



Over de extrarenale werking van diuretica

<https://hdl.handle.net/1874/318632>

Am. 192, 1934.

**OVER DE EXTRARENALE
WERKING VAN DIURETICA**

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

L. J. FRIJDA

OVER DE EXTRARENALE WERKING VAN DIURETICA.

Diss. Utrecht 1934

OVER DE EXTRARENALE WERKING VAN DIURETICA



PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. C. W. STAR
BUSMANN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER RECHTSGELEERDHEID, VOLGENS BE-
SLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT
TEGENDEBEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE, TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 26 JUNI 1934 DES NAMIDDAGS TE
4 UUR

DOOR

LION JOSEPH FRIJDA,

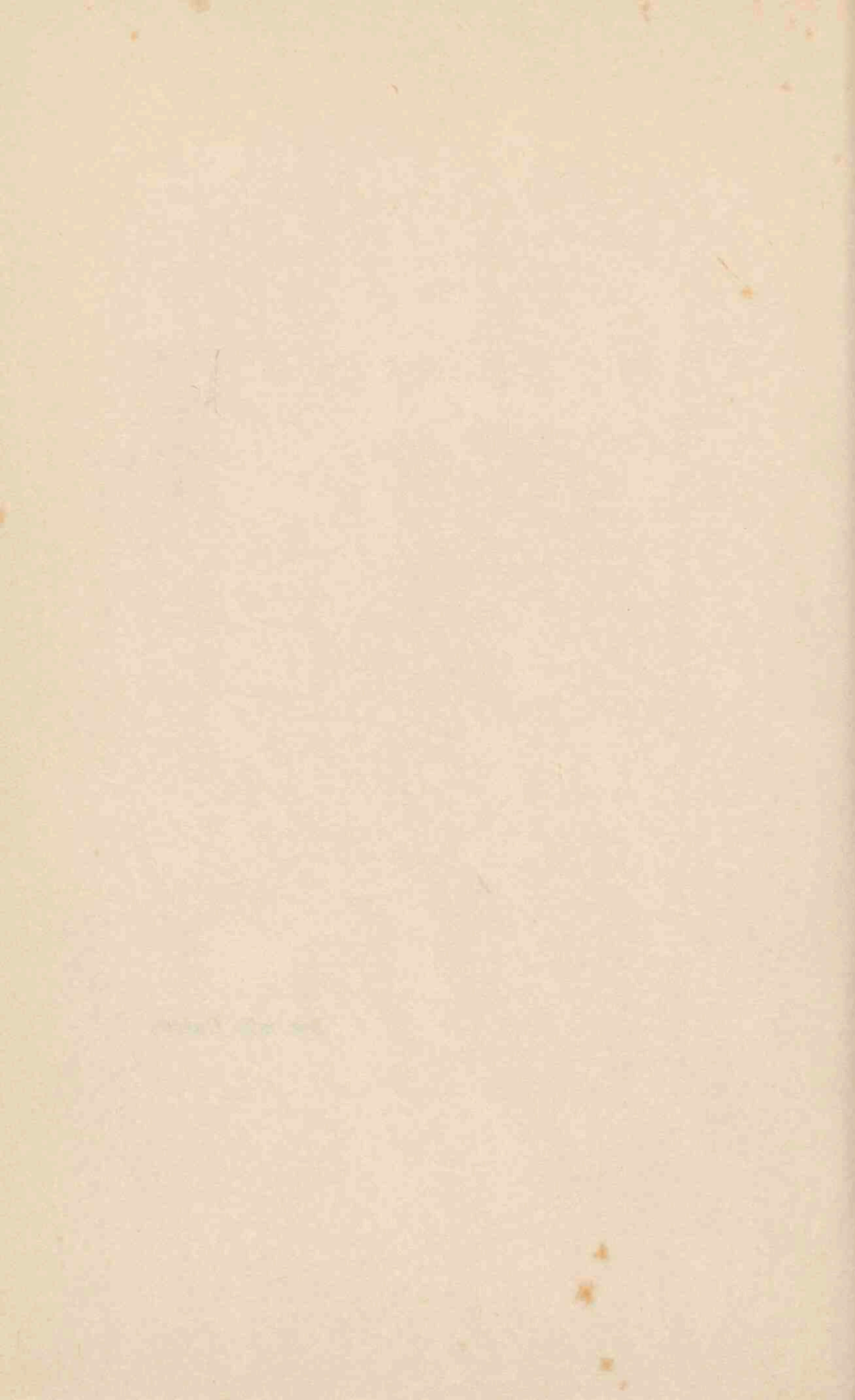
ARTS,

GEBOREN TE UTRECHT.

N.V. DRUKKERIJ v/h L. E. BOSCH & ZOON, UTRECHT
1934

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Aan mijn Ouders.



Bij het verschijnen van dit proefschrift is het mij een behoefte op deze plaats, U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten van de Universiteit te Utrecht mijn dank te betuigen voor de van U ontvangen opleiding tot arts.

Hooggeleerde BIJLSMA, Hooggeachte Promotor, Gij hebt mijn eerste schreden op wetenschappelijk terrein geleid op een wijze, waarvoor ik U ten zeerste dankbaar ben. Steeds waart Gij bereid mij met Uw groote kennis in mijn werk te steunen. De onderling goede verstandhouding, die in Uw laboratorium heerscht, maakt wetenschappelijk onderzoek onder Uwe leiding tot een voorrecht.

Zeergeleerde LE HEUX, immer waart gij bereid mij met raad en daad terzijde te staan. Hiervoor mijn oprechten dank.

Zeergeleerde DE KLEYN, voor Uw voortdurende belangstelling en voor de bereidwilligheid, waarmede Gij mij met Uw kennis hebt willen steunen, ben ik zeer erkentelijk.

Zeervaren VAN DORSSSEN, ik dank U zeer voor de prettige en hartelijke omgang in en buiten het laboratorium.

Mijn Moeder, die mij steeds met trouwe liefde en opoffering heeft terzijde gestaan, ben ik heel veel dank verschuldigd.

Mejuffrouw VAN RUYVEN, U zeg ik dank voor de uitnemende wijze, waarop gij aan de proeven hebt meegewerkt.

Mejuffrouw GEESINK, zeer waardeer ik Uw voortdurende bereidwilligheid tot steun bij het bewerken en het proef klaarmaken van deze dissertatie.

Waarde IMHOF, KLOMPENHOUWER, HEESBEEN en VAN MAAR-SCHALKERWEERD, Uw technische hulp bij mijn proeven waren mij onontbeerlijk. Hiervoor mijn dank.

INHOUD.

	Pag.
Inleiding	1
Hoofdstuk I Salyrgan	9
Hoofdstuk II Calomel	21
Hoofdstuk III Bismuth	23
Hoofdstuk IV Coffeïne	27
Hoofdstuk V Alcohol	29
Hoofdstuk VI Digitalis	34
Hoofdstuk VII Fructus Juniperi	37
Hoofdstuk VIII A. De beteekenis van de lever voor de diurese	39
B. Eigen Proeven	43
Hoofdstuk IX Samenvatting	52

INLEIDING.

De geschiedenis van het onderwerp, waarover dit proefschrift handelt, is nog jong. In de jaren 1909—1910 verscheen het „Handbuch der Physiologie des Menschen” van W. NAGEL, dat ons dus een inzicht geeft in de meeningen van 25 jaar geleden. Over Diurese wordt in dit boek slechts geschreven in het hoofdstuk, dat over de nier handelt. Dat de nier ook slechts volgzzaam orgaan zou kunnen zijn, in de mate van haar werkzaamheid (d.i. in de hoeveelheid gevormde urine) slechts antwoordend op de samenstelling van het haar aangeboden bloed, komt daarin nauwelijks tot uiting en voorzoover daarover wordt gesproken, heerscht nog de opvatting, dat de meer of minder toevallige verandering van het bloed door de extra inspanning van de nier weer zoo snel mogelijk wordt teniet gedaan. In overeenstemming met deze stand van de physiologische kennis is de aandacht der pharmacologen bij de bestudeering der diuretica vrijwel uitsluitend op de nier gericht. Het in deze zelfde jaren verschenen handboek van STOKVIS-ZEEHUIZEN (Voordrachten over Geneesmiddelleer 1906) correspondeert dan ook precies met het bovenbeschreven physiologische standpunt: diuretica werken op de nier. Differentiatie is daarbij natuurlijk nog mogelijk; het kan zijn een werking op de vaten, of op de glomeruli of op de tubuli, maar de gedachten blijven tot de nier beperkt (op een heel enkele uitzondering na, b.v. JENDRASSIK, blz. 31). Dat een diureticum zoo zou kunnen werken, dat het primair vloeistof (en wel meer of minder geconcentreerde zoutoplossing, eventueel zelfs eiwitbevattend) uit de weefsels zou kunnen losmaken, komt in den gedachtengang der pharmacologen van voor een kwart eeuw nog niet voor.

Hoe is de toestand in de sedert verloopen jaren veranderd! De proeven van MAGNUS, geïnspireerd op oudere onderzoekingen van COHNHEIM, over het lot van in een ader gespoten vloeistof,

hebben den theoretici de oogen geopend voor de beteekenis der weefsels voor de waterbeweging. De klinici, in deze kwart eeuw meer patholoog-physiologen dan ooit te voren, hebben bij het bestudeeren der problemen, die de oedemen hen voorlegden, het begrip van de alleenheerschappij der nieren spoedig moeten laten varen. Sprak niet VOLHARD over de weefsels als „Vorniere”, d.w.z. in een onverbrekelijk verband met de echte nier de diurese beheerschend? En zoo zien wij in dezen tijd ook de pharmacologische bestudeering der diuretica zich uitbreiden van de nier over de waterbeweging en zoutbeweging tusschen weefsels en bloed. En welk een differentiatie begint zich daarbij af te teekenen! Een diureticum kan thans werken op de nier, en wel op de grootte der doorstrooming, of op den druk in de glomeruluslissen, of wel op de doorlaatbaarheid van den glomerulusmembraan, of ook wel op de terugresorptie, eventueel op de secretie in de tubuli. Het diureticum kan werken op de weefsels, die primair onder dezen invloed water kunnen loslaten, of wel primair zout, waarbij als noodzakelijk gevolg water mee aan het bloed wordt afgestaan. En hoe verschillend denkt men zich het mechanisme hiervan: al naar de gangbare opvatting over de factoren, die het weefselvocht beheerschen, meent men hier te zien invloed op den wand der capillairen, invloed op de osmose, invloed op den zwellingsstoestand der weefselcolloïden. Ook het bloed wordt in de beschouwingen betrokken, immers ook hier is de zwellingsdruk aan veranderingen onderhevig.

Voeg daarbij nog de vragen (die meer of minder goed gefundeerde antwoorden hebben ontvangen) over de zelfstandigheid der weefsels dan wel hun afhankelijkheid van centraal nerveuse en hormonale regulaties, en het opperen van de mogelijkheid dat diuretisch of anti-diuretisch werkende stoffen op de centrale regulaties en niet op de perifere organen zelf (hetzij weefsels of nier) aangrijpen, en men krijgt een beeld van de ingewikkeldheid der hedendaagsche pharmacologie van de diurese.

Men denke echter na deze inleiding niet, dat onze kennis van dit deel der pharmacologie reeds een voldoende ontwikkelings-

graad heeft bereikt, integendeel, men zou zich beter uitdrukken door te zeggen, dat dit hoofdstuk bestaat uit een aaneenschakeling van hypothesen, veelal door voortijdige overbrenging van physische, chemische en physisch-chemische kennis op de biologie ontstaan, waarin slechts hier en daar exacte feiten als mijlpaltjes zijn neergezet. Geheele gebieden lijken op woestijnen, waarin nog niet aan deze mijlpalen te denken valt.

In het volgende zal worden getracht een bijdrage te leveren tot onze kennis van de exacte feiten op dit gebied, waarbij de nier geheel buiten beschouwing is gelaten. Dit wil natuurlijk niet zeggen, dat wij de nier kunnen verwaarloozen in de pharmacologie, alleen, mijn onderzoek heeft zich met dit orgaan niet bezig gehouden.

Ook de vragen over centraal of peripheer aangrijpingspunt zijn in het hier volgende niet aangesneden.

De functie van de nier is de uitscheiding te doen plaats hebben van water met daarin tal van opgeloste stoffen, producten der stofwisseling en aan het lichaam vreemde substanties en hun omzettingsproducten, het reguleeren van de water en zoutbeweging in het lichaam, en wel in samenwerking met de andere organen. Tevens worden in de nier enkele stoffen gevormd; bekend is de synthese van ammoniak (NASH & BENEDICT, ¹⁾) en van hippuurzuur (BUNGE en SCHMIEDEBERG ²⁾). Een specifiek vergif werd in de nier gevonden door GALEHR en ITO ³⁾. Zij toonden dit aan door implantatie van de ureter in de vena iliaca bij een hond. Het dier stierf aan verschijnselen van uraemie. De vraag of de nier ook als orgaan van inwendige secretie beschouwd kan worden is nog niet geheel te beantwoorden. Vele onderzoekers (LINDEMANN ⁴⁾, CAPITAIN, TEISSIER en FRENKEL,

¹⁾ TH. P. NASH u. St. R. BENEDICT. J. of. biol Chem. 48, 463, 1921.

²⁾ G. BUNGE u. O. SCHMIEDEBERG. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 223, 1877.

³⁾ O. GALEHR u. T. ITO, Z.f. exp. Med. 55, 115, 1927.

⁴⁾ W. LINDEMANN. Zur Lehre von den Funktionen der Niere. *Ergebn. der Physiol.* Bd. 14, 618, 1914.

MEYER) hebben door het inspuiten van nierextracten verbetering van nephritis en uraemie verkregen.

In 1842 stelde BOWMAN ¹⁾ de eerste theorie op, die een verklaring tracht te geven van de nierfunctie. BOWMAN neemt aan, dat glomeruli het water secernereren met er in opgeloste zouten, die gewoonlijk in het dierlijk organisme voorkomen. (o.a. keukenzout). De overige in de urine voorkomende bestanddeelen als ureum, urinezuur enz. worden door de tubuli gesecerneerd.

