



# **Klinisch en experimenteel onderzoek naar aanleiding van een geval van diabetes insipidus idiopathicus**

<https://hdl.handle.net/1874/323230>

KLINISCH EN EXPERIMENTEEL  
ONDERZOEK NAAR AANLEIDING  
VAN EEN GEVAL VAN DIABETES  
INSIPIDUS IDIOPATHICUS

A. J. R. E. v. SCHOONHOVEN v. BEURDEN

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.

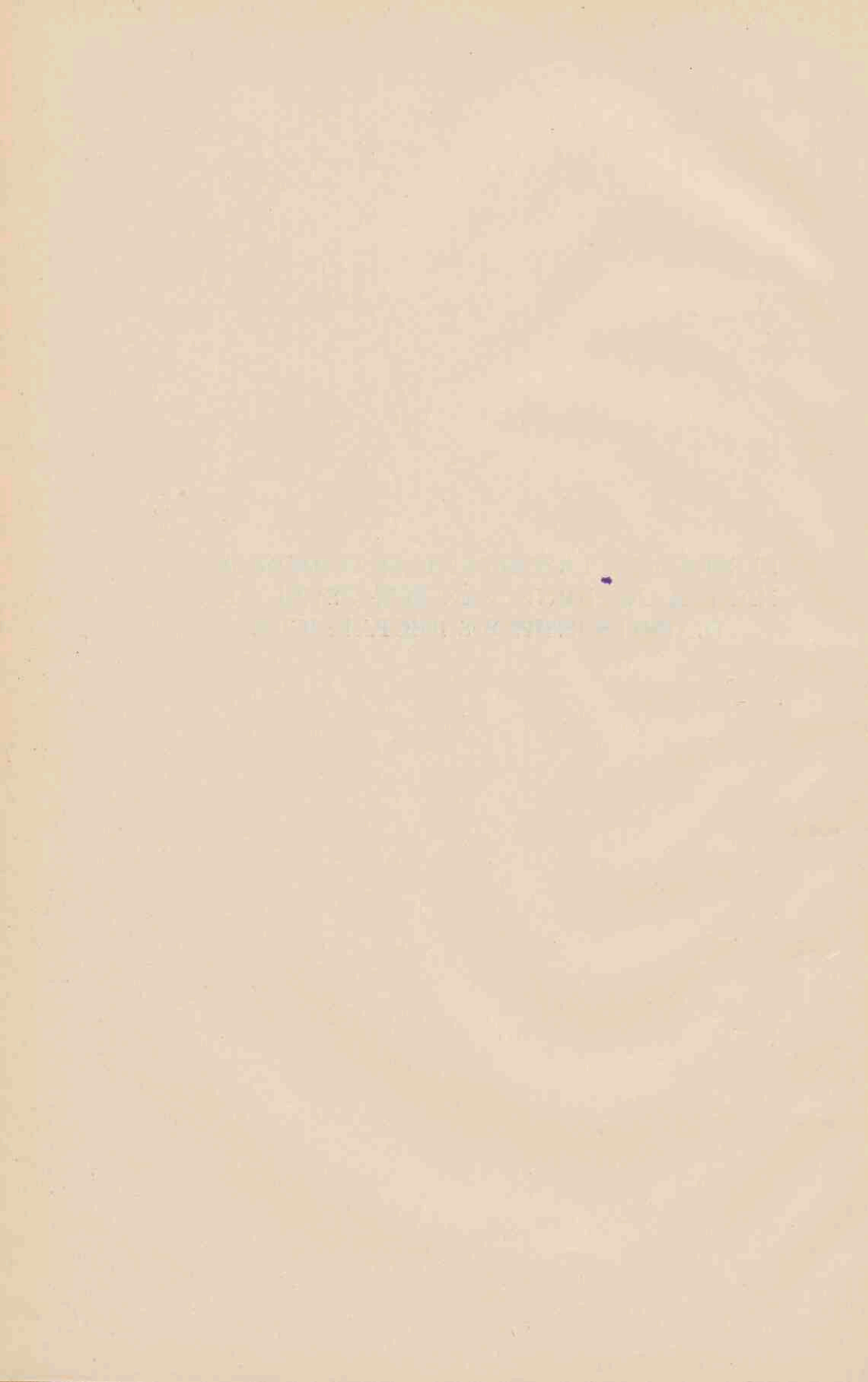






A-92-092-19.57

KLINISCH EN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK  
NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL VAN  
DIABETES INSIPIDUS IDIOPATHICUS.



# KLINISCH EN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL VAN DIABETES INSIPIDUS IDIOPATHICUS

## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN  
GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-  
UNIVERSITEIT TE UTRECHT  
OP GEZAG VAN DEN RECTOR  
MAGNIFICUS Dr. W. E. RINGER,  
HOOGLEERAAR IN DE FACUL-  
TEIT DER GENEESKUNDE, VOL-  
GENS BESLUIT VAN DEN SE-  
NAAT DER UNIVERSITEIT, TE  
VERDEDIGEN TEGEN DE BE-  
DENKINGEN VAN DE FACUL-  
TEIT DER GENEESKUNDE OP  
2 MAART 1937, DES NAMIDDAGS  
TE 4 UUR

DOOR

ALBERT JOZEF RIJMOND EMILE  
VAN SCHOONHOVEN VAN BEURDEN

ARTS

GEBOREN TE ROERMOND.

N.V. DRUKKERIJ H. VAN DER MARCK EN ZONEN, ROERMOND

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.





*Aan de nagedachtenis mijner Ouders.  
Aan mijne Vrouw.*



# INHOUD

## DEEL I.

Hoofdstuk 1:	De hypophysaire genese van den diabetes insipidus . . . . .	13
Hoofdstuk 2:	De experimenteele diabetes insipidus. Het werk van Camus en Roussy, Bailey en Bremer, Leschke en andere onderzoekers, die zich met het vraagstuk der cerebrale, mesencephale localisatie der polyurie bezig hielden . . . . .	18
Hoofdstuk 3:	Anatomische oriëntatie en beschrijving van het tusschen-hersenen-hypophysis-systeem als functioneele eenheid . . .	42
Hoofdstuk 4:	De mededeelingen van Lichtwitz, de renale en combinatie-theorie van Erich Meyer en Meyer-Bisch . . . . .	49
Hoofdstuk 5:	De weefseltheorie van Veil . . . . .	60
Hoofdstuk 6:	Het werk van Julius Bauer over diabetes insipidus . . . . .	76
Hoofdstuk 7:	Over de zoogenaamde primaire oligurie	80
Hoofdstuk 8:	Experimenteele gegevens over de werking van het extract uit de achterkwab van het hersenaanhangsel en het aantoonen daarvan in den liquor cerebrospinalis . . . . .	85
Hoofdstuk 9:	Over de behandeling van den diabetes insipidus met orgaanpreparaten . . .	102
Hoofdstuk 10:	Invloed van grooten watertoevoer op het organisme. Het beeld der zoogenaamde waterintoxicatie . . . . .	106
Hoofdstuk 11:	Beschouwing over het dorstgevoel . . .	116

## DEEL II.

Hoofdstuk 1: Methodieken. Klinisch en laboratorium- onderzoek van een lijder aan diabetes insipidus . . . . .	121
Hoofdstuk 2: Dorstproeven . . . . .	147
Hoofdstuk 3: Invloed van het hormoon uit de achter- kwab van de hypophysis op de samen- stelling van bloed en urine . . . . .	165
Hoofdstuk 4: Dierproeven en gevolgtrekkingen daar- uit . . . . .	191
Samenvatting . . . . .	216
Lijst der geraadpleegde werken en tijdschriften . . . . .	228

Bij het verschijnen van dit proefschrift bedank ik de Hoog-  
leeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten van de medische en  
philosophische faculteit der Utrechtsche universiteit voor  
het van Hen ontvangen onderwijs.

Bizonder richt ik me dan tot U, Hooggeleerde Hymans  
van den Bergh. De jaren, waarin het mij vergund was assis-  
tent in uwe kliniek te zijn, waren van onschatbare waarde  
voor mijn vorming tot internist. Uw voorbeeld van arbeids-  
zin, uw scherpe geest, uw opbouwende critiek deden in ons  
land en zijn overzeesche gewesten een schaar van leerlingen  
ontstaan, waartoe het mij een groot voorrecht is te mogen  
behooren.

Hooggeleerde Ringer, mijn proefschrift zou niet gereed ge-  
komen zijn, indien Gij mij niet de gelegenheid had geboden,  
in uw laboratorium de micro-chemische methodieken in te  
oefenen. Ik ben U daarvoor zéér erkentelijk.

Zeergeleerde van der Hoff, uwe bereidwilligheid bij het  
opereeren van een mijner proefhonden, uw stimuleerende  
belangstelling waren voor mij een steun bij het vervaardigen  
van dit proefschrift.

Weledelgestrengde Hunscheid, uw onverflauwbare ijver bij  
het onderzoek van bloed en urine van mijn patiënt en proef-  
dieren vormde een onmisbare schakel in mijn arbeid.

Zeergeleerde Snoek, voor de moeite, die U zich gaf de  
vele malen erythrocyten nauwkeurig te tellen, ben ik U dank  
verschuldigd.

Mijn dank betreft ook de Eerwaarde Zusters van het Sit-  
tardsche ziekenhuis, welke steeds — zooveel als in hun ver-  
mogen lag — mij steunden, voorts allen, die mij op eenigerlei  
wijze bijstonden bij 't vervaardigen van dit proefschrift.

Niet het allerminst is de dankbaarheid, welke uitgaat naar  
mijn vrouw, die onvermoeid mijn proefdieren verzorgde.



## Voorwoord:

Bij den opbouw van dit proefschrift werd geen andere vorm gekozen, dan die welke gewoonlijk genomen wordt.

Een overzicht der over den diabetes insipidus bestaande literatuur gaat vooraf aan het klinische en uitvoerige laboratoriumonderzoek van den patiënt, die de dadelijke aanleiding was tot deze studie.

Een bescheiden reeks dierproeven sluit hierbij aan.

Wat de indeeling van het eerste betreft, dáárbij werd als inleiding de hypophysaire genese van den diabetes insipidus besproken. De groep der experimentatoren en clinici, welke den cerebralen, mesencephalen oorsprong aantoonde en verdedigden, sluit daarbij aan.

Een beschrijving van het tusschenhersenen-hypophysis-systeem als anatomische en functioneele eenheid doet recht aan beide groepen en beslecht den strijd tusschen de volgelingen, eenerzijds van Frank, Simmonds, anderzijds van Camus, Roussy, Bailey en Bremer, Leschke en andere onderzoekers, welke dit terrein der geneeskunde bearbeid hebben.

Vervolgens wordt het werk van de groep Erich Meyer, Meyer-Bisch, de aanhangers der renale theorie, besproken en vormt de weefselopvatting van Veil een apart hoofdstuk.

Een kort overzicht van de opvatting van J. Bauer over den diabetes insipidus en de primaire oligurien sluit de keten der diuresevariatic, bij den mensch voorkomende.

Vanzelfsprekend bracht het bovengenoemde studiemateriaal ons in aanraking met de hormoonwereld en stelde ik een overzicht samen van de werking van het increet uit de achterkwab van het hersenaanhangsel op de waterhuishouding.

Een hoofdstuk over den invloed van groote waterconsumptie op het menschelijke en dierlijke organisme, een korte



beschrijving van de dorstsensatie vormen het slot van het literatuur-overzicht.

Daarop volgt de beschrijving van onzen patient.

Een opgave der gebruikte laboratoriummethodieken gaat vooraf aan de resultaten bij het micro-chemische bloed- en urineonderzoek verzameld.

Naar aanleiding van de mededeelingen van Veil en diens leerling Regnier stelde ik me de vraag, welken invloed de regelmatige toevoer van een groot waterkwantum op de bloedsamenstelling heeft. Dit werd bij dieren nagegaan. Als proefdieren kozen wij honden en konijnen. De bevindingen daarbij verkregen worden in het betreffende hoofdstuk medegedeeld.

Zonder te bogen op oorspronkelijkheid meende ik toch wel te doen de door mij gedane dierproeven en de resultaten daarvan aan het klinische en laboratoriumonderzoek van den patient aan te sluiten. Weliswaar zijn onze gevolgtrekkingen niet afkomstig van een proefreeks, welke groot in aantal was, maar een groote nauwgezetheid bij de uitvoering der bepalingen wettigt toch wellicht de gemaakte conclusies en geeft eenige waarde aan de gedane bevindingen.

# DEEL I.

## HOOFDSTUK I.

### De hypophysaire genese van den diabetes insipidus.

Crowe, Cushing en Homans 48) namen na wegname van de hypophysis bij dieren cachexie waar; óók indien zij alleen de voorkwab van het hersenaanhangsel verwijderden. Als gevolg van hun ingreep werd ook een polyurie vermeld. Een jaar tevoren transplanteerden dezelfde onderzoekers de geheele hypophysis naar de hersenschors en zagen daarna sterke diurese optreden. Deze bleef uit indien alléén de achterkwab verplaatst werd. De urinehoeveelheid steeg na transplantatie bij drie honden van 1000 op 1900 cc. De afname na wegname van het transplantaat bedroeg resp. 1100 en 1150 cc.

Frank 62) 63) onderzocht een patiënt, die in aansluiting aan een poging tot zelfmoord diabetes insipidus kreeg; localisatie van het projectiel leerde, dat dit reikte tot achterboven in het hersenaanhangsel. Frank schreef de polyurie toe aan een prikkelingstoestand daardoor ontstaan.

Hij meende, dat het in overmaat in den derden ventrikel afgescheiden product van het pars intermedia van de hypophysis in te groote hoeveelheid in de circulatie geraakte en zoo vermeerderde diurese verwekte 63). De pars intermedia is volgens hem waarschijnlijk een niet onbelangrijk rudimentair orgaan, evenals de pars tuberalis. Samen vormen de beide laatsten wat Frank „infundibulairklier” genoemd heeft. Hij stelde de zoogenaamde „parasecretie theorie” op. Normaal zou het secreet door de gliaspleten naar den derden ventrikel afstroomen, maar door een pathologisch proces daarin verhinderd, wordt het secreet in de bloedbaan ge-

drongen en geeft nu aanleiding tot vermeerdering der diurese.

In dit verband wees hij er ook op, dat het intra-veneus toegediende pituitrine anders werkt dan wanneer het subcutaan wordt ingespoten, n.m. diurese bevorderend werkt, wat misschien als verklaring van de optredende polyurie zou kunnen dienen.

In het eerste geval ziet men in dierproeven een diurese-bevorderende werking, in het laatste geval een remmende. Frank meende, dat zijn parasecretie-theorie naast de nog nader te noemen hypofunctieopvatting recht van bestaan behield, zoolang tot dat bewezen zou zijn, dat diabetes insipidus ook bij volledige uitschakeling der infundibulairklier kan optreden.

Simmonds 180, 181) opperde in 1913 de meening dat diabetes insipidus door prikkeling van de pars intermedia, waardoor een overproductie van een diurese-bevorderend-increet ontstond, teweeg gebracht zou worden. Hij grondde deze meening voornamelijk op bevindingen bij een sectie gedaan, waarbij metastases van een mammacarcinoom de heele achterkwab van het hersenaanhangsel vernield, de voor- en middenkwab intact gelaten hadden. Op deze metastaseering in het hersenaanhangsel ging hij nauwkeurig letten en vond ze 7 maal in een jaar tijds, éénmaal van een longtumor, zesmaal van borstkanker uitgaande. De dochtertumoren werden steeds in de achterkwab, in den steel en in de middenkwab gevonden. Naar aanleiding van de bevindingen van Van de Velden, Farini, Römer en anderen, veranderde Simmonds zijn oorspronkelijke hypothese over het ontstaan van diabetes insipidus en nam tenslotte een hypofunctie van de genoemde deelen van het hersenaanhangsel aan.

Er zijn vele casuïstische mededeelingen, betreffende den samenhang van diabetes insipidus en tumoren, verschenen. Goldzieher 71) deelde twee gevallen mede, waarbij de achterkwab van de hypophysis beschadigd was.

Hohlweg 94) eveneens, ook Neuburger 144) en Eisner 57) zagen een geval als door Simmonds was beschreven, dus diabetes insipidus, tengevolge van vernieling van de achterkwab van het hersenaanhangsel, door metastases van een mammacarcinoom.

Ook Römer 167) nam een hypofunctie van de hypophysis als oorzaak van den diabetes insipidus aan. Hij spoot bij konijnen een half tot 1 cc. extract uit de middenkwab in de ader en zag een afname van de geproduceerde urinehoeveelheid. Deze vermindering overtrof die, welke optrad na inspuiting van pituitrine of pituglandol. Römer meende dat de werking van het uittreksel uit de lobus posterior afhangt van het gehalte aan colloïd, dat uit de middenkwab via de achterkwab naar den steel afvloeit.

Kan door een of andere oorzaak dit afvloeien niet plaats vinden, dan komt daardoor te weinig diurese-remmende colloïd in den derden ventrikel, en is een polyurie het gevolg daarvan.

Bab 8) uitte zich in gelijken zin als Römer en veronderstelde dat een belemmering van den afvoer van het secreet uit de pars intermedia of een hypofunctie van dit deel van de hypophysis of een belemmerde opname van het secreet in de achterkwab, de oorzaken van de groote diurese bij diabetes insipidus kunnen zijn.

Dat vele gevallen van dystrophia adiposo-genitalis samengaan met diabetes insipidus werd door Bab, evenals door vele anderen, beschouwd als duidende op een hypofunctie van de hypophysis.

Marañon en Pintos 126) onderzochten een geval dat zeer veel overeenkomst vertoonde met dat van Frank. Een jongen van 13 jaar kreeg een schotverwonding. Het bleek, dat de kogel op den steel van het hersenaanhangsel drukte en de verbinding met den derden ventrikel verbroken had. De hypophysis was zelf niet geschaad. Dit waren de bevindingen bij obductie verkregen toen de jongen 24 uur, nadat een poging gedaan was om het projectiel te verwijderen, overleed. Vóór zijn dood had hij geruimen tijd polyurie gehad. Deze werd opgevat als uiting van belemmerden afvloed van het hypophysis-secreet naar den derden ventrikel. Marañon 125) vermeldde in 1921 32 gevallen van diabetes insipidus, waarbij verschijnselen van insufficientie van lobus posterior en lobus anterior, bestonden. Aan de diurese-verminderende werking van pituitrine hechtte hij een groote biologische waarde, dezelfde als aan de uitwerking van thyreoid-preparaten bij myxoedeem. Vooral ook omdat

eenerzijds pituitrine niet werkte op de polyuriën, als gevolg van nierlijden en suikerziekte, anderzijds wèl uitwerking had zoo een laesie van het hersenaanhangsel gevonden werd. Vermeld moet nog worden dat het aan Marañon niet gelukte in het cerebrospinaalvocht een diurese-verminderende stof aan te toonen, daarom veronderstelde hij, dat zij misschien langs den grijzen heuvel omhoog ging.

Van Hann 83) meende dat het verschil tusschen de hypophysis-veranderingen, die wèl en die niet gepaard gaan met polyurie, gelegen is in het feit, dat in het eerste geval de voorkwab weinig of niet aangetast was, in het tweede wel. In 9 gevallen zonder diabetes insipidus bestond een totale vernieling van den lobus anterior. Als voorwaarde voor het optreden van het diabetes-insipidus-symptomen-complex bij hypophysis-aandoeningen onderstelde hij het intact-zijn van de voorkwab. De hypophysis zou volgens van Hann een orgaan zijn met twee antagonistisch werkende deelen.

De patholoog-anatoom Staemler 191) beschreef een merkwaardig geval, waarbij de polyurie afwisselend tweemaal kwam en weer verdween. Dit feit zou te begrijpen zijn door van Hann's hypothese en daartoe werd de volgende, eenigszins moeilijk te volgen, verklaring gegeven: het verdwijnen in het eerste stadium der ziekte zou veroorzaakt zijn, doordat de voorkwab door een circulatiestoornis aangetast werd. Daarna regeneerde de lobus anterior, waardoor de diabetes insipidus weer terugkwam. Een hernieuwde stoornis in de bloedsomloop deed de polyurie praemortaal weer verdwijnen.

Vermeldenswaardig is nog dat Pompen 162) op de najaarsvergadering in 1935 van de „Pathologendag” te Utrecht, de ziekte van Besnier-Boeck besprekende, onder de ziekteverschijnselen van een meisje dat hieraan lijdende was, een sterke polyurie noemde. De mogelijkheid, dat de hypophysis functioneel beschadigd was, werd door hem geopperd.

Het zou te ver voeren de geheele casuïstiek over het samengaan van diabetes insipidus en hypophysis-aandoeningen te vermelden. De genoemde mededeelingen toonden voldoende duidelijk aan, dat dit verband niet werd aangenomen op grond van resultaten bij experimenteel onderzoek verkregen, maar klinische waarnemingen daartoe de aanleiding waren.

## Samenvatting:

Crowe, Cushing, Homans zagen polyurie na corticale transplantatie van de hypophysis.

Frank gaf als verklaring voor de polyurie bij een man met een kogel, op den steel van het hersenaanhangsel drukkend, de prikkelingstoestand van de achter- en middenkwab. Later stelde hij zijn parasecretie-theorie op. Bij belemmerde afvoer zou het secreet van de pars-intermedia en pars-tuberalis in de circulatie geraken, in plaats van langs de glia-spletten af te stroomen. De genoemde deelen van de hypophysis noemde Frank de infundibulairklier. Römer meende dat de diurese beperkende kracht van het extract uit de achterkwab van de hypophysis afhing van het colloïd-gehalte uit de middenkwab opgenomen.

De achterkwab is volgens Römer een receptaculum voor het colloïd uit de middenkwab.

Bab deelde deze opinie. Marañon en Pintos beschreven een analoog geval als Frank en uitten zich voor een hypofunctie als oorzaak van diabetes insipidus.

Simmonds beschreef vele gevallen van diabetes insipidus als gevolg van metastases in de achterkwab van het hersenaanhangsel.

Van Hann meende dat voor het ontstaan van diabetes insipidus het bestaan van de voorkwab van de hypophysis noodzakelijk is.

## HOOFDSTUK II.

### De experimenteele diabetes insipidus.

Het werk van Camus en Roussy, Bailey en Bremer, Leschke en andere onderzoekers, die zich met het vraagstuk der cerebrale, mesencephale localisatie der polyurie bezig hielden.

Matthews (127) beschreef in 1915, nog lang voordat de overige in dit artikel genoemde onderzoekers over experimenteele diabetes insipidus werkten, een merkwaardige proef. Bij twee jonge honden werd een wig guttaperca in een gat van plus minus 5 m.M. juist boven de sella turcica, geperst. Deze drukte op de achterkwab en den steel van het hersenaanhangsel en reikte tot den derden ventrikel. Reeds vanaf den tweeden dag produceerde een der proefdieren vijf tot zes liter urine in 24 uren.

Bij beperking van de hoeveelheid water, die het dier te drinken kreeg, werd meer urine uitgescheiden dan vocht opgenomen werd. Het werd ziek toen de vochttoevoer op ongeveer  $\frac{1}{2}$  liter per etmaal gerantsoeneerd werd.

Matthews nam aan, dat er een permanente toestand van hyperpituitarisme was ontstaan. De overvloed van secreet veroorzaakte een dilatatie der niervaten en als gevolg daarvan polyurie. Dit besloot hij op grond van voorproeven, waarbij gebleken was dat een achterkwabextract van de hypophysis in den aanvang een samentrekking, later een verwijding der niervaten, veroorzaakte. Een afdoende verklaring van de tegenstrijdigheid tusschen de klinische ervaringen, dat de diurese na pituitrine-injectie daalt, en zijn eigen bevindingen wordt door hem niet gegeven. Zij doet hier ook niet ter zake, wijl de bedoeling van deze inleiding is de aandacht er op te vestigen, dat reeds vóór Camus en Roussy het vraagstuk van de mogelijkheid van een centralen oorsprong der polyurie bekeken werd.

Immers reeds veel vroeger, in 1886, had Kahler (111) in

het „Zeitschrift für Heilkunde” de cerebrale localisatie der polyurie in het oog gevat. Hij spoot een geconcentreerde zilvernitraat-oplossing in de vermis cerebelli, het laterale deel van het distale ponsuiteinde en het proximale deel van het verlengde merg en verkreeg bij 4 van 15 konijnen polyurie. Op grond hiervan beschouwde hij de polyurie, die hij klinisch had waargenomen als uiting van een prikkelings-toestand. (26 gevallen van schedeltrauma en 22 van hersenlijden, voorn. gezwellen).

In het algemeen meende Kahler de achterste schedelgroeve als zetel der polyurie verwekkende afwijkingen te kunnen beschouwen. Inderdaad dus een vrij vage en generaliseerende opvatting en betwistbare redenen, op grond waarvan experimenteële resultaten met bevindingen bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden gelijk gesteld.

Eckhard 56) gaf een steek in den bodem van den vierden ventrikel bij konijnen — en wel in de streek van de ligamenta teretes, zoo weinig mogelijk zijwaarts om niet tevens een suiker-uitscheiding op te wekken — en verkreeg polyurie.

Het is de moeite waard om ook dit onderzoek dat in 1903 geschiedde — dus lang voor de hypophysaire-mesencephale strijd ontbrandde, kort weer te geven.

De polyurie was 1 uur na de steek het sterkste, duurde 3 uren en bedroeg 5 tot 15 maal de normale hoeveelheid urine. Eckhard meende dat de piqûre-hydrurie het gevolg was van een meerdere doorbloeding der nieren ten gevolge van hooger en druk in het slagaderlijke stelsel. Als inleiding tot het volgende overzicht zijn deze mededeelingen over werk uit het einde der vorige eeuw en het begin der 20ste zeker de moeite waard besproken te worden.

Behalve Kahler en Eckhard waren er nog andere onderzoekers, die door prikkeling van verscheidene plaatsen van het centrale zenuwstelsel polyurie op konden wekken, o.a. Bechterew door prikkeling van den gyrus sigmoideus, den gyrus praecruciatu bij een hond, Aschner door prikkeling van den thalamus opticus, terwijl Vinci vanuit het ruggermerg, in de streek van den derden en vierden cervicalen wortel, een vermeerdering der urinehoeveelheid verkreeg. Ook het onderzoek van Jungmann 105 t/m 109) zij in dit verband aangehaald, alhoewel zijn naam méér verbonden is



aan den zoogenaamden zoutsteek dan aan het onderzoek van de polyurie. Hij gebruikte als proefdieren konijnen. Bij een steek in de ronde strengen op den bodem van den 4den ventrikel verkreeg hij een polyurie, die 12 tot 24 uren aanhield. Het feit, dat de zouthoeveelheid soms 10 maal verhoogd was, doet hier niets ter zake. Het bleek n.m., dat de polyurie onafhankelijk was van de polychlorurie. Immers, deze laatste trad soms op zonder dat de diurese vergroot was. Doorsnijding van den nervus splanchnicus en den vagus hadden hetzelfde effect, thans eenzijdig en wel op de gelijkzijdige nier, n.m. een polyurie en -chlorurie.

De polyurie zou volgens Jungmann het gevolg zijn van een verwijding der niervaten, de polychlorurie van een prikkeling der specifieke nierepitheelcellen, beide dus een intrarenaal proces en niet zooals bijv. bij den suikersteek berustende op een verandering van de bloedsamenstelling.

Ucko 198) werkte met katten als proefdieren. Hij zag na prikkeling van den gyrus sigmoideus een verandering der uitgescheiden urinehoeveelheid, en verkeeg een sterke diurese bij prikkeling van den overgang van den gyrus praecruciatius in den gyrus posteruciatius. Het NaCl-gehalte van de urine veranderde eveneens. Bij toename der diurese steeg het zoutgehalte van het bloed, bij afname was een vermindering waar te nemen, waaruit tot een invloed op de weefsels werd besloten.

Het waren in het bijzonder Camus en Roussy 33 t/m 36), die baanbrekend werk verrichtten op het gebied der experimenteële polyurie. Zij zijn wel de eersten geweest, welke overtuigend konden aantonen, dat exstirpatie der hypophysis niet gevolgd wordt door polyurie, en dat het hersenaanhangsel niet noodig is voor het voortbestaan van het leven, maar dat een laesie van de tusschenhersenen, vlak achter de aanhechting van de hypophysis, een polyurie doet ontstaan. Hunne beroemde onderzoekingen zijn door vele anderen herhaald, en in verscheidene variaties uitgevoerd. Bailey en Bremer 9, 10) kwamen al experimenteerende in het spoor van Camus en Roussy, zooals zij in 1922 op het neurologisch congres te Brussel mededeelden.

Hun uitvoerige en goed gedocumenteerde mededeeling 10), betreffende den experimenteelen diabetes insipidus, wordt

in aansluiting aan het werk der fransche school besproken, evenals Leschke's arbeid 119), die van Pohle 160) en Alpern 5).

Zeer belangwekkend is het werk van Curtis 49), van Crowe, Cushing, Homans en Harvey 47) 48), van Houssay, Garulla, Romana en Rubio 98 t/m 103). De Nederlanders Geesink en Koster 68), Broers 28) voerden ook nauwgezette arbeid op dit gebied uit.

Camus en Roussy deden de volgende waarnemingen:

1. Honden, waarbij het hersenaanhangsel langs den buccalen weg verwijderd werd, kregen nu eens flinke polyurie, soms in het geheel geen. Een hond, die in aansluiting aan de operatie vermeerderde urineuitscheiding had, bleek bij autopsie tevens een beschadiging in de hersenbasis gekregen te hebben, terwijl bij die, welke geen polyurie had, geen laesie achter den hypophysissteel werd gevonden.

2. Bij twee honden werd de hypophysis intact gelaten, maar met een heete naald een piqûre in de hersenbasis, vlak achter de hypophysis, aangebracht. Deze twee dieren kregen een sterke polyurie.

3. Werden twee honden in twee tempi geopereerd met verschillende weken als tusschenpoos, en werd de eerste maal alleen de hypophysis verwijderd, de tweede maal de hersenbasis gelaideerd, dan trad na de eerste ingreep slechts een voorbijgaande polyurie op, na de tweede een langdurige en duidelijke vermeerdering der diuresis.

De eerste maal werd onwillekeurig, de tweede maal met opzet de hersenbasis beschadigd.

De duur der polyurie werd zeer verschillend gevonden. Zoo had bijv. een hond een polyurie die acht maanden duurde, en vermeldden Roussy en Mosinger in 1933 dat bij een proefdier een polyurie sinds vijf jaren! bestond.

De nadruk wordt er door Camus en Roussy op gelegd, dat bij 5 honden het hersenaanhangsel geheel niet geraakt werd en de laesie, die polyurie verwekte, zuiver in de hersenbasis zelf gelocaliseerd was. Nóch de diepte, nóch de verdeling en uitbreiding in de hersenbasis der aangebrachte wonden waren evenredig met de grootte der polyurie. De zône der laesie bleek op het niveau van de grijze stof van het tubercinereum te liggen, in de nabijheid van het infundibulum. Een

verwonding ter hoogte van het chiasma opticum òf er vlak achter deed geen polyurie ontstaan.

Soms kwamen polyurie en vermeerderde dorst ter zelfder tijd ter waarneming. Andermaal ging de polyurie vooraf aan de polydypsie, zoodat tot een stoornis van de waterregulatie van het lichaam moest worden besloten. Nimmer was, zooals Bailey en Bremer vaststelden, de polydypsie primair.

