hoofdstuk IV). Door het opnemen van groote hoeveelheid vocht wordt ze aanzienlijk verlengd: na 400, 540, 720, 900 c.M.³ suikervater is de levensduur respectievelijk 116, 126—136, 132, 136 uren (Hoofdstuk VII).

2^o. Het vriespunt van het serum van dieren met afgebonden ureteren is kort voor den dood laag. Wanneer veel vocht wordt opgenomen, kan Δ_s weer stijgen, ja normaal worden.

Bij opname van 400 c.M ³ .	suikerwater	was Δ_s	— 0°.7	C.
"	"	" 720	"	" " — 0°.66 C.
"	"	" 900	"	" " — 0°.685 C.
"	"	" 300	keukenzout	" " — 0°.64 C.
"	"	" 520	"	" " — 0°.66 C.
"	"	" 420	"	" " — 0°.69 C.

3°. Het geleidingsvermogen voor den electrischen stroom van het serum van dieren met afgebonden ureteren wijkt niet veel af van dat bij gezonde dieren.

4°. Er is geen vermeerdering van de hoeveelheden chloriden of andere anorganische stoffen in het serum van dieren met afgebonden ureteren.

5°. De hoeveelheid N zoowel van het serum-eiwit als van de overige N-houdende lichamen in het serum is belangrijk toegenomen.

6°. Dieren kunnen nog schijnbaar gezond zijn bij een laag vriespunt. In de proeven c en g, hoofdstuk IV, vertoonden de dieren geen ziekteverschijnselen bij een Δ_s van — 0°.86 C. en — 0°.84 C.

7°. De dood volgt niet alleen bij een laag vriespunt: — 0°.83 C.; — 0°.81 C.; — 0°.84 C.; — 0°.94 C.; — 0°.83 C.; — 0°.845 C.; — 0°.81 C.; — 0°.82 C. (hoofdstuk IV); zij komt ook als Δ_s hoog is — 0°.7 C.; — 0°.66 C.; — 0°.685 C.; — 0°.64 C.; — 0°.66 C.; — 0°.69 C. (Hoofdstuk VII).

8°. Het bloed bevat geen voor het lichaam giftige bestanddeelen, als het dier tengevolge van de sluiting der ureteren bijna aan zijn eind is gekomen. Het inspuiten van serum van dieren, die bijna sterven tengevolge van het afbinden der ureteren, verkort den levensduur niet van dieren, waarvan de ureteren zijn afgebonden. (Zie Hoofdstuk V)

9°. Het nierextract van dieren, ziek door het afbinden der ureteren, bevat geen giftige stoffen. (Zie Hoofdstuk VI)

10°. Het oedeemvocht van menschen, lijdende aan nephritis, of veneuse hyperaemie met insufficiënte nierwerking, bevat geen giftige bestanddeelen. Na inspuiten ervan wordt de levensduur na het afbinden der ureteren niet verkort. Konijnen, bij welke 25, 125 en 210 c.M.³ werden ingespoten, leefden na het afbinden der ureteren 98, 101 en 112 uren (Hoofdstuk VIII). Ook het vriespunt, het geleidingsvermogen, het chloorgehalte, de hoeveelheid asch en de hoeveelheid N veranderen niet door inspuiten ervan.

11°. Het bloedserum eener eclamptica bevatte geen nadeelige stoffen voor konijnen met gesloten ureteren. (Hoofdstuk IX)

12°. De N-houdende lichamen worden niet in abnorm groote hoeveelheid afgezet in de spieren van dieren met afgebonden ureteren. (Hoofdstuk X).

13°. Uit het feit, dat dieren met afgebonden ureteren korter leven dan dieren zonder nieren, in verband met

hetgeen blijkt uit de proeven met nierextract, is op te maken, dat in de door mij gekozen omstandigheden niets of bijna niets pleit voor het aannemen van een heilzamen invloed der „sécrétion interne” van de nieren. Bestond deze, dan zouden toch dieren met afgebonden ureteren langer moeten leven dan die zonder nieren. Ook zou dan de injectie van nierextract zichtbaar gunstig moeten werken, wat in de proeven geenszins het geval was.