In tegenstelling met de secretietheorie van BOWMAN stelde LUDWIG ²⁾ in 1844 een geheel andere theorie op, die de urineafscheiding van de nier door fysieke processen verklaart. De oude theorie van LUDWIG verklaart de processen in de nierkanaaltjes alleen osmotisch. Later verving LUDWIG deze theorie door een andere, door ook aan te nemen, dat terugresorptie mogelijk is. De glomeruli zijn dan het filter, terwijl de tubuli actief terug kunnen resorbeeren.

HEIDENHAIN ³⁾ kwam in 1883 tot de opvatting, dat door de glomeruli water en zouten gesecerneerd worden, terwijl de tubuli de specifieke urinebestanddeelen met water afscheiden.

In 1917 stelde CUSHNY ⁴⁾ zijn „modern theory” op. CUSHNY neemt met LUDWIG aan, dat uit het bloedserum al die bestanddeelen gefiltreerd worden, die niet aan de serumcolloïden gebonden zijn. De urine, door de glomeruli uitgeperst, wordt bij zijn gang door de tubuli ten deele terug geresorbeerd door het epitheel van de tubuli; CUSHNY laat de mogelijkheid open, dat enkele bloedbestanddeelen actief zouden worden uitgescheiden door de tubulusepitheliën.

Ondanks de vele hiergenoemde theoriën hebben wij nog steeds geen klare voorstelling van de wijze, waarop de urine gevormd

1) W. BOWMAN. *Physiol. Trans.* 1. 57. 73. 1842.

2) C. LUDWIG. *Hermanns Handwörterbuch der Physiol.* 2. 634. 1844.

3) R. HEIDENHAIN, *Hermanns Handbuch d. Physiol.* 5. 310 Leipzig 1883.

4) A. R. CUSHNY. *The secretion of the urine.* London 1917.

wordt. CUSHNY, die vele der theoriën samenvat, geeft voor velen de meest aannemelijke voorstelling.

In de laatste jaren zijn nog eenige theoriën over de nierwerking opgesteld. Het oogenblik is thans nog niet gekomen om deze kritisch te beschouwen: dit proefschrift is daartoe bovendien niet de aangewezen plaats.

De hier in het kort geschetste theoriën over de nierfunctie hebben haar weerspiegeling gevonden in de opvattingen over het mechanisme van de waterbeweging in de weefsels.

Ik denk daarbij aan de thans verlaten filtratietheorie over de vloeistofstroom in de weefsels (STARLING, KÖRNER), de opvatting van COHNHEIM, die in de weefsels filtratie en diffusie aanneemt, terwijl HEIDENHAIN de lymfhe opvat als een secretieproduct van de endotheliën der capillairen. ASHER stelt zich voor, dat de lymfhe cellulair en extracellulair gevormd wordt. Mijn onderzoekingen vereischen niet op deze inzichten in te gaan.

De diuresis wordt beïnvloed door tal van nierversgiften in kleine doses toegediend. De overtuiging heeft zich bij de pharmacologen gevestigd, dat de werking van deze diuretica b.v. kwikverbindingen -en vele aetherische oliën, daarop zou berusten, dat kleine doses een, anatomisch nog niet zichtbare, vergiftiging der tubulusepitheliën zouden veroorzaken, zoodat daardoor de terugresorptie zal worden verminderd en op deze wijze de grootere hoeveelheid urine per uur zou kunnen worden verklaard. Er is geen reden om het bestaansrecht aan deze theorie te ontzeggen, doch naast deze renale werking kan heel goed een extrarenale, d.w.z. een werking op de weefsels aanwezig zijn. Men moet dus, zelfs bij deze specifieke nierversgiften, zoowel naar een renale als naar een extrarenale werking zoeken. Voor die diuretica, welke geen vergiften voor de nier zijn, spreekt het nog meer vanzelf, dat naar beide mechanismen moet worden gezocht.

De techniek van dit onderzoek kan op de volgende wijze ge-

schieden. Men dient een diureticum toe, neemt versterkte diurese waar en onderzoekt nu tevens het bloed. Wanneer tengevolge van de toediening van het diureticum de weefsels water en zout [of een andere erin opgeloste stof] loslaten, zal dit moeten blijken door een verhoogd water-, resp. zoutgehalte van het bloed. Het watergehalte van het bloed of van het plasma kan men bepalen uit de droogrest. Dit is evenwel geen betrouwbare maat, omdat, wanneer tevens de opgeloste stoffen in het plasma verhoogd zijn, de droogrest evenredig of zelfs sterker kan toenemen. Er zou dan dus tevens een bepaling van de totale plasma hoeveelheid moeten plaats vinden, wat zeer moeilijk en met slechts geringe nauwkeurigheid mogelijk is. Dan kan men het eiwitgehalte van het plasma bepalen. Ook dit geeft geen juiste waarden, aangezien de weefsels ook eiwit kunnen afstaan. Een andere mogelijkheid is de relatieve hoeveelheid plasma t.o.v. de roode bloedlichaampjes te bepalen, hetzij door het totale volume der bloedlichaampjes per c.m.³ te meten, hetzij door meting van het haemoglobinegehalte. Ook hieraan kleven groote bezwaren, aangezien de verdeling der bloedlichaampjes over het bloed geen gelijkmatige is en dus ook in het voor onderzoek genomen bloedmonster niet constant behoeft te zijn. Ik heb niettemin bij mijn onderzoek van de haemoglobinebepaling gebruik gemaakt, omdat deze zeer eenvoudig en snel is en met kleine hoeveelheden bloed kan worden uitgevoerd, zich dus zeer goed leent voor serieonderzoek. De bezwaren mag men des te lichter tellen naar mate de gevonden afwijkingen grooter zijn en naar mate deze afwijkingen in een grooter aantal proeven constant op denzelfden tijd na de toediening van het middel zijn opgetreden. Nu komt hier echter een nieuw bezwaar bij. Kleine veranderingen in de samenstelling van het bloed geven reeds sterke verandering in de hoeveelheid urine. Een hydraemie behoeft dus nog slechts minimaal te zijn om de nieren te bewegen reeds veel water aan het bloed te onttrekken, waarbij de hydraemie dan weer snel vermindert. Uit den aard der zaak zal men dus steeds slechts uiterst geringe veranderingen in het bloed mogen verwachten en deze geringe

veranderingen zijn, zooals hierboven werd betoogd, niet bewijzend, of ook maar overtuigend. Men kan dit bezwaar tegemoet komen door de nieren weg te nemen of buiten werking te stellen. Dan blijven de veranderingen in het bloed bestaan en kunnen zoo sterk worden, dat zij met zekerheid te herkennen zijn. Ook dit brengt zijn bezwaren mede. Het proefdier wordt hierbij gemutileerd op onherstelbare wijze, zoodat slechts één proef met ieder dier mogelijk is; het ontnierde dier wordt geleidelijk zieker en zieker, zoodat na eenigen tijd men niet meer mag rekenen met een „normaal” praeparaat te maken te hebben; ook vlak na de operatie, wanneer de narcose nog niet geheel is terug gegaan, moet men rekening houden met de mogelijkheid dat dit een storenden invloed zal hebben. Allerlei bezwaren dus, die slechts te omzeilen zijn door een rigoureuse doorvoering van steeds dezelfde techniek, door het doen van vele contrôleproeven en door het slechts vertrouwen op de uitkomsten, wanneer in vele proeven dezelfde resultaten worden verkregen. Wij zullen in de volgende hoofdstukken zien, dat op deze wijze zeer goed bruikbare en betrouwbare uitkomsten te verkrijgen zijn.

Wil men nagaan of er ook een renale werking bestaat, dan zal men dat kunnen pogen te doen bij het intacte dier, door uit de verhouding tusschen de samenstelling van het bloed eenerzijds en de hoeveelheid en samenstelling van de urine anderzijds de functie van de nier in cijfers uit te drukken. Dergelijke pogingen vinden wij b.v. uit de laatste jaren bij MÖLLER ¹⁾ en bij Mevr. SAGER ²⁾ (uit het Utrechtsche pharmacologische laboratorium). Ook hieraan kleven groote nadeelen, o.a. dat men niet zonder het aannemen van een bepaalde theorie over de nierfunctie tot het doel komt. Beter is daarom het werken met een geïsoleerde nier, waarbij het bloed waarmede dit orgaan wordt doorstroomd,

¹⁾ K. O. MÖLLER. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 148, 56, 1930.

²⁾ B. SAGER. Zur Frage der Wirkung von Hypophysis-Hinterlappen Extract, Morphin u Coffein auf die Tätigkeit der Niere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 153, 331, 1930.

zoo goed mogelijk constant kan worden gehouden. In verband met de groote vulnerabiliteit van de nier, eischt het werken met dit geïsoleerde praeparaat vele voorzorgen. Een bruikbare methode is gebleken te zijn het hart-long-nier-praeparaat van STARLING en VERNEY.¹⁾

Het is dus mogelijk van een diureticum vast te stellen of dit een renale en/of een extrarenale werking bezit. Van sommige diuretica weten we reeds met zekerheid of het een of het andere, of beiden. In de volgende hoofdstukken zal ik trachten onze kennis over de extrarenale werking van eenige diuretica uit te breiden, waarbij allereerst ook eenige reeds bekende feiten bevestiging zullen vinden.

¹⁾ STARLING a VERNEY. Proc. of the roy. soc. of med. 97, 321, 1925.

HOOFDSTUK I.

Salyrgan. a]

PARACELsus en MORGAGNI kenden reeds het kwik als diureticum. PARACELsus gebruikte calomel. Ook aan LAZAR RIVIÈRE (1589—1655), VAN SWIETEN, GRAVES, was de diuretische werking van calomel bekend. In den loop der laatste eeuwen kwam calomel in tal van recepten voor, die aan zieken gegeven werden om de urineafvoer te bevorderen.

De eerste uitvoerige mededeeling kwam in 1886 van JENDRASSIK ¹⁾ in zijn publicatie „Das Kalomel als Diureticum”. Hij zag de goede werking bij ascites en andere vochtophooping en bij hart en leverziekten, maar wijst tevens op de gevaren van vergiftiging als salivatie, stomatitis en enteritis. JENDRASSIK verklaart de diurese door het feit, dat veel oedeemvloeistof naar het bloed stroomt, doordat het calomel tot een hygroscopisch mercurizout wordt. ROSENHEIM ²⁾ zoekt de werking van het calomel in het oedemateuse weefsel, dat door contractie vloeistof perst in de bloedvaten, waardoor een hydraemie ontstaat. Thans, bijna vijftig jaar later, keeren wij weer eenigszins tot dezelfde opvat-

a] Een uitstekend samenvattend overzicht over de kwikdiurese met uitvoerige literatuuropgave, vindt men bij ENGEL en EPSTEIN:

Die Quecksilberdiurese. Erg. der Inn. Med. u. Kinderh. 40, 187—261, 1931.

¹⁾ E. JENDRASSIK. Das Kalomel als Diureticum.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 38, 499, 1886.

E. JENDRASSIK.
Weitere Untersuchungen über die Quecksilberdiurese.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 47, 226, 1887.

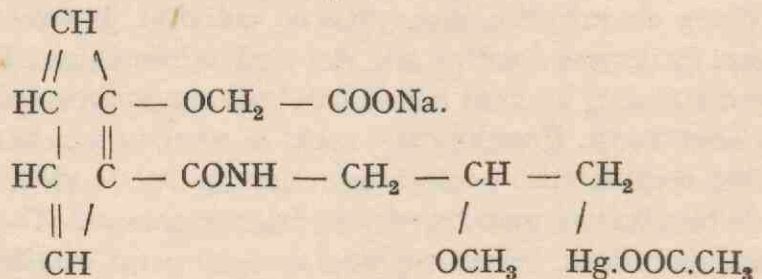
²⁾ ROSENHEIM. Zur Kenntnis der Diuretischen Wirkung der Quecksilber Praeparate. D. Med. Woch. 16/17, 325, 1887.

ting terug, zij het ook, dat wij deze streng mechanische verklaring thans door fysisch-chemische of andere vervangen.

Het feit, dat calomel zoo giftig is, is oorzaak geweest, dat men naar andere, minder giftige kwikverbindingen is gaan zoeken. SAXL ¹⁾ zag, toen hij novasurol als antilueticum gebruikte, dat nu tevens een diuretische werking te voorschijn kwam. Novasurol is een complexe verbinding van mercuri-o-chloor-phenoxy-azijnzure natrium en diaethylbarbituurzuur. Daar ook dit diureticum nog maar al te vaak intoxicatieverschijnselen geeft, wordt het practisch niet meer gebruikt. Vooral, nadat de chemische industrie er in geslaagd is, een gelijkwaardig, minder toxisch diureticum in de plaats te stellen en wel het *Salyrgan*.

Salyrgan is een complexe kwikverbinding van salicyl-allyl-amid-0-azijnzure natrium in een 5% oplossing van 1,3 dimethyl-xanthine en wordt in den handel gebracht door I. G. FARBEN Industrie „Bayer-Meister Lucius.”

De chemische formule is volgens ENGEL en EPSTEIN:



Salyrgan is een wit, reukloos, fijn gekristalliseerd poeder.

Salyrgan is oplosbaar in 1 deel water, 2 deelen methylalkohol en 3 deelen alcohol.

Salyrgan is onoplosbaar in aether en reageert op lakmoes alkalisch.

¹⁾ P. SAXL en R. HEILIG: Ueber die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilber Injectionen.

Wien. Klin. Wochenschr. 43, 943, 1920.

Doseering en wijze van toediening.

De gebruikelijke dosis bij menschen is 2 cm³ intramusculair, met 1 cm³ moet begonnen worden bij prostaathypertrophie, myodegeneratio cordis met lagen bloeddruk en bij tachycardie, aangezien gebleken is, dat deze patiënten het middel minder goed verdragen.

Na drie tot zeven dagen kan de injectie herhaald worden. Het kan geruimen tijd achtereen worden toegediend (ENGEL en EPSTEIN).