De conclusie van Camus en Roussy luidde als volgt: „Nos recherches personnelles confirmées par celles de Houssay, de Percival Bailey et Bremer conduissent à déposséder l'hypophyse de plusieurs fonctions, qui lui étaient attribuées par les classiques et à rattacher à la base du cerveau la plus part des syndromes dits hypophysaires, pour en faire des syndromes tubériens”; terwijl zij zich in het zelfde artikel verder aldus uitlaten: „le syndrome polyurique et adiposogénital sont dus à une lésion des noyaux de l'infundibulum et du tuber cinereum. De ce-fait, ils constituent, l'un et l'autre, des syndromes infundibulo-tubériens.”

Er worden naar aanleiding van zulke experimenten door Camus, Roussy en andere onderzoekers nog zeer interessante mededeelingen gedaan betreffende de suikeruitscheiding, de koolhydraattolerantie, de sexueele ontwikkeling der dieren, maar ter wille van de plaatsruimte èn om niet af te dwalen, zij hier slechts even vermeld, dat in aansluiting aan de hersenbasislaesie soms een voorbijgaande glucosurie werd gevonden, dan weer samengaand met een polyurie, dan weer niet, dat soms het symptomencomplex van de dystrophia adiposo-genitalis werd gezien, andermaal een atrophie der testikels. Al deze stoornissen werden door Camus en Roussy 33 t/m 35) en ook door de andere onderzoekers bijv. Bailey en Bremer 9, 10) in verband gebracht, niet met het hersenaanhangsel, maar met de aangebrachte verwondingen in het gebied van den grijzen heuvel.

In een artikel in de „Journal de Physiologie et de Pathologie Générale” van het jaar 1922 deelen Camus en Roussy mede, dat zij 149 honden en 36 katten meestal langs den buccalen weg de hypophysis verwijderden. Door middel van aspiratie of op andere wijze, met een boor, een mesje of met een gloeiende naald werd de hersenbasis verwond.

Bij 122 van de 149 honden en bij 27 van de 36 katten werd

het hersenaanhangsel weggenomen. Bij 37 honden en 9 katten werd de hersenbasis gelaideerd. 98 maal werd de hypophysis langs den buccalen weg verwijderd, 24 maal langs temporalen weg, waartoe 12 maal enkel, 12 maal dubbel getrepa-neerd moest worden.

Van de honden, waarvan de hersenbasis gelaideerd werd, stierf er 1 na 24 uur, 6 binnen enkele dagen, 4 binnen enkele weken, 5 na enkele maanden, terwijl er 20 na langen tijd door de operateurs zelf gedood en autoptisch gecontroleerd werden.

Van de 9 katten, waarbij de hersenbasis beschadigd werd, stierven er 3 binnen de 24 uren, 3 na enkele maanden, terwijl de overige 3 door de onderzoekers afgemaakt werden. Op grond van de groote ervaring opgedaan bij dit uitgebreide dierenmateriaal kwamen Camus en Roussy tot de overtuiging, dat het hersenaanhangsel niet noodig is voor het leven. De dood vlak na de operaties was steeds het gevolg van bloedingen, ontsteking der weeke hersenvliezen of andere complicaties.

Vermeld werd eindelijk nog door hen, dat een beschadiging der hersenbasis bij zeer jonge dieren geen polyurie verwekte, waarschijnlijk doordat de centra der waterhuishouding daarbij nog niet ontwikkeld zijn.

Camus en Roussy trachtten het argument van de aanhangers der hypophysaire theorie — de diuresebeperkende- en urineconcentreerende werking van hypophysis-extract — in hun verschillende publicaties te ontzenuwen.

Kort en bondig drukten zij zich als volgt uit (36):

„L'argument thérapeutique, disions nous, nous apparaît ainsi quelque peu simpliste”, en wel om de volgende redenen (34).

1) Injectie van extract van de achterkwab van de hypophysis bij een hond, die een polyurie had van 610 cc., tengevolge van een piqûre in de hersenbasis, deed de diurese toenemen tot 820 cc., niet dalen.

Werd bij een hond een dag nadat, tengevolge van een hersenbasissteek, polyurie was ontstaan, extract van een halve achterkwab van de hypophysis in de ader gespoten, dan steeg de polyurie van 1420 cc. tot 1610 cc. In aansluiting aan de opotherapie werd nu eens een daling, dan een

stijging der urinehoeveelheid gezien. Camus en Roussy kwamen tot de conclusie dat men een onderscheid moet maken tusschen het effect der opotherapie, toegepast onmiddellijk na het aanbrengen van een laesie en die in het verloop van het bestaan van een experimenteelen diabetes insipidus. In het eerste geval zagen zij een stijging van de urinehoeveelheid, in het laatste geval meestal, maar niet altijd, een daling.

Deze afname was soms slechts zeer matig en duurde zeer kort, terwijl er anderzijds ook spontane verminderingen van de urine gemeten werden, even groot als de dalingen, die na de inspuitingen gezien werden.

Langs dezen weg, het ontkennen van een diurese-verminderend vermogen van een inspuiting met het extract uit het hersenaanhangsel bereid, meenden Camus en Roussy te bewijzen dat er geen verband bestaat — op welke wijze dan ook — tusschen de hypophysis en den experimenteelen diabetes insipidus.

2) Andere middelen als antipyrine, novocaine gaven ook een afname van de polyurie.

3) Een lumbaal-punctie doet deze ook dikwijls verminderen.

Op den dag van heden, bij de huidige kennis van het hypophysaire- mesencephale systeem, dat in het anatomische overzicht uitvoerig beschreven werd, doet hun zienswijze wel eenzijdig aan!

Naar Camus en Roussy mededeelden was hun leidraad bij de studie der pathologisch-anatomische preparaten van hunne geopereerde honden 36) de indeeling der kernen door Spiegel en Zweig gegeven. Dezen onderscheidten op 'n frontale coupe door de bodem van den derden ventrikel vier groepen cellen nl.: de nucleus supra-chiasmaticus, supra-opticus, proprius en paraventricularis. In tegenstelling met latere studies trachtten Camus en Roussy vooral de verbindingen der kernen met de er boven gelegen celgroepen der medulla oblongata en andere ver verwijderde hersendeelen te identificeren. Van de verbindingen van de kerngroepen in den grijzen heuvel en omgeving met het hersenaanhangsel-zelf werd nog niet gerept. Vooral bleek bij microscopische beschouwing der coupes, dat een laesie in het middelste en voorste deel van de eigen kernen van den grijzen heuvel

een polyurie verwekt. De nucleus paraventricularis zou er geen rol bij spelen 36).

In een artikel van 1933 171) wordt wel de verbinding van het hersenaanhangsel met den grijzen heuvel, door Greving beschreven, genoemd. In de waterhuishouding grijpen, volgens Roussy en Mosinger, vooral de eigen kernen van het tuber cinereum in, voornamelijk de middelste en voorste groepen.

Camus en Gournay 37) bepaalden de oxypurinen in de urine van een hond, waarbij het tuber cinereum gelai-deerd werd en vonden deze relatief verhoogd. De urinezuurhoeveelheid was sterk afgenomen. Een gelijke verhouding werd bij diabetes insipidus gevonden.

De schrijvers opperden de meening, dat diabetes insipidus gebonden is aan een stoornis van de stofwisseling der nucleoproteïden.

Volgens hen zou het mechanisme bij den diabetes insipidus een tweeledige natuur hebben, bestaande uit:

1. een nerveuse, welke in de laesie in het tuber cinereum schuilt;

2. een humorale, welke haar oorzaak heeft in een stijging der purinebasen, een daling der urinezuurhoeveelheid.

Kayser en Lebreton 114) hadden voor 't laatstgenoemde feit de volgende verklaring: Tengevolge van de snelle passage in de nieren bij polyurie bestaat er geen gelegenheid tot oxydatie tot urinezuur. Vandaar zijn de oxypurinen relatief toegenomen, de urinezuurhoeveelheid is afgenomen.

Deze, door de fransche onderzoekers geuite opinie, vindt men in de literatuur nergens anders meer herhaald. Men krijgt den indruk, dat ook zij diende om de hypophysaire genese der polyurie mede uit de wereld te ruimen.

Het werk van Camus en Roussy resumeerend kan men als volgt hun arbeid beschrijven: Deze omvat een groot aantal dierproeven op honden en katten, waarbij meestal langs buccalen weg de hersenbasis in het gebied van het tuber cinereum verwond werd. Dit had een polyurie, van verschillend langen duur en wisselende grootte, tot gevolg. De polyurie, die optrad na verwijdering van het hersenaanhangsel, vond eveneens haar oorzaak in een laesie van de hersenbasis, zooals bij autopsie duidelijk uitkwam, immers was de hypo-

physis verwijderd en bestond de genoemde laesie niet, dan was er geen polyurie na de operatie.

Ook bleek dat, zoo de hypophysis eerst voorzichtig verwijderd werd en een polyurie uitbleef, een piqûre daarna in de hersenbasis aangebracht een meerdere diurese deed ontstaan. De experimenteele polyurie werd volgens deze onderzoekers niet zóó constant door een extract van de hypophysis beïnvloed, dat aan het hersenaanhangsel een invloed op de diurese kon worden toegekend.

De verwonding van de hersenbasis achter de hypophysis gelegen, verwekte soms voorbijgaande glucosurie en veranderingen aan het genitaal-stelsel. De polyurie ontstond op hetzelfde moment als de polydypsie of ervoren, nimmer erna.

Door Camus en Roussy worden de voorste en middelste celgroepen van de eigen kernen van den grijzen heuvel beschouwd als centrum voor de regulatie van het watergehalte van het lichaam. Camus en Gournay opperden de meening van het tweeledige mechanisme bij den diabetes insipidus bestaande nl. uit een nerveuse deel, een laesie van het tuber cinereum, en een humoraal deel, een stoornis der nucleoproteïdenstofwisseling.

In de loop der jaren heeft Roussy zijn leer over de oorzaak der polyurie, die hij met Camus opstelde, gewijzigd. Met Mosinger samen (131) schrijft hij in 1931 in de Annales de Médecine een hoofdstuk over de hypothalamus en hypophyse. Zij spreken hier van een „étape hypophysaire” en een „étape tubérienne”, met de eerste den tijd van Biedl, Cushing, Frank, Marañon bedoelend, met de laatste het tijdperk van Aschner, Camus en Roussy, Leschke, Bailey en Bremer, Houssay. Ná de „étape tubérienne” kwam het tijdperk dat de verbindingen tusschen hypophysis en tuber cinereum beter bekend werden en men de hypophysis en den grijzen heuvel samen als een anatomische en functioneele eenheid ging beschouwen.

Een poging om het mechanisme der waterhuishouding in het organisme te verklaren werd door Roussy en Mosinger (171) ook gedaan.

Volgens hen wordt dit beheerscht door de ionenverhoudingen, het zuurbasenevenwicht, de verhouding der eiwitten en der lipoiden, en de hormonen. Deze laatste regelen, zoo-

als bekend, mede het watergehalte der weefsels. Roussy en Mosinger onderscheidten de zoogen. „autohormones tissulaires” of „cythormones”, welke in de weefsels zelf ontstaan en de „hétérohormones”. Deze laatsten worden door de schildklier, de bijnier, het pancreas, het hersenaanhangsel afgescheiden. Nu is de opvatting heden ten dage, dat de grijze heuvel de afscheiding van het hormoon uit de achterkwab van de hypophysis en uit de schildklier beïnvloedt en zoo indirect de waterhuishouding mede beheerscht.

Blijkbaar heeft Roussy water in den wijn moeten doen onder den invloed van de overtuigende microscopisch-anatomische en experimenteele onderzoeken betreffende het mesencephale-hypophysaire systeem.

Bailey en Bremer 9, 10) deden eveneens zeer belangrijk werk op het gebied van den experimenteelen diabetes insipidus. Om reden dat men de hypothalamus langs buccalen weg niet bereiken kan zonder de hypophysis te raken, werd door hen de temporale weg gevolgd.

Afzonderlijk merken zij op: „Needless to say, no trauma whatsoever is produced by the slight cerebral dislocation necessary for this exposure.” Zij gebruikten eveneens honden 23), opereerden volgens de methodiek aangegeven door Crowe, Cushing en Homans en kregen daarbij de volgende resultaten: Als onmiddellijk effect der operatie werd een tachypnoe gezien, in zes gevallen glucosurie, in een geval hyperthermie. In vier gevallen ging de glucosurie, gepaard met een polyurie, in twee niet (hond no. 15 en 21). Hond no. 10 vertoonde op den duur het syndroom van de dystrophia adiposo-genitalis, terwijl hond 3 en 22 een atrophie van de testikels kregen. Ons interesseerden evenwel niet zoozeer deze bevindingen dan die opgedaan bij de contrôle der urineuitscheiding in aansluiting aan den steek in het tuber cinereum. De dieren, welke gemiddeld vóór de operatie bij een constante voeding 200 tot 500 cc. urine uitscheidten, welke 0,8 tot 1 Gram Na Cl bevatten, kregen in aansluiting aan de operatieve ingreep vrij spoedig een polyurie, n.l. 5 reeds op den eersten dag, 6 op den tweeden dag en 1 op den derden dag. In drie gevallen kwam de dorst eerder dan de polyurie! Zoo dronk bijvoorbeeld hond no. 10 de eerste dagen veel meer dan hij urineerde, wat op zichzelf een be-



langrijke waarneming is, daar Camus en Roussy alleen het omgekeerde vonden.

De polyurie bedroeg 1000 tot 3000 cc. en werd bij alle honden, behalve bij drie, waargenomen. De duur varieerde tusschen zes en tien dagen; 3 kregen een polyurie, die permanent bleef. Deze honden vertoonden belangrijke verschijnselen en resultaten bij onderzoek, welke aan den menschelijken diabetes insipidus doen denken, weshalve deze hier medegedeeld worden:

1) De beperking van de vochthoeveelheid tot 200 cc. daags deed de uitscheiding van de urine slechts zeer weinig dalen.

2) In tegenstelling met Camus en Roussy werd wel dege-lijk een invloed van pituitrine gevonden op het soortelijk ge-  
wicht en de moleculaire concentratie van de urine. De hoe-  
veelheid verminderde niet zoo sterk als in gevallen van men-  
schelijken diabetes insipidus.

3) 10 Gram NaCl extra aan de honden met polyurie ge-  
geven, deed deze laatste toenemen, bijv. bij hond no. 10 van  
1050 op 1970 cc. De hoeveelheid zout, die uitgescheiden  
werd, was aanzienlijk en bedroeg hetzelfde etmaal twaalf  
gram. Van een onvermogen tot uitscheiden van NaCl was  
dus geen sprake. Eveneens werd wel een concentratie van  
de urine gevonden.

4) Koorts, ten gevolge van een opzettelijk veroorzaakt  
absces, deed de urineuitscheiding verminderen, de concen-  
tratie toenemen.

5) Denervatie der nieren had geen invloed op de polyurie.  
De vasomotorische polyurie, na het verwijderen van het  
zenuwweefsel der nieren zich op de bestaande superponee-  
rende, verdween na enkele dagen.

Na denervatie waren pituitrine en NaCl van denzelfden  
invloed als tevoren, gaf waterbeperking geen afname van de  
urineproductie en werd ingespoten phenolsulfonaphtheleïne,  
in ruim twee uur voor 75% uitgescheiden.

Bailey en Bremer zeggen in de bespreking van de rol van  
de hypophysis het volgende: „We have no evidence that  
pituitrine is anything else, than a pharmacologically very  
interesting extract”, en daarmee is kort hun standpunt ten  
opzichte van de hypophysaire theorie weergegeven.

Roussy deelde 6 Mei 1922 in de „Société de Biologie” namens Bailey en Bremer de bevindingen van de laatsten mede. Daarbij werd onderscheiden tusschen het „acuut hypophysaire” en „chronisch hypophysaire” beeld. Zij bedoelden daarmee, dat de dieren uit de eerste groep na korteren tijd stierven, terwijl die van de laatste een permanente polyurie kregen, die maandenlang duurde.

Een samenvatting van Bailey en Bremer's werk wordt in de volgende regels weergegeven: zij opereerden langs temporalen weg 24 honden en zagen in de meeste gevallen (21) een duidelijke polyurie, die bij drie der proefdieren langeren tijd bleef voortduren. De polyurie had vele kenmerken, die deden denken aan die bij den menschelijken diabetes insipidus, en wel: vochtbeperking deed de diurese niet dalen, NaCl-toevoer verwekte een polyurie, er was een duidelijk effect van pituitrine en koorts. Denervatie der nieren veranderde de polyurie in geen enkel opzicht. In drie gevallen ging polydypsie aan de polyurie vooraf. Deze laatste waarneming is in strijd met hetgeen Camus en Roussy gezien hadden, terwijl deze laatsten verder geen positief effect van pituitrine hadden gezien.

Houssay alleen (97), Garulla (102) met den vorigen onderzoeker samen en Romana (101), met Rubio (103), zij allen deden verschillende mededeelingen over hunne onderzoekingen op het gebied, dat door de vorige experimentatoren bewerkt werd en kwamen daarbij tot dezelfde slotsom als Camus en Roussy. Ook voerden zij denervatie van de nier uit (102). Zij verwijderden daartoe de nierkapsel, prepareerden de ureter vrij van zenuwweefsel, evenals de nierslagader en ader. De denervatie werd gecontrôleerd door den nervus splanchnicus te prikkelen, waarbij bleek dat geen verandering van het niervolume meer optrad. De bloeddruk bleef hetzelfde, er trad geen glucosurie op, zoodat deze beiden niet de oorzaak van de polyurie kunnen zijn.

Steeds werd de urinehoeveelheid 7 tot 10 dagen voor de ingreep en erna verzameld om het verschil duidelijk te kunnen zien. Bij onderzoek na den dood der proefdieren zagen zij, dat er aan de hersenbasis een laesie van de infundibulopédunculaire-streek bestond bij diè dieren, welke polyurie vertoond hadden. Zij bleef uit wanneer de steek ernaast ge-

vallen was. Van 18 honden zonder polyurie, hadden 5 de laesie in de genoemde zône, 2 op de grens en 11 erbuiten. De polyurie was in hunne gevallen primair, de polydypsie secundair. Zij bleef bestaan bij wateronthouding, nam toe bij NaCl toevoer, was onafhankelijk van den bloeddruk.

De polyurie kon ook opgewekt worden bij honden, waarvan het hersenaanhangsel van tevoren verwijderd was geworden.

Betreffende den invloed van het extract van de achterkwab van de hypophysis vermeldde Houssay 97), dat hij bij konijnen oligurie kreeg, bij honden dan eens polyurie dan weer oligurie en tenslotte bij den mensch een diuretisch effect, indien een geringe urine-afscheiding bestond, een urine-beperkende uitwerking zoo, voorafgaande aan de injectie, een sterke diurese in gang was.

Dit verschillende effect was voor hem een reden om een hypofunctie van de hypophysis als oorzaak der experimentele polyurie onaanvaardbaar te achten. De verwijdering van het hersenaanhangsel beschouwde hij niet als het voornaamste, maar de laesie van de hersenbasis, die daarbij onvermijdelijk scheen te zijn.

Het overzicht der experimenten op honden en katten onderbrekende is het alleszins interessant de merkwaardige proeven in te lasschen, welke Pohle 160), Jungmann en Bernardt 110) bij kikkers verrichtten.

Pohle verwijderde bij 21 amphibiëen door den bek de hypophysis en zag nu het volgende:

A. 1) de dieren werden oedemateus en overleefden den ingreep 9 tot 77 dagen.

2) gingen de kikkers dood dan waren de onderhuidsche lymphruimten met vocht gevuld, terwijl zij bij normale dieren leeg of bijna leeg zijn.

3) na hypophysisextirpatie trad een vermindering van de wateropname en afgifte op. Dit bleek ook wanneer men de dieren droog liet zitten en Ringersche vloeistof onderhuids inspoot. De dieren scheidden dan maar een derde deel, hoogstens de helft van de normale urinehoeveelheid uit.

B. afname van den wateromzet zag Pohle ook na:

a) doorsnijding van de achterwortels als gevolg van het uitvallen der vasodilatatoren.

- b) na ruggemergexstirpatie.
- c) na doorsnijding van alle wortels als gevolg van daling van den wateromzet, ten gevolge van een mindere doorbloeding der huid.

C. Een toename van de wateropname en van de urineuitscheiding werd waargenomen bij:

- a) wegname der corpora bigemina.
- b) doorsnijding der voorste wortels. De huidvaten en die der nier waren na den laatsten ingreep aan de hersenen verwijld. Dit pleit voor een vasomotorischen invloed van deze hersendeelen uitgaande.
- c) het bleek nu dat prikkeling van den halssympathicus een toename der diurese verwekte, wat ook optreedt na injectie van een extract uit de achterkwab van de hypophysis en eveneens na denervatie der nieren.

De sympathicus zou aan de hypophysis secretievezels afgeven. Er is een overeenkomst tusschen wegname van de sympathicus en van de hypophysis nl. een stoornis van de waterbeweging, de opname en uitscheiding ervan. De gegevens van Pohle pleiten voor een werking van het hypophysis-secretie op de weefsels, eerder dan voor een nierwerking, want na nier-exstirpatie werd geen ophooping van vocht in de lymfhspletten gezien, wèl na wegname van de hypophysis. De laatste ingreep werkt dus voornamelijk op de weefsels en niet alleen op de nieren. *De osmotische processen bij kikkers zijn, zooals uit de proeven van Pohle bleek, niet alleen het gevolg van physico-chemische verhoudingen, maar zenuwcentra en endocrineklieren spelen, evenals bij de zoogdieren, blijkbaar een rol.* Het origineele van de proeven van dezen onderzoeker behoeft geen nader betoog. Op zeer kleine proefdieren gelukte het hem 21 maal het hersenaanhangsel te verwijderen en hij zag daarbij een duidelijke invloed op het watergehalte dezer amphibieën. Een parallel te trekken met de resultaten der vorige onderzoekers, zou te ver voeren, óók door het verschil van proefdieren ongewettigd zijn. De bedoeling van de onderbreking van de mededeelingen over den experimenteelen diabetes insipidus was slechts de aandacht te vestigen op het feit dat bij amphibieën de verschillende hersencentra ook reeds een belangrijke rol spelen in de waterhuishouding.

Of bij het verwijderen van de hypophysis een niet te ver-

mijden en gelijktijdig aangebrachte verwonding van de hersenbasis misschien de oorzaak der gestoorde waterhuishouding was, heeft Pohle zich niet afgevraagd.

Jungmann en Bernardt 110) herhaalden en breidden de onderzoekingen van Pohle op kikkers uit en kwamen daarbij tot de juistere localisatie. Kort weergegeven deden zij het volgende:

1) werd de hypophysis in haar geheel verwijderd, dan steeg het gewicht der kikkers. De urineproductie nam aanzienlijk toe, tot zelfs drie maal. Verwijdering van de pars glandularis miste dezen invloed.

2) indien de corpora bigemina werden geëxstirpeerd, dan vermenigvuldigde zich de urinehoeveelheid twee tot drie maal, het lichaamsgewicht bleef hetzelfde. Wél steeg het lichaamsgewicht sterk zoo de diepere lagen met de corpora bigemina gelaideerd werden.

3) verwonding van de ventrale kwab van het infundibulum had hetzelfde resultaat als de wegname der corpora bigemina.

Uit al deze gevolgen van ingrepen op het centrale zenuwstelsel mochten de onderzoekers zeker de conclusie maken dat de waterstofwisseling inderdaad door het zenuwstelsel mede beheerscht wordt. De vraag was nu: bestaat er als gevolg der bovenbeschreven ingrepen een primaire polyurie óf een primaire „polydypsie” (m.a.w. neemt de huid bij een kikker meer water op, aangezien deze amphibieën alleen water op deze manier opnemen).

De volgende feiten pleiten voor een weefselbeïnvloeding:

1) het gewicht van een normale, droog gehouden, kikker nam in dezelfde mate af als van een, waarbij tevens de corpora bigemina verwijderd werden. Blijkbaar bestond er dus geen verandering der nierfunctie, want in dit laatste geval zou toch het gewicht door een optredende polyurie méér verminderd moeten zijn dan bij een normaal dier.

2) nierexstirpatie plus de genoemde ingreep deden het lichaamsgewicht meer toenemen, dan wanneer alleen de renes verwijderd werden. Dit zagen de onderzoekers eveneens geschieden bij vergelijking van normale kikkers, die droog gehouden werden en zulke waarvan bovendien de hypophysis geëxstirpeerd was geworden.

3) na een wegname van het hersenaanhangsel trad een gewichtsvermeerdering op, terwijl tóch de diuresegrootte vermeerderde.

4) om verder te bewijzen dat er werkelijk een weefsel-beïnvloeding door de wegname van de hypophysis optrad, spoten de onderzoekers 2 cc. van een 5% Na Cl-oplossing in den dorsalen lymphzak van een kikker. Was de hypophysis eerst weggenomen, dan geschiedde de uitscheiding van de ingespoten vloeistof bepaald langzamer.

Ook scheidde de kikker na de hypophysectomie NaCl-arme urine uit.

Uit al deze proeven bleek dat verwijdering der neurohypophysis, beschadiging der tusschenhersenen, een vasthouden van zout bewerkstelligde, waarvan de oorzaak in de weefsels te zoeken is. Er waren hier twee stoornissen n.l. een zout-\*) retentie naast een polyurie. Er traden dan ook oedemen op tegelijkertijd met een bestaande polyurie.

Jungmann en Bernardt gaven de volgende localisatie op: verwijdering der corpora bigemina en verwonding van het infundibulum doet een geïsoleerde stoornis der wateruitwisseling ontstaan.

Wordt de pars neuralis van de hypophysis verwijderd of worden de tusschenhersenen gelaideerd, dan is een stoornis der zout en wateruitwisseling het gevolg.

De stoornis der zoutstofwisseling bij ingrepen aan de pars neuralis van het hersenaanhangsel bleek het gevolg te zijn van een niet te vermijden verwonding van het infundibulum.

De onderzoekers kwamen tot de conclusie, dat in de tusschenhersenen een centrum voor de water-en zoutstofwisseling ligt en dat veranderingen er boven of beneden gelegen tot een gecombineerde of geïsoleerde stoornis der water- en zoutbeweging kunnen leiden.

Leschke 119a) verwijderde bij vijf jonge honden de geheele hypophysis, bij een aantal alleen de achterkwab en zag de diuresis niet veranderen. Prikkelde hij langs buccalen weg het tuber cinereum, dan kregen de dieren, in dit geval konijnen, een duidelijke polyurie. Deze onderzoeker meende aanvankelijk dat het hersenaanhangsel part noch deel had aan het

\*) Met „zout” wordt overal elders in den tekst NaCl bedoeld! Terwille van beknoptheid wordt niet steeds van „keukenzout” gesproken.

ontstaan der polyurie bij hersenbasisprocessen en steunde daarbij:

- 1) eenerzijds op zijn experimenteele ervaringen;
- 2) anderzijds op de klinische feiten, die erop wezen dat bij 8 duidelijke hypophysisaandoeningen geen diurese-toename bestond, daarentegen bij 10 beschadigingen der tusschenhersbasis de urineuitscheiding dikwijls aanzienlijk vermeerderde. Hij spreekt over de laatste als „Einer der häufigsten Ursachen des Diabetes Insipidus”. De oorzaak der vermeerderde dorst werd in een verhoogde zoutconcentratie in het bloed gezocht, welke een prikkeling van schors en middenhersenen zou veroorzaken. Immers bij verlamming der smaakzenuwen zag hij het dorstgevoel, zoo een hypertonische zoutoplossing in de ader werd gebracht, toch toenemen.

Leschke meende dat de subjectieve, onaangename, verschijnselen tijdens de dorstproef bij diabetes insipidus dikwijls door ureamie te weeg gebracht werd, een waarneming die door anderen nimmer bevestigd werd.

De diurese heeft volgens hem bij den diabetes insipidus het type der waterdiurese. Daarmede bedoelt Leschke, dat het water niet het transportmiddel voor de uitgescheiden stoffen is, maar zelf een prikkel vormt, die tot grootere wateruitscheiding leidt.

In den bundel, waarin Roussy en Mosinger 171) de hypothalamus en hypophysis, in verband met den diabetes insipidus, beschreven zette ook Leschke zijn standpunt uiteen en voegde aan de bovengenoemde experimenteele en klinische feiten, die tegen de hypophysaire opvatting pleitten, nog enkele toe:

- 1) Intraveneuze injectie, tot 20 cc. toe, van pitressine veroorzaakt geen concentratie der urine bij diabetes insipidus.
- 2) Zoowel bij normale personen als bij diabetes insipiduslijders zijn pitressine en pitocine aantoonbaar in het cerebrospinaalvocht. Aan dit hormoon bestaat dus geen gebrek, m.a.w. de producent ervan functioneert bij een bestaande polyurie normaal.
- 3) Een anti-diuretisch effect van pitressine wordt niet bij alle dieren aangetroffen. Leschke, uit de duitse school afkomstig, meende tegenover de amerikanen, dat als oorzaak van de permanente polyurie niet een prikkelingstoe-

stand in het tuber cinereum kan worden aangenomen, want:

a) De duur pleit ertegen. Een hond van Camus en Roussy behield de polyurie vijf jaar!

b) Bij den menschelijken diabetes insipidus is het onlogisch om een irritatie te veronderstellen, die het heele leven aanhoudt.

Leschke, een der krachtigste verdedigers der mesencephale opvattingen, kon evenwel de hypophysis niet meer geheel uitschakelen uit zijn beschouwingen 171) (bldz. 261). Hij citeert het werk van Clara Cary 113). Deze laatste zag een retrograde degeneratie van het ganglion basale opticum en parahypophyseus na vernieling van de achterkwab van het hersenaanhangsel. Leschke sprak dan ook van een samenwerking van de endocrine klieren en het neurovegetatieve systeem, dat in het mesencephalon zijn localisatie heeft.

Hanchett 82) prikkelde de achterkwab van de hypophysis langs thermischen en mechanischen weg en door middel van electrischen stroom. Hij oefende tractie op de hersenbasis uit en zag alleen in het laatste geval een sterke stijging van de urinehoeveelheid per 24 uur geloosd. Zij steeg bij één hond zelfs van 200 op 4000 cc. In de gevallen dat de hypophysisprikkeling ook een meerdere diurese gaf was dit volgens Hanchett het gevolg van prikkeling van den bodem van den derden ventrikel. Intraveneus gespoten pituitrine gaf een remming der ontstane polyurie.

Helen Bourquin 26) wekte een beeld, als bij diabetes insipidus bestaat, op bij honden door de hypophysisstreek en de corpora mamillaria electrisch te cauteriseeren. Uit een histologisch onderzoek bij 9 honden bleek, dat de werkelijke laesie er een van één corpus mamillare was. Herhaling van het cauteriseeren deed telkens weer de polyurie opnieuw ontstaan. H. Bourquin meende daarom dat diabetes insipidus een prikkelverschijnsel is, geen gevolg van deficiëntie. Zij vond ook dat wegname van de hypophysis geen polyurie deed ontstaan. De oorzaak der polyurie was bij hare proefdieren noch een primaire polydypsie, noch een hyperchloraemie. 16 maal werd het zoutgehalte van het bloed, vóór en na de ingreep bepaald, gelijk en normaal bevonden.