14°. Het serum van onder uraemische verschijnselen gestorven konijnen oefent geen nadeeligen invloed uit op de bewegingen der uiterst gevoelige witte bloedcellen van gezonde dieren. (Hoofdstuk XII).

Uit mijn proeven volgt dus:

- I. Uraemische verschijnselen en dood kunnen optreden bij een laag Δ_s :
 — 0°.83 C.; — 0°.81 C.; — 0°.81 C.; — 0°.805 C.;
 — 0°.84 C.; — 0°.94 C.; — 0°.83 C.; — 0°.845 C.;
 — 0°.81 C.; — 0°.82 C. (Hoofdstuk IV.)
- II. Uraemische verschijnselen en dood kunnen optreden bij normaal of bijna normaal Δ_s :
 — 0°.7 C.; — 0°.685 C.; — 0°.64 C.; — 0°.69 C.
 (Hoofdstuk VII.)
- III. Een laag Δ_s kan bestaan zonder uraemische symptomen en terwijl de dieren nog schijnbaar gezond zijn: — 0°.86 C. en — 0°.84 C. (Hoofdstuk IV.)

- IV. De minerale stoffen zijn in het bloed van dieren met afgebonden ureteren niet vermeerderd.

(Door de wijze van proefneming zou dit ook niet kunnen. Het bloed werd steeds opgevangen kort voor den dood, en pas in de eerste uren na den dood staan de weefsels ze af aan het bloed.)

- V. Het bloed en de nieren bevatten geen giftige stoffen bij dieren met afgebonden ureteren. (Hoofdstuk V en VI.)

- VI. De hoeveelheid N-houdende lichamen in het bloed is vermeerderd bij konijnen met afgebonden ureteren.

Couvée vond, dat na het wegnemen der nieren de uraemische verschijnselen en de dood optraden bij een laag Δ_s , van $-0^{\circ}.80$ tot $-0^{\circ}.85$ C. Ook nam hij waar, dat konijnen nog schijnbaar gezond kunnen zijn bij een laag Δ_s : $-0^{\circ}.80$ C. Vervolgens vond hij geen giftige stoffen in het bloed en in de weefsels bij zijne dieren.

Daarom veroorloof ik mij de gedachte te uiten, dat bij mijne gevallen vol te houden, dat vergif in de weefsels waarschijnlijk de uraemie veroorzaakt, een bewijs is van te sterk vasthouden aan eene oude doctrine.

De eindconclusie van Couvée is, dat de oorzaak van den dood na het wegnemen der nieren de hooge moleculaire concentratie van het bloed is.

In Hoofdstuk VII vond ik, dat dieren sterven bij een hoog, ja zelfs normaal Δ_s . Hoe dus onze resultaten in vele opzichten ook overeenstemmen, daarin moet ik van meening verschillen.

Uit mijne proeven meen ik te mogen besluiten:

1°. *Dat een laag Δ_s voorkomt bij dieren met afgebonden ureteren, doch dat het niet de oorzaak van den dood is.* Dit volgt uit de op bldz. 80 sub I, II, III opgenoemde resultaten.

2°. *Dat de hoeveelheid N-houdende lichamen in het bloed-serum van konijnen met afgebonden ureteren kort voor den dood vermeerderd is.* Dit werd in de meeste gevallen gevonden.

Of deze N-houdende lichamen de oorzaak van de uraemie en van den dood zijn en dus eene giftige werking uitoefenen?

De proeven met het versche bloed in Hoofdstuk XI, alsmede die van COUTÉE bewijzen, dat er geen giftige stoffen in het bloed aanwezig zijn. Hiervoor pleit ook het in Hoofdstuk XII waargenomen feit, dat het serum van onder uraemische verschijnselen gestorven konijnen geen nadeeligen invloed uitoefent op de bewegingen der uiterst gevoelige witte bloedcellen van gezonde dieren.