Subcutane injectie van salyrgan is foutief, daar er een slecht genezende nekrose ontstaat op de plaats der inspuiting.

Intramusculaire injectie is bij menschen mogelijk, indien men diep in het spierweefsel inspuit, b.v. in het bovenste laterale quadrant van den M. Glutaeus.

Intraveneuse injectie levert geen bezwaren op, tenzij in de vaatwand of perivascularair gespoten wordt. In mijn dierproeven heb ik alleen de intraveneuse toediening gebruikt.

Per os ingenomen heeft salyrgan geen werking.

Rectaal toegediend werkt salyrgan wel. NATANSON¹⁾ zag een diuretische werking, die echter geringer is dan de intraveneuse, intramusculaire of intraabdominale toediening.

SAXL stelde voor bij ascites salyrgan in de buikholte vloeistof in te spuiten.

HARTL²⁾ beschrijft enkele gevallen waarbij de intraveneuse injectie onvoldoende resultaat gaf, terwijl de intraperitoneale toediening een sterke diurese te voorschijn roept. Het betrof een patient met concretio cordis met stuwingslever en een patient met emphyseem, stuwingslever en oedeem van de onderste extremiteiten. De verklaring hiervan moet gezocht worden in de belangrijke rol, die de lever speelt. Hierop kom ik nog nader terug.

¹⁾ H. NATANSON, Klin. Woch. schr. 47, 2207, 1930.

²⁾ KARL HARTL. Intraperitoneale Injektion von Salyrgan. Klin. Wochenschr. 4, 148, 1933.

VERBEETEN ¹⁾ beschreef eveneens een geval, waarbij hij met intraperitoneale salyrganinspuiting groot succes had.

NONNENBRUCH ²⁾ geeft voorbeelden, waarbij intraveneuse salyrgan-injectie's niet werkzaam zijn, intraabdominale injectie's daarentegen wel. Eenmaal trad misselijkheid en braken op.

Er zijn tal van middelen aangegeven ter verbetering van de salyrganwerking.

Digitalis is bij hartdecompensatie alleen vaak onvoldoende. In combinatie met salyrgan zag FLECKSEDER ³⁾ steeds goede resultaten.

Ammoniumchloride (Salmiak) bij salyrgan is het eerst in Amerika door KEITH, BARRIER, ROWNTREE en WHELAN ⁴⁾ in de Mayo kliniek toegepast; later ook door Saxl ⁵⁾ en vele anderen. Het salmiak alleen is geen diureticum, samen met salyrgan kan het de diurese 2 tot 4 maal doen toenemen. Men geeft dan 6 tot 10 gr. per dag als drankje of in gelatine tabletten (Gelamon) ⁶⁾. De schrijvers over dit onderwerp nemen algemeen aan, dat ammoniumchloride bevorderend werkt bij de salyrgandiurese door een waterstofionenverschuiving in het organisme, waardoor het waterbindend vermogen van de weefsels afneemt en het nu gemakkelijk vrij komende niet gebonden water wordt uitgescheiden. Het is reeds langer beweerd, dat een acidotische verschuiving in het lichaam gunstig op de diurese werkt. WEISS

¹⁾ B. VERBEETEN: Intraperitoneale salyrganinspuiting. Ned. T. v. Gen. 21, 1933.

²⁾ W. NONNENBRUCH: Ueber die intraabdominale Salyrgan Therapie. Ther. d. Gegenwart. Maart, 1932.

³⁾ FLECKSEDER. Steigerung der entwässerenden Wirkungen des Salyrgans zur Höchstleistungen W. kl. W. 5, 136, 1930.

⁴⁾ KEITH, BARRIER, ROWNTREE, WHELAN, The diuretic action of ammon. chlorid. and novasurol. J. Am. Med. Ass. 85, 799, 1925.

⁵⁾ SAXL. Ueber die Verstärkung der Novasuroidiurese durch ammoniumchloride. W. kl. W. 2, 1929.

⁶⁾ SAXL u. ERLSBUCHER; Ein verbesserte Form der perorale salmiak Therapie: Gelamon. W. kl. W. 4, 111, 1930.

bracht cardinale oedemen tot verdwijnen door zoutzuur, WELTMANN ¹⁾ beïnvloedde hongerooedeem gunstig door zuur te geven. OEHME ²⁾ zegt, dat door verhoogen van den zuurgraad het weefsel en het bloedeiwit zoo veranderen, dat zij hun isoëlectrisch punt nader komen, waardoor de zwellingsdruk van het eiwit afneemt. De weefsels staan door vermindering van den zwellingsdruk water af, waardoor via een hydraemie de diurese stijgt.

Decholine (20% oplossing van dehydrocholzuur natrium) met salyrgan wordt bij levercirrhose, decompensatio cordis en subacute hepatitis om zijne goede werking geroemd. De salyrgandiurese zou veel sterker uitvallen. Decholine alleen werkt ook, doch slechts weinig diuretisch. BIX ³⁾ zag van deze combinatie diurese in een geval, waarbij salyrgan alleen zonder succes bleef. Aangezien de galdrijvende werking van decholine bekend is, wijst ook deze ervaring weer op een beteekenis van de lever voor de salyrgandiurese, waarop ik later terug kom.

Verloop.

De salyrgandiurese vangt aan:

bij intraveneuse	injectie na	2—2½ uur.	
bij intramusculaire	„ „	2—4 „	bij normale mensen.
	„ „	1—1½ „	patiënten met oedeem.

terwijl het maximum van de werking soms na 5—8 uur pas optreedt. Niet alleen treedt een sterke vermeerdering op van de hoeveelheid urine, maar ook de hoeveelheid keukenzout in de urine neemt sterk toe. Daar het chloorgehalte van het bloed

¹⁾ WELTMANN, Zur Pathologie der Oedemkranken. Wien. Arch. kl. Med. 2, 124, 1921.

²⁾ OEHME; Die Abhängigkeit des Wassersalzbestandes des Körpers vom Säurebasenhaushalt und vom physiologischen Ionengleichgewicht. Kl. W. schr. 141, 1923.

³⁾ BIX, W. kl. W. 1, 321, 1927.

onverminderd blijft ¹⁾, moet de groote hoeveelheid chloor wel uit de weefsels komen. De andere bestanddeelen van de urine worden maar heel weinig beïnvloed (MUHLING ²⁾).

Door gezonde personen wordt na een salyrgan-injectie in 24 uur \pm 200—500 cm³ urine meer uitgescheiden; echter wordt binnen de eerste zes uren reeds 90% van de daghoeveelheid uitgescheiden. In deze uren is de diuretische werking dus veel sterker dan men uit de totale daghoeveelheid zou afleiden. Bij patiënten met waterretentie, doch met goed functioneerende nieren, is de diurese sterker en deze houdt ook langer aan. Is er een stuwingsnier, dan kan de diurese zeer langen tijd aanhouden, waarschijnlijk door een minder snelle uitscheiding van het salyrgan.

Werking.

Ik wil trachten de volgende vragen te beantwoorden:

1. Werkt salyrgan op de nier?
2. Werkt salyrgan op de weefsels?
3. Wat is de beteekenis van de lever?

Werkt salyrgan op de nier?

Nadat salyrgan in de bloedbaan is ingespoten, wordt het in het lichaam op ongelijkmatige wijze verdeeld. De grootste hoeveelheden vinden we in darm, nier, lever en gal, terwijl de uitscheiding voornamelijk door de nieren plaats vindt. In de faeces vindt men weinig. In de urine vindt men spoedig salyrgan, waarvan de hoeveelheid na $\frac{3}{4}$ uur haar hoogtepunt bereikt, dus voor de diurese is begonnen! Na 2 uur is de helft van het toegediende salyrgan uitgescheiden, na 4 uur 66% en na 28 uur 80%. (K. O. MÖLLER ³⁾ en J. MÜLLER ⁴⁾).

¹⁾ MELVILLE u. STEHLE, Novasuroldiurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 123, 175, 1923.

²⁾ MUHLING: Studien über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilber. Münch. Med. W. schr. 45, 1477, 1921.

³⁾ KNUD. O. MÖLLER. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 154, 276, 1930.

⁴⁾ J. MÜLLER. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 141, 1, 1929.

GOVAERTS ¹⁾ toonde op fraaie wijze het bestaan van een directe nierwerking aan door het implanteeren in een niet tevoren met novasurol behandelde hond van nieren van een hond, die wel met novasurol was behandeld, en ook omgekeerd. *a)*

De nieren van den met novasurol behandelde hond, geëxtirpeerd op het hoogtepunt van de diurese, vormden, nadat ze in den bloedsomloop van een onbehandelde hond waren geschakeld, 10 tot 20 maal zooveel urine als de eigen normale nieren. Het bezwaar dat tegen deze proeven in te brengen is, is dat alle zenuwen doorgesneden moeten worden en dat de geëxtirpeerde nier voor den anderen hond een vreemd lichaam is.

GREMELS ²⁾ ging de werking na van verschillende diuretica aan het hart-long-nier-praeparaat volgens STARLING. De werking van novasurol en salyrgan bleek gelijk te zijn en wel duidelijk diuretisch. Naast een vergrooting van de hoeveelheid urine stijgt ook de concentratie van het daarin aanwezige keukenzout. Vaatverwijding door salyrgan werd niet waargenomen, wel bij groote doseering een tijdelijke vaatvernauwing. De proeven van GREMELS en GOVAERTS wijzen zeer zeker op een direct renale werking.

Werkt salyrgan op de weefsels? Zijn er extrarenale aangrijpingspunten?

SAXL en HEILIG vonden, dat atropine de werking van novasurol remt.

Volgens SAXL berust dit op een tegengaan van de renale salyrganwerking door het atropine. Men vindt dan een hydraemie en een hyperchlooraemie, waarop met het beginnen van de diurese een indikken van het bloed en hyperchlooraemie volgt. Deze hydraemie en hyperchlooraemie moeten dus berusten op een afgifte van water en zout door de weefsels onder invloed van het salyrgan.

¹⁾ M. P. GOVAERTS, C. r. Soc. Biol. Belg. 99, 647, 1928.

a) Volgens SAXL en HEILIG is de werking van novasurol en salyrgan gelijk. W. kl. W. 16, 1925.

²⁾ H. GREMELS, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 130, 61, 1928.

ENGEL en EPSTEIN vonden als bewijs voor de extrarenale salyrganwerking, dat na de salyrganinjectie de resorptie-tijd van de intracutane normosalkwaddel verkort is. Al kan men dit verschijnsel niet met de diurese in verband brengen, er blijkt toch uit, dat de extravasale vloeistofbeweging veranderingen heeft ondergaan.

BOHN ¹⁾ vond bij dieren met intacte nieren en ook na nier-extirpatie, een hydraemie en een hyperchloraemie na toedienen van novasurol.

KNUD O. MÖLLER ²⁾ zag, dat bij konijnen, waarbij de nieren geëxtirpeerd waren, ook na toedienen van salyrgan een verhooging van de chloorconcentratie in het serum en een daling van het haemoglobine-gehalte van het bloed volgden.

Ik heb deze proeven eveneens gedaan bij konijnen.

Het bleek, dat een injectie van 5 mg. salyrgan p. Kg. lichaamsgewicht een diuretische werking heeft. In een oorvene wordt salyrgan ingespoten; 1 cm³ bevat 10 mg salyrgan. Tevens werd het haemoglobinegehalte bepaald. Het haemoglobine-gehalte vertoonde geen veranderingen, terwijl het bloedchloorgehalte evenmin veranderingen te zien gaf. Indien er een extrarenale werking van salyrgan bestaat, zijn dus de nieren toch in staat de bloedveranderingen binnen de normale schommelingen te houden.

Het haemoglobinegehalte is in al mijn proeven bepaald met den colorimeter van KLETT, welke het aantal grammen haemoglobine per 100 cm³ aangeeft. De eerst gevonden waarde wordt op 100 gesteld. Het chloorgehalte in het bloed is na verasschen bepaald ³⁾, voor de bepaling zijn noodig resp. 0,2 en 0,1 cm³ bloed. Het chloor in de urine is volgens VOLHARD bepaald zonder verasschen.

¹⁾ H. BOHN. Experimentelle Studien über die diuretische Wirkung des Novasurols. Z. f. exp. Med. 31, 303, 1923.

²⁾ K. O. MÖLLER. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 154, 263, 1930.

³⁾ PINCUSSEN. Micromethodik blz. 77.

Grijs konijn 1,8 K.G.

Tijd	Bloed			Urine			
	haemaglobine		NaCl ma per 100 cm ³	hoeveelheid		NaCl	
	g. per 100 cm ³	relatief		ge- meten	per uur	mg per 100 cm ³	mg per uur
10.30	12.8	100	478	6 cm ³		230	
12.30		102	502.5	2.5	1.25 cm ³	234	3.0
12.35	7 mg salyrgan per Kg lichaamsgewicht			intraveneus			
13.30		94.6	482.5	10	10	424	42.4
14.30		100.5	484	16	16	454	72.6
15.30		103.6	494	28	28	486	136.1
16.30		103.1	492	4	4	304	12.2
17.30		100.5	486.4	3	3	242	7.3

De bloedafname geschiedt uit de oorvene, of uit de art. femoralis. Foutieve waarden worden gevonden bij bloedafname uit de vena jugularis, waarschijnlijk doordat er stuwning optreedt, omdat zich in het vat een thrombus vormt na de herhaalde punctie's. Ook bloedafname uit de art. carotis geeft foutieve waarden door den invloed van de sinus caroticus op de water-verschuiving in het lichaam. ¹⁾ Uit de art. femoralis halen wij een ½ cm³ bloed met een injectiespuit, waarin zeer weinig oxalaat gedaan is. De kleine wond, die de fijne injectienaald maakt, sluit zich spoedig:

Om nu de eventueele extrarenale werking te kunnen bestudeeren, werden de nieren geëxtirpeerd. Dit gebeurde op de volgende wijze: Onder aethernarcose wordt de rechternier van de rugzijde af geëxtirpeerd, terwijl de linkernier uit zijn vetkapsel losgemaakt wordt en buiten de spierlaag geluxeerd; de spierwond wordt met enkele hechtingen gesloten. Wij maken de huid daarboven dicht en kunnen nu den volgenden dag zonder narcose de linker nier verwijderen. Het dier reageert hierop alleen bij het

¹⁾ L. J. FRIJDA. Hydraemie par ligature de l'artère carotide commune. Arch. int. de pharm. et de therap. 1934 [ter perse].

afbinden van de art. renalis met het maken van eenige lichte afweerbewegingen. Deze methode is door KNUD. O. MÖLLER ¹⁾ aangegeven. In den loop van de eerste twaalf uren na de extirpatie van de tweede nier daalt het haemoglobinegehalte een weinig [van 100 op 90%], ook het chloorgehalte in het serum verandert weinig. Ditzelfde verschijnsel vinden wij ook bij YOSHIO MIURA ²⁾, die den invloed van hypophysisextracten op de niersecretie naging. Bij zijn proeven met nierlooze konijnen zag hij de eerste uren na de extirpatie van beide nieren in één zitting een geringe daling van het haemoglobinegehalte en het NaCl gehalte van het serum. Na inspuiten van hypophysis-achterkwab-extract bij deze nierlooze konijnen treedt een hydraemie op en vermeerderd het chloorgehalte in het bloed.