Alpern 5) opereerde 9 honden, en wel 4 buccaal, 4 temporaal. 1 dier diende als contrôle. Hij voerde het begrip diurese-



coëfficiënt in, d.i. de verhouding van de opgenomen hoeveelheid vocht tot de uitgescheiden kwantiteit urine. Na verwonding van het tuber cinereum zag hij:

1) Een verandering van den genoemden coëfficiënt van 1 op  $\frac{1}{2}$  of  $\frac{1}{3}$ , m.a.w. de uitgescheiden hoeveelheid urine was veel grooter dan de portie gedronken water.

2) Nam de hoeveelheid urine per 24 uur absoluut gerekend sterk toe.

Bij acht konijnen en drie jonge honden werd een waterige oplossing van een extract uit het middelste deel van de hypophysis ingespoten. De diurese verminderde nauwelijks, een feit dat volgens Alpern tegen de hypophysaire opvatting pleit.

Curtis 49) experimenteerde op honden en noemt als belangrijk nadeel van het werken langs temporalen weg de onvermijdelijke tractie die bij de dislocatie der hersenen op de hypophysissteel en hersenbasis wordt uitgeoefend. Hij kwam tot de volgende resultaten:

1) een laesie van den hypothalamus geeft polyurie.

2) deze heeft het beeld van een primaire polydypsie; waterbeperking deed de diurese dalen. Werd daarenboven nog zout vleesch gegeven, dan steeg het soortelijk gewicht op 1041,5 en de zoutconcentratie op 1,115%. Het soortelijk gewicht was van tevoren 1002, de andere waarde 0,035%. Curtis' bevindingen verschillen dus van de ervaringen door Bailey en Bremer bij de experimenteele polyurie opgedaan; ook verschilden zij met de waarnemingen bij den klinischen diabetes insipidus.

Evenals de juist genoemde amerikaansche onderzoeker vonden ook zij, dat de dorst primair was, de polyurie secundair. Deze laatste trad bij vier dieren reeds den eersten dag na verwonding van de opto-pedunculairstreek op. Er werd uitvoerig microscopisch onderzoek gedaan van de hersenen der proefdieren, waarbij zoowel de hypophysis als de streek van de hersenbasis er omheen nauwkeurig onderzocht werden.

Evenals Bailey en Bremer vond hij, dat subcutaan gegeven pituitrine de polyurie beperkte, het soortelijk gewicht van de urine deed stijgen. Bij een hond (F 15) werd de invloed van zout op de polyurie nagegaan en werd een stijgen van

het soortelijk gewicht en de Na Cl-concentratie gezien. Vasten gaf een dalen der chloriden-uitscheiding, waterbeperking plus zouttoediening een stijgen. Het gehalte aan Na Cl in 't plasma bij hond F 15 werd 701 mGr. gevonden en een daling daarvan onder invloed van pituitrine vastgesteld. Eenerzijds bestonden dus bij dit proefdier bevindingen als een primaire polydypsie, namenlijk een vermogen tot beperken der urinehoeveelheid en concentreeren van zout bij inkrimping van den vochttoevoer en belasting met zout, anderzijds werd het bloed-NaCl gevonden als bij den hyperchloraemischen vorm van diabetes insipidus.

Over de rol van de hypophysis laat Curtis zich niet positief uit; alléén zegt hij het moeilijk te vinden, op het effect van pituitrine-inspuitingen duidende, het hersenaanhangsel bij de pathogenese van den diabetes insipidus geheel uit te sluiten. Op zijn eigen bevindingen afgaande zou hij het zeer redelijk vinden om diabetes insipidus als een hypothalamusdorstsymptoom te beschouwen.

Geesink en Koster (68) deden een experimenteel onderzoek naar de functie van de hypophysis bij den hond. Zij verwijderden bij negen volwassen en veertien jonge honden het hersenaanhangsel. Bij zes volwassen en bij zes jonge dieren werd na vele maanden sectie en microscopisch onderzoek verricht. Het bleek dat de hypophysis slechts bij drie dieren totaal verwijderd was, bij de anderen onvolledig. Met „totaal” verwijderen bedoelen zij het wegnemen van het hersenaanhangsel zònder dat daarbij de zoogenaamde lobus bifurcatus meegenomen wordt, aangezien dit niet mogelijk is zonder de hersenen te beschadigen. Deze is namelijk innig vergroeid met den grijzen heuvel, omvat den geheelen steel als een kraag. Deze onderzoekers meenen dat de lobus bifurcatus functioneel met den lobus intermedius op één lijn te stellen is. Deze uitwijding wordt gegeven omdat Geesink en Koster er de aandacht op vestigden dat door hen, die zich met experimenteren in dit gebied bezig hielden, nimmer rekening werd gehouden met dezen lobus bifurcatus hypophyseos van Bolk, (ook wel pars tuberalis, lobus infundibularis, chiasmaticus of praemamillaris genoemd).

Zij zagen nu o.a. een vermeerdering van de urinehoeveelheid bij hunne geopereerde honden zonder uitzondering ge-

volgd door een constante vermindering. De aanvankelijke polyurie wordt door hen toegeschreven aan een laesie van de kernen in den grijzen heuvel, als gevolg van het trekken aan den steel van het hersenaanhangsel en van bloeditstoringen. De na zes, zeven maanden optredende oligurie ging steeds gepaard met een verlaging van de basale stofwisseling. Zij zou, volgens Geesink en Koster, ontstaan doordat de toniseerende invloed van het hypophysis-hormoon op de kernen van het tuber cinereum ontbreekt.

Hun verklaring doet gedrongen aan. Voor de polyurie, zoowel als voor de oligurie, nemen zij toch eigenlijk eenzelfde oorzaak aan, nl. een beschadiging van het mesencephaal-hypophysaire systeem. In het eene geval in de tusschenhersen en gelocaliseerd, in het andere geval in de hypophysis zelf. Het zou logischer geweest zijn om de door hen gevonden hypertrophie van den lobus bifurcatus als oorzaak van de oligurie aan te nemen, wijl het extract uit de cellen van het pars intermedia toch een vermindering van de diuresis geven.

Professor Winkler wees mij op het belangrijke experimenteel werk dat Broers (28) verrichtte. Zijn bevindingen werden ten deele elders (Hoofdstuk III) vermeld. In dit verband worden de gegevens opgesomd die hij bij zijn honden no. 16, 31 en 44 deed. De polyurie, die bij deze dieren na een steek in de basis der tusschenhersen optrad, duurde resp. een jaar, zeven maanden en twee maanden, waarna sectie werd verricht.

Bevindingen van Broers:

I. Hond no. 16:

- a) De polyurie was primair.
- b) De NaCl-concentratie van de urine werd geleidelijk kleiner.
- c) Normaal concentratie-vermogen in een dorstproef.
- d) Keukenzoutgehalte van bloed normaal.
- e) Pituitrine-werking aanwezig tijdens vrije vochttoevoer.
- f) Keukenzouttoevoer verwekte polyurie.
- g) Geen duidelijke theocinewerking.
- h) bij obductie en microscopisch onderzoek dubbelzijdige verwoesting van den nucleus supraopticus, atrophie van de achterkwab en middenkwab. Er was een steek door een deel

van den nucleus tuberis. De nucleus paraventricularis is klein. Eenerzijds bestond hier het beeld van een hyperchloraemischen diabetes insipidus, anderzijds waren er kenmerken van den hypochloraemischen vorm, zooals Veil die beschreef (hoofdstuk V).

II. Hond 31: Hierbij bestond een polyurie, gewichtstoe name, lage urineconcentratie, gestoord concentratievermogen, polyurie bij wateronthouding, heftig dorstgevoel bij dorsten, normaal keukenzoutgehalte, matige hypophysis-extractwerking bij dorsten, maar goede werking bij vrijen watertoevoer.

Zouttoevoer per os verwekte polyurie en polydypsie. Er bestond een duidelijke theocine-werking. Het beeld bij dezen hond deed dus eveneens aan beide vormen van diabetes insipidus denken. Bij microscopisch onderzoek werd een verdwijnen van den nucleus supraopticus gevonden aan de rechterzijde, terwijl de linker klein was, een gedeeltelijke verwoesting van de rechter eigen-kern van den grijzen heuvel bestond, terwijl de voorkwab van de hypophysis geschon den was, en rijk aan colloid bleek te zijn.

III. Bij hond 44 bestond aanvankelijk het beeld als bij een hyperchloraemischen diabetes insipidus, terwijl later meer een hypochloraemisch beeld zich ontwikkelde.

Hierbij werd de voor- en achterkwab in het hersenaan hangesl evenals het infundibulum afwezig gevonden, de nucleus supraopticus links en rechts zeer klein, de nucleus paraventricularis eveneens en het tuber cinereum was mediaal geheel verwoest evenals de eigen kernen.

Dit experimenteele onderzoek past zich het best van alle dierproeven aan bij de klinische feiten en de thans bekende kennis van het mesencephale-hypophysaire systeem als functioneele eenheid.

Het feit, dat nu eens een beeld werd gezien, dat de kenmerken van den hyperchloraemischen diabetes insipidus had, dan weer een waarbij die van beide vormen, dus ook van het hyperchloraemische type aanwezig waren óf tenslotte de eene vorm in den anderen in het verloop van tijd geleidelijk overging, kan o.i. ervoor pleiten, dat 't mesencephale-hypophysaire systeem inderdaad de water- en zouthuishing in vollen omvang beheerscht. *Uit de resultaten van*

*Broers, Bailey, Bremer, Curtis, die meteen een onderzoek van bloed, urine en nierfunctie in hun onderzoek schakelden, wordt het ineens duidelijk, dat het vraagstuk van diabetes insipidus dus niet de strijd is: of renale of cerebrale of histogene localisatie, maar dat afwijkingen van het mesencephale-hypophysaire systeem stoornissen in nier- of weefselfuncties kunnen doen ontstaan, die samen het syndroom van den diabetes insipidus vormen.*

**Samenvatting:** Het oorspronkelijke werk van Matthews werd vermeld. Druk op de achterkwab, den steel van het hersenaanhangsel deed een polyurie ontstaan. Hij nam hyperpituitarisme aan als oorzaak der polyurie.

In 1886 spoot Kahler een zilvernitraatoplossing in het verlengde merg en kreeg een vermeerdering der diurese. Eckhard (1903) localiseerde het centrum der polyurie ook in de achterste schedelgroeve. Hij nam een meerdere doorbloeding t.g.v. een hoogere druk in het slagaderlijke stelsel als aethiologie aan. De verschillende plaatsen, van waaruit een vermeerderde diurese opgewekt kon worden, werden genoemd.

De polyurie vanuit den bodem van den vierden ventrikel, door Jungmann bij konijnen verwekt, werd in enkele regels beschreven.

Het principieele werk van Camus en Roussy, mede de voornaamste verdedigers van de mesencephale localisatie van den diabetes insipidus onderging een uitvoerige beschrijving. Daarna werd het tweeledige mechanisme van Camus en Gournay genoemd, dat uit een nerveus centraal deel en een humoraal zou bestaan, het laatste een stoornis der nucleoproteïdenstofwisseling.

Met Mosinger samen scheidde Roussy de historie van de pathogenese van den diabetes insipidus in een „étape hypophysaire” en een „étape tubérienne”, welke een erkenning inhield van het mesencephale-hypophysaire systeem als functioneele eenheid.

Bailey en Bremer, die meestal langs temporalen weg opereerden, gelukte het eveneens een experimenteelen diabetes insipidus op te wekken. In 3 hunner gevallen was de dorst primair, terwijl pituitrine wel effect had, wat niet het geval was bij de fransche vorschers. Houssay en anderen bevestigden de bevindingen van de vorige onderzoekers. Een over-

zicht van het interessante werk van Pohle, Jungmann en Bernardt, die op kikkers experimenteerden, werd gegeven. Deze onderzoekers konden bij amphibieën ook den belangrijken invloed van de hersencentra en de hypophysis op de waterhuishouding constateeren.

De arbeid van Leschke kwam overeen met die van Camus en Roussy, Bailey en Bremer. Ook hij werd aanhanger der mesencephale opvatting. Verschillende andere in de literatuur voorkomende schrijvers op dit gebied werden nog genoemd o.a. Hanchett, die niet na hypophysis-prikkeling, maar alléén na tractie aan het hersenaanhangsel een polyurie tot ontwikkeling zag komen, Helen Bourquin, welke diabetes insipidus-verschijnselen zag na een irritatie der corpora mammillaria, Alpern, die na een verwonding van den grijzen heuvel een polyurie vaststelde. Deze laatste voerde het begrip diuresecoefficient in.

Curtis kreeg na laesie van den hypothalamus een beeld als bij de primaire polydypsie, wat het intact-gebleven vermogen tot concentreeren betrof en het optreden der dorstverschijnselen. Deze laatsten waren voorafgegaan aan de polyurie. Geesink en Koster's berichten over de rol van de hypophysis bij den hond. De polyurie na wegname van het hersenaanhangsel werd door hen geweten aan een laesie van de kernen in den grijzen heuvel.

De later optredende oligurie zou een uitvallen van den toniseerenden invloed van het hypophysishormoon op de kernen van het tuber cinereum als oorzaak hebben.

Aan Broers gelukte het om bij honden beelden op te wekken, die zeer veel gemeen hadden met de hypo- en hyperchloraemische vormen van diabetes insipidus.

### HOOFDSTUK III.

#### **Anatomische oriëntatie en beschrijving van het tusschenhersenen-hypophysis systeem als functioneele eenheid.**

Zooals uit het voorafgaande hoofdstuk blijkt, bestond er een tegenstelling tusschen de aanhangers van de hypophysaire theorie en de cerebrale opvatting betreffende de genese van den diabetes insipidus idiopathicus.

De laatste groep zocht de stoornis in het mesencephalon, in den bodem van den derden ventrikel. Tot de hypophysaire groep behooren onder anderen Marañon, Simmonds; tot de andere Camus, Roussy, Bailey, Bremer, Leschke.

*Uit een nauwkeurige beschouwing van anatomische en klinische feiten bleek, dat noch de een noch de andere groep geheel gelijk hadden, maar dat er een duidelijke samenhang bestaat tusschen de twee gebieden, waarin de respectievelijke onderzoekers de stoornis een anatomische localisatie wilden geven. Daarom wordt thans een overzicht gegeven van de tegenwoordige kennis op anatomisch gebied, wijl deze kennis in feitelijken zin den schakel vormt die de twee, aanvankelijk zoo verwijderd schijnende, opvattingen weer samenbindt.*

Spiegel 190) had in 1920 reeds de waarschijnlijkheid van zulk een samenhang geuit en schreef in het einde van een artikel:

„Die zentrale Localisation autonomer Funktionen“: „Beziehungen des Hypothalamus zur Nierensekretion erscheinen auch recht wahrscheinlich, doch lässt sich heute noch nicht aussagen, ob hier tatsächlich Zentren im anatomischen Sinne liegen.“

De huidige opvatting is als volgt:

*De nucleus paraventricularis, de tractus paraventricularis cinerius, de nucleus supra-opticus, de tractus supraoptico-*

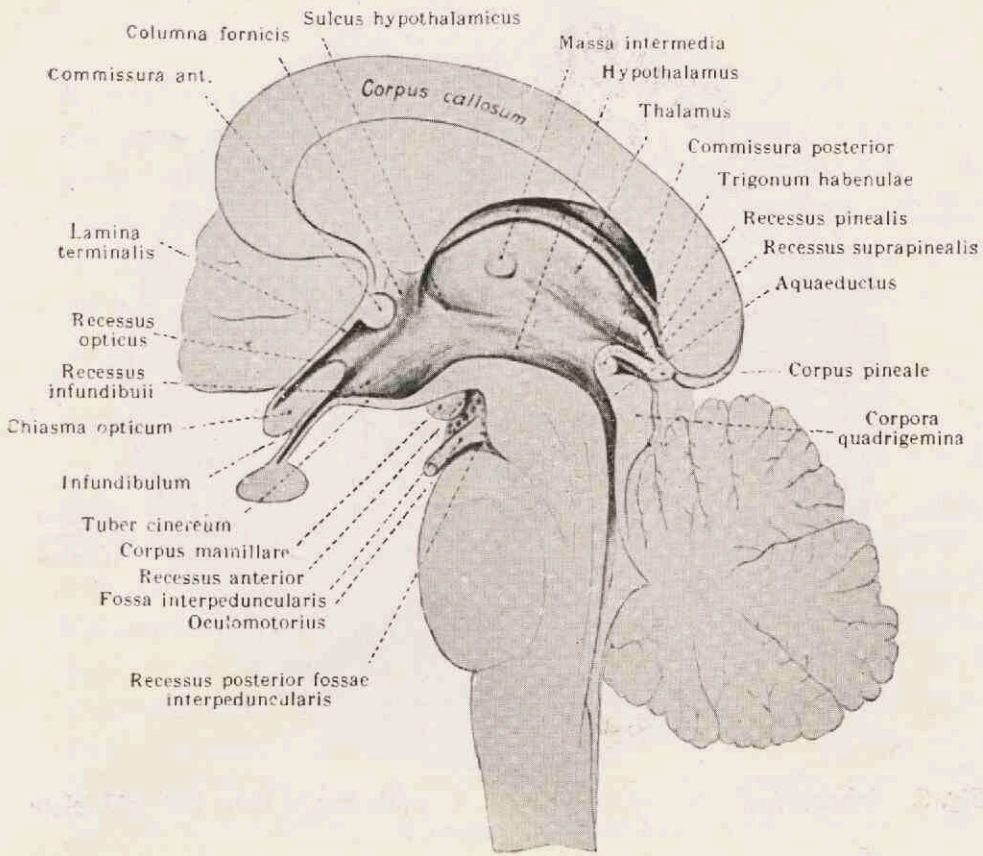


Fig. 1. Anatomie der tussenhersenen.

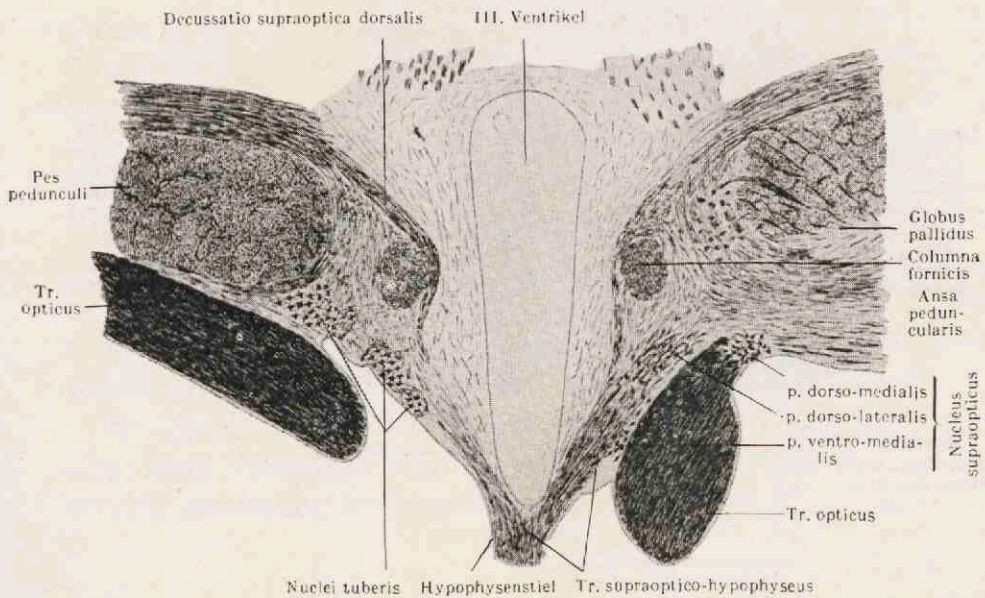


Fig. 2. Horizontale snede door de tussenhersenen.  
(Zilverkleuring volgens Schultze).



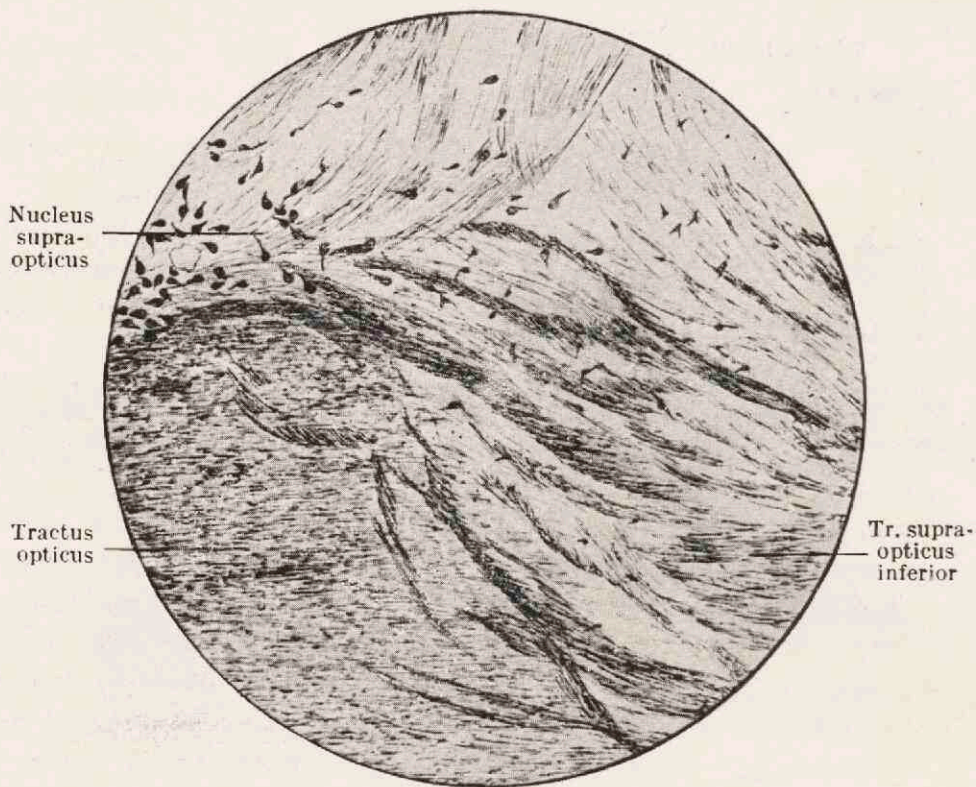


Fig. 3. Schematische tekening van een frontale snede door het middelste deel van den grijzen heuvel.

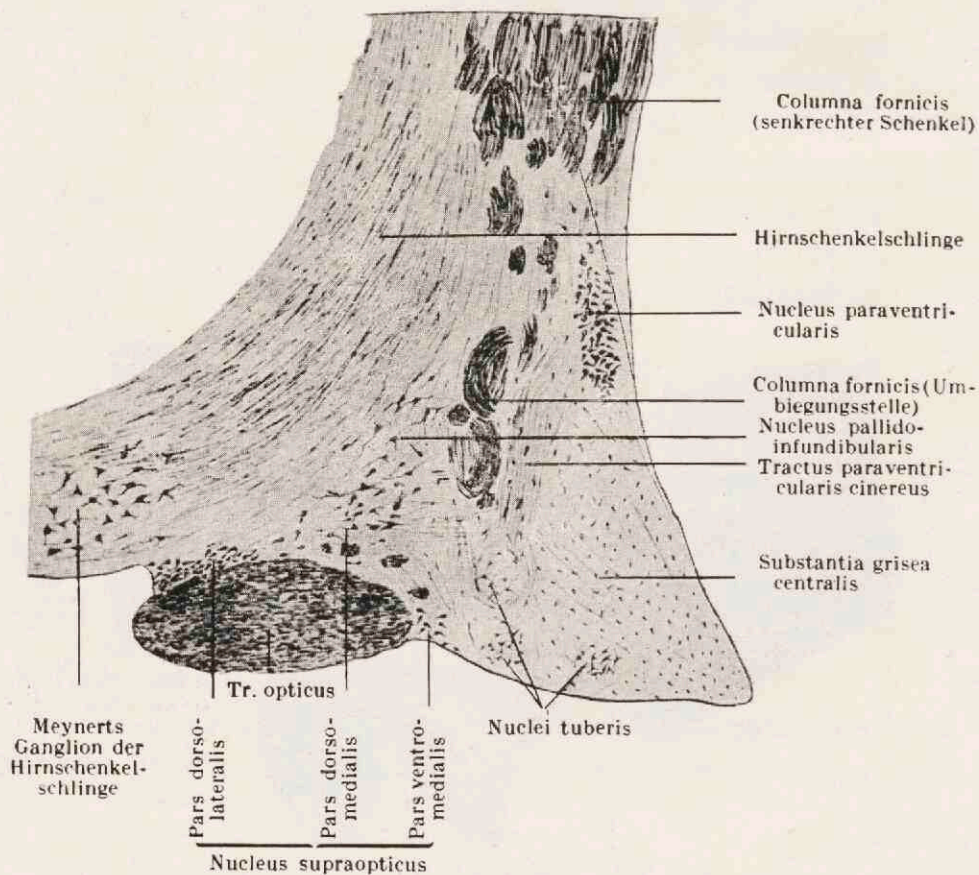


Fig. 4. Nucleus supraopticus met tractus supraopticus inferior (Tractus supraoptico-hypophyseus). Frontale snede van Bielschowsky-preparaat.

*hypophyseus vormen tezamen het deel der tusschenhersenen, dat den lobus posterior van de hypophysis op de een of andere wijze beïnvloedt en omgekeerd door dit laatste hormonaal beïnvloed wordt; in elk geval langs neurogenen, misschien ook lymphogenen of vasculair-hormonalen weg met de achterkwab van het hersenaanhangsel in verbinding staat en daarmede een functioneele eenheid vormt.*

Een korte macroscopisch- en microscopisch-anatomische beschrijving (fig. 1 t/m 4) van het betreffende gebied wordt ingelascht: De zijwanden van den derden ventrikel worden door een deel van den thalamus opticus, namelijk de mediale kern, en de celgroepen van den hypothalamus gevormd. De sulcus hypothalamicus scheidt den thalamus opticus van den hypothalamus. De bodem van den derden ventrikel stulpt zich wat uit en vormt het tuber cinereum en den trechter van het infundibulum, voor welk laatste het chiasma opticum ligt met den recessus opticus aansluitend. De derde ventrikel wordt oraalwaarts begrensd door de lamina terminalis, naar boven tot de commissura anterior reikend, caudaalwaarts gaat de tusschenhersenenbasis over in de corpora mamillaria en de fossa interpeduncularis met de substantia perforata posterior; het dorsale deel van den thalamus wordt door den epithalamus gevormd, die het trigonum habenulae, het corpus pineale en de commissura posterior vormt. Achtereenvolgens worden de, voor ons, twee voornaamste kernen beschreven:

1) De nucleus supraopticus ligt in de vorm van een sikkel boven den tractus opticus. In de voorachterwaartsche richting strekt ze zich uit van het chiasma opticum tot boven het tuber cinereum. Men kan nader onderscheiden een dorso-laterale (fig. 2. 3. 4), een dorsomediale en een ventromediale celgroep (Greving 77). Broers 28) beschijft een nucleus supra-opticus anterior, posterior, lateralis en accessorius. De voorste kerngroep ligt tegen den rand van het chiasma, de achterste mediaal naast den tractus opticus, de laterale dorsolateraal van dezen laatste en de nucleus supra-opticus accessorius vormt een groepje cellen in het tubergrijs.

2) Nucleus paraventricularis: (fig. 4). Deze ligt tegen den 3den ventrikel aan, en strekt zich uit van de chiasma-streek tot onder de commissura intermedia.

Edinger 77) toonde nu aan dat Oostindische inkt in den lobus anterior van de hypophysis gespoten, teruggevonden werd tot in het tuber cinereum. Men voerde tegen dit experimenteele bewijs van den samenhang van de hypophysis met de hersenbasis aan, dat de perivasculaire ruimten en spleten mogelijk door den druk, waarmede de Oostindische inkt werd ingebracht, geopend werden en er wellicht kunstmatig weefselspleten werden gevormd, die normaal niet bestaan. En al bestaan ook lymphbanen, 't hypophysis-hormoon behoeft dezen weg niet te volgen. Het hormoon uit den lobus anterior wordt bovendien langs de bloedbaan en niet langs de lymphwegen afgescheiden.

Bucy 30), die de hypophysis uitvoerig beschreef, geeft de arteriële stammen en de veneuze bloedvaartvoorziening ervan als volgt op:

De arteriën stammen uit de arteria carotis interna en de circulus Willisi. Er zijn aparte takken voor den steel, de achterkwab, terwijl het pars intermedia een zeer uitgebreid capillair-net heeft op de grens met de pars nervosa. De pars anterior is ook zeer rijk aan bloedvaten. De takken uit de circulus Willisi gaan uitsluitend naar den steel en de pars tuberalis. De venen hebben ook twee gebieden namelijk naar de veneuze sinussen naast de hypophysis verlopend en langs den steel naar de hypothalamus voerende. Popa, Fielding 30) meenen dat er ook takken naar de nucleus supra-opticus en paraventricularis verlopen. Zij spreken van de portavenen van de hypophysis.

De kennis van het bloedvaatstelsel, vooral 't veneuze, bleek belangrijk te zijn voor het begrijpen en waardeeren van het hypophysis-mesencephale systeem, bijvoorbeeld:

Colloïdruppels in de vaten van de hypophysis, door Popa en Fielding gezien, werden ook waargenomen in den nucleus supraopticus. Het hypophysis-portasysteem zou het colloïd van de hypophysis naar den nucleus supra-opticus afvoeren!

Op de colloïdmassa's komt men in de literatuur den laatsten tijd weer terug. Gaup en Scharrer 65) meenen dat bepaalde tusschenhersenkernen secreet vormen, zoowel bij menschen als zoogdieren. Ze vonden het daar, zoowel in den nucleus supraopticus, als in den nucleus paraventricularis. Dit colloïd, zoowel intra- als extracellulair voorkomende,

is volgens hen geen degeneratieproduct. Een deel ervan zou uit de neurohypophysis afkomstig zijn. De anatomische bevindingen vormen een bevestiging van de door physiologen soms nog in twijfel getrokken endocrine functie van de vegetatieve tusschenhersencentra, die voornamelijk voor de waterhuishouding van belang is.

Dixon en Trendelenburg meenden dat juist deze colloïd-massa's, reeds eerder door Herring en Atwell gevonden, geen hormonale werking hebben.

Herring 86) had vroeger reeds beweerd, dat in de pars nervosa colloïdmassa's te zien zijn, welke het product zouden vormen van epitheliale cellen uit de pars intermedia in de pars posterior gedrongen, en die bij de kat bijvoorbeeld langs lymphwegen naar de centrale holte en zoo naar den derden ventrikel afstroomen. Dixon, Trendelenburg en Miura toonden aan, dat in den occipitalen liquor het uterus-prikkelende en melanophoren-uitbreidende hormoon aanwezig is, identiek met dat van den lobus posterior. Na hypophysectomie verdwijnt het eenigen tijd uit den liquor om na enkele weken er weer in terug te keeren. Dit hormoon wordt dan volgens Greving 77) door het tuber cinereum zelf geproduceerd, hetgeen een compensatie kan zijn van verminderde hormoonproductie na exstirpatie van den lobus posterior.