Ook werken deze N-houdende stoffen niet schadelijk door verhooging van de osmotische spanning. Dit werd bewezen door COUTÉE, alsook in de proeven *c* en *g*, Hoofdstuk IV, waar de dieren bij een laag Δ_s geen ziekteverschijnselen vertoonden. Bovendien sterven de dieren niet altijd bij een laag Δ_s .

Ter verklaring worden wij verwezen naar overeenkomstige feiten bij lagere wezens. Ophooping van producten van stofwisseling in de voedingsvloei-stoffen van bacteriën tot zekeren graad, houdt de ontwikkeling der bacteriën tegen. Merkwaardige door LOEB (92) verkregen resultaten zouden op deze feiten licht werpen. Hij toonde aan, dat de normale functie van het protoplasma aan de aanwezigheid van bepaalde Ionen, en wel in bepaalde verhouding, gebonden is. Kleine hoeveelheden van de eene of andere stof zouden dus onafhankelijk van de verandering der osmotische spanning grooten invloed kunnen uitoefenen op de levende cellen.

Misschien zou ook eenig licht kunnen opgaan uit de proeven van BRADFORD (93). Deze toonde aan, dat bij honden, waar $\frac{3}{4}$ van de nieren was weggenomen, in de urine en in het bloed veel meer ureum gevonden wordt dan bij ongedeerde dieren. Hier is alzoo eene ophooping van stofwisselingsproducten in het bloed, niet tengevolge van onvoldoende afscheiding der nieren. Hoe de vermindering van secernerend nierweefsel zulk eenen sterk nadeeligen invloed op de weefsels tengevolge zou hebben, is nog niet bekend.

Uit deze beschouwingen kan men zien, dat het gebied voor onderzoek over de oorzaken der uraemie nog zeer groot is.

Uit de proeven van COUVÉE en die van mijzelf meen ik echter met groote zekerheid te kunnen besluiten, dat het feit, dat inspuilen van bloed of weefselvochten van dieren met uraemie bij dieren zonder nieren of met af-

gebonden ureteren het leven der laatste niet verkort, haast niet te rijmen is met de aanwezigheid van schadelijk werkende stoffen in 't bloed of in de weefsels bij uraemie, welke stoffen het overigens ook mogen zijn.

LITTERATUUR.

1. *Bright, Guy's Hospital Reports* 1836.
2. *Babington, „ „ „ „*
3. *Vaugelin en Segalas, Journal de Physiol. experim. et pathol. par Magendie. Tome II.*
4. *Caspar et Frerichs, Annales de Chemie et Pharmacie. Bnd 65.*
5. *Owen Rees, On the nature and treatment of diseases of the kidney. Londen 1850.*
6. *Christison, On the granular degeneration of the kidney. Edinburg 1839.*
7. *Stannius, Vierordt's Archiv f. Physiol. Heilkunde 1849.*
8. *Scheven, Virchow's Archiv XXI.*
9. *Frerichs, Vierordt's Archiv f. Physiol. Heilkunde 1851.*
10. *Hoppe, Dritter ärztlicher Bericht über das Arbeitshaus in Berlin 1853 en 1854.*
11. *Oppler, Virchow's Archiv 1861.*
12. *Petroff, „ „ 1862.*
13. *Voit, Zeitschrift f. Biologie 1866.*
14. *Bartels, v. Ziemssen's Handbuch 1875 en Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge 1871.*