Ik heb allereerst verscheidene contrôle-proeven gedaan. (totaal 12).

Voorbeeld: Grijs konijn 1,6 Kg.

7.3.33.	17.00	Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier.		
		Aethernarcose.		
8.3.33.	11.00	Extirpatie linker nier. Zonder narcose.		
	11.10	Hb. 10,8 gr. p. 100 cm ³ = 100. NaCl. 456 mg. %		
	14.30	„	99.0	„ 449 „
	15.50	„	102.0	„ 472 „
	17.30	„	92.6	„ 442 „
9.3.33.	10.00	„	90.9	„ 409 „
	12.15	„	88.2	„ 424 „

De maximale daling van het haemoglobine is de eerste 10 uren na de nephrectomie 15%, wij vonden resp. 97, 92, 94, 96, 89, 96, 93, 85, 98, 87 en 92% haemoglobine.

Het intraveneus injiceeren van salyrgan geeft bij nierlooze konijnen een daling van het haemoglobinegehalte van 20 tot 30%. De eerste 2 à 3 uur blijft het haemoglobinegehalte constant, en daalt vervolgens vrij plotseling 10 à 20%. Daarna is de daling

¹⁾ KNUD O. MÖLLER. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 148, 59, 1930.

²⁾ YOSHIO MIURA. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 107, 1, 1925.

geleidelijk. Het chloorgehalte in het bloed blijft meestal vrij constant, er komen schommelingen van 10 % voor. In een tweetal proeven was er een groote stijging van de chloorconcentratie in het bloed.

Grijs Konijn 1,75 Kg.

6.3.33.	16.30	Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier. Aethernarcose.			
7.3.33.	10.15	Extirpatie linker nier.			
	10.30	Hb. 10.9 gr. p. 100 cm ³ = 100. NaCl. 445 mg. %			
	10.35	7 mg. salyrgan per Kg. lichaamsgewicht intrave- neus.			
	11.30	Hb.	98.5	„	433 „
	14.10	„	79.7	„	458 „
	15.30	„	79.4	„	495 „
	16.30	„	64.7	„	503 „

In 8 andere proeven bleef het chloor-gehalte in het bloed vrijwel gelijk. De volgende proef vertoont in het begin een stijging van het chloorgehalte.

Bruin Konijn, 2 Kg.

24.2.33.	16.45	Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier. Aethernarcose.			
25.2.33.	10.35	Extirpatie linker nier.			
	10.45	Hb. 10,3 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 477 mg. %			
	11.45	„	103.1	„	465 „
	11.50	6 mg. salyrgan per Kg. lichaamsgewicht intrave- neus.			
	12.30	Hb.	96.1	„	514 „
	13.55	„	90.4	„	501 „
	14.55	„	84.4	„	480 „
	15.30	„	80.3	„	479 „
	16.30	„	80.7	„	484 „

Uit deze proeven blijkt, dat uit de weefsels water en chloor naar de bloedbaan gaan onder invloed van het salyrgan. Wanneer alleen water wordt losgelaten, zou het chloorgehalte evenredig moeten dalen. Dat is nimmer het geval. Uit de vele proeven, die met nierlooze konijnen door ons gedaan werden, is gebleken, dat het chloor in het bloed zich verschillend gedraagt. Daling van het chloorgehalte, tenzij zeer weinig, komt sporadisch voor. Meestal blijft het chloorgehalte ongeveer constant; slechts in enkele gevallen stijgt het sterk. K. O. MÖLLER constateert bij nierlooze konijnen na een salyrganinspuiting een sterke stijging van de hoeveelheid chloor in het bloed. Hij deed slechts drie waarnemingen, waarbij in één geval geen hydraemie optrad. BOHN vond ook een sterke toename van het chloorgehalte, eveneens slechts in enkele gevallen. Hij diende na de novasurol-injectie per os 50 cm³ physiologische keukenzout-oplossing toe. Dit maakt een beoordeeling moeilijk. In mijn proeven heb ik geen bevestiging gevonden voor de sterke toename van het chloorgehalte in het bloed, hoewel dat in 2 van de 9 gevallen door mij gevonden is. Zeker is wel, dat water en chloor naar het bloed toestroomen bij nierlooze konijnen, nadat salyrgan is toegediend.

Ik heb dus aangetoond, dat bij het nierlooze konijn na een intraveneuse injectie van een diuretisch werkende hoeveelheid salyrgan een hydraemie optreedt. Het chloorgehalte van het bloed stijgt relatief. Er stroomt dus water en zout naar het bloed toe, zeer waarschijnlijk uit de weefsels. Hieruit concludeer ik een extrarenale werking van salyrgan.

HOOFDSTUK II.

Calomel.

JENDRASSIK ¹⁾ was de eerste, die het uitgangspunt van de reeds van ouds bekende calomeldiurese buiten de nier zocht. Volgens hem ligt de oorzaak van de calomeldiurese in de vorming van kwikalbuminaat in het bloed, waardoor een hydro-pische hydraemie ontstaat, die tot diurese voert.

FLECKSEDER ²⁾ bestudeerde de oorzaken van de dunne darm-diarrhee na calomelgebruik. Voor deze groote exsudatie, die hij in den darm waarneemt, moet er vloeistof aan het bloed onttrokken worden. Het bloed haalt de vloeistof weer uit de weefsels. Wordt nu in den dikken darm het vocht weer geresorbeerd, dan zal volgens FLECKSEDER's opvatting daardoor het bloed plotse-ling overvuld worden met water, wat, evenals het drinken van water, tot diurese zal moeten leiden. In tegenspraak met deze opvatting is het door COHNHEIM waargenomen feit, dat reeds 20 minuten na een intraveneuse injectie van 0,01 gr. calomel een belangrijke toename der diurese plaats vindt. De door FLECKSEDER veronderstelde kringloop kan zich zoo snel niet hebben afgespeeld. FLECKSEDER geeft bij konijnen 0,3 gr. calomel.

Om een eventueele extrarenale werking van calomel te kunnen bestudeeren, heb ik calomel ingespoten bij een tevoren nierloos gemaakt konijn.

Ik heb als diuretische dosis gebruikt bij een konijn van ± 2 Kg. 10 mg. calomel, opgelost in oleum olivarum en intraveneus toe-

¹⁾ E. JENDRASSIK. Das Kalomel als Diureticum. D. Arch. Klin. Med. 38, 499, 1886.

²⁾ FLECKSEDER. Die Kalomel-diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 67, 409, 1912.

gediend. Steeds kwam bij nierlooze konijnen na \pm 2 uur een hydraemie in een zestal proeven.

Grijs Konijn, 1,8 Kg.

24.4.33. 33.17 Extirpatie rechter nier en vrij maken linker nier.
Aethernarcose.

25.4.33. 10.15 Extirpatie linker nier.

10.20 Hb. 10.9 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl. 479 mg. %

10.25 1 cm³ van 1 % opl. van calomel in oleum olivarium intraveneus.

12.00 Hb. 99,5 NaCl. 450 mg. %

14.15 „ 87,7 „ 464 „

15.25 „ 83,7 „ 480 „

16.05 „ †

1.5.33. 5.33 Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier.
Aethernarcose.

2.5.33. 14.15 Extirpatie linker nier.

14.20 Hb. 11,3 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl. 57 mg. %

14.30 10 mg. calomel intraveneus

15 Hb. 97.6 NaCl. 482 mg. %

15.30 „ 98.5 „ 484 „

16.00 „ 98.5 „ 490 „

16.30 „ 82.5 „ 480 „

17.00 „ 81.6 „ 498 „

17.30 „ 80.2 „ 508 „

Wij zien bij het nierlooze konijn enkele uren na een intraveneuse injectie van 10 mg. calomel een daling van het haemoglobinegehalte. Ook hier stijgt het chloorgehalte van het bloed relatief. Wij mogen op grond van deze proeven aannemen, dat ook calomel een extrarenale werking heeft.

Ik heb nu verder een aantal andere diuretica op dezelfde wijze onderzocht. De uitkomsten hiervan worden in de volgende hoofdstukken medegedeeld.

HOOFDSTUK III.

Bismuth.

ROBITSCHER¹⁾ zag bij een 6-tal patiënten met oedeem een gunstig diuretische werking van bismuth als antilueticum, in één geval hadden novasurol en andere diuretica geen effect. HANZLIK c.s.²⁾ ontdekten eveneens bij het gebruik van bismuthverbindingen als antiluetica, dat deze verbindingen vrij sterk diuretisch werken. STOCKTON³⁾, een leerling van HANZLIK, bestudeerde daarop de diuretische werking van een oplossing van bismuthnatriumtartraat (0,003 tot 0,012 gr. per Kg. lichaamsgewicht) bij konijnen. Daarbij bleek, dat na 2 tot 3 dagen het maximum der diuresetoename kwam. Het bloedchloorgehalte steeg 10 %, duidelijk na 1 tot 2 dagen; STOCKTON komt door een ietwat ingewikkelde beschouwing tot de overtuiging, dat de bismuthverbindingen op de weefsels werken en niet op de nier. Ook bij patiënten met cardiaal oedeem zag STOCKTON⁴⁾ de diuretische werking, echter minder sterk dan van de combinatie digitalis en diuretine. In het bloed en in de urine stijgt daarbij het keukenzoutgehalte, verder vindt hij een stijging van het ureumgehalte

¹⁾ W. ROBITSCHER. Ein neues Anwendungsgebiet der Wismuthsalze als Diuretica. Med. Klin. 21, 626, 1925.

²⁾ P. J. HANZLIK, A. L. BLOOMFIELD, A. B. STOCKTON and D. A. WOOD. Diuresis from watersoluble Bismuth. J. Am. Med. Ass. 92, 1413, 1929.

P. J. HANZLIK, D. C. MARSHALL, N. S. BROWN. Bismuth a diuretic. Journ. of Pharm. a. exp. Ther. 33, 282, 1928.

³⁾ A. B. STOCKTON. Diuresis and blood and urinary chloride changes after bismuth in rabbits. Arch. int. de pharmacod. 41, 52, 1931.

⁴⁾ A. B. STOCKTON. Comparative diuretic actions of bismuth, digitalis and theophylline, changes in blood and urinary metabolites in edema. Proc. Soc. exper. a. Biol. med. 27, 721, 1930.

van de urine en een daling van het ureumgehalte van het bloed.

BESNIER ¹⁾ verwekte bij honden door bismuthkakodylaat een duidelijke diurese. Bloeddruk en niervolumen waren onveranderd. In de urine kwam een toename der NaCl uitscheiding en een vermindering van de ureum-concentratie. Wat de diuretische werking betreft is bismuth volgens BESNIER te vergelijken met kwik.

LEONARD ²⁾ ging de verdeeling van het bismuth over het organisme bij konijnen na en vond na toedienen van een letale dosis bismuth-natriumtartraat in de nier het meeste bismuth, minder in de lever, long, milt en andere organen. Bij toedienen van een niet letale dosis werd het meeste bismuth gevonden in de lever, dan in mindere mate in de nier, de hersenen, en het hart. Ook LEVADITI ³⁾ heeft de verdeeling van bismuth over het organisme nagegaan na intramusculaire injectie van „Bi-liposuble” bij konijnen. Het praeparaat wordt goed geresorbeerd en voornamelijk in de nier opgehoopt en langere tijd vast gehouden. In het bloed is een laag bismuth-gehalte.

Bismuthzouten werken dus diuretisch. Of zij renaal of extrarenaal of wel op beide wijzen werken is wel reeds in discussie geweest; directe proeven die hier een beslissing konden brengen zijn echter nog niet gedaan.

Ik heb daarom bismuthzouten in den vorm van mesurol aan nierlooze konijnen toegediend. Mesurol is een 20 procent olie-emulsie van het basische bismuthzout van dioxybenzoëzure monomethylaether. 1 cm³ bevat 0,11 gr. bismuth. Ik koos dit praeparaat, omdat hiermee bismuth gedoseerd ingespoten kan worden zonder plaatselijke afwijkingen te veroorzaken.

¹⁾ A. BESNIER. Etude de l'action diuretique de cacodylate de Bismuth. J. Pharmacie VIII, 11, 465, 1930.

²⁾ CLIFFORD S. LEONARD. Studies in the Pharmacol. of Bismuthsalts J. o. Pharm. XXXIV 333, 1928.

³⁾ C. LEVADITI, Y. MANIN, A. HOWARD. Circulation du Bismuth dans l'organisme. C. r. Soc. Biol. Paris 102, 813, 1929.

Zwart Konijn 1,8 Kg.