Over deze productie en afscheiding, de wijze waarop het product van de hypophysisachterkwab den grijzen heuvel bereikt, bestaan ook andere meeningen. Zoo meenen Krogh en Mc Lean, dat het achterkwabhormoon naar de bloedbaan en niet naar het cerebro-spinaal vocht wordt afgescheiden. Zij vonden namelijk dat het serum van bloed uit de vena jugularis veel sterkere uterus-prikkelende en melanophoren-uitbreidende werking bezit dan liquor. Hoe dan ook en welken weg het hormoon volgt, zegt Greving, een beïnvloeding van de vegetatieve centra langs de bloedbaan is altijd mogelijk. Of nu het hormoon door de lobus posterior van het hersenaanhangsel geproduceerd, uitsluitend werkt op de diurese door beïnvloeding van de celgroepeeringsomstandigheden om den bodem van den derden ventrikel gelegen, of dat het geproduceerde hormoon de nieren en weefsels ook bereikt langs de bloedbaan en daarop dadelijk hare werking ontplooit, daarop zal hier niet verder ingegaan worden. De proeven

van Verney 207), Brull 29) welke op dit vraagstuk betrekking hebben, werden elders uitvoerig besproken. (blz. 95, 96).

Wel verdienen de mededeelingen van Clara Kary 113) en Ranson (Ref. N. T. v. G. 27 Juni 1936) nog eenige aandacht, wijl ze regelrecht verband houden met het in dit hoofdstuk besproken systeem.

De eerste vernielde bij een hond uiterst voorzichtig de achterkwab van het hersenaanhangsel en zag daarna in de centrale en bovenste kernen van den grijzen heuvel talrijke gliarosetten en gliaophooping, waarschijnlijk gelocaliseerd op de plaats, waar de gangliencellen ten gronde waren gegaan. Vooral in het gebied van het ganglion basale opticum, door Kary ganglion parahypophyseos genoemd, omdat de celgroep niets te maken heeft met den nervus opticus, werden de beschreven afwijkingen gezien.

De hersenanatom Ranson (Ref. N.T. v. G. 27 Juni 1936 J. Groen) zag diabetes insipidus ontstaan na een laesie van den nucleus supraopticus, doorsnijding van de verbinding van de kernen in den bodem van den derden ventrikel met den lobus posterior van het hersenaanhangsel en eveneens na wegname van de achterkwab daarvan. De supraoptische kernen reguleeren de afscheiding van pituitrine. Extracten uit de door kwetsing der genoemde kernen, atrophisch geworden achterkwab van de hypophysis, mist de werking op bloeddruk, diurese en baarmoeder.

Op grond van al deze feiten uit kliniek en laboratorium bekend, stelt Greving 77) een nerveus-hormonale theorie op voor het ontstaan van dit lijden:

Centra in de tusschenhersenen, vooral de nucleus supraopticus, zenden langs den tractus supra-optico-hypophyseus (fig. IV) prikkels naar den lobus posterior, misschien ook naar de pars intermedia van den hypophysis. Prikkels aan de tusschenhersenen toegediend bij kikkers geven bijvoorbeeld een vermeerdering van het hormoon, welke de melanophoren bij kikkers dadelijk beïnvloedt en deze doet uitbreiden. Op dezelfde wijze, namelijk door samenwerken van nerveus centrum en klier met inwendige secretie te onderstellen kan men zich de reguleering der waterhuishouding indenken. Het diurese-remmende hormoon wordt na hypophysisverwijdering in de tusschenhersenen gevormd, in het

tuber cinereum. Ook te verklaren is dat een steek daarin, zonder hypophysectomie tot polyurie kan leiden. De banen, waarlangs de prikkel tot hormoonvorming de achterkwab moet bereiken, zijn dan geschaad. De hormoonvorming in de hypophysis is blijkbaar nerveus te beïnvloeden, wat bij andere klieren met inwendige afscheiding niet het geval is. Hierop maakt Greving opmerkzaam, wijst er dan ook op dat de lobus posterior in zijn bouw en afstamming een bijzondere klier is, namelijk een dadelijk afstammende uit het centrale zenuwstelsel zelf. Zijn beschouwing over den diabetes insipidus besluitende zegt Greving:

„So scheint die Regulation des Wasserhaushaltes an die Intaktheit des Zwischenhirn-Hypophysis-System in seiner Gesamtheit gebunden zu sein”.

Zadek 171) verbond eveneens de anatomie aan de kliniek van diabetes insipidus, toen hij de uitgebreide klinische mededelingen besloot met de volgende woorden:

„Aus den widersprechenden Theorien über die Localisation der anatomischen Veränderungen beim organisch bedingten Diabetes Insipidus hat sich die Vorstellung von dem, aus Hypophysishinterlappen, Stiel und hypothalamischen Zentren bestehenden neuro-endokrinen System entwickelt. Die Bedeutung dieses Systems für die zentrale Regulation der gesammten Wasser- und Salz-Stoffwechsels ist fast allgemein anerkannt. Innerhalb des Systems verschieden localisierte Läsionen können zu Störungen in der Regulation führen. Die Wirkung des Systems auf die Peripherie vollzieht sich wahrscheinlich auf nervösen Wege”.

**Samenvatting:** Het tusschen-hersenen-hypophysis-systeem werd beschreven. Dit wordt gevormd door de celgroepen om den derden ventrikel heen gelegen, de achterkwab van het hersenaanhangsel en de tractus supraoptico-hypophyseus, welke de verbinding vormt.

Voor het begrip van dit systeem is de kennis van deze kernen onmisbaar, waarom de nucleus supra-opticus en paraventricularis en hunne ligging dan ook nauwkeurig beschreven werden.

De experimenten van Edinger, welke oost-indische inkt,

\*) De onderzoekingen van Sunder-Plasmann uit Münster brachten evenwel een uitgebreid innervatienet in de schildklier aan den dag!

ingespoten in den lobus anterior van het hersenaanhangsel, terugvond in den grijzen heuvel, waren vermoedelijk een bewijs voor een bestaande communicatie tusschen de hypophysis en het tuber cinereum.

Popa en Fielding spreken van een portasysteem van de hypophysis en bedoelen daarmee dat venen vanuit de hypophysis naar de kernen op den bodem van den 3den ventrikel verlopen. De beteekenis der colloïdmassa's onderging een critische beschouwing. Waarschijnlijk stroomden deze van uit de neuro-hypophysis af naar de tusschenhersenkernen en bevatten een werkzame stof, zijn geen degeneratieproduct. Mogelijk geschiedt dit transport langs de door Popa en Fielding genoemde venen van 't hypophysisportasysteem.

Herring had bij katten reeds vroeger colloïdruppels gevonden. Deze zouden het product zijn van de epitheliale elementen van de pars intermedia en bij de kat naar den derden ventrikel afgescheiden worden.

Naar aanleiding van de tegenwoordige kennis op experimenteel gebied en klinische waarnemingen stelde Greving een nerveus-hormonale theorie op: Prikkel van de tusschenhersenen, vooral van den nucleus supraopticus worden naar de achterkwab, mogelijk ook naar de middenkwab van de hypophysis langs den tractus supraoptico-hypophyseus afgezonden, en geven daar aanleiding tot afscheiding van een diureseremmend hormoon.

De resultaten van Ranson, die een diabetes insipidus-syndroom zag ontstaan na een laesie van de kernen van het tuber cinereum, na een letsel van de verbindingsbaan met de achterkwab van het hersenaanhangsel en ook na een wegname van de achterkwab zelf, zijn in overeenstemming met de kennis betreffende het reeds bekende tusschenhersenen-hypophysis-systeem.

## HOOFDSTUK IV.

### De mededeelingen van Lichtwitz, de renale en combinatie theorie van Erich Meyer en Meyer-Bisch.

Lichtwitz (121, 122) richtte de aandacht bij de diabetes insipidus-studie op het onvermogen der nieren het NaCl-gehalte te concentreren. Terwijl bij deze ziekte groote toevoer van zout, b.v. 20 gram per os, het percentage daaraan in de urine nauwelijks of niet deed stijgen (maximaal werd 0.16% bereikt), zag hij de concentratie van stikstof en  $P_2O_5$ , na belasting met ureum en fosferzuuroplossing, wèl toenemen. Toediening van calomel, van warmte in de nierstreek, vermochten de concentratie van zout tot 0.24% te doen stijgen, evenwel dit is nog verre onder het normale NaCl gehalte van de urine, terwijl het gehalte aan NaCl van het bloed nimmer bereikt werd, m.a.w. een concentratie daarvan dus werkelijk uitbleef.

Lichtwitz hield zóó sterk aan zijne opvattingen vast, dat hij een polyurie in de rubriek van den diabetes insipidus schrapte, wijl bij NaCl en ureumbelasting, naast de stikstofconcentratie een zoutconcentratie wèl bleek op te treden, m.a.w. aan de essentiele eisch van Lichtwitz voor de diagnose diabetes insipidus dus niet voldaan werd. Atophaan-toediening deed bij een lijder aan diabetes insipidus de stikstofconcentratie stijgen tot 0.35—0.37%, daarentegen nam in dezelfde uur's portie die voor NaCl niet toe. Deze laatste bedroeg slechts 18 cc. Lichtwitz wijst er met nadruk op dat hier duidelijk naar voren komt, dat bij diabetes insipidus geen primaire polyurie bestaat, want bij 'n tijdelijke oligurie bestaat toch een laag gehalte aan NaCl van de urine! Hetzelfde werd door Lichtwitz waargenomen na een pituitrine-inspuiting. Op een gegeven moment werd slechts 20 cc urine per uur genoteerd. De zoutconcentratie hierin



bedroeg slechts 0.09%. Herhaaldelijk werd tijdens de pituitrinetherapie gezien, dat het zoutgehalte van de urine maar even grooter werd, het stikstofpercentage daarentegen op 1.6% kwam. Dit grootere gehalte aan stikstof van 1.6% werd bereikt op een moment, dat het zoutgehalte weer dalende was, m.a.w. het NaCl en de N. waren ook onafhankelijk van elkaar in hun stijgingen en dalingen der concentratie.

Samenvattende wat Lichtwitz in de bestudeering van dit lijden naar voren bracht, kan men het volgende opteekenen:

1. Hij toonde het onvermogen tot concentratie der nieren voor NaCl aan.
2. Voor N en  $P_2O_5$  bestaat volgens Lichtwitz wel een concentratievermogen.
3. Ook tijdens koorts, na atophaan-toediening per os, na pituitrine-inspuiting bleef het NaCl-percentage in de urine laag, lager dan van het bloed, m.a.w. werd het keukenzout uit dit laatste niet geconcentreerd.
4. Het onderzoek van uur'sporties gaf bij een tijdelijke oligurie ook een laag NaCl gehalte, welke waarneming tegen de voorstanders van de opvatting der primaire polyurie aangehaald kan worden.
5. De NaCl en stikstofbeweging in de urine zijn blijkbaar onafhankelijk van elkaar.

Erich Meyer wijdde een reeks artikelen aan den diabetes insipidus, waaruit de volgende gegevens geput werden. Hij zoekt evenals Lichtwitz de oorzaak van de polyurie bij de genoemde ziekte in een onvermogen tot concentratie der nieren en besluit een hoofdstuk als volgt (130), waarmede zijn opvatting meteen gekenmerkt is: „*Wir sind daher zu dem Schluss berechtigt, dasz beim Diabetes insipidus-Kranken die Fähigkeit einen konzentrierten Harn zu liefern geschädigt ist. Hierin erkennen wir das Primäre und sehen in den gewaltigen Harnmengen lediglich die notwendige Konsequenz durch die Retention harnfähiger Stoffe verhütet wird*”.

Een diabetes insipidus-patient onderscheidt zich van een normaal individu door het gedrag der nieren ten opzichte van het gebruikte keukenzout. Er bestaat geen concentratievermogen. Het eenige middel van het organisme om het toegediende keukenzout te verwijderen is het in een lage

concentratie met een groote vochthoeveelheid uit te scheiden. Het daartoe benodigde water wordt aan de weefsels onttrokken, en zoo dit laatste niet in voldoende hoeveelheid aanwezig is wordt het NaCl tijdelijk gereteneerd. Erich Meyer voerde het begrip „Valenzwert” in, waaronder hij verstaat het product der urinehoeveelheid en van de vriespuntsverlaging van de urine, welke laatste een maatstaf is voor de concentratie der in de urine opgeloste organische en anorganische stoffen.

Vochtonttrekking bij een polyurie, die het gevolg is van veel drinken, doet de urineproductie dalen, de concentratie ervan stijgen, waardoor bovengenoemde waarde ongeveer gelijk blijft. Daalt bij een diabetes insipidus patient de urineproductie dan daalt daardoor de „Valenzwert”, daar de urineconcentratie zich niet wijzigt. Genoemde onderzoeker toonde de afhankelijkheid van de urinehoeveelheid aan van opgenomen keukenzout en stikstof. Dit laatste werd bijv. in den vorm van ureum gegeven. Hierbij bleken zoowel NaCl als de voornoemde stof diuretisch te werken m.a.w. werden met een groote vochthoeveelheid verwijderd, maar werd geen hogere concentratie bereikt. Al steeg de NaCl-concentratie iets, b.v. 0.117 op 0.176, dan daalde die van N en  $P_2O_5$  tegelijkertijd, zoodat de totale concentratiegrootte gelijk, de vriespuntsverlagingscurve ongeveer in rechte lijn bleef verlopen 131).

Werd opgelost  $Na_2HPO_4$  per os gegeven, dan steeg de urinhoeveelheid niet, maar de concentratie evenmin, daar het NaCl gehalte van de urine evenredig daalde. Hier bleven de vriespuntsverlagingscurve en de „Valenzwert”-curve zich in rechte lijn bewegen. Bij de NaCl toevoer werd een recht verloop der vriespuntsverlagingscurve gezien, maar een sterk stijgen van het verloop der „Valenzwert”, daar de urinehoeveelheid enorm toenam.

Het onderzoek van de urine na theocine-toediening per os, in een hoeveelheid van  $3 \times$  daags 300 mGr., gaf een aanzienlijke stijging van het NaClgehalte in de urine te zien. Terwijl theocine bij een normaal mensch én het keukenzout én de urinehoeveelheid doet toenemen, bleek bij een diabetes insipidus patient deze stof alleen op de NaCl-uitscheiding, niet op de vochtproductie der nieren, te werken. Theocine

is blijkbaar een middel om tijdelijk het concentratievermogen der nieren te herstellen.

Volgens Erich Meyer prikkelt theocine de nieren, zoowel bij een normaal individu als bij een lijder aan diabetes insipidus, niet alleen tot meer uitscheiding van N en NaCl, die in normale omstandigheden door grootere diurese verwijderd worden, maar ook tot verwijdering van stoffen, die anders onafhankelijk van een grooteren urinevloed langs den nierweg verwijderd worden, bijv. fosferzuur. Dit is geen stoornis in de terugresorptie in de nieren zelf, maar het gevolg eener meerdere secretie door het nierepitheel. In geval 5 130) steeg de zoutuitvoer na theocinegebruik in 24 uren, bij gelijken NaCl toevoer, van 12.26 gram op 20.41 gram. Samenvattend noemt Erich Meyer de volgende vier kenmerken der urinesecretie op, door hem bij vijf diabetes insipidus patienten 130) gevonden:

1. Een constante urineconcentratie onder verschillende omstandigheden.

2. Een sterke mate van afhankelijkheid der urineproductie van de gebruikte voeding.

3. Vooral toename van de gebruikte stikstof- en keukenzouthoeveelheid geeft een urinevermeerdering.

Ureum, zoowel als NaCl, werken als het ware als een diureticum.

4. Theocine veroorzaakt een sterke toename der NaCl-uitscheiding, niet der urinehoeveelheid. Met de meerdere NaCl-uitscheiding gaat gepaard een vermindering van andere urinebestanddeelen. Het onvermogen tot concentreeren is blijkbaar geen onveranderlijke eigenschap der nieren van den diabetes insipidus-patient, maar kan onder bepaalde omstandigheden opgeheven worden, o.a. door theocine.

Een eigenaardigheid der diurese vond Erich Meyer 131) zoo hij de dag- en nachthoeveelheid bij lijders aan de beschreven ziekte bij voortdurende bedrust, zoowel gedurende de dag als de nacht, vergeleek met die van patiënten, welke alléén nachtrust genoten. De laatste groep had een verhouding van 16:33, de eerste van 1:1 van dag- en nachthoeveelheid.

Wat de samenstelling van het bloed aangaat werd door hem een indikking hiervan gevonden, want er werd een

grootere droogrest, een verhoogd aantal roode bloedlichaampjes vermeld, zonder dat op de beteekenis daarvan wordt ingegaan. Tegenover Finkelnburg neemt Erich Meyer stelling 131) als hij er op wijst dat uit de tabellen, als resultaat der konijnenproeven, door dezen onderzoeker gegeven, wel degelijk bleek, dat het concentratievermogen ver achter dat van het normale dier bleef. Finkelnburg, die een laesie aanbracht op den bodem van den vierden ventrikel, meende een primaire polyurie opgewekt te hebben, terwijl het concentratievermogen onbeschadigd was gebleven.

Aan het einde van dit hoofdstuk wordt Finkelnburg's werk nog even besproken.

Erich Meyer beweert, dat alle gevallen van idiopathische diabetes insipidus een sterk gestoord concentratievermogen hebben. Indien, daarentegen, diabetes insipidus op den bodem van een cerebraal lijden ontstaat, of optreedt als gevolg van hersenlues, is het concentratievermogen dikwijls intact.

In een latere publicatie met Robert Meyer-Bisch handelt en verdedigt Erich Meyer zijn oorspronkelijke opvatting van het concentratie-onvermogen der nieren bij den smakeloozen doorloop, maar koppelt deze vast aan een gelijktijdig bestaande weefselstoornis, scheidt zijn zoogenaamde „Kombinations”vorm. Er bestaat naast de „Zwangsläufige” polyurie ook een stoornis in de uitwisseling van zout en water tusschen bloed en weefsels. Hij vond bij pituglandolbehandeling van een hyperchloraemisch geval een geleidelijke, in acht dagen tijds verloopende, daling van het NaClgehalte van het bloed op 0.58%, een stijgen van de urineconcentratie van 0.12% op 1.29%, op grond waarvan een invloed van het hypophysis-achterkwabhormoon op de nieren wordt aangenomen.

Een weefselbeïnvloeding door pituglandol werd aangetoond door de lymfe uit den ductus thoracicus in hoeveelheid en samenstelling bij een hond na te gaan vóór en na de inspuiting met het genoemde hormoon. De schrijvers zagen daarbij een dalen van de hoeveelheid, een stijgen van het keukenzout en het eiwitgehalte. Het bloed kreeg na de inspuiting aanvankelijk een lichte verdunning, dertig minuten erna een indikking, gemeten aan de toename van de hoeveel-

heid bloedkleurstof, de roode bloedlichaampjes en het refractometrisch bepaalde serum-eiwit. Er kwam als gevolg van het pituglandol inspuiten dus minder, eiwitrijkere, zoutrijkere, lymfhe, terwijl het bloed indikte. Pituglandol deed dus minder lymfhe afstaan, verhoogde de waterretineerende kracht der weefsels. Het werkt dus blijkbaar ook op de weefsels. Dit werd o.a. ook aangetoond doordat een inspuiting van dit hormoon een verdunning van bloed en lymfhe, ontstaan tengevolge van een peptoninspuiting (5 cc 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub>), in een indikking deed veranderen. Zij besluiten hun artikel waarin de meesterlijke lymfhe-onderzoekingen beschreven worden 133) als volgt. „*Mit den beiden beschriebenen Versuchen dürfte wohl zum ersten Mal der Einflusz der Hypophysenhinterlappenextract auf die Gewebe sicher bewiesen sein*”.

Een verdere steun voor hun meening, dat er bij diabetes insipidus tusschen bloed en weefsels een gelijke stoornis bestaat als tusschen bloed en nieren meenden Erich Meyer en Robert Meyer-Bisch in de volgende feiten te mogen zien 134):

1. Bij een hyperchloraemischen diabetes insipidus ontstaat bij dorsten een bloedindikking, waarbij een afname, geen stijgen, van het NaCl-gehalte van het bloed gevonden werd. Er moet dus een hypotonische vloeistof uit de weefsels door het bloed naar de nieren afstroomen.

2. Meerdere aderlatingen doen de hyperchloraemie verdwijnen, waarvoor dezelfde verklaring wordt gegeven als sub. 1.

Als argument voor den weefselinvloed van pituglandol halen zij verschillende klinische feiten aan:

a): Pituglandol verwekt bij een hyperchloraemischen diabetes insipidus, zoowel tijdens de dorstproef als na een aderlating, een bloedverdunning samengaand met een afname van het NaCl van het bloed. Deze gaat gepaard met een gewichtstoename. De bloedverdunning is dus niet het gevolg van meer afstroomen van vocht uit de weefsels naar de bloedbaan toe, maar gaat samen met een meerdere vocht-ophooping erin!

b): Een aderlating vermindert bij een hyperchloraemischen diabetes insipidus het NaCl-gehalte van het bloed. Wordt tevens pituglandol gegeven dan blijft de hyperchloraemie

bestaan. Als verklaring hiervoor wordt door de beide onderzoekers aangenomen, dat nu geen hypotonische vochtstroom uit de weefsels naar de bloedbaan gaande, de zoutconcentratie in het bloed verlaagt.

c): Bij een hyperchloraemischen diabetes insipidus geeft pituglandol een sterke hydraemie, zonder voorafgaande of gelijktijdige nierbarrière, die de bloedverdunding zou kunnen doen ontstaan.

d): Bij NaCl belasting gecombineerd met en zonder pituglandol kan men de weefselbeïnvloeding ook goed waarnemen. Er trad den tweeden dag na de inspuiting een sterke bloedverdunding op, samen met een enorme gewichtstoename, indien tevens pituglandol werd gegeven. Maar het bloed verdunde slechts weinig, de gewichtstoename bleef nagenoeg uit, zoo geen pituglandol werd ingespoten.

Het onderzoek van twee hypochloraemische patienten 134) leverde verschillende resultaten op. In het eerste geval werd naast de concentratiestoornis der nieren een weefselstoornis aangenomen, het tweede geval bleek zuiver en alleen een onvermogen der nieren tot concentreeren, geen weefselstoornis te bezitten.

Dat pituglandol in de hypochloraemische gevallen dikwijls geen effect heeft, wordt verklaard door aan te nemen, dat pituglandol alleen de weefselstoornis beïnvloedt.

Erich Meyer en Meyer-Bisch waren door de kracht der overtuigende feiten van Veil, wiens werk in het volgende hoofdstuk afzonderlijk zal worden besproken, wel gedwongen de indeeling in een hyperchloraemischen en hypochloraemischen vorm van diabetes insipidus te aanvaarden, maar trachtten de oorspronkelijke zienswijze van Erich Meyer, over de concentratiezwakte der nieren te handhaven, door haar aan te vullen met den weefselfactor van Veil.

Zij namen aan, dat in vele gevallen in den aanvang een renale stoornis bestaat. Uit een geleidelijk zich ontwikkelende neiging tot NaCl-retentie ontstaat dan een weefselstoornis, n.l. een regulatiestoornis in de uitwisseling, bloedweefsels, bloed-nieren, gepaard gaande met een NaCl ophooping in het bloed. Zij opperden de mogelijkheid, dat uiteindelijk alle stoornissen bij diabetes insipidus afhankelijk zijn van de concentratiestoornis der nieren.

Hiervoor pleit het bestaan van overgangsvormen. Zoo zagen zij een geval, waar bij subnormale bloedconcentratie, toch dorstverschijnselen bestonden, en een algemeene reactie op pituglandol volgde als in een hyperchloraemisch geval. Eenerzijds bestond in dit geval een onvermogen der nieren tot concentratie, anderzijds een pituglandolinvoed, die als een weefselinvloed beschouwd wordt. Erich Meyer en Meyer-Bisch deelen den diabetes insipidus niet in, zooals Veil deed, naar het keukenzoutgehalte van het bloed. Zij achten het NaCl gehalte niet zoo uitermate belangrijk voor de beschouwing dezer ziekte.

Hun indeeling onderscheidt: I. gevallen met alleen een concentratiestoornis der nieren en II. waarbij bovendien een weefselstoornis bestaat. De laatste groep omvat Veil's hyperchloraemischen vorm.

In een uitvoerige beschrijving (135) wordt een hyperchloraemische vorm medegedeeld bij een jongen van 19 jaar waargenomen, bij wien een sarkoom het hersenaanhangsel, de midden-hersenen en schedelbasis vernielde. In dit geval bleek de polyurie duidelijk secundair, niet primair te zijn, want bij gebruik van 15 gram zout, terwijl hij vrij werd gelaten zooveel te drinken als hij wilde, werd in 24 uur 13 gram uitgescheiden. Werd water onthouden na de NaCl toevoer, dan werd van de 20 gram 15 gram vastgehouden. Zonder voldoende disponibel zijn van vocht, werd dus het keukenzout niet uitgescheiden, m.a.w. er bestond geen primaire hydrurie, maar een gebrekkig concentratie-vermogen der nieren. Na NaCl-belasting was de maximale concentratie in de urine steeds lager dan die van het bloed. Er bestond dus een duidelijke concentratie-stoornis van de nier ten opzichte van NaCl in het bloed. Erich Meyer (136) wijst er op, dat de urine van den diabetes insipidus-patient geen zuiver glomerulus-filtraat is, waarvan in de tubuli niets terug geresorbeerd is, want de urine is dikwijls zóó hypo-osmotisch, dat patient's eigen bloedlichaampjes erin oplossen.

Tegenover Lichtwitz, die het wezen der nierstoornis in een gestoorde partiële functie ziet, wijst Erich Meyer erop, dat men wel eens een hogere concentratie van het NaCl kan ontmoeten, zoo men kleine porties urine afzonderlijk opvangt en onderzoekt, maar dat men daarin dan steeds

een beperking der achloride stoffen vindt. Lichtwitz daarentegen meende, dat deze laatsten zich steeds normaal gedragen, het NaCl daarentegen in concentratie zonder uitzondering laag blijft.

In tegenstelling met Erich Meyer vond Finkelnburg (59-60), dat er bij organische hersenaandoeningen gevallen voorkomen van primaire polyurie, die een intact concentratievermogen der nieren behouden hebben. Daarvan geeft hij (60) een voorbeeld: Bij een 19-jarigen jongen, die aan een hersengezwel leed, liep, na NaCl-belasting, de zoutconcentratie van 0.11 op tot 0.24%; daarentegen bleef bij een 24-jarigen lijder aan den idiopathischen vorm van diabetes insipidus na belasting met NaCl de concentratie hiervan in de urine volkomen gelijk. Uit een reeks dierproeven op konijnen, waarbij een laesie van den bodem van den vierden ventrikel volgens Kahler werd gemaakt, bleek, dat de ontstane polyurie primair was. Ondanks de wateronttrekking ging de urineproductie rustig verder. Bij een konijn werd bijv. in 2 dagen 100 cc vocht gebruikt, en daartegenover 358 cc urine geproduceerd. Een gram NaCl per os gegeven deed de keukenzoutconcentratie van 0.14 op 0.59% in de urine toenemen. In een ander geval gaf belasting met  $\frac{3}{4}$  gram NaCl een toename der keukenzoutconcentratie van 0.24 op 0.70%, terwijl het soortelijk gewicht van die urineporties toenam van 1024 op 1032. De conclusie die Finkelnburg en uit zijn klinische waarnemingen en zijn experimenteele resultaten maakte, luidde als volgt: Een primaire polyurie kan dus ontstaan, zonder dat het concentratievermogen der nier geleden heeft; hij duidde daarbij op de gegevens in zijn konijnenproeven verzameld.

Bij diabetes insipidus, tengevolge van een hersenaandoening, dus op organischen bodem, werd ook een primaire polyurie met een, althans ten deele behouden, concentratievermogen gezien. Hieruit werd besloten, dat de polyurie niet een afgenomen concentratievermogen als oorzaak kan hebben. De bewering van Erich Meyer, dat toename van de urinehoeveelheid het gevolg is van een concentratie-onvermogen bleek ook daarom onjuist te zijn, wijl na NaCl-belasting de vermeerderde urineproductie dikwijls vooraf ging aan een verhoogde NaCl-uitscheiding. Dit bleek duidel-



lijk, toen Finkelnburg 59) in de half uurs portie's van de urine de keuzenzoutconcentratie naging en zag dat de toename van de hoeveelheid en de NaCl-concentratie geheel niet parallel gingen.

Met Finkelnburg samen moeten Forschbach en Weber 61) en Oehme 149 t/m 152) in één adem genoemd worden. Deze groep van onderzoekers zocht de oorzaak van den diabetes insipidus weliswaar in de nieren, maar meende dat een overgevoeligheid voor de hydraemische prikkels de oorzaak der polyurie was. Deze vergrootte prikkelbaarheid van het watersecernerende deel der nier zou onder invloed van het zenuwstelsel ontstaan.

Bij de laatste groep moet ook Grote 78) genoemd worden, die als zijn meening gaf, dat het aangenomen onvermogen tot concentreeren maar schijn is. De nier heeft wèl het vermogen daartoe, maar mist de gelegenheid tot indikken door de groote wateruitscheiding. Dat de nier wel concentreeren kan, zag Grote toen hij bij een diabetes insipidus-patient, die ging koortsen na toevoer van 20 gram NaCl een soortelijk gewicht van de urine mat van 1019.

**Samenvatting:** Lichtwitz wees erop dat het concentratievermogen voor NaCl, niet voor N en  $P_2O_5$ , in gevallen van diabetes insipidus vrijwel opgeheven is. Noch koorts, noch toediening van atophaan of pituitrine-inspuiting vermochten het onvermogen tot concentreeren van NaCl te herstellen. Ook tijdens oligurische phases der diurese bestond een lage NaClconcentratie, zoodat een vermeerderde wateruitscheiding niet primair schijnt te zijn.

Erich Meyer verdedigde ook de opvatting over het gestoorde concentratievermogen der nieren en zag in de groote urinehoeveelheid een compensatie, waardoor een retentie van uit te scheiden stoffen voorkomen werd.

M. b.v. theocine verkreeg hij wel NaClconcentratie, waaruit hij, in tegenstelling met Lichtwitz, de gevolgtrekking maakte, dat het opgeheven concentratieonvermogen blijkbaar niet een absolute eigenschap der nieren van den diabetes insipiduspatient is.

In gevallen van diabetes insipidus, welke een organische hersenlaesie als oorsprong hebben, zou soms wel het vermogen tot concentreeren behouden zijn. In latere publica-

ties stelde Erich Meyer met Meyer-Bisch samen de z.g. „Kombinationsform” op, waarmede bedoeld werd, dat naast het gestoorde concentratievermogen ook de weefsels een rol spelen. Naast de „zwangsläufige” polyurie t.g.v. een onvermogen tot concentreeren bestaat een stoornis in de uitwisseling, de beweging van keukenzout en water tusschen bloed en weefsels. De bekende proef bij een hond, waarbij de lymfhe uit den ductus thoracicus vóór en na een pituitrine-inspuiting werd opgevangen en onderzocht toonde een zekeren invloed van het hypophysishormoon op de weefsels aan.

Finkelnburg, Forschbach, Weber en Oehme waren aanhangers van de leer der primaire hydrurie. Zij allen meenden dat het onvermogen tot concentreeren slechts schijnbaar is. De nier zou wel het vermogen tot indikken bezitten, maar daartoe, door den grooten watervloed, niet in de gelegenheid zijn.