15. *Gallais en Richardson, in Bouchard's Leçons sur les Auto-intoxications, Paris 1887.*
16. *Feltz und Ritter, De l'urémie expérimentale, Paris 1881.*
17. *Bouchard, Leçons sur les Autointoxications, Paris 1887.*
18. *Rosenstein, Virchow's Archiv LVI.*
19. *Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen, Berlin 1902.*
20. *Von Jaksch, Prager Vierteljahrschrift 1860.*
21. *Claude Bernard et Barreswill, Archives generales de médecine 4^e Serie Tome XIII.*
22. *Schottlin, Archiv. f. Physiol. Heilkunde, 10^e Jahrgang.*
23. *Leube, Sitzungsbericht der physik. medicin. Societät zu Erlangen 1879.*
24. *Von Jaksch, Zeitschrift f. Heilkunde 1890.*
25. *Von Jaksch, Centralblatt f. Innere Medicin 1896.*
26. *Hijmans van den Bergh, dissertatie Leiden 1896 en Zeitschrift f. klin. Medicin 1898.*
27. *Beck, Archiv. f. die gesammte Physiologie LXXI.*
28. *Stadthagen, Zeitschrift f. klin. Medicin 1889.*
29. *Albu, Virchow's Archiv. 1901.*
30. *v. Noorden, Deutsches med. Wochenschrift 1893.*
31. *Senator, " " " 1900.*
32. *Reuling, Inaugur. Abhandlung Giesen 1854.*
33. *Landois, die Uraemie, Wien u. Leipzig 1891.*
34. *Köhler, Deutsches Archiv. f. klin. Medicin 1900.*
35. *Charrin, Comptes Rendus de la Société de Biologie 1891.*
36. *D' Espine, Revue de Medicine 1884.*
37. *Herringham, Journal of Pathology and Bacteriology 1899.*
38. *Gottheiner, Zeitschrift f. Klin. Medicin 1897.*
39. *Von Limbeck, Prager med. Wochenschrift 1892.*
40. *Menarini, Archiv. Ital. de Biol. XXIX 1898.*

41. *Bohne, Forttschrift der Medicin* 1897.
42. *Hoffmann, Deutsches Archiv. f. klin. Medicin* 1898.
43. *Fleischer, " " " " 1881.*
44. *Lindemann, " " " " Bnd LXV.*
45. *Schwartz, Grundriss einer klin. Pathol. des Blutes* Jena 1896
46. *Rosenstein, die Nierenkrankheiten* 1892.
47. *Semain Medicale* 1900—1904.
48. *Mairet en Bosc, Archiv de Physiol.* 1891.
49. *Traube, Allgem. Med. Centralzeitung* 1861.
50. *Munk, Berlin. klin. Wochenschrift* 1864.
51. *Brown Sequard, Archives de Physiologie* 1893.
52. *Lépine, Revue de Medicin* 1889.
53. *D' Arsonval, Archives de physiologie* 1893.
54. *Biedl, Wiener klin. Wochenschrift* 1902.
55. *Vanni und Manzini, Centralblatt f. Innere Med.* 1894.
56. *Chatin et Guinard, Archiv de Med. experim.* 1900.
57. *Dieulafoy, Manuel de Pathologie Interne III.*
58. *Léon Bernard, Les fonctions du rein dans les nèphrites chroniques* 1902.
59. *Couvée, dissertatie Utrecht* 1902.
60. *Lewandowsky, Zeitschrift f. klin. Med.* 1899.
61. *Raoult, Zeitschrift f. physik. Chemie* 1892 en 1898.
62. *Beckmann, " " " " 1888.*
63. *Dreser, Archiv f. experim. Path. u. Pharm.* 1892.
64. *Koranyi, Zeitschrift f. klin. Med.* 1897 en 1898.
65. *Hamburger, Archiv. f. Anat. u. Physiol.* 1886.
66. *Winter, Archiv de Physiol.* 1896.
67. *Bouchard, Journal de Physiol. et Pathol.* 1899.
68. *Bousquet, Recherches eryoscopiques sur le serum sanguin* 1899.
69. *Rumpel, Beitrage f. Innere Medicin.*