1.6.33.	16.30	Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier. Aethernarcose.			
2.6.33.	9.00	Extirpatie linker nier. Zonder narcose.			
	9.20	Hb. 10,8 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 508 mg. %			
	9.40	1 cm ³ mesurol (110 mg Bi) intramusculair.			
	11.30	Hb.	99.7	„	512 „
	12.30	„	90.6	„	498 „
	13.30	„	88.5	„	504 „
	14.30	„	82.6	„	524 „

Grijs Konijn 2,1 Kg.

2.6.33.	16.50	Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier. Aethernarcose.			
3.6.33.	9.15	Extirpatie linker nier. Zonder narcose.			
	9.35	Hb. 11,8 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 570 mg. %			
	9.45	1½ cm ³ mesurol intramus- culair.			
	11.00	Hb.	90.6	„	528 „
	12.00	„	88.1	„	564 „
	13.00	„	86.9	„	564 „
	14.00	„	82.6	„ „
	15.00	„	82.3	„	569 „

Deze zelfde uitkomsten werden in een zestal proeven gevonden; Een sterke daling van het haemoglobinegehalte en een geringe stijging van het chloorgehalte in het bloed. *Ruim drie uur na de toediening van bismuth daalt het haemoglobinegehalte, het bloed gaat meer water bevatten, dat uit de weefsels naar de bloedbaan toestroomt. Hiermede is een extrarenale werking van bismuth aangetoond.*

Er bestond eenige reden om te vermoeden, dat de extrarenale diuretische werking van salyrgan niet tot deze kwikverbinding beperkt zou zijn, doch ook aan kwikzouten eigen zou zijn. Het hierboven weergegeven onderzoek met calomel heeft dit ver-

moeden bevestigd. Wanneer men bedenkt, dat bismuth in talrijke punten van zijn pharmacologische werking zeer dicht bij het kwik staat, zal men het ook niet verwonderlijk vinden dit-zelfde werkingsmechanisme ook bij zouten van dit metaal weer terug te vinden.

Ik ga thans over tot de bespreking van proeven met eenige diuretica, die tot geheel andere pharmacologische groepen behooren, ook onderling.

HOOFDSTUK IV.

Coffeïne.

Het valt buiten het kader van dit proefschrift om de geheele literatuur over de coffeïne-diurese te bespreken. Ik moet wel volstaan met de allerbelangrijkste punten even aan te stippen, in het bijzonder in zooverre daarbij het vraagstuk van de extrarenale werking ter sprake komt.

LOEWI¹⁾ verklaart de diurese door coffeïne uit een directe werking op de niervaten; welke werking ook optreedt bij doorsnijding der nierzenuwen. Door de vermeerderde doorbloeding van de nieren komt de diurese tot stand. Van coffeïne is alleen de directe werking op de nieren met zekerheid bekend. GREMELS²⁾ heeft bij zijn proeven met het hart-long-nierpraeparaat volgens STARLING ook coffeïne toegediend en zag daarbij steeds verhoogde doorstroming en diurese. JANSSEN en REIN³⁾ vonden met kleine doses altijd een verhoogde nierdoorstroming en tevens diurese. Er is nog weinig, dat voor extrarenale factoren bij de werking van coffeïne pleit. SPIRO en SCHNEIDER vonden, dat coffeïne een lymphagoge werking heeft, VEIL⁴⁾ een toename der prestatie van longen en huid, VEIL en SPIRO⁴⁾ vonden bij nierlooze konijnen een toename van de serum-eiwit concentratie, terwijl het chloorgehalte in het bloed gelijk blijft.

¹⁾ O. LOEWI: Ueber den Mechanismus der Coffein Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 15, 1905.

²⁾ GREMELS, Ueber die Wirkung von Diuretica an ein isolierten Säugetierniere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 130, 61, 1928.

³⁾ JANSSEN en REIN, Ueber die Durchblutung und Wärmebildung der Niere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 128, H. 3/6; 107, 1928.

⁴⁾ W. H. VEIL en P. SPIRO. Ueber das Wesen der Theocinwirkung. Münch. Med. Wochenschr. 1119, 1918.

NONNENBRUCH ¹⁾ verklaart de extrarenale werking van coffeïne uit het feit, dat er eiwit in de bloedbaan komt als gevolg van veranderingen in de colloïd-chemische toestand van de weefsels. NONNENBRUCH vond n.l., dat de toename van de eiwitconcentratie van het serum niet evenredig is met de veranderingen van het aantal erythrocyten.

Zeker schijnt alleen de direct renale werking van coffeïne, terwijl voor de extrarenale werking reeds meerdere proeven pleiten; bij mijn proeven heb ik geen argumenten kunnen vinden.

In drie proeven heb ik bij het nierlooze konijn coffeïne intraveneus toegediend. In de samenstelling van het bloed is geen verandering opgetreden.

Bruin konijn, 1,8 Kg.

13.4.33. Extirpatie rechter nier, vrij maken linker nier.
Aethernarcose.

14.4.33. 10.45 Extirpatie linker nier.

11.45 Hb. 10,9 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl 492 mg. %.

14.25 „ 95,7 „ 498 „

14.35 1 cm³ 10 % opl. coffeïne-
natr. benzoïcum, intra-
veneus.

15.00 Hb. 92,6 „ 498 „

15.15 „ 99 „ 518 „

15.45 „ 101 „ 508 „

16.15 „ 102,6 „ 512 „

17.00 „ 99,5 „ 502 „

Er treedt bij deze proef een tijdelijk lichte daling van het haemoglobinegehalte in.

In mijn proeven zijn geen bewijzen voor een extrarenale werking van coffeïne gevonden.

¹⁾ W. NONNENBRUCH. Ueber Diuresis. Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderh. 26, 185, 1924.

HOOFDSTUK V.

Alkohol.

Wij zouden den alkohol natuurlijk wegens zijn caustische werking op het maagslijmvlies het liefst in verdunnen vorm willen geven. Daardoor zou echter de waterdiurese wellicht storend tusschenbeide komen. Over de waterdiurese bezitten wij in onze taal een goed overzicht van de hand van HOLLEMAN ¹⁾.

In de volgende proeven zijn de nieren in één zitting geëxtirpeerd.

De eerste uren na de operatie blijft het haemoglobinegehalte constant, en daalt langzaam op gelijke wijze als bij de nierextirpatie in twee zittingen.

Grijs konijn 2,1 Kg.

9.40	Hb.	10.4 gr. p. 100 cm ³ = 100	NaCl.	456 mg. %
9.45	Extirpatie van beide nieren onder aethernarcose.			
10.30	Hb.	98.7	NaCl. 454 mg. %
11.35	„	100.1	„ 462 „
12.40	„	99.5	„ 468 „
14.05	„	98.7	„ 458 „
15.30	„	97.6	„ 457 „
17.30	„	98.4	„ 464 „

In 5 andere contrôleproeven was na 10 uur het haemoglobinegehalte resp. 92, 94, 97, 98 en 90 %.

Wanneer we bij een nierloos konijn 100 cm³ water in de maag brengen, treedt er een duidelijke hydraemie op. Het chloorgehalte

¹⁾ E. J. W. HOLLEMAN. Over de diurese na het drinken van water. Acad. proefschrift. Leiden. 1932.

van het bloed blijft constant. Het is gebleken, dat 30 cm³ en minder geen hydraemie geven.

Bruin konijn, 1,9 Kg.

9.25	Beide nieren onder aethernarcose geëxtirpeerd.		
10.00	Hb. 11,7 gr. p. 100 cm ³ = 100	NaCl. 459 mg. %	
10.20	100 cm ³ water in de maag gebracht met maagslang.		
10.35	Hb.	93.4 NaCl. 439 mg. %	
11.15	„	86.19 „ 459 „	
11.50	„	86.6 „ 436 „	
12.35	„	86.6 „ 445 „	
13.10	„	82.0 „ 436 „	
14.20	„	64.7 „ 436 „	
15.00	„	75.5 „ 430 „	
16.45	„	75.5 „ 430 „	
17.30	„	81.0 „ 432 „	

Zwart konijn, 1,8 Kg.

9.35	Beide nieren geëxtirpeerd, onder aethernarcose.		
10.00	Hb. 11,1 gr. p. 100 cm ³ = 100	NaCl. 484 mg. %	
10.05	30 cm ³ water met maagslang in de maag gebracht.		
10.15	Hb.	100.2 NaCl. 492 mg. %	
11.15	„	102.2 „ 488 „	
12.15	„	101.7 „ 482 „	
14.10	„	99.7 „ 488 „	
15.30	„	96.4 „ 490 „	
17.15	„	97.6 „ 494 „	

Na deze inleidende proeven heb ik alcohol verdund in de maag gebracht, echter in hoeveelheden nooit grooter dan 30 cm³. Nimmer zag ik hydraemie of veranderingen in de hoeveelheid chloor in het bloed. Ik heb bij nierlooze konijnen 5 proeven gedaan.

Bruin konijn, 2,25 Kg.

9.35	Beide nieren onder aethernarcose geëxtirpeerd.
10.10	Hb. 11.1 gr. p. 100 cm ³ = 100 Geen NaCl. bepaling.
10.25	7 cm ³ 96 % alcohol verdund tot 28 cm ³ met maagslang in de maag gebracht.
10.55	Hb. 90.1
11.45	„ 108.3
12.30	„ 112.4
14.00	„ 98.5
14.50	„ 101.0
15.45	„ 101.0
16.45	„ 101.5

Wit konijn, 2,7 Kg.

10.10	Hb. 9.3 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 424 mg. %
10.30	Extirpatie van beide nieren. Aethernarcose.
11.15	8 cm ³ alcohol 96 % tot 30 cm ³ verdund in de maag gebracht.
11.25	Hb. 100.1 NaCl. 421 mg. %
12.35	„ 97.6 „ 410 „
13.45	„ 98.7 „ 415 „
14.30	„ 95.2 „ 407 „
15.10	„ 93 „ 418 „
15.50	„ 101 „ 415 „
16.30	„ 99.5 „ 421 „
20.15	„ 90.9 „ 431 „

Wij zien dus door enterale toediening van alcohol geen hydraemie optreden.

De diuretische werking van alcohol is algemeen bekend. De sterk diuretische werking van bier wordt verklaard, doordat het koolzuur een snellere resorptie uit het maagdarmkanaal bevordert; wijn werkt nog sterker diuretisch, waarschijnlijk door de esters. Natuurlijk heeft de snelle opname van water, die tot hydraemie leidt, een belangrijk aandeel in de diuretische werking.

Zeker is er een invloed op de nier. Het staat nog geenszins vast of alcohol op de niervaten of op het nierweefsel direct werkt. (KOCHMANN)¹⁾.—JANUSKIEWICZ²⁾ doorstroomde geïsoleerde nieren met alcoholoplossing en kreeg steeds een vaatvernauwing, terwijl het niervolume in situ na een kortdurende toename snel afneemt.

MOSONYI en GÖMÖRI³⁾ kregen bij honden met 5 % alcoholoplossing een diurese. Zij verklaren deze diurese door de beïnvloeding van den zwellingstoestand van de plasmacolloïden, die door alcohol verlaagd wordt en tevens nemen zij aan, dat door alcohol het vermogen van de colloïden om zout te binden verminderd wordt. Daardoor zou dus in de glomeruli meer water worden afgefiltreerd. Onmogelijk is geenszins de direct giftige invloed van alcohol op de nierepitheliën. BORNSTEIN en BUDELMANN⁴⁾ zagen bij het hart-long-nierpraeparaat van STARLING, dat alcohol meer geconcentreerd in de urine wordt uitgescheiden dan het in het bloed aanwezig is.

Subcutane injectie's van alcohol werken bij het konijn diuretisch, wat volgens sommigen voor een extrarenale invloed zou kunnen pleiten. (NIWA, KOCHMAN⁵⁾).

Over de werking op de nier, renale en/of extrarenale werking is nog zeer weinig bekend. Bij het nierlooze konijn is geen extrarenale werking aan te toonen. Ook na een intraveneuse alcoholinjectie daalt bij het nierlooze konijn het haemoglobinegehalte van het bloed niet.

¹⁾ M. KOCHMAN. Alkohol. Heffter's Handbuch der Pharmacologie. I, blz. 329.

²⁾ A. J. JANUSKIEWICZ, Geciteerd uit Handbuch der Normalen und pathologischen Physiologie. BETHE c.s. B. IV, blz. 434.

³⁾ J. MOSONYI en GÖMÖRI, Experimentelle Studien über die diuretische Wirkung der Alkohol. Arch. f. exp. u. Pharm. 124, 73, 1927.

⁴⁾ A. BORNSTEIN en G. BUDELMANN. Die Ausscheidung von Alkohol und Aether durch die Niere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150, 47, 1930.

⁵⁾ M. KOCHMAN. Der Einfluss des Alkohols am Hungertier. Arch. f. d. ges. Phys. 127, 319, 1909.

Bij 3 proeven bleef steeds het haemoglobinegehalte gelijk, het chloorgehalte steeg iets.

Zwart konijn, 2,22 Kg.

10.15	Beide nieren geëxtirpeerd, pernocton-narcose. a)		
10.30	Hb. 10,7 gr. p. 100 cm ³ = 100	NaCl. 404 mg. %	
10.40	8 cm ³ 25 % alcohol intraveneus.		
11.30	95.2 NaCl. 398 mg. %	
12.30	95.7 „ 389 „	
14.00	95.2 „ 424 „	
15.00	96.1 „ 439 „	
16.00	88.5 „ 453 „	
17.00	93.4 „ 450 „	
19.30	95.7 „ 449 „	
21.15	94.3 „ 450 „	

In mijn proeven heb ik dus geen extrarenale werking aangetoond voor alcohol toegediend per os en intraveneus.

a) In de laatste proeven is pernocton gebruikt inplaats van aether. Pernocton wordt intraveneus ingespoten; 0.3 cm³ per Kg. lichaamsgewicht. De konijnen vallen na enkele minuten in slaap. Na tien minuten is het mogelijk te opereeren. Wij hebben verscheidene contrôleproeven gedaan om na te gaan of pernocton op de bloedsamenstelling invloed heeft. Wij hebben geen veranderingen geconstateerd.

HOOFDSTUK VI.

Digitalis.