## HOOFDSTUK V.

### De weefseltheorie van Veil.

Tegenover de meening van Erich Meyer over den diabetes insipidus staat die van Veil, 200) t/m 205). Terwijl de eerstgenoemde de oorzaak der polyurie in een gestoord concentratievermogen der nieren zocht, gaf Veil een geheel nieuwe verklaring van dit lijden. Door hem werden de weefsels aansprakelijk gesteld voor de polyurie. Zij zouden niet in staat zijn water te binden, waardoor noodzakelijk polyurie moet volgen. Om in de taal van een lateren tijd te spreken werd de oorzaak van den diabetes insipidus door Veil van de nieren naar de z.g. voornieren, de weefsels, verlegd.

De verdienste van Veil ligt wel hierin, dat hij door een systematisch onderzoek bij den diabetes insipidus geheel nieuwe inzichten in het wezen van deze kwellende ziekte en haar pathogenese gaf, de kennis ervan verdiepte. Voor de behandeling heeft zijn arbeid geen bijzondere gevolgen gehad.

Tegenover de *urina ex sanguine* plaatste hij de *urina ex potu*, met de laatste uitdrukking de polyurie ten gevolge van veel drinken bedoelend, met de eerste het voornaamste kenmerk van den diabetes insipidus aangevende.

Zooals latere onderzoekingen van Veil's leerling, Regnier, overtuigend aantoonde, veroorzaakt groote vochttoevoer gedurende langeren tijd bij een gezond persoon een dusdanige bloedverandering, dat het verschil met de bloedsamenstelling van een hyperchloraemischen diabetes insipidus-patient vrijwel weggevaagd is. Het gevolg hiervan zou zijn, dat op een bloedonderzoek—alléén afgaande, de diagnose diabetes insipidus, niet gemaakt kan en mag worden. Wat verderop in dit hoofdstuk komen we hierop terug.

Allereerst wordt een overzicht gegeven van Veil's indeeling van den diabetes insipidus.

- a. **hyperchloraemische, hypochlorurische vorm:**  
hyperosmose van het bloed  
hyperchloraemie  
hypochlorurie  
labiele waterbalans  
uiterste uitputting van de watervoorraden in de  
dorstproef

geringe theocinereactie  
sterke pituitrinereactie  
sterke invloed van NaCl-arm dieet  
geringe urineconcentratie

- b. **hypochloraemische, hyperchlorurische vorm**

hyposmose van het bloed  
hypo- of normochloraemie  
hyperchlorurie  
stabiele waterbalans  
geen uitputting van de watervoorraden in de dorstproef  
sterke theocine-reactie  
geen of ongeveer geen pituitrine reactie  
geen of nauwelijks invloed van keukenzout-arm dieet  
vrij goede urine concentratie.

In de verhandeling 201), waarin de boven opgesomde in-deeling voorkomt, werd de opvatting van Erich Meyer een goede werkhypothese genoemd, maar onvoldoende bevonden om het wezen van den diabetes insipidus geheel te begrijpen. De meening van Forscbach en Weber, die een primaire polyurie tengevolge van een overgevoeligheid van de nieren tegenover NaCl en stikstof aannamen, werd door Veil slechts als een variatie van Meyer's opvatting beschouwd.

Enkele bijzonderheden in Veil's artikel in het Biochemische Zeitschrift van 1918 201) doen paradox aan en dienen daarom even besproken te worden:

1) De eerste patient, een hyperchloraemisch-hypochlorurisch type, scheidde  $1\frac{1}{2}$  Liter water, na 12 uur dorsten gebruikt, zeer langzaam uit. In vier uur werd slechts 800 c.c. ervan uitgeurineerd, terwijl eerst in het vierde uur het laagste soortelijk gewicht, nl. 1002 werd bereikt. De genoemde onderzoeker noemt dit een „bradyurie”. Werd deze waterbelastingsproef herhaald nadat, ten gevolge van een

NaCl-arme voeding de hyperchloreaemie voor een normochloreaemie had plaats gemaakt, dan werd in vier uur tijds 1750 c.c. uitgeurineerd, en na 1 uur reeds een laag soortelijk gewicht van de urine bereikt, n.l. 1001,25. Veil wijst er op dat deze bevindingen meteen het bewijs leveren dat de nierfunctie zeer zeker ook afhankelijk is van den toestand van bloed en weefsels.

2) Werd aan dezen diabetes insipidus patiënt  $1\frac{1}{2}$  Liter 5,6% glucose intraveneus toegediend, dan werd slechts 1870 c.c. in de volgende  $3\frac{1}{2}$  uur geurineerd. Een normaal individu watert dan 2300 c.c.

Ook bij een schrompelnierlijder werd onder deze omstandigheden een geringe diurese waargenomen. Deze urineerde slechts 1035 c.c. in den genoemden tijd. Geheel paradox klinkt de uitspraak van Veil van een diurese-remming, die bij diabetes insipidus zou bestaan. Waarschijnlijk bedoelde hij hiermede tegenwicht te geven tegen hen die van een primaire hydrurie spraken, o.a. Forschbach en Weber.

3) De afname van het lichaamsgewicht na belasting met Na Cl. bij diabetes insipidus werd door Veil de „pathologische weefselreactie” genoemd. Normaal wordt in deze omstandigheden immers vocht gereteneerd, neemt het gewicht toe en treedt een duidelijke plethora serosa op. Deze laatste blijft bij diabetes insipidus nagenoeg geheel uit. De door Veil onderzochte patiënt nam in twee dagen na keukenzoutbelasting 200 Gram in gewicht af, het NaCl van het bloed steeg van 0,653 op 0,721%, terwijl het eiwit-gehalte slechts iets daalde, van 7,78 op 7,39%.

4) Tijdens de pituitrine-therapie kwam duidelijk naar voren, dat dit hormoon vooral op de weefsels werkt, wat zooals Veil meende, vooral uit de wisseling der diurese zou blijken:

Den eersten en tweeden dag steeg het gewicht, terwijl de moleculaire bloedconcentratie en het NaCl-gehalte van het bloed dalende waren. Daarentegen kwam het den derden dag tot een lichte polyurie. De pituitrine-behandeling werd intusschen voortgezet, maar desondanks daalde den vierden dag het gewicht plotseling 1,9 Kg, wat voor Veil beteekende, dat het hypophysis-achterkwabhormoon vooral op de weefsels, en niet op de nieren werkte. In het laatste geval zou

immers een meer stabiele toestand bestaan hebben. Was tengevolge van of gedurende de opgetreden polyurie weer een abnorme toestand opgetreden, nl. een hyperchloraemie, een verhoogde moleculaire concentratie van het bloed, waren de waterdepôts van het lichaam weer uitgewaterd, dan werkte het pituitrine opnieuw.

Veil wees erop, dat het pituitrine-effect bij diabetes insipidus als diagnosticum zijn waarde verloren heeft, sinds men weet dat de polyurie, door vrijwillig veel water drinken, en welke dikwijls voortbestaat na het staken van het hooge vochtgebruik, óók beperkt kan worden door pituitrine-injecties.

Het soortelijk gewicht van de urine, dat in zoo'n geval verlaagd is, stijgt onder den invloed van dit hormoon, het verhoogde NaCl-gehalte van het bloed neemt af, alsook het serum-eiwit. Het geval Mechler 201), een 38-jarige man, is het voorbeeld van een normochloraemische, hyposmotische, hyperchlorurische diabetes insipiduslijder. Naast een lichte polyurie bestond een flinke keukenzoutuitscheiding. De drinkproef gaf een matige urineuitscheiding, terwijl bij NaCl-belasting alle zout, 20 Gr. in 49 uur werd uitgescheiden. Bij deze laatste bestond een physiologische keukenzoutreactie, m.a.w. gewichtstoename, bloedverdunding, toename van het NaCl-gehalte. Er was, als bij een gezond persoon, een afvloeien van vocht van uit de weefsels naar de bloedbaan. Het zoutgehalte steeg maar even, maar de moleculaire concentratie daalde sterk. Uit dit laatste zou moeten volgen, dat er een vocht van geringe osmotische druk uit de weefsels naar de bloedbaan afstroomde.

Theocine verwekte een sterke polyurie en chlorurie, een daling van het NaCl-gehalte van het bloed, een stijgen van de moleculaire concentratie. Veil nam nu aan, dat de vloeistof, die onder invloed van theocine de bloedbaan moest verlaten, wel Na Cl rijker was dan het terugblijvende bloed, maar „Untermoleculair”, daar het moleculairgehalte van het bloed steeg. Deze laatste redeneering van Veil wordt aangehaald, om daardoor naar voren te brengen dat deze onderzoeker langs allerhande wegen zijn overtuiging, het aantoonen van een weefselinvloed bij diabetes insipidus, wilde staven!!!

In tegenstelling met het eerste hyperchloraemische, hypochlorurische geval van diabetes insipidus had patiënt „Mechler” nagenoeg geen onaangename verschijnselen tijdens het dorsten. Alleen steeg de lichaamstemperatuur een weinig. Tijdens de dorstproef steeg het soortelijk gewicht van de urine tot 1012, het vriespunt op 0,98, terwijl het Na Cl-gehalte in de urine 1,18% als maximum bereikte. Het NaCl-gehalte van het bloed daalde, terwijl het serum-eiwit-gehalte normaal bleef.

De pituitrine-toediening had een toe-, geen afname der urine-uitscheiding als gevolg, een vermeerdering der NaCl-uitscheiding.

Het lichaamsgewicht nam niet toe, m.a.w. er was geen waterretentie. Ook verdwenen de dorstverschijnselen in het geheel niet. De urinesamenstelling bleef nagenoeg gelijk. Het soortelijk gewicht nam een weinig toe. Veil meent in de hyperchloraemie bij diabetes insipidus en in die, welke na lang vermeerderd vochtgebruik opduikt, in 't verhoogde NaCl-gehalte van het bloed bij een schrompelnier, een gelijkwaardig oorzakelijk moment te zien voor het bestaan der polyurie. Een overeenkomst van de hypo- en de hyperchloraemische diabetes-insipidus-vormen wordt in de concentratiezwakte der nieren gevonden. Dat pituitrine alleen bij den hyperchloraemischen vorm, niet bij den hypochloraemischen vorm, de urinesamenstelling verandert, is voor Veil een bewijs, dat pituitrine extrarenaal andere voorwaarden schept, die voor een goed concentreeren der nier noodig zijn.

In een zeer uitvoerig artikel ging Veil de uitwerking van een grooten watertoever na, in eens en gedurende langeren tijd toegediend. Het bestudeeren dezer mededeeling is noodzakelijk om zijn opvatting over den diabetes insipidus te kunnen begrijpen, weshalve de voornaamste bijzonderheden hierover medegedeeld worden. Nagegaan werd door hem achtereenvolgens: De urineuitscheiding, het lichaamsgewicht, de uitgescheiden hoeveelheid urine, terwijl de hoeveelheid opgenomen water nauwkeurig gemeten werd. Daarbij werd ook het oxydatiewater, d.w.z. het water uit de voeding afkomstig, in rekening gebracht. Het extrarenaal verloren vocht, langs huid en ademhalingswegen en

de hoeveelheid die met de faeces uitgescheiden werd, konden verwaarloosd worden. Bij groote vochtopname, het ging bij Regnier, Veil's assistent, om 6750 cc, spelen de laatstgenoemde hoeveelheden nauwelijks een rol, temeer daar het gaat om slechts de verschillen van het extra-renale verlies, te berekenen, een quantiteit die niet dan een klein onderdeel van het percentage van het renale vochtverlies vormt. Zoo werd een voldoende inzicht verkregen in de waterbalans. Het bloed werd refractometrisch op zijn serum-eiwitgehalte onderzocht. De haemoglobinehoeveelheid werd aangegeven volgens Sahli, de moleculaire concentratie werd uitgedrukt door de vriespuntverlaging. Deze laatste werd bepaald met behulp van het toestel van Beckmann, gewijzigd volgens Burian en Drucker, van bloed, dat per venapunctie afgenomen werd. Verder werd het NaCl- en het aschgehalte van het bloedserum regelmatig nagegaan.

Van de urine werd opgegeven: de hoeveelheid, het soortelijk gewicht, de vriespuntsverlaging, het keukenzoutgehalte, in procenten en grammen, evenals het stikstofgehalte.

Een uit Veil's artikel 202) overgenomen tabel illustreert duidelijk zijn wijze van werken.

Als resultaat van zijn onderzoek berichtte Veil het volgende:

a) Bij absolute rust, in nuchteren toestand, veroorzaakt een groote hoeveelheid water in eens gedronken, een juist aantoonbare bloedverduunning. Deze is sterker naarmate de onderzochte persoon tevoren gedurende langeren tijd NaCl-arm gevoed is. Renale en extra-renale vochtuitscheiding bleken zeer te wisselen. Bij twee personen steeg, bij vier anderen daalde de renale uitscheiding. Een retentie van vocht kwam niet voor. De voorbijgaande bloedverduunning, een half uur na den grooten watertoevoer in eens, was het gevolg van een vertraagde uitscheiding, welke vóóral voorkwam, wanneer van te voren een NaCl-arm dieet gebruikt was. De invloed hiervan was soms zóó sterk, dat de eerste twee uur slechts 32.2%, de eerste vier uur in totaal slechts 78% van het opgenomen water werd uitgescheiden. Na een gewone voeding werd in twee uur tijds 74%, in vier uur 92.6% geurineerd. De NaCl-uitscheiding verschilde eveneens naargelang de voeding van tevoren min of meer keukenzout bevatte, nl. 0.15 Gr. tegenover 4.1 Gr.



## ZELF PROEF DOOR REGNIER GENOMEN.

Tabelle XII. (10 Versuch.) 11 tägige experimentelle Polydypsie am Menschen mit Nachperiode.

Datum	Körpergewicht kg.	Diät	H <sub>2</sub> O-Zufuhr in toto	Urin							Blut					
				Menge	spez. Gewicht	△	NaCl		N		Serumeiweiss %	Hgbl.	δ	NaCl %	Ges. Asche %	
							0/0	g	0/0	g						
29. XI. 13	83,000	{ 16 g NaCl 15 „ N 750 ccm H <sub>2</sub> O	6750	4000	1005	0,51	0,398	15,92	0,359	14,36	<b>7,092</b>	98,5	-0,55	—	—	
30. XI. 13	83,500		„	5200	1008	0,62	0,527	<b>27,40</b>	0,368	20,08	<b>6,703</b>	93,5	0,57	0,599	—	
1. XII. 13	83,850		„	4760	1005	0,52	0,445	20,92	0,442	20,77	<b>6,919</b>	85	—	—	—	
2. „	83,700		„	5300	1005	0,41	0,398	21,09	0,263	13,84	<b>7,222</b>	88	0,57	0,597	0,81	
3. „	83,400		„	4700	1005	0,40	0,399	15,83	0,319	15,00	<b>7,592</b>	93,5	—	—	—	
4. „	83,850		„	4900	1007	0,48	0,421	20,63	0,482	23,62	<b>7,136</b>	97	0,6	0,634	1,27	
5. „	83,500		„	5300	1005	0,44	0,351	18,6	0,258	13,67	<b>7,135</b>	103	—	—	—	
6. „	83,700	„	5100	1005	0,42	0,351	17,9	0,263	13,41	<b>7,243</b>	95	0,57	0,59	1,6		
7. „	83,300	+ 20 g NaCl	„	<b>3800</b>	<b>1011</b>	<b>0,74</b>	<b>0,807</b>	<b>30,66</b>	0,350	13,3	{ <sup>7h</sup> <b>7,308</b> 2. „ <b>6,379</b> 7. „ <b>6,796</b>	98	0,57	—	—	
8. „	84,300	„	„	5200	1004	0,44	0,421	21,89	0,258	13,42	<b>7,027</b>	95	0,56	—	1	
9. „	83,700	„	„	4700	1006	0,50	0,48	22,55	0,319	13,99	<b>7,092</b>	96	—	—	—	
10. „	83,700	„	2550	<b>2400</b>	1015	1,20	1,018	24,43	0,616	14,78	<b>7,092</b>	98	0,57	0,712	0,88	
11. „	83,000	„	„	1300	1020	1,64	1,252	21,32	1,18	15,34	<b>7,286</b>	98	0,61	0,635	—	
12. „	82,800	„	„	1500	1021	1,82	1,322	19,83	1,24	18,6	<b>7,39</b>	98	—	—	—	
13. „	83,100	„	„	1200	1017/1025	—	—	18,09	—	—	<b>7,481</b>	95	—	—	—	
14. „	82,600	„	„	1350	1018/1024	in Einzelportionen bestimmt!			20,87	—	—	{ <b>7,416</b> <b>6,919</b> <b>7,502</b>	96	9h 0,64 12. „ 0,60 7. „ 0,62	0,672	1,06
15. „	82,700	„	„	1300	1018/1026	—	—	19,91	—	—	<b>7,308</b>	97	—	—	—	
16. „	82,600	„	„	1200	1022	—	—	—	1,103	—	<b>7,178</b>	99	—	—	—	
17. „	82,500	„	„	1300	1021	—	—	—	1,114	—	—	99	—	—	—	
18. „	82,400	„	„	1350	1022	—	—	—	1,12	—	—	98	0,57	0,61	—	

b) Regnier (zie overgenomen tabel) dronk gedurende elf dagen zes liter water. Met het oxydatiewater uit de gebruikte voeding samen was de totale watertoevoer 6750 cc. Het bleek nu:

1. Dat de renale uitscheiding 33% steeg nl. tot  $74\frac{1}{2}\%$ . In de voor- en na-perioden, waarvoor 10 dagen genomen werden, bedroeg het renale vochtverlies resp. 40 en  $51\frac{1}{2}\%$ , wat betrekkelijk laag is, aangezien normaal deze grootte 55 tot 70% bedraagt.

Deze vermeerderde urine-uitscheiding duurde in de na-periode, toen de totale vochttoevoer van 6750 cc op 2550 cc verminderd werd, nog drie dagen voort. O.a. werd op 10-11-1913 2400 cc urine gemeten, terwijl de vochttoevoer 2550 cc bedroeg.

2) De NaCl-uitscheiding werd na enkele dagen van groot watergebruik procentsgewijze en absoluut berekend groter, bijv. 0.527% en 27.40 Gram op 30-11-'13. Voor stikstof werd den dag erna 0.422% aangeteekend en 20.77 Gram berekend. Deze grootere stikstofuitscheiding geschiedde alleen de eerste dagen. Vanaf den vierden drinkdag werd zij normaal. De NaClhoeveelheid in de urine bleef gedurende de geheele periode van veeldrinken groter dan in de voor-periode en méér dan de opname bedroeg.

3) Werd gedurende de drinkperiode 20 Gram NaCl extra gegeven, dan bleek de nier goed te kunnen concentreren. Het soortelijk gewicht van de urine bereikte 1011. Er werd een NaCl-percentagere bereikt van 0.807, terwijl totaal 30.66 Gram uitgescheiden werd. Er was geen paradoxe weefsel-reactie, het kenmerk van den hyperchloraemischen diabetes insipidus, m.a.w. het lichaamsgewicht steeg van 83.3 Kg. op 84.3 Kg. De hoeveelheid uitgescheiden urine bedroeg in dit etmaal 3800 cc tegenover 51 en 5200 cc den dag ervoor en den dag erna. Het onderzoek van het bloed gaf een daling van het serum eiwit op 6.379%, tegenover 7.308% vóór de toevoer van 20 Gr. NaCl. Dit laatste verschijnsel blijft bij den echten diabetes insipidus uit en is een kenmerk van normaal reageeren van het bloed op een groote zout-toevoer, nl. het optreden van een plethora serosa.

4) Het bloed vertoonde sterke verandering. Het doet zeer zeker paradox aan, dat groote waterconsumptie een

Datum	Körpergewicht	Diät	H <sub>2</sub> O-Zufuhr	Urin						
				Menge	spez. Gew.	Δ	NaCl		N	
							‰	g	‰	g
29. III. 13	64,3	100 g Eiweiss = 16N. 16 NaCl 700 H <sub>2</sub> O	+ 8400 700 = 9100	8900	1002	0,22	0,19	16,91	0,22	19,5
30. "	64,3	"	+ 4850 700 = 5500	8950	1002	0,39	0,28	16,66	0,26	15,4
31. "	64,1	"	+ 4450 700 = 5150	4800	1003	0,45	0,34	16,32	0,28	13,4
1. IV. 13	64,2	"	+ 4250 700 = 4950	4500	1006	0,42	0,32	14,4	0,4	18,0
2. "	64,0	"	+ 3850 700 = 4550	3500	1006	0,56	0,41	14,35	0,45	15,6
3. "	64,4	"	+ 3650 700 = 4350	4000	1005	0,73	0,47	18,8	0,45	18,0
4. "	63,8	3 × 0,3 Theozin	+ 3650 700 = 4350	<b>5000</b>	1005	0,48	<b>0,44</b>	<b>22,00</b>	0,41	20,5
5. "	62,7	"	+ 2900 700 = 3600	<b>2400</b>	1007	0,70	0,34	8,16	0,5	12,0
6. "	64,0	"	+ 3150 700 = 3850	3800	1005	0,55	0,39	14,82	0,42	15,9
7. "	63,9	"	+ 3950 700 = 4650	4400	1005	0,42	0,45	19,8	0,41	18,0
8. "	63,3	NaCl-Zulage	+ 3750 700 = 4450	<b>5200</b>	<b>1007</b>	<b>0,50</b>	<b>0,48</b>	<b>24,96</b>	0,4	23,8
9. "	62,8	"	+ 2850 700 = 3550	3300	1007	0,58	0,49	16,17	0,51	16,8
10. "	62,8	"	+ 2800 700 = 3500	3000	1008	0,52	0,52	15,6	0,55	16,5
11. "	63,2	"	+ 500 700 = 1200	2150	1009	0,77	0,58	12,47	0,59	12,6
12. "	62,2	—	+ 500 700 = 1200	1400	1010	0,9	0,43	6,00	0,5	7,0
13. "	60,9	—	+ 500 500 = 1000	1500	1014	1,12	0,47	7,05	0,51	7,6
14. "	60,3	—	+ 500 500 = 1000	1300	1014	1,25	0,6	7,08	0,55	7,1
15. "	60,2	—	+ 500 500 = 1000	800	1018	1,23	0,75	6,00	0,7	5,6
16. "	60,6	—	+ 1000 500 = 1500	1700	1014	1,99	0,4	6,8	0,49	8,3
17. "	60,2	—	+ 1000 500 = 1500	1450	1014	1,18	0,44	6,38	3,48	6,9
18. "	60,1	—	+ 1000 500 = 1500	1500	1012	1,12	0,4	6,00	0,52	7,8
19. "	60,4	—	+ 1000 500 = 1500	—	—	—	—	—	—	—

Ueber die Wirkung der gesteigerten Wasserzufuhr usw.  
 Angeblicher Diabetes insipidus).

Gesamt-Wasserbilanz					Blut					
I.	II.	III.	IV.	V.	Hglb.	Serumkonzentration refraktometrisch bestimmt in Skalen- teilen, no und Eiweiss- prozenten	H <sub>2</sub> O-Gehalt des Serums durch Wägung	δ	NaCl. (Serum)	Asche (Serum)
Bilanz des Körper- gewichts	Bilanz der renalen Aus- scheidung	Bilanz aus I. und II.	Oxydationsw. angenommen F. 3000 2500	Extrarenale Aus- scheidung						
0	+ 200	+ 200	360	560	108	65,6=1,35227=9,48	88,274	—	—	—
0	— 400	— 200	360	160	—	63,8=1,35162=9,10	—	0,58	0,64	0,941
— 200	÷ 350	+ 250	360	610	—	{ 64,6=1,355191=9,26 62,0=1,35095=8,71 62,1=1,35099=8,73	—	—	—	—
+ 100	+ 450	+ 550	360	710	—	64,1=1,35173=9,16	—	—	—	—
— 100	+1050	+ 650	360	1010	104	62,9=1,35128=8,9	—	0,59	0,728	1,075
+ 400	+ 350	+ 950	360	1310	—	{ 60,9=1,35054=8,47 59,2=1,34991=8,11 62,9=1,35128=8,9	89,107	—	—	—
— 600	— 650	+ 450	360	810	—	{ 64,0=1,35169=9,13 62,1=1,35099=8,73	—	—	—	—
—1100	+1200	— 100	360	260	—	61,7=1,35684=8,64	—	—	—	—
—1300	÷ 50	+ 150	360	510	106	62,5=1,35114=8,82	—	0,57	—	—
— 100	+ 250	+ 850	360	1210	—	62,0=1,35095=8,71	—	—	—	—
— 600	— 750	— 250	360	110	105,5 112	{ 62,5=1,35114=8,82 65,6=1,35227=9,48 65,7=1,35331=9,5	—	—	—	—
— 500	+ 350	+ 250	360	+ 610	—	64,6=1,35191=9,26	—	0,60	0,65	—
0	+ 500	+ 100	360	+ 460	—	63,3=1,35143=8,98	—	—	—	—
+ 400	— 950	+ 50	360	+ 410	—	{ 62,3=1,35106=8,77 63,9=1,35166=9,11 63,4=1,35147=9,01 65,4=1,35220=9,44	—	—	—	—
—1000	— 200	+1100	300	+1400	—	66,0=1,35242=9,56	—	0,62	—	—
—1300	— 500	+ 100	300	+ 400	—	66,0=1,35242=9,56	—	—	—	—
— 600	— 300	— 200	300	÷ 100	116	67,3=1,35290=9,84	86,83	0,65	0,79	—
— 100	+ 200	— 200	300	+ 100	—	66,8=1,35272=9,73	87,147	0,68	0,83	1,231
— 400	— 200	+ 200	300	÷ 500	—	61,9=1,35081=8,69	—	—	—	—
— 400	+ 50	+ 150	300	+ 450	—	61,4=1,35073=8,57	—	—	—	—
— 100	0	— 300	300	—	—	62,3=1,35106=8,77	—	—	—	—
— 300	—	—	—	—	104	—	88,31	0,57	0,67	0,73

bloedindikking doet ontstaan, zoo deze geruimen tijd voortgezet wordt, in tegenstelling met wat men verwachten zou, een bloedverdunding! Aanvankelijk ontstond een lichte bloedverdunding op 30-11-'13 en op 1-12-'13 werd voor de serum eiwitwaarde 6.703 en 6.919% aangeteekend en voor de haemoglobine waarde  $93\frac{1}{2}$  en 85%. De vriespuntsverlaging steeg dadelijk, bleef om de 0.57 schommelen met als maximum 0.6. De NaClwaarde en aschwaarde bereikten resp. 0.634 en 1.6%.

Nadat de hoeveelheid opgenomen vocht gereduceerd was geworden op 25.50 cc steeg de bloedserumconcentratie, waarbij het serum-eiwitgehalte op 13-12-'13 een waarde van 7.481% bereikte, de vriespuntsdaling 0.64 op 14-12-'13. De NaClwaarde van het bloed kreeg haar maximum op den dag van vochtonttrekking nl. 0.712, terwijl de aschwaarde  $2 \times$  bepaald werd en resp. 0.88 en 1.06 bedroeg.

Veil beschrijft 202) (bldz. 407) een patiënt en geeft er een tabellarisch overzicht van, dat eveneens ter verduidelijking overgenomen werd (Geval Behrenbach). Het scheen alsof bij de zoutbelastingsproef en na het innemen van theocine per os ( $3 \times 300$  mGr.) een concentratie vermogen der nier ontbrak.

Zonder verder onderzoek zou volgens Erich Meyer's leer de diagnose idiopathische diabetes insipidus gemaakt moeten worden. Bij de zoutbelasting 8-3-1913 werd geen hoger soortelijk gewicht bereikt dan 1007, nam de polyurie toe. De urine-uitscheiding was in dit etmaal 5200 cc. Na de zoutbelasting werd het toegevoerde NaCl in 24 uur geheel uitgescheiden. In den zin van Erich Meyer bestond dus een echte primaire polyurie. Evenwel bleek dat een energiek doorgevoerde dorstproef de urineconcentratie aanzienlijk deed stijgen. Er werd een soortelijk gewicht van 1018 bereikt en een vriespuntsverlaging van  $-1.99$ . Het bloed dikte tijdens de dorstkuur aanvankelijk in. Zoo werd een haemoglobinegehalte van 116% bereikt, bedroeg de serumeiwitconcentratie op een gegeven moment 9.84%, liep het NaClgehalte op tot 0.83. Het aschgehalte van het serum bedroeg maximaal 1.231 (14-3-1913). De voortzetting van de dorstproef deed de moleculaire concentratie van het bloed tot de normale waarde terugkeeren, de serum eiwitwaarde nam

af, maar bleef evenals de haemoglobine waarde vrij hoog (resp. 8.77% en 104%). De diagnose luidde nu niet meer diabetes insipidus hyperchloraemicus, noch primaire polyurie in den zin van Erich Meyer, maar primaire polydypsie. Wegens haar belang wordt de samenvatting van het bekende artikel van Veil vrijwel in zijn geheel overgenomen. Ook omdat het experimenteele deel van onze studie naar aanleiding van een hyperchloraemisch-hypochlorurisch diabetes insipidusgeval ten doel heeft gehad den invloed van grooten watertoevoer na te gaan op de samenstelling van het bloed. Veil-zelf vatte zijn resultaten als volgt samen; 202, blz. 433):

1) Als gevolg van een groote waterconsumptie ineens ontstaat een negatieve waterbalans, m.a.w. er wordt meer water uitgescheiden dan opgenomen, n.l. 138% in pl. v. 123%.

De grootte der renale- en extrarenale uitscheiding is wisselend. Treedt eerst laat de diurese op en is het extrarenale verlies beperkt, dan kan een geringe verdunning van het bloed gevonden worden.

Omgekeerd wordt een indikking van het bloed gevonden indien, waarschijnlijk reflectorisch, na watergebruik er een groot extra renaal waterverlies komt.

2) Langdurige vermeerderde waterconsumptie bij een gezond mensch geeft een verandering van de waterhuishouding, nog voortdurende nadat het groote vochtgebruik gestaakt is!!

Het renale vochtverlies neemt toe ten koste van het extrarenale.

De weefsels worden ontzout.

Het organisme gedraagt zich ten opzichte van keukenzout-toevoer alsof het van tevoren NaCl-arm gevoed werd. In het bloed hoopen zich de mineralen op, waardoor de vriespuntsverlaging daalt.

Na staken van den vermeerderden vochttoevoer gaat deze toename in 't bloed verder haar gang en geleidelijk ontstaat daarna een daling tot de normale hoeveelheid.

Voor het vermeerderde dorstgevoel, dat bleef voortbestaan nadat, inplaats van de groote waterconsumptie, een normaal vochtgebruik in de plaats kwam, werd de ophooping van mineralen in het bloed verantwoordelijk gesteld.

3. Gedurende het verloop van den watertoevoer bij de

experimenteele polydypsie nam de osmotische druk van het serum slechts weinig toe, terwijl het totale aschgehalte ongeveer verdubbelde (vriespuntsverlaging steeg van 0.55 op 0.6, het aschgehalte van 0.81 op 1.6%). Dezelfde bevindingen werden gedaan in gevallen van ziekelijke primaire polydypsie. Omgekeerd steeg de osmotische druk in de naperiode van de waterbelastingstijd relatief aanzienlijk tegenover een slechts matige toename van het aschgehalte.

Een verklaring van de het laatst opgesomde bevindingen werd door Veil niet gegeven.