70. Schoute, *dissertatie Groningen* 1903.
71. Claude et Balthazard, *Journal de Physiol. et Path.* 1900.
72. Lindemann, *Deutsches Archiv. f. klin. Med.* 1900.
73. Hamburger, *Osmot. Druck en Ionenlehre.*
74. Rumpel, *Münchener med. Wochenschrift* 1903.
75. Senator, *Deutsches med. Wochenschrift* 1900.
76. Bickel, " " " 1901.
77. Frits Engelmann, *Mittheilungen aus dem Grensgebiete der Medicin u. Chirurgie* 1903.
78. Strauss, *die chronischen Nierenentzündungen* 1902 en *Zeitschrift f. klin. Med.* 1902.
79. Nagelschmidt, *Zeitschrift f. klin. Med.* 1900
80. Kövesi u. Roth-Schulz, *Pathol. u. Therapie der Niereninsufficienz bei Nephritiden, Leipzig* 1904.
81. Hamburger, *Journal de Physiol. et Path.* 1900.
82. Waldvogel, *Deutsches med. Wochenschrift* 1900.
83. Léon Bernard, *Revue de Medicine* 1902.
84. Bugarzky u. Tangl, *Pflügers Archiv* 1897.
85. Richter u. Roth, *Berlin. klin. Wochenschrift* 1899.
86. Roth, *Centralblatt f. Physiol.* 1897.
87. Oker Blom, *Pflügers Archiv* 1900.
88. Bickel, *Zeitschrift f. klin. Med.* 1902.
89. Stewart, *Journal of the Boston Soc. for med. sciences* 1897.
90. Hamburger, *Centralblatt f. Physiol.* 1894 en *Osmot. Druck u. Ionenlehre* 1903.
91. Viola, *Estratto del periodico Rivista veneta di Science medicale* 1901.
92. Loeb, in Kövesi en Roth-Schulz, *Path. u. Therapie der Niereninsufficienz bei Nephritiden, Leipzig* 1904.
93. Bradford, *The Lancet* 1898 Tome I.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Het is niet gerechtvaardigd, $-0^{\circ}.56$ C in het algemeen als standaardgetal voor Δ_s van gezonde menschen te gebruiken en uit afwijkingen van dit getal tot pathologische toestanden te besluiten.

II.

Bij epididymitis tuberculosa, niet luisterende naar conservatieve behandeling, moet niet worden gecastreerd, maar is als regel epididymisresectie eene afdoende therapie.

III.

In het organisme worden uit botervet geen β -oxyboterzuur en zijne derivaten (diacetzuur en aceton) gevormd. Wel ontstaan deze uit lichaamsvet bij inanitie.

IV.

De theorie, dat carcinoom door parasieten zou ontstaan, dient opgegeven te worden.

V.

De voorzorgsmaatregel, in zuivelfabrieken genomen, waarbij de melkleveranciers verplicht worden de ziekten van hun vee op te geven, dient uitgestrekt te worden tot hunne huisgezinnen en hun personeel.

VI.

De abdominale weg ter exstirpatie van den carcino-mateuzen uterus is te verkiezen boven den vaginalen.

VII.

De Morbus Basedowii kan niet enkel door prikkeling van het sympathische zenuwstelsel veroorzaakt worden.

VIII.

Voor de diagnose „Coniunctivitis gonorrhoeica neonatorum” is bacteriologisch onderzoek van het secreet noodzakelijk.

IX.

Bij keuring voor levensverzekeringen moet eene grens voor de physiologische glycosurie worden vastgesteld.

X.

De stromacellen van de uvea schijnen van een musculous karakter te zijn.

XI.

De zeelucht heeft eenen specifiek gunstigen invloed op tuberculose.

XII.

In het belang der openbare gezondheid is het gewenscht, dat het centrifugeslib uit de melk, evenals in Denemarken, verbrand wordt en niet meer afgevoerd op de openbare wateren, zooals dat nog veelvuldig op talrijke plaatsen in ons land gebeurt.

XIII.

De naam „Ziekte van Menière” mag slechts gebruikt worden, als alle symptomen aanwezig zijn en niet voor iedere vertigo auralis.