De werking van digitalis als diureticum moet bij patiënten met decompensatio cordis zeker hoofdzakelijk worden verklaard, doordat de oorzaak voor het ontstaan van de oedemen en daarmee voor de slechte diurese wordt weggenomen. Dan neemt de diurese ook weer toe. Bij normale menschen en proefdieren vinden we door digitalis echter ook een verhoogde diurese. Ter verklaring van dit feit heeft de school van GOTTLIEB op de vaatwerking van de digitalisglycosiden gewezen. GOTTLIEB en MAGNUS ¹⁾ zagen bij toxische doses digitalis een algemeene vaatcontractie; ook van de niervaten, waardoor de diurese zelfs geremd wordt. JONESCU en LÖWI ²⁾ namen bij honden een diuretische werking waar van digitalis in hoeveelheden, die geen invloed hebben op den bloeddruk. Het niervolume bleek door deze doses toe te nemen en zij nemen dan ook aan, dat de diuretische werking dezer kleine doses berust op vaatverwijding in de nier. Ook proeven van deze en andere onderzoekers in hetzelfde laboratorium op geïsoleerde vaatgebieden wijzen in dezelfde richting.

GREMELS ³⁾ zag bij het geïsoleerde hart-long-nierpraeparaat, dat gitaline in grootere doseering een vaatcontractie en diureseremmende werking heeft, in kleine dosis is het indifferent. De digitalisglukosiden verwijden de niervaten in kleinere doseering,

¹⁾ R. GOTTLIEB en R. MAGNUS. Ueber die Gefässwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, 135, 1901.

²⁾ D. JONESCU en O. LÖWI. Ueber eine spezifische Nierenwirkung des Digitalis Körpers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 71, 1908.

³⁾ H. GREMELS. Ueber die Wirkung einiger Diuretica. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 130. 76, 1928.

waardoor de diurese na verhoogde doorbloeding toeneemt. Voor digitalis bestaan geen directe aanduidingen van een extrarenale werking, alleen vonden SIEBECK en BORKOWSKI ¹⁾ in het begin van de digitaliswerking een vermeerderde waterafgifte door de longen.

Bij konijnen geeft 60 mg. fol. digitalis per Kg. lichaamsgewicht een toename der diurese ²⁾. Ik gebruikte folia digitalis purpura: bevattend 18 katteneenheden per gram blad. Bij konijnen vond ik een duidelijke toename der diurese.

Voorbeeld uit 4 proeven. Grijs konijn 1,5 Kg.

15.2.34. 17.00 100 cm³ water in de maag gebracht.

16.2.34. 10.25 3 cm³ urine.

10.30 12 cm³. inf. fol. digit. verdund tot 100 cm³. met aq. dest in de maag (d.i. 0,72 K.E. per Kg.)

Per uur cm³. urine.

11.05	20 cm ³ . urine NaCl.	486 mg. %	30
11.55	35 „ „ „	380 „	42
12.25	18 „ „ „	236 „	36
12.55	15 „ „ „	88 „	30
13.55	40 „ „ „	129 „	40
14.55	12 „ „ „	295 „	12
15.55	3 „ „ „	556 „	3
16.30	6 „ „ „	573 „	10
17.10	6 „ „ „	574 „	9

Wij zien dus inderdaad eenige toename der diurese. Bij contrôleproeven treedt de diurese later in en tevens minder groote hoeveelheden urine tegelijk.

Ditzelfde grijze konijn heeft in een contrôleproef 100 cm³. water in de maag toegediend gekregen.

¹⁾ R. SIEBECK. Die Wasserausscheidung durch die Lunge und ihre Beeinflussung unter normalen und pathol. Verhältnisse. Verhandl. der Deutsch. Ges. f. inn. Med. 31ste Kongres, 1919.

²⁾ STRAUB in Heffter's Handbuch der Pharmacologie 11, blz. 1385.

11.2.34.	15 uur	100 cm ³	aq. dest.	in de maag.					
12.2.34.	10.20	9 cm ³	urine bevattend	951 mg%.	NaCl.				
	10.30	100 cm ³	aq. dest.	in de maag	met de maagslang.				
	11.00	3 cm ³	urine bevattend	614 mg%.	NaCl.;	6 cm ³	urine p. uur		
	11.50	4	"	"	"	129	"	"	7 " " " "
	12.20	15	"	"	"	164	"	"	30 " " " "
	12.50	12	"	"	"	91	"	"	24 " " " "
	13.50	18	"	"	"	190	"	"	18 " " " "
	14.50	40	"	"	"	363	"	"	40 " " " "
	15.50	15	"	"	"	486	"	"	15 " " " "

Bij het nierlooze konijn geeft digitalis géén veranderingen.
(3 proeven).

Grijs konijn, 2,25 Kg.

10.15	Hb.	11.3 gr. p.	100 cm ³ =	100	NaCl.	468 mg. %
10.40	Extirpatie van beide nieren onder aethernarcose.					
11.35	Hb.		97.6	NaCl.	465 mg. %
11.45	18 cm ³ inf. fol. digit. in de maag gebracht.					
12.20	Hb.		93.0	NaCl.	448 mg. %
12.50	"		93.9	"	452 "
14.10	"		94.3	"	452 "
14.50	"		95.7	"	458 "
15.35	"		97.1	"	462 "
16.20	"		90.9	"	456 "

Een extrarenale werking van infusum folia digitalis kon dus niet worden aangetoond.

HOOFDSTUK VII.

Fructus Juniperi (Jeneverbes).

Fructus Juniperi bevat aetherische oliën en komt voor in de species diuretica, welke tevens radix levestici en radix ononides bevat. Het behoort tot de oude volksmiddelen om de diurese te bevorderen. De urine gaat sterk naar viooltjes ruiken.

Fructus Juniperi kan in groote doseering tot ontsteking van de nier leiden.

Cow ¹⁾ zag, dat het waterige extract van fruct. Juniperi alleen als diureticum te gebruiken is bij toediening per os; subcutaan of intraveneus heeft fructus juniperi bijna geen diuretische werking.

Ik heb bij konijnen toegediend een infuus van fructus juniperi (15/300).

In een drietal proeven zag ik hoogstens een lichte toename der diurese.

Grijs konijn, 2,7 Kg.

20.1.34. 17.00 100 cm³. Aqua dest. met maagslang in de maag.

21.2.34. 10.40 :12 cm³. urine.

10.45 : 11 cm³. inf. fruct. juniperi tot 100 cm³. verdund, met maagslang in de maag gebracht.

Per uur cm³ urine.

11,25 25 cm³. urine NaCl. 846 mg. % 33

11.55 20 „ „ „ 123 „ 40

12.35 32 „ „ „ 70 „ 48

13.45 15 „ „ „ 6 „ 13

14.35 7 „ „ „ 18 „ 8

15.15 Enkele druppels urine.

¹⁾ DOUGLAS COW, Einige Studien über Diurese. Arch. f. exp. Path u. Pharm. 69, 393, 1912.

Bij nierlooze konijnen geeft fructus Juniperi geen veranderingen in de samenstelling van het bloed. Ik deed een drietal proeven.

Wit konijn, 2,95 Kg.

10.00	Hb. 10.4 gr. p. 100 cm ³ = 100	NaCl. 503 mg. %
10.20	Beide nieren geëxtirpeerd.	
11.00	11,8 cm ³ . inf. fruct. Juniperi in de maag gebracht.	
11.30	Hb.	94.3 NaCl. 518 mg. %
12.10	„	93.0 „ 491 „
12.50	„	93.0 „ 497 „
13.55	„	92.6 „ „
14.50	„	91.7 „ 484 „
15.50	„	93.9 „ 488 „
16.45	„	102.0 „ 494 „
17.40	„	99 „ 482 „

Waarschijnlijk is de werking van fructus Juniperi direct op de nier. In de officieele geneeskunde wordt het zelden meer als diureticum gebruikt.

Een extrarenale werking van fructus Juniperi is in bovenstaande proeven niet aangetoond.

Voor salyrgan, calomel en bismuth, toegediend bij nierlooze konijnen in diuretisch werkende hoeveelheden, zag ik een hydraemie ontstaan. Voor coffeïne, digitalis en fructus Juniperi is dit niet gevonden.

HOOFDSTUK IX.

A. De beteekenis van de lever voor de diurese.

Tot een der belangrijkste organen in ons lichaam behoort de lever. De lever produceert gal, beïnvloedt de koolhydraatstofwisseling, vormt het ureum, heeft een ontgiftende werking en bezit nog vele andere belangrijke functies. In dit hoofdstuk willen wij den invloed van de lever op de waterbeweging in het organisme nader bestudeeren. PICK en zijn leerlingen MAUTNER, LAMPE en MOLITOR, hebben gewezen op de groote beteekenis van de lever voor de diurese. PICK en MAUTNER ¹⁾ toonden aan, dat de overlevende lever van de vleeschetende dieren (kat, hond, aap) na door strooming met pepton van WITTE, van histamine en bij anaphylaxie reageert met sluiten van de levervenen, waardoor de lever in grootte toeneemt. Bij de overlevende lever van de plantenetende dieren (konijn, cavia) is de lever ongevoelig voor histamine en pepton. De mogelijkheid om de venae hepaticae te sluiten geeft aan de lever een reguleerende werking ten opzichte van de waterbeweging, daar bij het sluiten de vloeistof, die met de vena porta wordt meegevoerd, wordt opgehoopt in de lever om weer in de circulatie te vloeien al naar de behoefte van het lichaam.

MOLITOR en PICK ²⁾ toonen aan, dat uitschakelen van de lever een sterken invloed op de diurese heeft. Een normale hond begint 50 tot 60 minuten, nadat per os water is gegeven, urine in groote hoeveelheid te loozen. Bij een hond met een ECK-sche

¹⁾ E. P. PICK en H. MAUTNER. Das Verhalten der überlebenden Leber. Biochem. Zeitschr. 127, 72, 1922.

²⁾ H. MOLITOR en E. P. PICK. Die Bedeutung der Leber für die Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 97, 317, 1923.

fistel (waardoor de lever slechts ten deele wordt uitgeschakeld) is reeds na 20 tot 30 minuten het begin van een sterke diurese, na 1 tot 1½ uur is 60 tot 70 % van het opgenomen water uitgescheiden. Dit duurt bij een normale hond ongeveer 3 uur en gaat veel gelijkmatiger. Deze gelijkmatige uitscheiding bij een normale hond pleit er voor, dat het door de weefsels en de lever opgenomen water geleidelijk aan het bloed wordt afgegeven en door de nieren wordt uitgescheiden. De plotselinge urine-afvloed bij een hond met een Eck-sche fistel wijst met waarschijnlijkheid er op, dat de bloedbaan in korten tijd zeer veel water toegevoegd krijgt nu de lever, die anders water in depôt kon nemen, uitgeschakeld is. We weten uit eigen proeven, dat nephrectomie alleen nimmer tot hydraemie leidt, tenzij water uit de darm wordt opgenomen.

Ook hormonaal kan de lever in de waterbeweging in het lichaam ingrijpen. PICK en WAGNER ¹⁾ en MOLITOR en PICK ²⁾ wijzen erop, dat leverhormonen de waterbeweging van de renale en extrarenale weefsels beïnvloeden. Bij koude zomerkikvorschen, waarbij de lever weggenomen wordt, treedt een gering oedeem op. Bij warme zomerkikvorschen en bij winterkikvorschen treedt een zeer sterk oedeem op, nadat de lever weggenomen is.

Dit oedeem berust volgens PICK en zijn leerlingen niet op circulatiestoornissen, maar op het ontbreken van een leverhormoon. Er moeten twee tegenovergesteld werkende leverhormonen zijn: één die de diurese bevordert en één die de diurese remt.

Klinische en experimenteele onderzoekingen pleiten voor deze opvatting. LAMPE ³⁾ heeft een extract uit de lever van een hond gemaakt en intraveneus toegediend. De diurese wordt door

¹⁾ E. P. PICK en R. WAGNER. Die hormonale Bedeutung der Leber für die Diurese. Wien. med. Woch. schr. 15, 78, 1923.

²⁾ H. MOLITOR en E. P. PICK. Die Bedeutung der Leber für die Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 97, 317, 1923.

³⁾ W. LAMPE. Die Beeinflussung der Diurese durch Leberextrakte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 119, 83, 1926.

20—40 mg. runderleverextract geremd. ADLERSBERG en GOTTS-
SEGEN ¹⁾ hebben de werking van leverextracten zooals die in den
handel zijn: hepartat en hepatopson als therapeutica bij anaemien
bij dieren experimenteel onderzocht. Bij konijnen vonden zij een
sterk antidiuretische werking van groote hoeveelheden lever-
extract.

MOLITOR en GLAUBACH ²⁾ geven als bezwaar tegen de proeven
van LAMPE aan, dat de vermindering der diurese door intrave-
neuse injectie van leverextract kan berusten op een anaphy-
lactische werking. In de protocollen van LAMPE wordt meerdere
malen vermeld, dat de proefdieren braken, temperatuursver-
hooging en een stoornis in den algemeenen toestand vertoonen.
MOLITOR en GLAUBACH hebben het leverextract volgens LAMPE
bereid daarom subcutaan toegediend. Zij vonden, dat terwijl bij
sommige honden na de subcutane toediening van leverextract de
diurese toeneemt, bij andere honden de diurese gelijk blijft of
zelfs wordt geremd. Zij komen tot de conclusie, dat zich in de
lever twee hormonen bevinden, één, dat de diurese bevordert en
één, dat de diurese remt.

In de kliniek zijn door verscheidene onderzoekers waarnemin-
gen gedaan, die op het bestaan van leverhormonen, die op de
diurese invloed hebben, wijzen.

PORGES ³⁾ zag bij een patiënt met perniciose anaemie en uit-
gebreide oedemen een sterke toename der diurese en een ver-
dwijnen van de oedemen na toedienen van lever. Tevoren had-
den euphylline en theocine slechts een geringe toename der diu-
rese veroorzaakt. Dezelfde waarneming deed PORGES bij 2 ge-
vallen van hartinsufficiëntie en levercirrhose en een geval van

¹⁾ D. ADLERSBERG u. G. GOTTS-
SEGEN. Wirkung der Leberextrakte
im Tierversuch. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 142, 337, 1929.