In een artikel van 1923 in de „Ergebnisse der innere Medizin und Kinderheilkunde” 204) vatte Veil zijn opvatting over diabetes insipidus als volgt samen:

„Labilität des Wasserstandes des Organismus unter besondere Labilität des Wasserstandes des Blutes, mangelnde Regulation der molaren und Kochsalzkonzentration im Blute, Störungen des normalen Wasser und Kochsalzwechsels zwischen Blut und Geweben, Hydrurie unter zurückbleiben der Kochsalzausscheidung durch die Nieren. Dadurch gestörte Allgemeinkonzentration des Urins, wirksame Beeinflussung der Erkrankung durch Kochsalzarme Kost sind wesentliche Merkmale der Stoffwechselstörungen um die es sich beim Diabetes Insipidus handelt”.

De indeeling van den diabetes insipidus naar het NaCl-gehalte van bloed en urine vergelijkt Veil met die in een hyperglycaemischen en normoglycaemischen diabetes, m.a.w. het onderscheid tusschen diabetes mellitus en renale diabetes.

Andermaal terugkomende op de pituitrinewerking legt hij er den nadruk op dat het ontstaan eener nierbarriere na inspuitingen met het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel door hem stellig verworpen werd. Hij haalt daarom nog enkele door hem waargenomen feiten aan o.a. dat de dorst soms op slag ophield, terwijl de polyurie nog verder bleef bestaan. 204) Al deze onderzoekingen van Veil doorlezende komt men wel tot de overtuiging dat inderdaad de weefsels een rol spelen in de pathogenese van den diabetes insipidus en zijn indeeling zeer waardevol is. Zijn studies hebben ons inzicht in deze ziekte zeker verrijkt

en nog meer, het inzicht in de vraagstukken der waterhuishouding verdiept.

Met Erich Meyer en Robert Meyer-Bisch, Lichtwitz, richtte Veil zeker pionierswerk op het gebied van de waterhuishouding, de bloedsamenstelling bij de verschillende vormen van diabetes insipidus.

De fransche school liet zich niet zoozeer met het meeningsverschil tusschen Erich Meyer, Lichtwitz, eenerzijds en Veil en zijn aanhangers, anderzijds, in.

Labbé, Violle en Dreyfus 116) schreven een artikel in de Presse Médical van December 1928 waarin zij zich aansluiten bij Veil. Zij meenden ook dat de diabetes insipidus ontstaat doordat de weefsels het vermogen missen om water vast te houden. Er is een z.g. „hydrophobie tissulaire”. Zij wezen erop, dat de bepaling van de bloedconcentratie niet gebruikt mocht worden om het mechanisme van het ontstaan van de polyurie van den diabetes insipidus te verklaren. Een patient, aan deze ziekte lijdende, kreeg een liter water. Een ander: een liter water plus een inspuiting met het hypophysis-achterkwab-extract. De eerste patient scheidde snel het gegeven water uit, had in het begin der polyurie sterke hydraemie, naderhand een geringe. Terwijl de polyurie dus vóórtging, daalde het watergehalte van het bloed vrij sterk. De ingespoten patiënt had èn weinig verdunning van het bloed èn geringe urine-afscheiding. Een normaal individu, dat ook een liter water plus 1 cc pituitrine kreeg, produceerde méér urine dan de ingespoten diabetiker, had maar iets meer hydraemie dan deze. De bloedconcentratie werd door deze onderzoekers gemeten aan het aantal roode bloedlichaampjes. Uit het bloedonderzoek maakten zij dus op dat: I. de hydraemie en polyurie niet parallel gingen (patient 1), en II. dat, toen de weefsels als gevolg van het inspuiten van pituitrine meer water vasthielden, de hydraemie gering was (patient 2). De veranderingen in het bloed zijn volgens hen te verklaren door dit vloeibaar milieu als passageplaats van vocht uit de weefsels naar de nieren te beschouwen.

### **Samenvatting:**

Veil zocht de oorzaak van den diabetes insipidus in een stoornis der weefsels, niet in een der nieren.



Hij voerde een zeer systematisch onderzoek van lijdens aan deze ziekte in en maakte een onderscheid tusschen twee groepen, n.m. lijdens aan den hyperchloraemischen-hypochlorurischen vorm en die, welke aan den hypochloraemischen hyperchlorurischen vorm leden.

De verdere kenmerken dezer indeeling werden genoemd en worden hier niet herhaald, wijl deze op bladzijde 61 reeds tabellarisch werden opgesomd. Veil sprak, heel paradox aandoend, van een bradyurie, en diureseremming, bij diabetes insipidus voorkomende.

De snelle gewichtsafname na belasting met NaCl werd door Veil, „de paradoxo weefselreactie” genoemd.

Bij een behandeling met pituitrine meende Veil duidelijk te kunnen waarnemen, dat het hypophysisachterkwabhornoon vóóral op de weefsels werkt.

Als diagnosticum verloor pituitrine zijn diagnostische waarde toen vastgesteld werd, dat de diuresis van een normaal persoon, die veel water gebruikte, ook duidelijk geremd werd.

Uit het dalen der moleculaire concentratie van het bloed na NaClbelasting in een normochloraemisch geval van diabetes insipidus concludeerde Veil, dat een vloeistof van geringe osmotische druk uit de weefsels naar de bloedbaan moest zijn afgestroomd.

Dezelfde conclusie, een afstromen van een vloeistof van laag moleculair gehalte uit de bloedbaan maakte deze klinicus toen hij den invloed van theocine in het bovengenoemde normochloraemische geval naging. Al dergelijke feiten bracht Veil naar voren om zijn weefseltheorie waar te maken.

Regnier ging den invloed van een hooge waterconsumptie gedurende langeren tijd na en vond dat de renale wateruitscheiding 33% steeg, de NaCl-uitscheiding gedurende de heele periode hooger was dan te voren, de N-uitscheiding de 4 eerste dagen.

Het bloed dikte in, welke concentrering voortduurde na het staken van de abnorme vochthoeveelheid, tóen eigenlijk haar hoogtepunt bereikte. Na het staken van de groote waterconsumptie ontstond een zeer sterk dorstgevoel. Dit laatste zou er toe kunnen leiden dat uit een primaire polydypsie een blijvende toestand zou ontstaan, doordat het

betreffende individu niet in staat zou zijn de circulus vitiosus te breken. De differentieeldiagnose tusschen de gevolgen eener primaire polydypsie en hyperchloraemischen diabetes insipidus is volgens Veil's beschrijving niet goed mogelijk, indien alleen bloedonderzoek gedaan wordt. Alléén een energiek doorgevoerde dorstkuur brengt in zoo'n geval het bestaande concentratievermogen aan den dag.

Fransche onderzoekers, Labbé en anderen sloten zich aan bij Veil's opvatting, maar meenden dat de veranderingen in het bloed slechts secundair waren, niet ter verklaring van den diabetes insipidus konden dienen.

## HOOFDSTUK VI.

### Het werk van Julius Bauer over diabetes insipidus.

J. Bauer wees erop 15) dat vele lijdens aan den idiopathischen vorm van diabetes insipidus 'n psychopathisch karakter hebben.

Hij deelt het pathogenetische mechanisme dezer ziekte als volgt in:

1. Er kan een gestoord concentratievermogen der nieren zijn.
2. Er bestaat een primaire waterdiurese.
3. Een primaire polydypsie verwekt polyurie.

De polyurie bij het eerstgenoemde mechanisme, het gestoorde concentratievermogen, wordt door J. Bauer onderverdeeld in tweeën, en wel een compensatoire en een „zwangsläufige”.

Bij den eersten vorm bestaat weliswaar een laag concentratievermogen, maar kan beperking van de keukenzout- en eiwittoevoer de diurese in toom houden. Maximaal zal bijvoorbeeld een NaCl-concentratie van een half procent bereikt kunnen worden.

Dàn zal  $7\frac{1}{2}$  gram zout, per 24 uur in de voeding gebruikt, een normale hoeveelheid urine van plus minus  $1\frac{1}{2}$  liter doen afscheiden.

Is daarentegen de polyurie „zwangsläufig”, dàn gaat ook bij totale onthouding van keukenzout en eiwitten de diurese onophoudelijk voort.

Dat een polydypsie primair kan zijn werd aangetoond én in dierproeven, waarbij nog vóór de polyurie een vermeerderde dorst werd waargenomen, omdat een verhoogd vochtgebruik van het proefdier vooraf ging aan 'n toename der diurese. Regnier's ervaring wees ook in deze richting. Hij had namelijk moeite uit den circulus vitiosus te geraken,

die ontstaan was door langdurig overvloedig gebruik van water, n.l.  $6\frac{3}{4}$  liter per 24 uur. Aan Regnier gelukte het volgens Julius Bauer om de schakel in den kringloop, gevormd door ophooping van kristalloide stoffen in bepaalde hersencentra, te breken.

Maar dikwijls zal dit niet gelukken en ontstaat er dan 'n zwangsläufige polyurie, daar het concentratievermogen der nieren tijdens het hooge vochtgebruik blijvend geschaad werd. R. Bauer 17) meent ook dat een ontbrekend concentratievermogen geen differentieel-diagnostisch kenmerk is tegenover een primaire polydypsie en wijst daarbij op een ziektegeval, door Finkelnburg medegedeeld. Deze laatste beschreef een luetische meningitis, een aandoening, die dikwijls het diabetes-insipidussyndroom verwekt. Bij een bestaande polyurie werd bij dorsten plus Na Cl-belasting toch een concentratie van het zout in de urine van  $7-10\%$  bereikt.

In de tweede groep van Julius Bauer bestaat een verhoogde diurese voor water. Oehme, Forschbach, Weber, en Grote meenden dat 't concentratievermogen der nieren wel bestaat, maar onbenut blijft, wijl een groote watervloed dit onmogelijk maakt. Rathery noemde deze wijze van uitleg: „façon élégante de traduire un phénomène sans en fournir la réelle explication.

J. Bauer aanvaardt noch Veil's indeeling, noch die van Erich Meyer en Meyer Bisch. Tegen de meening van Veil, die het onvermogen der weefsels, om water te binden, op den voorgrond schoof, heeft Bauer o.a. de volgende bezwaren:

1. Er moest op den duur dan toch een habitueele oligurie ontstaan.

2. Het door Julius Bauer ontdekte novasuroleffect wijst in een heel andere richting.

Dit effect is driedelig en wel:

a) De polyurie en polydypsie verdwijnen na 'n novasuroolinspuiting.

b) De keukenzoutdiurese neemt sterk toe.

c) Het dorstgevoel verdwijnt.

In de weefsels is dus wel veel NaCl aanwezig, hetgeen volgens J. Bauer toch niet mogelijk zou zijn, als niet een

evenredige hoeveelheid water in deze weefsels gebonden was.

J. Bauer neemt aan dat pituitrine een der zekeringen is in de wateruitwisseling. Een andere is bijvoorbeeld de hersenbasis. Hij neemt geen hypophysaire genese aan van den diabetes insipidus idiopathicus en wel om de volgende redenen:

1. Er zijn gevallen, dat het extract van de achterkwab van het hersenaanhangsel geheel niet werkt, m.a.w. de diurese geheel niet beperkt.

2. Het geeft ook een diurese-remming bij polyurie ten gevolge van veel drinken bij normale personen. Bij deze is het hersenaanhangsel zeker intact en is de pituitrine toediening dus geen substitutie-therapie bij 'n hypofunctie van het hersenaanhangsel.

3. Er zijn experimenten verricht, waarbij de hypophysis totaal verwijderd werd, en desniettemin een groote urinevloed uitbleef.

4. Een geheel lichaamsvreemde stof als het novasurol is, geeft ook een diureseremming. Het feit der beperking der diurese als gevolg van een ingespoten stof is dus zeker geen bewijs, dat deze behandeling een aanvulling is van het tekort in het organisme.

Onafhankelijk van de nerveuze centra, van het hersenaanhangsel, bestaat er volgens J. Bauer een autochtoon-renale vorm.

Bij deze personen is volgens hem de nier voor een lager niveau van het soortelijk gewicht ingesteld, onafhankelijk van nerveuze en hormonale invloeden. In tegenstelling met deze groep wijst J. Bauer op het bestaan van een primaire oligurie, een toestand waarbij steeds weinig urine met een hoog soortelijk gewicht geproduceerd wordt. De waterbehoefte wordt hier gedecteerd door de veranderde nierwerking. De mededeeling van Julius Bauer lezende komt men ongetwijfeld onder invloed van zijn heldere wijze van voorstelling! Intusschen mag men wel de opmerking maken dat het moeilijk is aan te nemen dat de nier, die doorbloed wordt, ook in het experiment, vrij te maken is van hormonale invloeden.

Julius Bauer 15) wijst er verder op, dat pituitrine dan

weer eens de diurese alleen beperkt, dan de NaCl-concentratie uitsluitend veranderen doet, soms alleen het dorstgevoel onderdrukt. Terwijl meestal de hyperchloraemische gevallen prompt reageeren, de hypochloraemische niet of tegengesteld aan wat verwacht werd, bleken er naderhand ook wel ziektegevallen van diabetes insipidus met een laag keukenzoutgehalte van het bloed op een pituitrine-injectie te reageeren.

Nieuwe gezichtspunten geeft J. Bauer ons in zijn beschouwingen zeker niet, wel becritiseert hij terecht Veil's indeeling, wijst de aanhangers van de hypophysaire genese van den diabetes insipidus op hun onjuist standpunt en deed het merkwaardige, wat gewaagde experiment met novasurolinjectiones. Een verhoogde NaCl-uitscheiding als gevolg hiervan was voor hem een aanwijzing, dat de weefsels dus wel veel NaCl bevat moesten hebben en daarmee onmogelijk een vochtarmoede te vereenigen zou zijn.

*De klinische ervaringen zijn evenwel zeker anders. Men vindt ongetwijfeld sterke vochtarmoede van de huid en onderhuidse weefsels bij een sterken zoutrijkdom van bloed en lympe, ver boven het normale liggende.*

*Nergens anders vond ik het novasuroleffect medegedeeld, terwijl bij onzen patient een salyrganinjectie, 'n analoge stof als 't novasurol, in de ader gespoten, noch den dorst, noch de vocht-, noch de keukenzoutuitscheiding enigszins beïnvloedde.*

## HOOFDSTUK VII.

### Over de zoogenaamde primaire oligurie.

Tegenover de primaire polyurie van den diabetes insipidus staat de zoogenaamde primaire, habitueele, oligurie. Dit is een toestand, waarbij de personen, die er aan lijden voortdurend een zeer geringe hoeveelheid urine produceeren. Als oorzaak dezer abnormale, verhoogde, urineproductie moet een secundaire oligurie uitgesloten worden. Hierbij is de geringe urineproductie, bijv. een uiting van nierlijden of decompensatio cordis, waarbij oedemen zich ophoopen òf van een verhoogde extra-renale waterafgifte, als bijv. ten gevolge van sterk transpireeren of bij hooge lichaamstemperatuur langs huid en luchtwegen meer water dan normaal verloren gaat. Bestaat heftige diarrhee, hoort vocht zich in een lichaamsholte, bijv. de buikholte, bij ontsteking of stuwing op, dan kunnen dit alle redenen zijn van een secundaire oligurie. J. Bauer 15) deelt de primaire oligurie als volgt in:

- 1) Een primair renale, waarbij de nier alleen urine met een hoog soortelijk gewicht weet te produceeren.
- 2) Een oligurie, die het gevolg is van een primaire oligodypsie.
- 3) Een oligurie, waarbij het Na Cl vastgehouden wordt in de weefsels.

Volgens J. Bauer kan de oligurie familiair zijn en is dan de tegenhanger van den familiairen diabetes insipidus. *Hij beschouwt de polyurie, de normale diuresis, de oligurie als varianten der urineuitscheiding, welke opvatting bij het bestudeeren der pathogenese van den diabetes insipidus en van de primaire oligurie er toe leiden deze vanuit één gezichtspunt te bezien.* Naast den aangeboren, familiairen vorm bestaat een verkregen, zooals Holzer en Klein 96), Grassheim 74), Monakow 142) ze beschreven, en waarbij de afwijkingen in het diencephalon gelocaliseerd worden.

Monakow beschrijft een geval van de ziekte van Fröhlich, waarbij sterke oligurie bestond. Bij obductie vond men een belangrijke atrophie van de voorkwab en de pars intermedia van de hypophysis, waarschijnlijk het gevolg van een vasculaire stoornis.

Zoals reeds medegedeeld, zijn experimenteele gegevens over de oligurie nauwelijks of niet bekend. Prikkelen van den nervus renalis superior zou een vermindering der diurese verwekken. Prikkeling van bepaalde deelen der hersenschors eveneens. Het neuro-endocrine systeem, waarmee het centrale zenuwstelsel met het hersenaanhangsel eraan bedoeld wordt, speelt waarschijnlijk, evenals bij den diabetes insipidus, een rol bij de verkregen en habitueele, familiäre oligurie.

Daarvoor pleit, dat in een geval van acromegalie 74) bij een hypophysisgezwel de diurese sterk verminderde, schommelend tusschen 190 à 600 cc. per 24 uren. In het derde geval van de door Grassheim gegeven casuistische reeks bestond een sterke waterretentie van 50% bij belasting met een liter water. Er was geen zoutretentie. Ook hier bestond een röntgenologisch vastgestelde hypophysis-afwijking. In het zesde geval wees de symptomatologie op een aandoening van het hersenaanhangsel, terwijl eveneens zeer weinig urine geproduceerd werd. Tenslotte vertoonde de zevende, door Grassheim beschreven patiënt, een microcephaal uiterlijk en pluri-glandulaire insufficiëntie. Er bestond in dit geval een sterke retentie bij water en zoutbelasting.

Evenals bij den diabetes insipidus kwam men tot de samenvattende opinie dat een verandering (wèlke, wordt nergens aangegeven) in het tusschenhersenen- en hypophysis-systeem de oligurie doet ontstaan. Zoo zijn van Jungmann nog 2 gevallen, van Jagic 1, bekend van hypophysis-afwijking bij een bestaande oligurie. Afwijkingen aan de geslachtsklieren (Jungmann), aan de schildklier (Veil, Zondek, Grassheim) bestonden ook in deze gevallen. Soms werd een sterke gevoeligheid van het parasymphatische en symphatische zenuwstelsel bij deze patiënten gezien, terwijl Veil 156) begrijpelijk de rol der weefsels bepleit bij de oligurie en aan deze een grooter waterbindend vermogen toekent dan normaal. In 1922 beschreef hij oliguriën bij vrouwelijke patiënten, waarbij



de optredende oedemen in oorzakelijk verband werden gebracht met stoornissen in 't vegetatieve zenuwstelsel.

Grassheim strekt het begrip primaire oligurie zoover uit, dat hij van een relatieve spreekt, indien een lijder aan polydypsie relatief minder urineert, dan een normaal individu, als gevolg van verhoogd vocht-gebruik doet. Toen een cyclothym type in zijn depressieve phase weinig dronk en urineerde, sprak Grassheim ook van primaire oligurie. Of hierbij wel de noodige critiek werd gebruikt, wordt in het midden gelaten. Bij onderzoek bleek dat in 80% der hersen-tumoren oligurie voorkomt. Een verandering in het mesencephale-hypophysaire systeem, als gevolg van een verhoogde hersendruk, zou dan de oorzaak der verminderde diurese zijn, met een secundaire oligodipsie als gevolg.

Hij merkt meteen op dat deze waarneming tegen de opvatting pleit, dat in de pars intermedia normaal een diureseremmend hormoon afgescheiden wordt, immers dan zou bij uitvallen van dit hypophysideel een sterke urinevloed moeten plaats vinden. Noch klinisch, noch experimenteel, gelukte het de oorzaak van het vraagstuk der primaire oligurie scherper te belichten.

Holzer en Klein 96) zagen bij een patiënt ten gevolge van een encephalitisch proces stoornissen der stofwisseling en der waterhuishouding tot ontwikkeling komen. Een verlagging van de basale stofwisseling, een toename der koolhydraat-tolerantie gingen gepaard met een zich periodiek herhalende oligurie, waarbij een oedeem van het gelaat en andere praedilectie-plaatsen voor vochtophooping verscheen. Zij beschrijven uitvoerig de door hen waargenomen afwijkingen en de resultaten van hun onderzoek, o.a. een hydraemie na waterbelasting, en een normale reactie op NaCl-belasting. Er was een normaal pituitrine-effect in den vorm van een diurese-vermindering, terwijl thyreoidine de basale stofwisseling niet verhoogde. Dit laatste feit pleitte tegen het bestaan van een myxoedeem. Holzer en Klein zoeken de oorzaak der wisselend optredende vochtophooping in encephalitische restprocessen in het mesencephalon en de medulla oblongata. Het centrum der waterstofwisseling zou geschaad zijn, niet dat der zoutstofwisseling. Dit laatste verklaarde de geringere neiging tot oedeemvorming, terwijl in

andere gevallen van primaire oligurie, waarbij ook een stoornis der zoutstofwisseling bestond zich sneller en meer oedeem vormde.

Grassheim 74) duidt eveneens de oligurie als een tusschenhersensproces. Hij beschrijft een reeks van tien gevallen, waarvan verscheidene, naast vochtretentie bij belasting met een liter water, ook NaCl vasthielden blijkende uit een verminderde Na Cl-uitscheiding bij toediening van 10 Gr. Na Cl per os. Grassheim, die grootendeels verkregen gevallen van primaire oligurie beschrijft, spreekt van anti-diabetes insipidus. Er zouden geleidelijke overgangen zijn van diabetes insipidus in een oligurisch stadium. Deze overgang zou te verklaren zijn door aan te nemen, dat een aanvankelijke hyperfunctie van 't, de waterhuishouding beheerschende systeem, langzamerhand plaats maakte voor een hypofunctie. Bij drukontlasting verdween de oligurie. Er volgde weer een normale reactie op het drinken van een liter water.

Een patiënt met een pariëtale tumor urineerde  $\frac{3}{4}$  liter in 24 uren met een soortelijk gewicht van 1030. Van 1 liter water werd in 4 uren tijds slechts 200 cc. uitgescheiden. Na trepanatie steeg de urinehoeveelheid tot 2 tot 3 liter per etmaal, terwijl van 1 liter water in 4 uren bijna alles uitgescheiden werd.

### Samenvatting:

1) Er bestaat een primaire oligurie, welke geheel af te scheiden is van de secundaire. Deze laatste is, zooals bekend, het gevolg van een hart- of nierlijden of van een vergroot extrarenaal vochtverlies langs de huid, luchtwegen of het darmkanaal, of eindelijk komt deze voor bij vochtophooping in de lichaamsholten.

2) De primaire oligurie, geschakeld in de rij der urinevariëaties, moet evenals de diabetes insipidus idiopathicus, als een zelfstandig lijden beschouwd worden.

3) Naast een familiären, aangeboren vorm bestaat een verkregen oligurie, welke indeeling door J. Bauer gemaakt werd.

De aangeboren vorm is hoofdzakelijk het gevolg van een stoornis in de nierfunctie, waarbij de nieren uitsluitend een

urine van een hoog S.G., in kleine hoeveelheid kunnen produceren. De daarbij bestaande oligodypsie is secundair.

4) Door Grassheim, Monakow, Holzer en Klein werden verkregen oliguriën beschreven, veroorzaakt door stoornissen in de tusschenhersenen, voornamelijk op encephalischen bodem.

5) Veil bepleitte de rol der weefsels en beschreef patiënten met stoornissen van het vegetatieve zenuwstelsel, die aanvalsgewijze oligurie verkregen.

## HOOFDSTUK VIII.

### Experimenteële gegevens over de werking van het extract uit de achterkwab van het hersenaanhangsel en het aantoonen daarvan in den liquor cerebrosinialis.

Voor het gebruik van het hypophysisachterkwabhormoon bestaan verschillende aanwijzingen. Poulson (103) geeft de volgende opsomming: Weeënzwakte, bloedingen post partum, diabetes insipidus, collapstoestanden bij toxische bloeddrukverlaging tijdens pneumonie of andere infectieziekten, haemorrhagische diathese. Naegeli vermeldt eveneens hypophysineinjecties in de therapielijst van het hoofdstuk „Hämorrhagische Diathesen”. Wenckebach en Aalsmeer 1) beschrijven den invloed van pitressine en pituitrine op het hartvaatstelsel bij beri-beri. De eerstgenoemde clinicus wijst erop, dat het noodig zal zijn om bij deze ziekte de achterkwab van het hersenaanhangsel te gaan onderzoeken, daar de uitwerking van pitressine-inspuitingen zóó gunstig is, dat men geneigd zou zijn aan een substitutietherapie te denken, m.a.w. een hypofunctie van de achterkwab van de hypophysis te veronderstellen.

Zooals bekend, is pitressine een der twee factoren uit de achterkwab van het hersenaanhangsel bereid. Het werkt op den bloeddruk en diurese, terwijl oxycitine, de andere factor, voornamelijk op de baarmoeder-musculatuur invloed heeft. In een studie over deze twee componenten komt Geiling (69) tot de volgende conclusie: De zogenoemde pressor-component regelt waarschijnlijk de uitwisseling van stofwisselingsproducten tusschen bloed en weefsels, wordt ook wel capillair-hormoon genoemd, en oefent een renale werking uit. Daarentegen zou de oxytoxic-factor gedurende de geboorte de baarmoedersamentrekkingen controleren („render more effective”). Hij laat zich niet posi-

tief uit over de plaats waar en door welke cellen van het hersenaanhangsel de werkzame stof geproduceerd wordt.

Of de pituicyten, welke meer gedifferentieerde neuroglia-cellen zijn, òf cellen van het pars-intermedia, de Herring-lichaampjes òf de cellen van de achterkwab-zelf het samen-gestelde hormoon produceeren, schijnt nog niet met zekerheid uitgemaakt te zijn.

Pitressine werkt volgens Geiling op hart en vaten, de ademhaling, nieren, gladde spieren, verschillende klieren van het lichaam en de stofwisseling, terwijl pitocine uitsluitend op de baarmoedermusculatuur werkt. Beide factoren zijn antagonistische van insuline, geven hyperglycaemie. De anti-diuretische werking is het gevolg van een actie van het pitressine op de nieren, niet van den pitocine-factor. Waarschijnlijk is een verhoogde reabsorptie van water door de tubulicellen er de oorzaak van. Magnus en Schäfer 124) stelden in 1901 vast, dat het waterige uittreksel van de hypophysisachterkwab diurese-bevorderend werkt. Een hond van 10 KG produceerde elke vijf minuten plus minus 2 cc. urine. Spoten zij 2 tot 3 cc. van een afkooksel van de heele klier in, dan steeg de hoeveelheid van de urine op 14 cc. Terwijl de bloeddruk steeds een geringe stijging vertoonde, nam de nier in volumen sterk toe, maar bleef zoo, nadat de diuresis-toename verdwenen was. De lichte bloeddrukverhoging kon dus niet als oorzaak der grootere urineafscheiding beschouwd worden. De actieve stof van het extract bleek uit de achterkwab en het infundibulum te komen. Met alcohol bereid ontbrak het genoemde effect, terwijl de bloeddruk erdoor daalde. Schäfer en Herring 175) deelden in 1906 gelijke bevindingen mede. Inspuiting van het extract van de voorkwab der hypophysis had niet dezen invloed op de urine-hoeveelheid. Zij meenden, dat de bloedvaten en het nier-epitheel door het extract beïnvloed werden. Nog verschillende eigenschappen van het extract o.a. dat het door koken niet vernietigd werd, dat het door perkamentpapier dialyseerde, en dat het onoplosbaar was in alcohol en aether, werden door hen opgesomd.

Halliburton, Candler en Sikes 81), die van 24 secties de menschelijke hypophysis onderzochten, bereidden er door koken met Ringersche oplossing een vloeistof uit, waarvan

de sterkte  $\frac{1}{4}$  van die van Schäfer en Herring was (1% gewichtsoplissing). Het extract verhoogde den bloeddruk, deed de niervaten uitzetten, de diurese toenemen. Ook aan Halliburton en zijn medewerkers bleek het extract uit de voor-kwab inactief te zijn. De werking werd onderzocht op de nieren van genarcotiseerde katten. Op 24 secties bleken 5 extracten geen werking uit te oefenen. Daarvan was vier keeren de lange tijd tusschen het afsterven en de sectie de schuld, maar in één geval zeker niet.

De resultaten van den laatstgenoemden onderzoeker waren dus in overeenstemming met die van Magnus en Schäfer, m.a.w. er werd een diurese-toename vastgesteld. Campbell (32) ging de werking van verscheidene orgaanextracten op geïsoleerde vaten na, doorstroomde er organen mede, waarbij verscheidene reacties werden verkregen. O.a. werd ook met pituitrine gewerkt en hierbij werd dan weer vaatverwijding, dan weer vaatvernauwing waargenomen. In de nieren bijna altijd verwijding der bloedvaten. Tot een héél andere opvatting over de pituitrine-werking komt men indien men de publicatie van Van der Velden (206) leest betreffende de therapeutische resultaten bij diabetes insipidus-patiënten met pituitrineinjecties verkregen. Hij besloot met beslistheid tot een remming der diurese, welke hij ook bij gezonde menschen waarnam. Bij deze daalden de urine-afscheiding en het Na Cl-gehalte van de urine. Noch de bloeddruk, noch de pols werden beïnvloed. Zeer uitgesproken was het effect bij een diabetes insipidus-lijder. Bij dezen trad een treffende verandering op. De nier kon veel beter concentreeren, de dorst, de polyurie verdwenen nagenoeg geheel, het lichaamsgewicht nam toe, de algemeene malaise maakte plaats voor een vrijwel normalen toestand. De duur dezer gunstige werking schommelde tusschen 14 en 18 uur, waarop een overmatig sterke diurese volgde. Deze onderzoeker laat zich niet uit over de oorzaak der diureseremmende werking, doch besluit zijn voor het inzicht in de werking van het achterkwabhormoon zoo belangrijke artikel met de volgende regels: „Der Zweck dieser Mitteilung ist auf die bisher wenig beachtete Nierenwirkung von Hypophysenextracten beim Menschen hin zu weisen, eine Wirkung, die im Gegensatz zu den tiereperimentellen Feststellungen keine Diuresen-

*anregende, sondern herabsetzende ist, wobei die Ausscheidung der einzelnen Substanzen ganz verschieden beeinflusst werden kann. Am normalen wie organisch kranken Nieren war dieser Befund, der bis einen Grade zur Vorsicht bei der therapeutischen Verwendung dieser Substanzen mahnt, in der gleichen Weise zu erheben, wie bei Diabetes Insipidus, der in ausgeprägster Weise günstig beeinfluszbar war."*

Na de publicatie van van der Velden volgde een stroom van mededeelingen over het gunstige resultaat der pituitrinetherapie bij diabetes insipidus en de schijnbare tegenstelling hiervan met de uitkomsten der dierproeven van Schäfer, Magnus, Herring e.a. Van Fransche zijde o.a. deelden Garnier en Schulmann (67) de uitkomsten van 15 dierproeven op konijnen mede. Zij verkregen met een uittreksel van de achterkwab van het hersenaanhangsel — zoowel versch als gedroogd, lipoïd-vrij als lipoïd-houdend — steeds een oligurisch effect.

Zij gebruikten runder- en paarden-preparaten. De hoeveelheid urine daalde op 8 tot 10 cc. per 24 uren, welke afname twee tot drie dagen duurde. Daarna volgde een polyurisch stadium. Met extracten van andere endocrine organen, geheel op dezelfde wijze bereid en toegediend, bleef dit effect uit. Dezelfde ondervindingen deden Korschegg en Schuster (115) op bij dieren en lijders aan diabetes insipidus. Zij zagen ook een remming der diurese. Deze onderzoekers trachtten het vermelde verschil met de vroegere resultaten van Schäfer en anderen te verklaren. Zij meenden dat het intraveneuze inspuiten van een slechts zeer kleine hoeveelheid de oorzaak was der diurese-toename. Bovendien zouden de bedoelde onderzoekers de urineafscheiding over een te korte periode hebben gevolgd. Spotten Korschegg en Schuster óók in de ader in, maar in grootere hoeveelheid, dan kregen zij dadelijk oligurie, tot anurie toe. Er bestaat volgens hen een rechtstreeksche beïnvloeding van het nierepitheel, niet van de bloeddruk, noch van het niervolumen.

Tusschen de diabetes insipidus-lijders en normale personen vonden zij een verschil en wel het volgende: terwijl bij de laatsten naast een beperking van de wateruitscheiding een sterke afname van de chloor,  $P_2O_5$ , N-secretie gezien werd, daalden deze laatste waarden bij den diabetes insipidus-lijder

maar zeer weinig. Bijvoorbeeld, voor een normaal persoon worden de volgende getallen vermeld: 2400 cc. tot 1800 cc., 6.798 tot 2.942 voor Cl, 12.254 tot 6.803 voor N, 2.367 tot 1.148 voor  $P_2 O_5$ , globaal dus ongeveer 50%. Daarentegen bij een diabetes insipidus-lijder werden de volgende waarden aangeleekend: 9000 tot 3000 cc. chloor: 3.028 tot 2.933, N: 7.858 tot 7.666,  $P_2 O_5$ : 3.50 tot 2.422, dus nagenoeg geen daling!

Houssay 97) zegt in een artikel „Sur la Polyurie soidisant hypophysaire”, dat in de ader gespoten extracten wisselenden invloed op de urineafscheiding hebben. Bij plethysmografisch onderzoek der nieren vond hij eerst een vaatcontractie, daarna een dilatatie samengaande met een grootere diurese. Ten minste zoo een extract van verse klieren werd toegediend. Werden extracten van gedroogde klieren of alcoholische extracten gegeven dan werd steeds een vaatverwijding met een toename der diurese gezien.

Hij schrijft dus niet, zooals Korschegg en Schuster deden, het verschillende resultaat — oligurie of polyurie — toe aan de hoeveelheid, den tijd van observatie, het feit dat in de aderen werd gespoten, maar beschouwt dit als een gevolg van de wijze, waarop het extract bereid werd. Verder bleken verschillende diersoorten verschillend te reageeren, b.v. konijnen, caviae, kregen oligurie, honden gaven zeer wisselende resultaten. Houssay wees er dan ook uitdrukkelijk op, dat men vanwege de wisselende uitkomsten bij verschillende diersoorten verkregen en uit het onderscheid, dat dikwijls tusschen dieren en den mensch bestaat, niet op een hypo- of hyperfunctie van de hypophysis bij diabetes insipidus mag besluiten. Hij deed de volgende onderzoeken:

1) Hij vond, met Galan en Negrette 100), bij konijnen, berekend over 24 uren, een oligurisch effect van een intraveneuze of subcutane pituitrine-injectie. Op den duur had deze injectie geen uitwerking meer. De konijnen mochten zooveel drinken als zij wilden.

2) Bij konijnen en honden, die een afgemeten hoeveelheid vocht kregen, werd geen invloed op de diurese gezien.

3) Dieren met gedenerveerde nieren vertoonden dezelfde pituitrineinvloed als normale.

4) Een konijn met een kunstmatig verwekte polyurie — ook met gedenerveerde nieren — kreeg oligurie, onverschil-



lig langs welken weg het vocht werd toegevoerd. Een hond met polyurie, als gevolg van intraveneus ingebracht zout, kreeg polyurie.

Uit dit artikel kan men dus besluiten dat: a) de hoeveelheid beschikbaar vocht, b) de diersoort, c) de wijze van vochttoediening, alle factoren zijn, die mede over de uitwerking eener pituitrine-injectie beslissen.

Solari 187) vond dat hypophysis-extract de piqûre-polyurie bij 4 van 7 konijnen remde, de zoutuitscheiding deed toenemen; 2 dieren behielden dezelfde hoeveelheid urine, maar het zoutgehalte steeg. 1 Konijn kreeg oligurie, zonder dat het Na Cl-gehalte veranderde.

Fromherz 64) ging de hypophysine-werking op honden en konijnen na en trok uit zijn resultaten de volgende conclusies:

1) Hypophysine werkt in twee phases, een diurese-remmende en een bevorderende;

2) subcutane inspuiting gecombineerd met een waterstoot verwekt een meerdere uren durende remming der diurese, zoowel bij NaCl-rijke als arme voeding;

3) onafhankelijk van het NaCl-gehalte der voeding veroorzaakt hypophysine een procentueele en absolute toename der Na Cl-hoeveelheid van de urine;

4) de remming der diurese met het NaCl-verlies verwekken een bloedverduunning.

5) de werking van het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel is zuiver renaal, het gevolg eener gestoorde terugresorptie in de tubuli.

Oehme 149 t/m 152), voorstander van de opvatting der primaire hydrurie bij diabetes insipidus, analyseerde de pituitrinewerking. Hij beschouwde deze als peripheer en wel direct op de niercellen, wijl na denervatie der renes het effect van pituitrine bleef. Werd door hem pituitrine bij konijnen in de hersenventrikels gespoten, dan volgde geen pituitrine-effect op de urineafscheiding. Een centrale inwerking werd daarop door Oehme uitgesloten. Een invloed van den bloeddruk, van het niervolumen eveneens, wijl deze twee maar weinig varieerden op pituitrinetoediening. Eveneens achtte Oehme een hormoonwerking langs de bloedbaan onwaarschijnlijk. Hij achtte noch een te hoog, noch een te laag ge-

halte van het bloed aan hypophysishormoon aansprakelijk voor de versterkte diuresis. Een gelijkmatig toegediend infuus, waarin pituitrine opgelost wordt, was n.m. niet in staat het diuretische effect van verschillende prikkels te veranderen.

Roode bloedlichaampjes reageerden op gelijke wijze op osmotische veranderingen met en zonder pituitrine-toevoeging. Dit werd nagegaan met behulp van de haematocrit. De bloedverduunning, die ontstond na groote watertoediening per os, na intraveneuzen inloop van een Ringersche oplossing, na een aderlating bij afgebonden urineleiders, was dezelfde, het zij te voren al of niet pituitrine was toegediend.

Uit deze laatste proeven besloot Oehme dat pituitrine de vloeistofbeweging in het organisme niet zoozeer beïnvloedt.

Mackensie 123) spoot met urethaan genarcotiseerde konijnen zeer kleine hoeveelheden pituitrine in.

De eerste 2 tot 5 minuten trad een remming der diuresis op, die het gevolg bleek te zijn van een kramp der gladde spieren van de urineleiders, want uit deze laatste kwam wel urine te voorschijn toen de katheter tot aan de hilus werd ingebracht. Mogelijk zou bij de remming een contractie der glomeruli ook een rol spelen. Bleef de bloeddruk onbeïnvloed, dan daalde de diuresis zeer sterk zoo een kleine hoeveelheid pituitrine werd ingespoten. Tijdens deze daling was het bloed waterrijker, zoodat de daling der diuresis zeker geen bloedindikking als oorzaak kan hebben. Om het aangrijpingspunt van de pituitrine te achterhalen, werd het effect op verschillende urine-drijvende-middelen nagegaan, o.a. op  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  20%, coffeine-preparaten, ureum, glucose. De diuresis, ten gevolge van het anorganische zout werd door pituitrine geremd, terwijl een door pituitrine verwekte remming door coffeine preparaten werd verbroken. Mackensie meent daarom dat pituitrine op het nierepitheel zelf werkt, geen vasomotorische invloed heeft.

Bijlsma 31) analyseerde eveneens de werking van pituitrine. Hij spoot een kleine dosis onderhuids in. Zijn mededeeling betreft dus niet het effect van intraveneus-gespoten grootere hoeveelheden. Geïnjecteerd werd 0.003 tot 0.3 mGr. standaardpoeder per Kg. lichaamsgewicht. Honden, zonder extra watertoevoer, kregen eerst een toename van de NaCl-

uitscheiding, zoowel absoluut als wat de concentratie betreft. Zij steeg van 16.4 pro mille tot 24 pro mille. Eerst in het zesde uur kwam er een grootere wateruitscheiding, nl. 73 cc, tegenover 10.2 cc in het eerste uur. Een hond, die per os water toegevoerd kreeg en bij wie tegelijkertijd hypophysis-extract subcutaan werd ingespoten, vertoonde een remming der wateruitscheiding en een tijdelijke verhooging der NaCl-uitscheiding. De eerste bereikte eerst in het vierde uur 167 cc, terwijl twee contrôle-dieren, zonder hypophysis-extract inspuiting, reeds in het tweede uur 430 en 233 cc uitscheidde. De zout-concentratie in het eerste en tweede uur bedroeg resp. 10.89 en 15.71 pro mille. De twee contrôle dieren bereikten maximaal, gedurende 5 uur nagegaan, een concentratie van 3.26 pro mille.

Een groot onderscheid kwam te voorschijn, indien honden onderzocht werden, die van tevoren een NaCl-arme voeding genoten hadden.

Bij deze bleek een veel grootere hoeveelheid hypophysis-extract noodig te zijn om een vertraging der water-uitscheiding en der zout-uitscheiding te verkrijgen, nl. 2 mGr. in plaats van 0.05 mGr. standaardpoeder.

De verdienste van Bylsma is dat hij, op het belang van de verhouding van NaCl en water in het lichaam en van de absolute hoeveelheden van beiden wees. Volgens dezen onderzoeker is de diabetes insipidus-patiënt zoo gevoelig voor de hypophysis-extract-therapie, wijl er een NaCl-rijk organisme bestaat, terwijl er door het vele drinken veel water disponibel is. Zooals uit Bylsma's hondenproeven bleek is het pituitrine-effect het grootste na zout-rijke, het kleinste na zout-arme voeding en doet gelijktijdige watertoevoer per os, de diureseremmende werking zeer duidelijk worden.

Molitor en Pick 141) toonden in 'n rij dierproeven de uitsluitend diureseremmende invloed van pituitrine aan. Zij namen als proefdieren honden, bij welke een blaasfistel werd aangelegd. Nimmer werd toename der urine-afscheiding gezien, noch ontstond een gewenning aan pituitrine. Het gelukte niet om de diureseremming door grooteren watertoevoer te verbreken, integendeel, er traden verschijnselen van „watervergiftiging” op. Molitor en Pick trachtten

vooral te bewijzen, dat de invloed van het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel op de weefsels en niet op de nieren inwerkt. Daarvoor worden een reeks van argumenten aangehaald:

1) Vaatverwijdende middelen kunnen de pituitrine-werking op de diurese niet opheffen.

2) De oncometrisch vastgestelde vergrooting der nier is dikwijls passief, het gevolg van vaatsamentrekkingen in de buik, in het splanchnicus-gebied. Deze vergrooting van het nier-volumen gaat bovendien niet eens altijd samen met de toename der diurese, terwijl het zuurstofgebruik der nier ook niet het grootste is tijdens het maximum der pituitrine-werking.

3) De pituitrinewerking op de vaten is vluchtig, terwijl de remming der diurese langdurig is.

4) Hoewel de diureseremming soms urenlang duurt, vond men nimmer verschijnselen van nier-beschadiging, o.a. geen eiwit-uitscheiding.

5) Bij kikvorschen werd een vernauwing der glomerulusvaten gezien, terwijl geen diurese-remming bestond.

6) De diurese-remmende werking van pituitrine kan door weefsel-diuretica worden opgeheven.

7) Bij een bestaande diurese-remming worden kleurstoffen toch uitgescheiden.

8) Denervatie der nieren verandert de pituitrine-werking niet.

9) Hydraemie, die na een pituitrine-injectie voorkomt, is niet het gevolg van 'n ontstaande nierbarrière, want zij is reeds verdwenen terwijl de remming nog voortbestaat. Bovendien komt de hydraemie voor zonder diurese-remming, na toevoer van groote hoeveelheid water, zoowel met- als zonder pituitrineinjectie.

Het verschil in de resultaten der verscheidene onderzoekers betreffende het effect eener pituitrine-inspuiting is volgens Molitor en Pick misschien gelegen in het feit, dat al of niet narcose werd gegeven. Anderzijds speelt de duur der proeven ook wel een rol.

Biasotte 20) experimenteerde op kikkers. Bij zoogdieren zou hypophysisextract vooral op de nieren werken, daarentegen bij amphibieën vooral op de weefsels. In dit verband

wordt ook verwezen naar de proeven van Pohle, Jungmann en Bernardt die eveneens op kikkers experimenteerden.

Weisz en Tilbisz 216) gingen het resorbeerend vermogen van onderhuids bindweefsel ten opzichte van NaJ na. Zij bestreden de opvatting, dat pituitrine een toename van het zout en waterbindend vermogen der weefsels zou veroorzaken. Zij onderzochten in het speeksel na een onderhuidse en intraveneuze Na J-inspuiting het Na en J-gehalte en berekenden den tijd van resorptie hieruit. Dit werd ook gedaan twee uur na een pituitrine-injectie. De resorptie-tijd na een inspuiting werd 38.6% korter, m.a.w. er was dus een mindere binding van het Na J. Dit werd gelijk gesteld met NaCl.

Adlersberg en Perutz 4) stelden vast, dat pituitrine, de resorptie van 'n kwaddel, na injectie met een physiologische keukenzoutoplossing in de huid ontstaan, versnelt. Blijkbaar beïnvloedt pituitrine hier de water- en zoutbeweging in de huid, bestond dus 'n weefsel-invloed.

Petersen en Hughes 157) onderzochten evenals Erich Meyer en Meyer-Bisch den lymphstroom onder den invloed van pituitrine. Zij vonden, evenals deze laatste onderzoekers, dat de hoeveelheid uitgescheiden lymfhe kleiner werd per tijdseenheid, het zout-gehalte ervan toenam. Een toename van het eiwit-gehalte der lymfhe konden zij niet vaststellen. Dit bleef om de 48 mGr<sup>0</sup>% schommelen. De proeven van Erich Meyer en Meyer-Bisch werden elders uitvoerig beschreven. Men kan in al deze, het laatst beschreven, onderzoekingen van Molitor en Pick, Biasotte, Weiss en Telbisz, Adlersberg en Perutz, Petersen en Hughes, Erich Meyer en Meyer-Bisch, een poging zien om den weefsel-invloed van het hormoon uit de achterkwab van het hersen-aanhangsel aan te toonen.

Stehle en Bourne 192) schakelden in hun onderzoek de narcose uit en spoten pituitrine in bij dieren, waarbij van tevoren een blaasfistel werd aangelegd. Dadelijk na de injectie volgde een anurie, die vijftien tot twintig minuten duurde, dan volgde een sterke urine-stroom. De Cl, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en ureum-hoeveelheid in de urine namen ook sterk toe. Bestond er een sterke diurese op het moment der inspuiting, dan trad de diurese-remmende werking vóóral op den voor-

grond, was de diurese daarentegen op dat oogenblik gering, dan volgde een toename. De graad van NaCl-uitscheiding nam steeds toe, tenzij zij op het oogenblik der inspuiting zeer hoog was. In dit laatste geval daalde de NaCl-concentratie in de urine.

Deze onderzoekers maakten uit hun uitkomsten de gevolgtrekking, dat pituitrine de hoeveelheden water en NaCl in hun bewegingen reguleert.  $P_2O_5$  en ureum daalden nu eens met het NaCl, namen dan weer toe. De bloedsamenstelling veranderde niet, zoodat Stehle en Bourne tot een invloed op de nieren besluiten.

Het pituitrine-effect, een toename van het NaCl na de inspuiting, is volgens hen geen uitwassing van het zout uit de weefsels, want de NaCl-uitscheiding kan toenemen, terwijl de watersecretie afneemt.

Er bestaan nog zeer interessante proeven van den engelschen onderzoeker Verney (207), die een geïsoleerde honden nier in een hartlongpreparaat schakelde. De urine, die door deze nier afgescheiden werd, verschilde sterk van die, welke door een normale of gedenerveerde, in situ gebleven, nier werd geseerneerd. De nier functioneerde in het hartlongnier-preparaat abnormaal. Er werd een helder-gele urine met een laag zout-gehalte geproduceerd, per minuut 1 tot 22 cc. Het keukenzout-gehalte was lager dan van het bloedserum, terwijl het ureum-gehalte bijv. hooger was. Toevoeging van pituitrine gaf een sterke remming der diurese, deed het NaCl-gehalte stijgen, daarentegen bracht een hoog NaCl-gehalte van de doorstroomende vloeistof in de nier geen verandering in de zout-uitscheiding teweeg; evenmin als verandering in het koolzuurgehalte en andere wijzigingen, waarop hier niet nader wordt ingegaan.

Werd het bloed, dat het hartlongnierpreparaat doorstroomde meteen door de kop van een hond geleid, dan steeg de urine-concentratie sterk, verminderde de afscheiding. Deze wijziging naar het normale toe bleef uit in contrôle-proeven, waarbij het bloed tevens door de beenen, het bekken, de kop met nek zónder hypophysis, werd geleid. Afwisselend in- en uitschakelen van de circulatie door een normalen kop deed de urine normaal, respect. abnormaal worden, m.a.w. in het laatste geval ontstond weer sterke

polyurie. Het in- en uitschakelen van de circulatie van een kop-nek-preparaat, waarvan het hersen-aanhangsel van tevoren verwijderd was, had geen invloed op de urine-samenstelling en hoeveelheid.

Verney verwijderde bij 33 honden het hersenaanhangsel en kreeg daarbij in 18 gevallen duidelijke polyurie. Gaf hij dan een infusie met pituitrine, dan daalde de urine-hoeveelheid en steeg het NaCl-gehalte van de urine. Deze onderzoeker staat op het standpunt, dat de polyurie van den diabetes insipidus-patient ontstaat door een remming van de afscheiding van het antidiuretische principe uit de hypophysis. Uit zijn bovenbeschreven proeven bleek, dat hij daarvan een nier-invloed veronderstelde.

De Belgische onderzoeker Brull 29) besloot een artikel in de Presse Medicale, waarin gelijksoortige proeven als van Verney werden beschreven, als volgt:

*„Notre technique de double circulation croisée a permis de fournir une nouvelle démonstration cruciale de la transmission sanguine de la polyurie hypophysaire. A l'heure actuelle aucune théorie du diabète insipide ne peut plus être édiflée sans tenir compte du fait que l'absence de l'hormone hypophysaire antipolyurique diversée dans le sang peut à elle seule entraîner la polyurie et que la teneur du sang en cette hormone peut être suffisante pour suspendre la polyurie insipide”.*

Resumeerend kan men dus zeggen, dat uit Verney's en Brulls proeven bleek, dat de hypophysis een polyurie onderdrukt, dat dit geschiedt door de afscheiding van een hormoon, hetwelk op geïsoleerde, gedenerveerde nieren langs de bloedbaan aangevoerd, zijn diurese-remmende werking uitoefent.

Er zijn verscheidene pogingen gedaan, om het hypophysis-achterkwabshormoon in de lichaamsvloeistoffen aan te toonen. Houssay 91) had medegedeeld, dat het hem niet gelukt was maar Miura 139) slaagde er wel in en kon in het cerebrospinale vocht een uterusprikkelende stof vinden. Houssay miste een diuretische werking en een galactogene actie, welke twee eigenschappen hij als eisch stelde, voor het aannemen van een identiteit met het hypophysis-achterkwabhormoon. Miura vond in het vocht van den derden

ventrikel méér werkzame stof dan in het lumbaalvocht en knoopte daaraan de opmerking vast, dat de diabetes insipidus-lijder mogelijk minder secretie van de diurese-remmende stof naar de cerebrospinaal-liquor heeft, althans in geringere mate, dan een normaal individu.

Sato 174) vatte zijn bevindingen bij dieronderzoek — hij werkte met honden, die langs temporalen weg geopereerd werden — als volgt samen:

1. Na verwijdering van de hypophysis verdwijnt de uterus-prikkelende, melanophorenuitbreidende substantie slechts voorbijgaand uit den liquor cerebrospinalis. 12—125 dagen na de operatie, is deze weer duidelijk aanwezig, zooals bij onderzoek van 13 dieren bleek.

2. Het extract van den grijzen heuvel van normale honden heeft de voornoemde werking slechts zwak. Nadat het hersenaanhangsel verwijderd werd in sterke mate.

3. In den grijzen heuvel van dieren zonder hypophysis is evenveel actieve stof op uterus en melanophoren werkend aanwezig als uit 1—3 mGr. achterkwab te extraheeren is.

Hieruit besluit Sato dat: eenerzijds deze compensatoire functie van het tuber cinereum het ontstaan van diabetes insipidus na hypophysectomie voorkomt. Anderzijds zal een vernieling van den grijzen heuvel na wegname van het hersenaanhangsel den diabetes insipidus doen ontstaan. De proeven van Dixon, Trendelenburg en Miura, die de op de baarmoeder en de melanophoren werkzame stof in het lumbaalvocht konden aantonen, bewijzen volgens Sato geenszins, dat de hypophysis er de producent van is. Immers het tuber cinereum heeft dit vermogen blijkbaar ook, hetgeen door inspuiten bij konijnen van extract uit dit hersendeel duidelijk aangetoond werd. Het extract uit den bodem van den derden ventrikel, en corpora mamillaria miste den invloed op de diurese.

Cushing 50, 51) vond in het lumbaalvocht van een normaal persoon wél een bloeddrukverhoogende stof, evenals Cowe en Dixon 46) dit vonden bij honden en katten, terwijl Carlson 39) en Oehme 152) er niet in slaagden een, op het achterkwabshormoon van de hypophysis gelijkende, stof in den liquor waar te maken.

Cushing en Goetsch 50) gaven in 1910 het experimenteele



bewijs, dat na afsluiting van den hypophysissteel zich lichaampjes in de achterkwab van de hypophysis ophoopten geheel gelijkend op die in 1908 door Herring beschreven waren en welke sedert dezen tijd diens naam dragen. Ook berichtten zij over hun vondst, dat in de cerebrosпинаal vloeistof het actieve principe van het neurale deel van het hersenaanhangsel door hen aangetoond werd. In 1931 deed Cushing een mededeeling over de reactie op het inspuiten van pituitrine in de cerebrale ventrikels. Bij 24 personen werd dit 38 maal in de laterale hersenholte gedaan. Hij zag dan een vaatverwijding en zweeten in het gelaat, een dalen van temperatuur en stofwisseling, terwijl de pols iets langzamer werd en er een lichte oligurie optrad. Hij neemt aan, dat het pituitrine door de ependym-bekleding der ventrikels diffundeert en zoo de hersenkernen prikkelt. Het effect was namelijk geheel anders, dan dat pituitrine in de bloedbaan werd gespoten, waarbij bleekheid, dus een vaatvernauwend effect wordt verkregen. Cushing meent, dat de resultaten van bovenbeschreven onderzoek een steun zijn van de opvatting, dat normaal het hypophysisachterkwabhormoon ook in de hersenholte aanwezig is, m.a.w. dat de lobus posterior van de hypophysis een belangrijke rol in de neurophysiologie moet spelen 53).

Dixon had aangetoond, dat door inspuiting van bepaalde extracten en stoffen, o.a. extracten uit interstitieel ovariumweefsel, zonder corpora lutea en andere inspuitingen, die de urineafscheiding doen toenemen, de bloeddrukverhoogende stof in het lumbaal vocht toeneemt.

Hoff en Werner 88) tm 92) deden belangrijke mededelingen over de pituitrinewerking en de invloeden, welke de pituitrineafscheiding in het lichaam beheerschen en reguleeren. Euphyline, novasurol, heffen de remmende werking van pituitrine op wanneer een verhoogde urineproductie bestaat, ten gevolge van vergroot vochtgebruik. Bij lijders aan de ziekte van Basedow werd een verminderd effect van pituitrine gezien.

Daar thyroxine en de beide genoemde stoffen tot de weefseldiuretica gerekend worden, zou hun antagonistische werking, ten opzichte van pituitrine, ervoor pleiten, dat dit hormoon de weefsels beïnvloedt. Bij een patiënt, bij wien een hersen-

tumor bestond, bij een lijder aan progressieve paralyse, in den slaap, in diepe narcose, blijft de pituitrine-werking uit, hetgeen volgens de genoemde onderzoekers voor een centrale werking van pituitrine zou pleiten. In de voornoemde toestanden: verhoogde hersendruk, hersenschorsbeschadiging door lues, in slaap of narcose, zou het diurese-centrum in de midden-hersenen ontremd zijn. Dat deze hypothese wellicht waar kan zijn, volgt uit de waarneming, dat het opheffen van den verhoogden druk, die bij het hersengezwel bestond en in aansluiting aan de malariatherapie bij den lijder aan dementia paralytica, de gevoeligheid voor pituitrine weer deed terugkeeren. Molitor en Pick (140) hadden ook reeds vastgesteld, en Smith en Glosby vóór hen, (J. of Pharmacol. a. Therap. Bnd. 24. blz. 271) dat bij dieren, waarbij bepaalde hersenschorsdeelen verwijderd of medicamenteus door paraldehyd of chloreton uitgeschakeld werden, pituitrine-werking uitbleef. Intralumbaal toegediend pituitrine heeft volgens hen een sterker remmende werking dan intravasaal ingespoten. Den weg, dien de impuls tot waterretentie volgt, verlaat het ruggemerg boven de zevende halszenuw, want bij een dwarslaesie door C<sub>8</sub> blijft het pituitrine-effect uit. De impuls eindigt niet in de nieren, doch verloopt naar de weefsels. In aansluiting aan hun dierproeven, waarbij een toename aan het gehalte van pituitrine in de cerebrospinaal vloeistof bij dieren werd gevonden, onderzochten Hoff en Werner vier uur na een intraveneuze injectie van euphyline de cysternen-liquor bij den mensch en zij stelden eveneens een sterke vermeerdering van het pituitrine-gehalte van de liquor, door suboccipitaalsteek verkregen, vast. De liquor werd door hen regelmatig op de uterus-werking of volgens de melanophoren-methode onderzocht. In het laatste geval werd een stukje lichte huid van een rana esculenta in een reageerbuis twee tot drie uur ondergedompeld en de verkleuring nagegaan. Interessante proeven beschrijven deze experimentators op katten. Het prikkelen dezer dieren door het zien van een hond geeft een sterke diurese-remming, welke door hen verklaard wordt, door de onderstelling dat ook psychische invloeden een meerdere afscheiding van pituitrine naar den cysternenliquor bewerkstelligen. Even mag nog hun werkhypothese medegedeeld worden, dat bij

diabetes insipidus wèl pituitrine gevonden zou worden, maar de tractus supra-optico-hypophyseus zoodanig beschadigd zou zijn, dat het hypophysis-hormoon geen invloed uitoefenen kan.

### Samenvatting:

De twee factoren uit het hersenaanhangsel, pitressine en oxycitine, worden in hunne werking beschreven.

Aanvankelijk werd door verscheidene onderzoekers een diuresevermeerderende werking van het intraveneus gespoten extract uit den lobus posterior hypophyseos gevonden, o.a. door Schäfer, Herring, Magnus en Halliburton met zijn medewerkers.

Tusschen deze groep van experimentatoren en die, welke een remmenden invloed op de urineproductie meenden vast te kunnen stellen, werd de mededeeling van van de Velden ingelascht. Deze laatste spoot bij een lijder aan diabetes insipidus hypophysis-achterkwabextract in, en vond de sterk urinebeperkende kracht daarvan. Door Kanschegg en Schuster, Houssay en tal van anderen werd naar een verklaring gezocht van de tegenspraak tusschen de resultaten van de vroegere en latere onderzoekers, de diuresevermeerderende en beperkende werking.

Een tē korte observatie der proefdieren, het feit, dat intraveneus werd gespoten, de wijze van extractbereiding, de gekozen diersoort waarop geëxperimenteerd werd, de voorradige vochthoeveelheid van het organisme op het oogenblik van inspuiten — al deze factoren werden als mogelijke verklaring naar voren gebracht. Zonder dat men er in slaagde een afdoende oplossing te vinden.

Oehme, Mackensie achtten een beïnvloeding van het nier-epitheel waarschijnlijk, en wel in remmenden zin.

Bylsma's werk werd vermeld en daaruit naar voren gebracht, dat het feit van groot belang is voor het effect van de injectie of vóór de inspuiting met pituitrine NaCl-arm of -rijk gevoed is. In het eerste geval bleek veel meer hypophysishormoon noodig te zijn dan in het laatste.

Molitor en Pick toonden een weefselbeïnvloeding, door de in dit hoofdstuk besproken stof, aan.

Door Biasotte en vroeger door Pohle, Jungmann en Bernardt, werd eveneens, in hun proeven op kikkers, een effect op de weefsels waarschijnlijk gemaakt.

Verney's en Brull's onderzoekingen bewezen onomstootelijk, dat het hersenaanhangsel langs den weg der bloedbaan de nier haar concentratievermogen geeft.

Tenslotte werd een overzicht gegeven van de wijze waarop Miura, Sato, Cushing, Hoff en Werner in het cerebrospinaalvocht de werkzame stof uit het hersenaanhangsel afkomstig aantoonde, en welke invloeden van buitenaf het gehalte daaraan doet wisselen.

## HOOFDSTUK IX.

### Over de behandeling van den diabetes insipidus met orgaanpreparaten.

In den loop der jaren werden allerlei middelen en wijzen van behandeling bij den smakeloozen doorloop beproefd. De meesten werden even snel verlaten als ze in den therapeutischen gezichtskring kwamen. Vóór de invoering van de subcutane behandeling met het extract uit de achterkwab van de hypophysis bestond er géén medicament, dat in staat was den toestand van den diabetes insipiduspatient afdoende te verbeteren. Alleen de door Tallquist 196) het eerst gepropageerde diëtmaatregel bleek eenige verbetering te geven. Deze wees erop, dat keukenzout en stikstof in gevallen van diabetes insipidus een uitgesproken diuretische werking hadden.

Een heele reeks medicamenten als atropine, strychnine, insuline, valeriaan gaf men, maar allen waren slechts in staat voorbijgaand de dorstsensatie te beteugelen of de diurese door waterretentie eenigermate te verminderen. Het door J. Bauer 14) beproefd salyrgan en novasurol zal wel door niemand regelmatig gegeven worden, aangezien deze pharmaca door hun kwikgehalte op den duur zeker giftig werken, in het bijzonder de nier zullen schaden.

Daarom was het een gebeurtenis van belang, toen v. d. Velden 206) de gelukkige greep deed pituitrine langs onderhuidschen weg toe te dienen met het bekende en treffende resultaat. Evenwel men zocht al ras naar middelen om den subcutanen weg te omgaan. Doordat Rothman 169) bij een diabetes insipidus-patient een gunstigen invloed mededeelde van inspuitingen met testiphorine ging men bijv. ook geslachtsklieren per os geven. Ter rechtvaardiging dezer behandeling voerde men aan, dat bij de hypofunctie van het

hersenaanhangsel dikwijls een atrophie der ballen bestaat. Door een praeparaat uit de geslachtsklieren bereid toe te dienen zou de correlatie der endocrine klieren worden hersteld en de gevolgen der gestoorde samenwerking daardoor opgeheven. Weil 210) gaf aan een patiënt, die injecties met pituitrine weigerde, zetpillen, waarin het hormoon verwerkt was en zag daarvan een gunstigen invloed. Rüder en Wolf 173) implanteerden bij een patiënt met diabetes insipidus het hersenaanhangsel in het cavum Retzii en tusschen de bundels der buikspieren. Hun patiente urineerde vóór deze operatie 7 tot 12 L. per etmaal, erna slechts  $1\frac{1}{2}$  L. Dat zelfstandigheid uit de geimplanteerde hypophysis geresorbeerd was geworden, bleek uit het verloop der reactie van Ascheim-Zondek, die na de implantatie positief uitviel, ervoor negatief was. Dit zou het gevolg zijn van een gelijktijdige resorptie van hormoon uit de voorkwab van de lichaamsvreemde klier, wat wederom er voor pleitte dat de diuresevermindering bewerkstelligd werd door geresorbeerd achterkwabshormoon. In hoeverre deze stoute hypothese juist is worde in het midden gelaten.