²⁾ SUSI GLAUBACH u. H. MOLITOR. Untersuchungen über die hor-
monal diureseregeln-
de Tätigkeit der Leber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
132, 33, 1928.

³⁾ O. PORGES. Heilung der genuïne Lipoïdnephrose durch Leberdiät.
Wien. kl. Wochenschr. 1927, bl. 1640.

ascites bij een levercirrhose. PORGES neemt aan, dat de lever een diuretisch agens bevat, zooals MOLITOR en PICK zich dat voorstellen.

ZAK ¹⁾ komt door het bestudeeren van de waterhuishouding bij hartpatiënten met chronische leverstuwung tot de volgende conclusies: Bij het optreden van een stuwingslever bij een decompensatio cordis worden de waterdepôts van de huid overvuld. De weefsels hebben een verhoogde aviditeit tot water. De huid wordt droger, maar de subcutis waterrijker. ZAK bewijst dit met de NaCl quaddel waarvan de resorptieduur verkort is. LANDAU en v. PAP ²⁾ hebben klinisch aangetoond, dat voor een normale waterhuishouding de leverfunctie ongestoord moet zijn.

Bij patiënten met een hepatische icterus wordt intraveneus toegediende physiologische keukenzoutoplossing langzamer uit het bloed aan de weefsels afgegeven dan bij gezonden.

SAXL ³⁾, CLAUSSEN ⁴⁾ en KISCH ⁵⁾ hebben de beteekenis van de lever bij de salyrgandiurese duidelijk aangetoond. SAXL ziet, dat bij patiënten met ernstige leverbeschadiging de salyrgan-salmiak therapie niet helpt; evenmin gaat in die gevallen de icterus meer terug. SAXL komt op grond van zuiver klinische waarneming tot de conclusie, dat de diuretische werking van salyrgan bij levercirrhose afhankelijk is van de hoeveelheid nog functioneerend leverweefsel.

CLAUSSEN heeft bij konijnen op schitterende wijze de noodzakelijkheid van een goede leverfunctie voor de salyrgandiurese

¹⁾ E. ZAK. Die Rolle der Leber bei der Dekompensation des Herzens. Wien. klin. Wochenschr. 1930, bl. 1589.

²⁾ N. LANDAU en L. v. PAP. Ueber den Einfluss der Leber auf den Wasserhaushalt. Klin. Wochenschr. 1923, bl. 1399.

³⁾ P. SAXL. Ueber Salyrganwirkung und Lebercirrhose. Wien. Arch. inn. Med. 18, 397.

⁴⁾ F. CLAUSSEN. Vom Wesen der Salyrgandiurese. Z. f. exp. Med. 83, 231, 1932.

⁵⁾ FR. KISCH. Ueber den Bilurubin Spiegel des Blutserums Kreislaufinsuffizienter und seine Beeinflussung durch die Quecksilber Diurese. Kl. Wochenschr. 15, 593, 1933.

aangetoond. Bij konijnen heeft hij een galfistel gemaakt. Na een salyrganinjectie ziet hij de galproductie toenemen, terwijl een toename van de diurese uitbleef. De gal, die een konijn na een salyrgan-injectie produceerde, heeft hij bij hetzelfde dier weer toegevoegd in de darm en binnen het uur begon de diurese. Het merkwaardige is, dat „salyrgangal” diuretisch werkt. De concentratie van kwik in de gal kan groot zijn. J. MÜLLER ¹⁾ vond bij een hond 20 minuten na de injectie van 4 cm³ salyrgan, dit is 0,15 cm³ salyrgan per Kg. lichaamsgewicht, 321 mg. % salyrgan in de gal. K. O. MÖLLER vond echter in de levergal (ductus choledochus onderbonden) in den loop van 4 uur als hoogste concentratie 4,5 mg. %; na 4 uur was van de totale hoeveelheid ingespoten Hg 0,5 tot 2,2 % uitgescheiden in de gal, in de urine 28,5 tot 70,2 %. CLAUSSEN vindt bij konijnen in de choledochusgal 6,14 mg. % als hoogste waarde. Zeker is wel, dat in de gal hoogstens $\frac{1}{3}$ deel van de ingespoten hoeveelheid salyrgan wordt teruggevonden. Deze hoeveelheid is onvoldoende om diurese te veroorzaken. In de gal moet zich dus wel een diuretisch agens bevinden, dat in de lever gevormd is na een salyrgan-injectie (CLAUSSEN). CLAUSSEN heeft vergeefs getracht den aard van dit diuretisch agens te benaderen. Hij vond, dat de salyrgangal na 20 uur zijn werkzaamheid verloren heeft, na 6 uur is de diuretische werking al minder. De gal is daarbij goed steriel en in de ijskast bewaard. Het is dus een labiele verbinding.

B. Eigen proeven.

Ik heb de proeven van CLAUSSEN gemodificeerd nagedaan.

Bij een konijn wordt de buik door een mediane snede van 10 cm. geopend. In de ductus choledochus wordt een fijne glazen

¹⁾ J. MÜLLER. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers im Organismus und klinische Erfahrungen über die Ausscheidung desselben nach Salyrgan Injectionen. Arch. f. exp. u. Pharm. 141, 1, 1929.

canule ingevoerd en de gal langs een gummislang door den huidwand afgevoerd. Deze ingreep is voor vele konijnen te zwaar; aanvankelijk deed ik bij deze ingreep nog nephrectomie. Het is gebleken, dat het beter is deze laatste ingreep na te laten.

Ik heb nu in enkele proeven gevonden, dat de gal, opgevangen 3 tot 5 uur na een injectie van salyrgan, calomel of bismuth, intraveneus ingespoten bij een ander nierloos konijn hydraemie veroorzaakt. Hoewel het aantal proeven klein is, kan toch wel de conclusie getrokken worden, dat er inderdaad door samenwerking van lever en salyrgan een diuretisch agens gevormd wordt.

Na een intraveneuse injectie van salyrgangal vond ik 5 maal een hydraemie, 2 maal bleef het haemoglobinegehalte constant.

Zwart konijn, 1,7 Kg.

- 5.4.33. 9.00 Extirpatie van beide nieren. Glazen canule in de ductus choledochus. Aethernarcose. Gal opgevangen.
- 10.05 Hb. 10,4 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl. 536 mg. %
- 10.15 7 mg. salyrgan per Kg. lichaamsgewicht intraveneus.
- 12.12 Hb. 98.5 NaCl. 518 mg. %
- 15.15 „ 95.2 „ 530 „
- Opgevangen 10 cm³. gal.
- Deze 10 cm³. gal ingespoten bij een konijn, dat tevoren nierloos gemaakt was.

Bruin-wit konijn, 1.8 Kg.

- 10.15 Nephrectomie onder aethernarcose.
- 10.20 Hb. 10,7 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl. 510 mg. %
- 15.20 „ 95.6 „ 530 „
- 15.25 Intraveneus 10 cm³ salyrgan gal.
- 16.45 Hb. 82 NaCl. 498 „
- 19.45 „ 81 „ 510 „

Uit bovenstaande proef en uit twee andere gelijke proeven is gebleken, dat na een salyrgan-injectie bij een nierloos konijn, waarvan tevens de gal naar buiten afgeleid wordt, geen hydraemie optreedt.

De lever is dus voor de extrarenale werking van salyrgan onontbeerlijk.

Grijs konijn, 1,8 Kg.

11.00	Onder aethernarcose glazen canule in de ductus choleduchus.	
11.40	10 mg. salyrgan intraveneus.	
12.10	1.7 cm ³ . gal
12.45	4.5 „ „
13.55	15 „ „
14.35	5 „ „
15.10	5 „ „
17.00	11 „ „
19.00	14 „ „
21.40	15 „ „
	Volgenden dag 9.00	17 „ „

10 cm³. gal, die tusschen 12.45 en 13.55 geproduceerd is, wordt intraveneus bij een ander konijn ingespoten.

Wit konijn, 1,9 Kg.

14,50	Hb. 10.2 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 561 mg. %
15.05	Beide nieren geëxtirpeerd.
15.10	10 cm ³ . salyrgangal intraveneus.
15.30	Hb. 102.6 NaCl. 556 mg. %
16.05	„ 82.6 „ 497 „
16.40	„ 82
17.15	„ 84.7 „ 497 „
19.00	„ 78.1
21.40	„ 78.4 „ 515 „

In 6 contrôleproeven is gebleken, dat het intraveneus inspuiten van 10 cm³ gal van normale konijnen, geen hydraemie geeft bij nierlooze konijnen.

Bij een bruin-wit konijn wordt een glazen kanule in de ductus choledochus gebracht en de gal wordt opgevangen.

Hiervan wordt 10 cm³ intraveneus geïnjecteerd bij het volgende nierlooze konijn.

Grijs konijn, 1,7 Kg.

9.45	Beide nieren onder aethernarcose geëxtirpeerd.		
10.05	Hb. 10,7 gr. p. 100 cm ³ = 100	NaCl. 487 mg. %	
12.25	„	99.2	„ 492 „
14.15	„	97.6	„ 486 „
14.20	10 cm ³ . gal intraveneus.		
14.55	Hb.	98.2	„ 496 „
15.45	„	98.00	„ 502 „
16.50	„	96.4	„ 498 „
17.45	„	96.3	„ 496 „
19.25	„	92.6	„ 508 „

Als contrôle heb ik 2 maal aan gal $\frac{1}{3}$ van de diuretisch werkzame hoeveelheid salyrgan toegevoegd en deze gal intraveneus ingespoten bij een nierloos konijn. In geen der beide gevallen trad een hydraemie op.

Deze proeven zijn in de eerste plaats een bevestiging van de bevindingen van CLAUSSEN, dat de lever bij de salyrgandiurese een belangrijke rol speelt. Verder blijkt uit mijn proeven, dat de — voorloopig niet nader bekende — stof, die na salyrganinspuiting in de gal verschijnt een extrarenale werking uitoefent.

Ik heb nu dezelfde soort proeven herhaald met inspuiting van calomel. Daarbij is in 2 proeven gebleken, dat ook na calomelinjectie een extrarenaal werkende diuretische stof in de gal verschijnt.

Bruin grijs konijn, 1,8 Kg.

9.10	Extirpatie van de beide nieren. Glazen canule in de ductus choledochus. Aethernarcose.				
9.45	Hb. 11,3 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 430 mg. % Gal.				
10.00	10 mg. calomel intraveneus.				„ 5 cm ³
10.45	Hb.	99.5	„ 453	„ „	11 „
12.00	„	92.6	„ 424	„ „	8 „
13.40	„	94,4	„ 448	„ „	9 „

Deze 9 cm³ „calomel-gal” werd intraveneus ingespoten.

10.10	Extirpatie van beide nieren. Aethernarcose.				
10.30	Hb. 10,1 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 436 mg. %				
13.40	„	99.8	„ 432	„	
13.50	9 cm ³ . calomel-gal intraveneus.				
15.00	Hb.	92.6	NaCl. 424	„	
16.05	„	86.6	„ 428	„	
17.00	„	82.3	„ 434	„	
19.10	„	81.6	„ 430	„	

Uit deze proef blijkt de extrarenale diuretische werking van calomel-gal en de noodzakelijkheid van de lever voor de extrarenale werking van calomel.

Ook voor bismuth heb ik 2 maal dezelfde werking gevonden.

Wit konijn, 1,7 Kg.

9.25	Beide nieren geëxtirpeerd. Glazen canule in de ductus choledochus. Aethernarcose.				
9.50	Hb. 10.1 gr. p. 100 cm ³ = 100 NaCl. 538 mg. %. Gal 5 cm ³ .				
10.00	1 ½ cm ³ mesurool intramusculair.				
11.00	Hb.	105,8	NaCl. 542 mg. %.	Gal 14 cm ³ .	
11.50	„	102	„ 546	„ „	9 „
13.00	„	96.1	„ 540	„ „	16 „
14.05	„	95.7	„ 534	„ „	8 „

Deze laatste 8 cm³ gal werden nu ingespoten bij een ander nierloos konijn.

Wit konijn, 2,1 Kg.

11.10	Nieren geëxtirpeerd.	Aethernarcose.		
11.20	Hb. 10,5 gr. p. 100 cm ³	= 100 NaCl.	= 524 mg. %	
14.00	„	95.2 „	529 „	„
14.10	8 cm ³ „bismuthgal”	intraveneus.		
14.45	Hb.	94.6 „	546 „	„
16.00	„	88.5 „	538 „	„
17.35	„	83.3 „	534 „	„
19.45	„	82.6 „	532 „	„

Uit deze proef blijkt, evenals uit gelijke proeven met salyrgan en calomel, de noodzakelijkheid van een goed functioneerende lever voor de extrarenale werking van bismuth. Bismuth-gal werkt eveneens extrarenaal diuretisch.

Inspuiting van salyrgan, zoowel als van calomel, alsook van bismuthverbindingen, doen dus in de gal een stof te voorschijn komen, die een extrarenale (misschien ook renale, maar dat is niet onderzocht) diuretische werking uitoefent.

Over den aard van deze stof is nog niets bekend als dit eene feit (zie boven), dat het een labiele stof is, of dat het labiele stoffen zijn.

Drie mogelijkheden laten zich echter denken:

1. Onder invloed dezer drie stoffen staat de lever aan de gal een normaal diuretisch leverhormoon af en wel in grootere hoeveelheid dan normaal.
2. Onder invloed van deze drie stoffen wordt in de lever een abnormale diuretisch werkende stof gevormd, een product dus van door salyrgan of door calomel of door bismuthverbindingen vergiftigde levercellen.
3. De lever vormt uit salyrgan en uit calomel een sterk diuretische kwikverbinding, uit het toegediende bismuthzout een sterk werkende bismuthverbinding.

Het ligt niet in mijn bedoeling ook maar te trachten in het raam van dit onderzoek een keuze tusschen deze drie mogelijkheden te doen. Toch laat zich voorloopig wel iets naders over het vraagstuk te berde brengen.

In de eerste plaats zou het wel heel merkwaardig zijn, — zij het ook niet volstrekt onmogelijk — dat de lever zoowel uit kwik als uit bismuth een zoo gelijk werkende stof zou bereiden. Deze mogelijkheid wil ik voorloopig uit de gedachte zetten.

Een aanwijzing voor een keuze tusschen de twee eerst genoemde mogelijkheden — normaal leverhormoon of product van leververgiftiging — heb ik getracht op de volgende wijze te benaderen. Neemt men aan, dat drie verschillende vergiften (salyrgan, calomel en bismuth) alle drie, hoewel niet bekend staande als „leververgiften” een leveraandoening zouden veroorzaken, die aanleiding zou geven tot overgang van eenzelfde stof in de gal, dan zou men verwachten, dat ook andere specifieke leververgiften, b.v. chloroform, hiertoe zouden kunnen leiden. Is de onbekende stof daarentegen een normaal leverhormoon, dan is de kans groot, dat na een vergiftiging van de lever, b.v. weer door chloroform, de overmatige productie van dit hormoon onder invloed van de salyrgan-, calomel- of bismuthprikkel, zou uitblijven.

Ik heb daarom tweemaal de volgende proef gedaan: een konijn wordt langdurig met chloroform genarcotiseerd, dan de ductus choledochus gedraineerd, daarna salyrgan ingespoten. De daarop gevormde „salyrgangal” wordt intraveneus bij een tweede nierloos konijn ingespoten. Het blijkt, dat thans door de „salyrgangal” geen hydraemie wordt veroorzaakt.

Wit konijn, A., 2,6 Kg.

10.20 Chloroformnarcose gedurende 65 minuten. Glazen canule in de ductus choledochus.

10.30 Hb. 11.7 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl. 465 mg. %.

10.40 10 mg. salyrgan intraveneus.

10.45 Hb. . . . 99.8 NaCl. 468. Gal 2,5 cm³

11.30 „ . . . 102.6 „ 482. „ 0,7 „

12.30 „ . . . 100.5 „ 474. „ 3,3 „

13.90 „ . . . 96.6 „ 458. „ 4,5 „

14.40 „ . . . 98.0 „ 464. „ 1,5 „

} Deze gal bij
konijn B. in-
traveneus in-
gespoten.

Grijs konijn B., 2,5 Kg.

10.35 Extirpatie van beide nieren. Aethernarcose.

11.00 Hb. 11.4 gr. p. 100 cm³ = 100 NaCl. 529 mg. %

11.45 „ 91.3 „ 529 „

12.30 „ 95.7 „ 532 „

13.95 „ 94.3 „ 524 „

14.40 „ 97.6 „ 527 „

15.05 6 cm³ salyrgan-gal van wit konijn A. intraveneus.

15.30 Hb. 93.4 NaCl. 544 mg. %

16.20 „ 93.0 „ 548 „

17.10 „ 90.1 „ 542 „

19.00 „ 92.2 „ 554 „

De lever van konijn A is, nadat het konijn om 15 uur gedood is, in het pathologisch instituut van Prof. DE JOSSELIN DE JONG door Collega SCHMELLING onderzocht. Het verslag van het onderzoek luidt:

De Soedankleuring geeft geen bijzonderheden, zoodat een vette degeneratie kan worden uitgesloten.

Bij de haematotoxyline-eosine kleuring zien we kleine omschreven ontstekingshaardjes; ook zijn er in de lengte van het periportale weefsel zich uitstreckende infiltraten, necrosen en bloedingen. Er zijn dus multipale necrotische haarden, soms vrij

dicht bij elkaar en een enkele maal met bloeding er om heen. De necrosen doen het meeste denken aan die, die we kennen bij intoxicaties.

Proeven met twee vergiften zijn gevaarlijk. Vrijwel nooit kan men uit dergelijke proeven betrouwbare conclusies trekken.

Ik wil deze proeven dan ook niet anders beschouwen dan als een beginnende aanwijzing in een bepaalde richting, nl. deze, dat het aantrekkelijker wordt te veronderstellen, dat onder invloed van salyrgan (en waarschijnlijk van calomel en van bismuthverbindingen) een normaal diuretisch leverhormoon in verhoogde mate met de gal wordt uitgescheiden en dat de door chloroform vergiftigde lever hiertoe niet meer in staat is.

Voordat wij echter ook maar met eenige vrijmoedigheid deze veronderstelling zouden durven verdedigen, zal heel wat verder onderzoek noodig zijn.

HOOFDSTUK IX.

Samenvatting.

Aan de hand van eigen proeven en van de literatuur is de extrarenale werking van verschillende diuretica bestudeerd. Bij nierlooze konijnen veroorzaken salyrgan, calomel en bismuth een hydraemie; van coffeïne, digitalis, alcohol en fructus Juniperi kon dit niet worden aangetoond. De beteekenis van deze hydraemie is uiteengezet. Aangetoond is de noodzakelijkheid van het goed functioneeren van de lever voor de diuretische werking van salyrgan, calomel en bismuth. Uit experimenten, waarbij een canule in de ductus choledochus wordt aangelegd en de gal wordt opgevangen, is gebleken, dat in de lever onder invloed van salyrgan, calomel en bismuth een diuretisch agens of hormonen, die de diurese beïnvloeden, gevormd worden.

STELLINGEN.

I.

De werking van kwikdiuretica moet renaal en extrarenaal verklaard worden.

II.

Het is gewenscht het Dinitrophenol op lijst A, in de Wet regelende de uitoefening der Artsenijbereidkunst, te plaatsen.

III.

De Cavernomen van de lever moeten worden opgevat als Hamartomen.

IV.

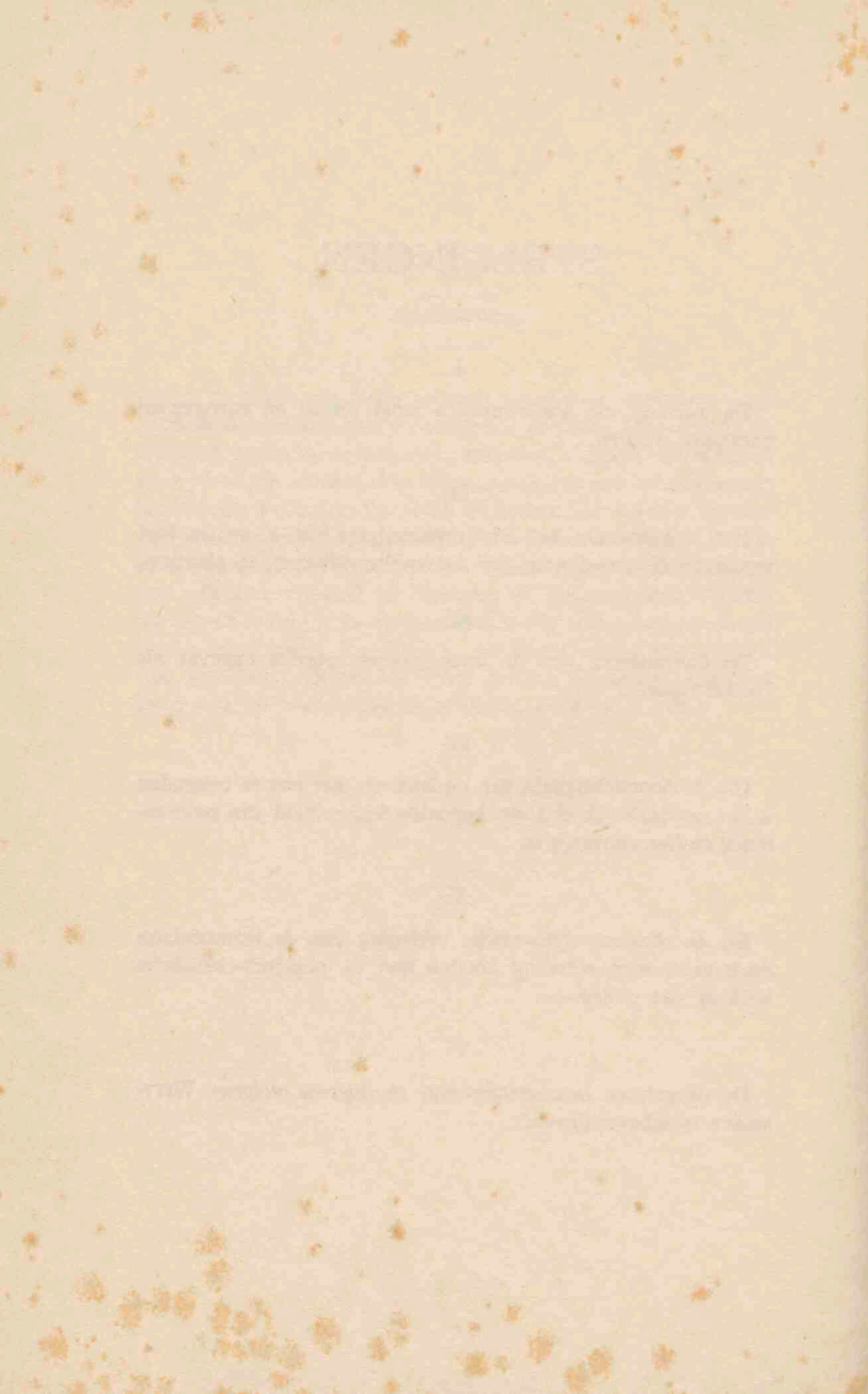
Om de doorzichtigheid van de lens van het oog te behouden is het noodzakelijk, dat een bepaalde hoeveelheid van reduceerende stoffen aanwezig is.

V.

Bij de pharmacodynamische verlaging van de intraoculaire druk moet men rekening houden met de physisch-chemische werking der pharmaca.

VI.

De operatieve behandeling van otosklerose volgens WITTMACK is onbevredigend.

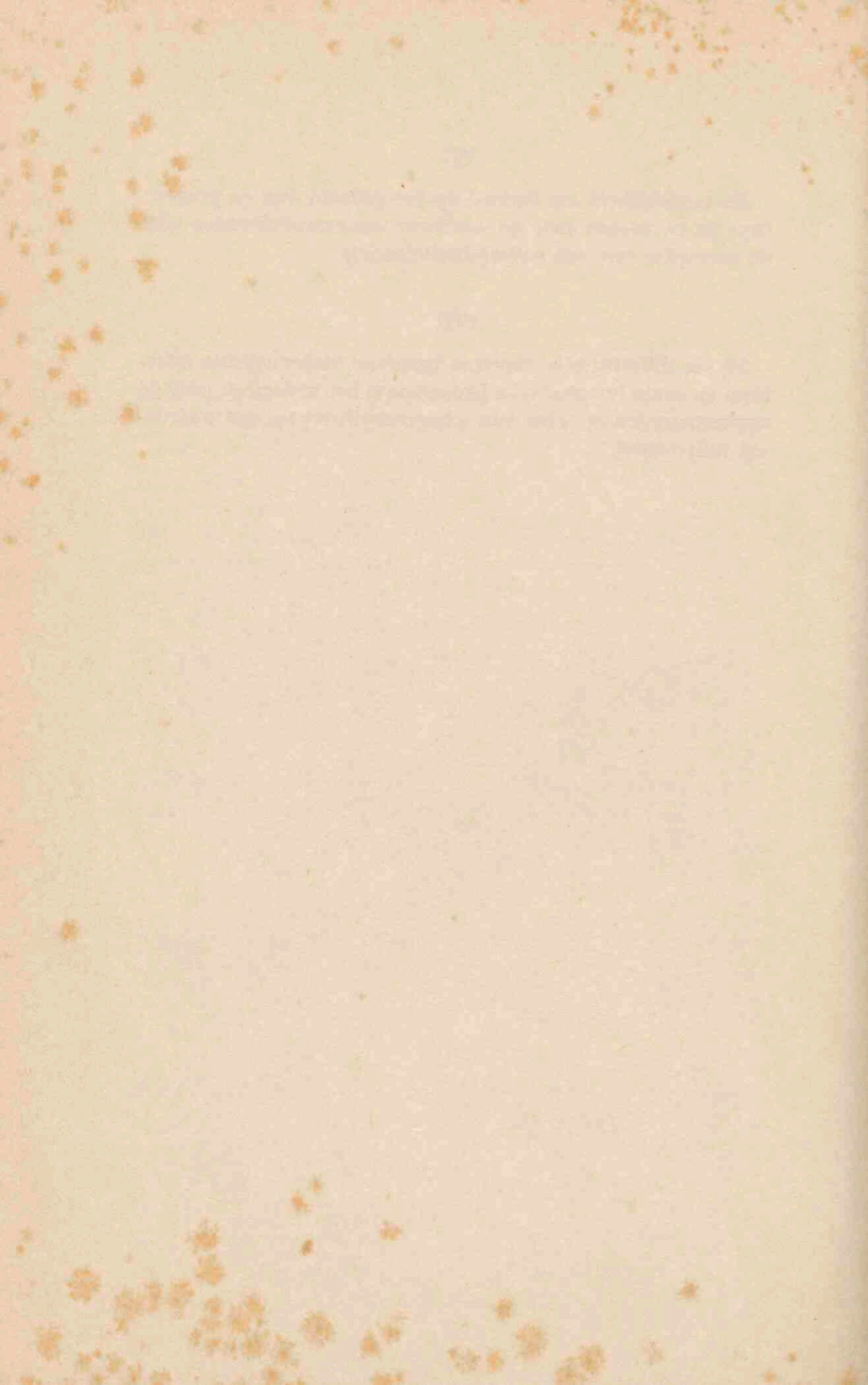


VII.

De mogelijkheid om invloed op het geslacht van de progenituur uit te oefenen door het toedienen van ovariumhormon vóór de conceptie verdient nadere bestudeering.

VIII.

Bij de differentieele diagnose tusschen mononucleosis infectiosa en acute lymphatische leukaemie is het onderzoek naar de agglutinatie ten opzichte van schapenerythrocyten een waardevol hulpmiddel.







D
Utr
19