In 1922 deed de amerikaan Blumgart 23) mededeeling, dat het hem gelukt was om het opgeloste hypophysis-hormoon langs nasalen weg toe te dienen. Hij drenkt tampons ermede en stopte die in de neusgaten of spoot pituitrine met behulp van een spray erin. Het effect was soms beter dan bij onderhuidsche behandeling. Hij veronderstelde, dat er een betere, meer dadelijke resorptie volgde en het pituitrine langs lymfhe-wegen de subarachnoidaalruimte bereikte.

Het was bekend uit de menschelijke pathologie en het experiment, dat deze samenhang bestaat. Bijv. Flexner had aangetoond dat intraspinaal-gebrachte diplococcen later in de neuskeelholte teruggevonden werden.

Fransche clinici deelden in 1928 mede, dat zij snuifpoeder bereid hadden, hetwelk in kleine „prise” op de ouderwetsche wijze uit de „tabatière anatomique” opgesnoven kon worden. Dit waren A. en L. Choay en Ledoux. 119)

De eerstgenoemde onderzoekers wezen erop, dat een 41) neusonderzoek aan deze behandeling dient vooraf te gaan, daar een afwijking aan het neusslijmvlies de resorptie ver-

hinderen kan en daardoor deze eenvoudige methode van behandeling in discredit zou kunnen geraken. De hoeveelheid is bij de nasale therapie twee à driemaal die welke bij de subcutane behandeling noodig is. Wijders bleek dat meerdere kleine prises werkzamer waren, dan één groote, bijv. met 10 cGr. in 3 × genomen, werd de overmatige diurese van een patient 14 uren beteugeld, terwijl deze hoeveelheid ineens genomen, slechts vijf uur remmend werkte. In het algemeen leest men nergens over een hinderlijk prikkelende invloed op het neusslijmvlies, behalve dat Barath en Borbèly 11) van een catarrhale ontsteking reppen na een langdurige nasale behandeling. Een gunstig oordeel hadden verder Nothmann 148), Adlersberg en Porges 3), Hertmanni 87). De laatstgenoemde vermeldt nog afzonderlijk dat er geen vaatreactie optrad zooals bij de injectie-methode, terwijl de oorspronkelijke uitvinders deze wel zagen als onmiddellijk gevolg der resorptie na nasale applicatie. Uit de onderzoekingen van o.a. Kamm, Aldrich, Grote, Rowe, Bugbee 112) was intusschen bekend, dat de lobus posterior van de hypophysis een extract levert, waaruit twee fracties te bereiden zijn, nl. een, dat op de baarmoeder werkt en een ander, dat op de bloeddruk invloed heeft, de gladde spieren van den darm prikkelt en de diurese remt.

Rosenberg 168) vergeleek de werking der verschillende preparaten bij nasale behandeling en vond dat alle gevallen van idiopathische diabetes insipidus goed reageerden. Hij maakte erop attent, dat de bloeddrukverhoogende- en diurese-remmende factor in diè gevallen aangewend moet worden, waar een uterus-contraheerende werking niet gewenscht is, nl. bij zwangeren en gynaecologische patienten, aan diabetes insipidus lijdende. Hij vindt naar aanleiding der door Kamm en zijn medewerkers gemaakte schifting verklaarbaar, dat een diabetes insipidus lijdster normaal kan bevallen. Zij mist namelijk wel de diurese-remmende, maar niet de uterus-prikkelende hormoonfractie. Schneider 178) paste de nasale snuifpoeder behandeling in 230 gevallen in de verloskunde toe. Hij gebruikte daarbij pituigan en vond een meer doseerbare werking van het weeën opwekkende middel. Daarentegen valt het voordeel van de nasale wijze van behandeling in de verloskunde natuurlijk weg, wjl een

langere duur van toediening daar geen rol speelt. Siegenbeek van Heukelom 179a) beschreef een 20-jarigen jongen lijdende aan den hyperchloraemischen vorm van diabetes insipidus. M. b.v. snuifpoeder, waarin hypophysis-achterkwab verwerkt werd, daalde de diurese tot 2—3 L per dag. Onze patient kreeg als snuifpoeder piton, dit is extractum-hypophysis uit de pars posterior van de hypophysis („Organon”). Dit bevat zoowel de werking op de baarmoeder als de diureseremmende factor. Het poeder wordt bereid zooals Smith en Closky het aangeven (Public Health-Reports 1923-38 blz. 493). Het wordt geijkt door middel van de werking op den overlevenden uterus van een cavia. Als internationale eenheid van het poeder geldt de zoogenaamde Voegtlein-eenheid, waarvan de werking gelijk is aan die van een halve mGr. standaardpoeder.

#### **Samenvatting:**

De subcutane wijze van behandeling door v. d. Velden aangegeven trachtte men te omgaan. Per os gegeven geslachtsklieren, hersenaanhangsels van juist gedooide katten gaven in enkele gevallen van diabetes insipidus verbetering.

Zetpillen met pituitrine, implantaten van het hersenaanhangsel tusschen de buikspieren, deden de diurese bij lijdens aan de voornoemde ziekte soms tijdelijk verminderen.

De vinding van Blumgart, die langs nasalen weg een frappante verbetering zag, toen hij tampons met pituitrine gedrenkt in de neusgaten stopte, werd verbeterd door de fransche clinici, die een snuifpoeder bereidden. Daarmede was de kwellende zijde der voortdurende injectiebehandeling opgeheven.



## HOOFDSTUK X.

### Invloed van grooten watertoevoer op het organisme. Het Beeld der zoogenaamde „Waterintoxicatie”.

Over den invloed van grooten watertoevoer ineens of gedurende langeren tijd bestaat een uitgebreide literatuur, die, wat het experimenteele deel betreft, hoofdzakelijk van amerikaansche zijde kwam. De volgende gegevens handelen voornamelijk over de werking van grooten vochttoevoer op de samenstelling van het bloed en den invloed op het centrale zenuwstelsel.

In de oude literatuur vond ik alleen enkele mededeelingen van Van Voit en Neumann, die betrekking hadden op het wisselende NaCl- en N-gehalte van de urine onder invloed van grooten watertoevoer. Ter inleiding en volledigheid worden deze even vermeld.

Van Voit 208) deelde in 1881 mede, dat toevoer van groote waterhoeveelheid een vermeerderde uitscheiding van ureum en N veroorzaakt bij honden, die in N evenwicht waren gebracht. Hij meende, dat niet een uitwassing uit de weefsels, maar een groote eiwitafbraak de oorzaak daarvan was. Daartegenover staat Neumann's 146) opinie, die wel een uitwassen uit de weefsels voor de toename van het stikstofgehalte van de urine aansprakelijk stelde.

Bij een standaarddieet van 76.2 Gr. eiwit, een stikstofgehalte van de urine van  $10\frac{1}{2}$  Gram, nam de N-hoeveelheid bij grootere wateropname toe tot 14.29 Gr., maar daalde wederom, ondanks dat nog een extra liter water per os gegeven werd, op 10.43 Gr. Er werd daarna weer volkomen N-evenwicht bereikt. Anderzijds werd gedurende vochtbeperking N geretineerd.

Weir, Larson, Rowntree 214-215) onderzochten 15 diabetes insipidus patienten en gingen tevens het effect van pitui-

trine-inspuitingen na bij honden, waarbij denervatie der nieren uitgevoerd was. Zij wekten bij honden een symptomen-complex op, dat door hen waterintoxicatie genoemd werd, door grooten watertoevoer te combineren met onderhuidse inspuitingen van pituitrine.

Betreffende een hunner patienten deelden zij het volgende mede: Hij kreeg in acht uur tijds  $5\frac{1}{2}$  liter water, scheidde in dien tijd 800 cc uit, en werd met 1 cc pituitrine ingespoten. Na drie uur was de man bleek, misselijk, had hoofdpijn en vertoonde lichte oedemen. Een andere patient kreeg lichte ataxie. Experimenten, op honden gedaan, leverden ook merkwaardige gegevens op. De onderzoekers zagen tremor, verhoogde speekselvloed, braken en bij geforceerde proeven zelfs coma en convulsies. Op grond van eigen ervaringen en die ontleend aan andere onderzoekers, die over dit onderwerp arbeidden, zooals Cohnheim, Miller en Williams, Schäfer en Vincent, Cushing, Sollman werd getracht de verschijnselen van zuivere waterintoxicatie en pituitrine-vergiftiging te scheiden. Daarbij krijgt men den indruk dat deze schifting vrijwel onmogelijk is. *Zeker is het, dat watertoevoer plus pituitrineinspuitingen een goed gekenmerkt, zij het dan ook wisselend symptomen-complex te voorschijn roepen, waarvan krampen met bewusteloosheid het culminatiepunt zijn.* Denervatie der nieren verandert daar niets aan. Wat nu de oorzaak der verschijnselen is, daarover worden slechts veronderstellingen geopperd. Hersenoedeem wordt genoemd, er was door middel van de haematocrit gemeten soms wel, soms geen toename der bloedhoeveelheid, er bestond geen bloeddrukverhoging, geen ureumverhoging van het bloed, welke laatste drie negatieve kenmerken zijn. Eenerzijds waren er uitval-, anderzijds prikkelverschijnselen van het centrale zenuwstelsel. Men zag namelijk ataxie en asthenie bij de proefdieren, afwisselend met epileptiforme krampen. 199)

Underhill en Sallick 199) berichtten, dat zij tot een nadere verklaring kwamen over het ontstaan van de verschijnselen van watervergiftiging. Bij inbrengen van een isotonische NaCl-oplossing, inplaats van zuiver water, traden de door Rowntree beschreven verschijnselen, namelijk krampen, bewusteloosheid, soms gevolgd door den dood, niet op. Werd

tijdens het ontstaan van het beschreven symptomencomplex een hypertonische zoutoplossing ingebracht, dan werd dit teruggedrongen; bij obductie werden geen veranderingen aan de organen gezien.

Méer dan met den graad van bloedverduunning overeenkwam, werd het NaCl in het bloed verminderd gevonden.

De NaCl- en urineuitscheiding was maar even toegenomen. De onderzoekers gaven aan hunne honden meer dan een derde van hun lichaamsgewicht aan water. Zij deden dit door elk half uur 50 cc toe te dienen. Achteraf werden de nieren niet geschaad bevonden. Er bestond geen onderhuidsche vochtophooping, terwijl er slechts een voorbijgaande gewichtstoename werd gemeten.

Samenvattend zijn hunne bevindingen de volgende:

1): op het hoogtepunt der intoxicatie werd er een vermindering van de bloedkleurstofhoeveelheid waargenomen van 10 tot 15%.

2): de uitscheiding van anorganische stoffen in de urine nam toe, van keukenzout evenwel nauwelijks.

Er ontstaat een stoornis van het zout-waterevenwicht in het lichaam, wat volgens hen de belangrijkste factor is in het mechanisme van de watervergiftiging.

Het blijkt, dat men dus wel gezocht heeft naar een verklaring van het beschreven syndroom, maar zeker nog geen afdoende oplossing werd gevonden.

Snell en Rowntree 185) beschreven het beeld der watervergiftiging bij een 27-jarigen man, die in aansluiting aan een encephalitisches proces verschijnselen van parkinsonismus kreeg, gepaard met heftigen diabetes insipidus.

Toen zij het effect van pituitrine op den hevigen dorst en de enorme polyurie nagingen, zagen zij het voornoemde beeld ontstaan. Terwijl n.m. de polyurie wel iets beïnvloed werd, verminderde de polydypsie in het geheel niet. Het gevolg was, dat de man meer dronk dan hij uiturineerde, bijvoorbeeld een surplus van 4600 cc bij 2 cc pituitrine. De man was verward, beefde, kreeg een rood gelaat, lichte ataxie, was opgewonden.

Het bleek, dat hij in 4 dagen tijds 17800 cc meer opnam dan hij uitscheidde. Er werd een bloedverduunning gevonden van 13% serumeiwit, 27% bloedchloride en 27% bloed-

natrium, terwijl een totale toename van de bloedhoeveelheid van 4% werd gevonden. Het plasma-volume vergrootte relatief 8%. Dus gelijke bevindingen als Greene en Rowntree 76) in het dierexperiment deden, namelijk een daling van het serum-eiwit van plus minus 15% (6.8—5.9%), van de haemoglobine-hoeveelheid van plus minus 15%, van de bloedchloride hoeveelheid van 25%, en een ongeveer gelijke natrium en kalium-afname. De bloedchloride-hoeveelheid, de natrium en kalium-hoeveelheid daalden relatief sterker dan de verdunning gemeten aan serum-eiwit en haemoglobine-hoeveelheid bedroeg.

Bij den bovengenoemden patient van Snell-Rowntree werden dus ongeveer dezelfde klinische verschijnselen, en gelijke bevindingen bij onderzoek van het bloed in het laboratorium gezien als in het dierexperiment met honden door Green en Rowntree.

Het geringe NaCl verlies langs de urinewegen tijdens de toxische periode, het geringe braken, dat de dieren deden, gaven geen afdoende verklaring voor het NaCl verlies in het bloed. De calcium-hoeveelheid nam ongeveer evenveel af als de eiwit- en de haemoglobine-hoeveelheid. Het ureumgehalte van het bloed steeg niet. Als waarden werden de volgende cijfers opgegeven, welke in verband met het eigen onderzoek zeker belangrijk zijn overgenomen te worden: Het Cl daalde van 639 tot 500 mGr., het No 381 op 277 mG., K van 24 op 18 mGr., calcium van 11.4 op 9.6 mGr., dit is respectievelijk 27, 25, 16%.

Onze diabetes insipidus-patient heeft in den aanvang der observatie een eigenaardig symptomencomplex vertoond, dat geheel doet denken aan dat door Snell en Rowntree beschreven is. De verschijnselen, die daarbij waargenomen werden zijn uitvoerig in de klinische beschrijving opgesomd en werden, nadat de subcutane inspuitingen door de snuifpoedherapie vervangen waren, niet meer gezien. Daar een juiste waterbalans destijds niet gemaakt werd, kan de mogelijkheid van een waterintoxicatie in den zin van Snell en Rowntree slechts verondersteld worden.

Rowntree 172) trachtte de symptomen bij een lijden aan diabetes insipidus in 3 groepen te rangschikken en wel:

I. die, welke 't directe gevolg zijn van den diabetes insipidus als zoodanig;

II. die, welke 't drinken van koud water als oorzaak hebben, bijv. rillen en beven;

III. De verschijnselen, die er bij komen, indien 't symptomencomplex der water-intoxicatie zich superponeert op de vorige, v.n.m. o.i. van 'n pituitrine-therapie.

Snell en Rowntree zagen voor en na pituitrine-inspuiting bij een lijder aan diabetes insipidus een groot verschil bij bezichtiging der arteriolen en der capillairen der nagelbedden. Vóór de injectie bestond een vernauwing der kleinste slagaders, waren de capillairen atonisch, was de bloedstroom zeer langzaam; er bestond een cyanose van het onderzochte gebied. Na de pituitrine veranderde dit beeld: De arteriolen werden wijd, de bloedstroom versnelde en de blauwzucht verdween. De huidtemperatuur steeg na de injectie. Terwijl voor de pituitrine-toediening bevindingen werden gedaan gelijk aan die bij de ziekte van Raynaud en Buerger, deed pituitrine deze veranderen in normale en werd per oppervlakte-eenheid 2 maal zooveel warmteproductie vastgesteld. Intusschen merkten de schrijvers op, dat deze vasomotorische verschijnselen bij encephalitis onbekend zijn en dus het gevolg moeten zijn van de groote wateropname. Aansluitend aan het vorige merken wij op, dat, waar pituitrine blijkbaar de waargenomen vaatafwijkingen deed verdwijnen, het logischer geweest zou zijn om deze met den diabetes insipidus in verband te brengen en niet met de waterintoxicatie.

Op de bloedstroom aan de oppervlakte letten Christie en Stewart 42), die een toename ervan zagen en daarom een tegengesteld effect in de niervaten veronderstelden.

In dit hoofdstuk wordt ook even het verschil in bevindingen tusschen Regnier en Strausz besproken, welke beiden den invloed van grooten watertoevoer bij den mensch nagingen. Zooals in een vorig overzicht (blz. 64 t/m 70) nauwkeurig opgegeven werd, vond Regnier bij zich zelf een bloedindikking, welke bevinding eenigszins paradox aandoet. Strausz — geheel in tegenstelling met den vorigen onderzoeker — besloot een artikel 147) met de niets aan duidelijkheid overlatende zin: „Es bestehen demnach grundlegende Unterschiede zwischen die experimentelle Poly-

dypsie des normalen und der primaire Polydypsie beim Diabetes Insipidus". Zijn resultaten waren de volgende:

- 1): gelijk blijven van renale en extrarenale waterafgifte.
- 2): een daling van het aantal roode bloedlichaampjes en van de bloedkleurstofhoeveelheid, respectievelijk van 105 op 96<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, 80 op 63<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, 4½ op 3½.000.000, 4 op 2.980.000.
- 3): ontbreken van een toename van het dorstgevoel.

Al deze bevindingen van Strausz zijn dus lijnrecht tegenovergesteld aan die van Regnier.

Smirk en Heller 182, 183, 184) deden uitermate belangrijke mededeelingen over den invloed van den toevoer van groote waterhoeveelheid aan dieren. Onderzocht werden konijnen, marmotjes en ratten. De resultaten van hun onderzoek, vooral de groote nauwkeurigheid waarmede dit geschiedde, mede de belangstelling, die ons eigen onderzoek voor hun publicaties deed rijzen, is de reden dat een uitvoerig overzicht van hun arbeid hier gegeven wordt.

Konijnen werd na watertoevoer bloed afgenomen zonder stuwning, zonder verwarmen, buiten narcose, kortom in omstandigheden, welke voor het proefdier bijna niet afwijken van de normale omstanigheden. Contrôle's werden onder dezelfde voorwaarden op de dieren verricht, behalve dat er geen water tevoren toegediend was. Er werd steeds nuchter bloed afgenomen om invloeden van voedsel uit te schakelen. De invloed van fixatie der proefdieren, van de lichaamstemperatuur, van het extra-renale waterverlies op de diurese werd eveneens nagegaan, waarbij tot de volgende resultaten werd gekomen:

- 1) Bij konijnen en ratten veroorzaakt een aan den watertoevoer voorafgaande reductie der waterreserves van het lichaam geen equivalente-vermindering der diurese.

- 2) Bij ratten en konijnen, in een temperatuur van 37<sup>o</sup> gebracht, daalt de renale wateruitscheiding en stijgt de extrarenale. Deze laatste stijging is echter niet in hoofdzaak de oorzaak van de daling van de renale uitscheiding, welke door de lichte temperatuurstijging van de proefdieren zelf veroorzaakt wordt.

- 3) Fixeeren van een konijn verandert de lichaamstemperatuur in vrij sterke mate, zoodat een regelmatige contrôle

van de laatste noodig is, wijl de temperatuur een rol speelt bij de diurese-grootte.

4) Voorts werd gevonden dat narcose met aether en chloroform de absorptie uit den darm sterk vertraagt, waardoor de diurese ook daalt. Narcose, een tijd na de water-toediening, remde ook de urineuitscheiding, zoodat ook de nieren door het narcoticum in hun functie beïnvloedt worden. Konijnen kregen ten gevolge van de narcose ook een remming der absorptie uit den darm.

De verhouding der wateropname uit de darmen met de vochtopstapeling in de weefsels en de uitscheiding langs de nierwegen bij konijnen, marmotten en ratten gingen zij ook na. Bij de laatste twee proefdieren werden monsters van spieren en huid op verschillende tijden onderzocht. Het bleek dat dit zonder en met pituitrine-inspuiting duidelijk verschilde, nl. 0,3 tot 3% voor het spierweefsel.

Marmotjes en ratten, die vijf procent van hun lichaamsgewicht aan water kregen, namen dit totaal in 60 minuten uit den darm op, terwijl de grootste waterabsorptie 20 tot 40 minuten vóór het hoogtepunt der diurese bestond. Tusschen het maximum der wateropstapeling en het maximum van het watergehalte van het bloed en het hoogtepunt der diurese ligt een tijd van 20 minuten. Het bleek, dat de slechts geringe watertoename van de lever voor het uitblijven van de diurese niet verantwoordelijk is.

Konijnen daarentegen stapelen water slechts in geringe mate op; de uitscheiding ervan geschiedt zéér kort na de opname. Daardoor wordt slechts een geringe daling der electrolyten bij konijnen gevonden. Bij marmotjes en ratten daarentegen, die water sterk opstapelen, wordt de daling daarvan in het bloed verklaard, doordat tijdens de wateropstapeling in de weefsels de electrolyten zich naar de laatste verplaatsen. De lichaamsgewichtscurve bleek bij de rat drie uur na groote watertoevoer te dalen, wijl, bij toevoer van 5% lichaamsgewicht aan water, renaal plus extra-renaal 7.4% uitgescheiden werd. De bloedsamenstelling bij hun niet genarcotiseerde konijnen werd, wat de verdunning betrof, gemeten aan de haemoglobinehoeveelheid, met behulp van de haematocrit, het eiwitgehalte van het plasma, het NaClgehalte van het plasma en aan de vaste stoffen van

het bloed. Met bloedverduunning wordt door Smirk en Heller bedoeld een verminderde concentratie van de voornaamste bestanddeelen; zij namen als index daarvoor de hoeveelheid bloedkleurstof, plasmaeiwit en chloride. Een vermindering van minstens twee of drie dezer bestanddeelen wordt door hen geëischt om een verduunning aan te kunnen nemen. Zij drukken dit uit in procenten van de uitgangswaarden, die op 100 gezet worden.

Een zelfde hoeveelheid water per Kg. lichaamsgewicht gaf een zeer verschillende bloedverduunning. De haemoglobine waarde, en de haematocrit waarde zijn niet alleen afhankelijk van de bloedverduunning, maar staan ook onder invloed van de miltcontracties. Maar het eiwit van het plasma kan door deze laatste niet veranderen, zoodat dit de beste maatstaf is.

Het bleek verder dat water niet gelijkmatig over alle weefsels verdeeld wordt en dus op deze wijze niet een bloedverduunning teweeg brengt; ook speelt de tijdsfactor bij het onderzoek een rol in dien zin, dat gedurende de passage van het water door het bloed heen naar de weefsels, een grootere verduunning gevonden wordt, dan na de resorptie in de laatste.

Voorts bleek het NaClgehalte van de toegevoerde vloeistof, zoo ook van het organisme zelf, een belangrijke rol te spelen; achtereenvolgens werden de volgende waarnemingen gedaan:

a) Gaf men een physiologische zoutoplossing, dan was de verduunning door de bloedkleurstof bepaling en de haematocrit aangegeven, ongeveer gelijk, nl. 5.5 en 6%.

b) Werd zuiver water toegevoerd, dan werd dit hypotonisch tijdens zijn weg naar de bloedbaan, en de haematocrit waarde daalde minder dan de haemoglobine waarde, en wel 2.6% tegenover 5½%. De hypotonische zoutoplossing drong ten deele in de roode bloedlichaampjes en deed het volume daarvan toenemen.

c) Het bleek dat groote zoutdepôts in het lichaam snel een isotonische oplossing deden ontstaan, met het gevolg, dat er weinig water in de roode bloedlichaampjes drong — en omgekeerd.

d) Werd een hypertonische zoutoplossing gegeven dan



ontstond een verdunning van het bloed; waarschijnlijk werd er vocht uit de weefsels onttrokken.

Het bleek verder dat de graad der diurese niet parallel ging met den graad van bloedverdunning, integendeel, de opvatting van Cushing, dat de bloedsamenstelling de diurese-grootte en urinesamenstelling bepaalt, bleek onjuist te zijn.

Voor de volledigheid worden de graden van verdunning bij konijnen, die 40 cc water per Kg. lichaamsgewicht kregen, medegedeeld:

vaste stoffen:	3½%
haemoglobine:	2%
haematocrit:	1.9%
eiwitplasma:	5.2%
NaCl-plasma:	1.6%

De belangwekkende artikelen van Smirk en Heller geven een indruk met hoeveel factoren men rekening moet houden, indien men den invloed van water op het dierlijke en menschelijke organisme, bijzonder op het bloed, wil nagaan en verklaren.

Bij den mensch werd een absorptie-tijd van 22 tot 55 minuten vastgesteld, zoo een liter water werd gedronken. Smirk mat door middel van een door hem geconstrueerd apparaat de gewichtstoename van den buik en van de beenen. Het bleek hem dat het maximum der resorptie vóór den inzet der diurese lag. Blijkbaar wordt dus het uit den darm opgenomen vocht niet meteen uitgescheiden, maar eenigen tijd in de weefsels vastgehouden om dan langs de nierwegen, althans grootendeels, verwijderd te worden.

Betreffende de bloedsamenstelling deelde Smirk mede, dat na drinken van één tot anderhalven liter water een bloedverdunning volgt, welke na 30 tot 60 minuten haar maximum heeft bereikt. Deze tijd komt overeen met den bovengenoemden van 22 tot 50 minuten. Aan dezen onderzoeker bleek ook, dat het maximum der diurese niet samengaat met het maximum der bloedverdunning.

Weging der beenen na waterdrinken gecombineerd met een pitressine-inspuiting, veroorzaakte een langeren duur der gewichtstoename dan zonder de inspuiting.

Volgend op de bloedverdunning kwam opnieuw een con-

centratie, welke het gevolg was van een afstroomen van het water naar de weefsels, niet van een meerdere diurese.

### **Samenvatting:**

Het beeld der watervergiftiging wordt beschreven. Door Weir, Larson en Rowntree, bij diabetes insipidus patienten gezien, werd dit experimenteel bij honden opgewekt. Vooral ontstond het beeld, indien watertoevoer met pituitrine-inspuitingen gecombineerd werd en door den patient meer werd gedronken dan uitgeurineerd, wijl het dorstgevoel door de pituitrine minder beïnvloed werd dan de polyurie. In de dierproeven werden neurologische verschijnselen waargenomen nl.: asthenie, ataxie, zelfs krampen, coma en de dood. Door Underhill en Sallick werd als verklaring van het waargenomen syndroom een stoornis in het zout-water-evenwicht in het lichaam aangenomen. Bij patiënten, evenals in dierproeven, werd tijdens de watervergiftiging een duidelijke bloedverdunding gevonden. De electrolyten daalden sterker dan het serum-eiwit en de haemoglobine-hoeveelheid.

De door ons beschreven diabetes insipidus patiënt vertoonde tijdens pituitrinetherapie een beeld dat deed denken aan het door de amerikanen beschreven symptomen-complex der water-intoxicatie. Het verschil met normale personen in bevindingen bij capillair-onderzoek der nagelbedden door Snell en Rowntree bij een lijder aan diabetes insipidus waargenomen, werd beschreven. Gewezen werd op het onderscheid der bevindingen tusschen Regnier en Strausz bij bloedonderzoek, in aansluiting aan grooten watertoevoer, waargenomen. Tenslotte werd het belangwekkende onderzoek van Smirk, Heller, medegedeeld. Uit bloedonderzoek bij ratten, marmotjes en konijnen blijkt, dat zeer vele exogene en endogene factoren den invloed van watertoevoer op het organisme, de diurese en de bloedsamenstelling beheerschen. Het onderzoek van Smirk betreffende de absorptie van gedronken water, het verschil in tijd tusschen het hoogtepunt van de diurese en de wateropname in de weefsels bij den mensch, werd aangehaald.

## HOOFDSTUK XI.

### Beschouwing over het dorstgevoel.

Dorst ontstaat bij abnormaal groot waterverlies, hetzij langs de urinewegen, hetzij langs extrarenalen weg: huid, longen of darm. Eveneens zoo vocht zich ophoopt in lichaamsholten en bij snel ontstaande oedemen. Tot de extra-renale oorzaak van dorst rekent men ook het vochtverlies, dat bij een acute heftige bloeding ontstaat. Bij het ontstaan en het blijven bestaan van dorst, grijpen physico-chemische veranderingen in het bloed en psychische factoren in elkaar. Dit zou de zelfproef van Regnier bewijzen. Alléén het sterk inspannen van zijn wil brak de circulus vitiosus, waarin hij geraakt was. Het vele drinken veroorzaakte bloedconcentratie. Deze laatste deed sterke dorst ontstaan, waardoor steeds meer neiging tot vochtopname kwam.

Organische stoornissen, opzettelijk-experimenteel teweeggebracht of onwillekeurig ontstaan, mits op bepaalde plaatsen gezeteld, doen ook dorst ontstaan. Jungmann 110), Finkelnburg 59, 60) deden hier dierexperimenten over, waarbij letsels op den bodem van den vierden ventrikel polyurie deden ontstaan gepaard met heftigen dorst. In tegenstelling met Camus en Roussy zagen Bailey en Bremer na een laesie van 't mesencephalon dorst optreden vóórdát de polyurie kwam. De proeven waarbij dit waargenomen werd, werden elders (hoofdstuk II) uitvoerig beschreven. Meestal gaat dorst gepaard met een concentratie der bloedbestanddeelen. Het omgekeerde geschiedt, indien pituitrine ingespoten wordt bij een lijder aan diabetes insipidus. Eenigen tijd nadat de inspuitingen begonnen zijn, verdwijnt de bloedindikking.

Bij onzen patiënt zagen we: 1) de heftige dorst vrijwel onmiddelijk na een pituitrine-inspuiting verdwijnen, zoodat we eerder den indruk kregen van een reflex, dan van het gevolg eener geleidelijke bloedverandering. De dorst verdween op het oogenblik, dat van een bloedverdunding waarschijnlijk nog geen sprake was.

2) De dorst kwam enkele uren na de hypophysishormoon toediening weer terug, op een tijdstip, dat een bloedindikking — gemeten aan het aantal roode bloedlichaampjes — nauwelijks bestond. Het Na Cl-gehalte van het bloed was op dat oogenblik laag.

3) Omgekeerd bestond geheel geen dorst toen het haemoglobine-gehalte hoog was (121%), en het aantal roode bloedlichaampjes 5680000 bedroeg. Het Na-Cl-gehalte was toen zeer aanzienlijk namelijk: 720 mgr. (30-7-1936) en 670 mgr. (3-8-1935).

Bij onzen patiënt bestond dus dorst toen er geen bloedindikking gevonden werd, en was de dorstsensatie afwezig toen er een duidelijke concentreering van het bloed gemeten werd en het zoutgehalte werkelijk hoog te noemen was.

Droogheid van het mondslijmvlies veroorzaakt dorst. Door dit te bevochtigen, of door de speekselafscheiding te bevorderen, kan men tijdelijk opgekomen dorst onderdrukken. Men kan dorst opwekken door atropine in te spuiten, waardoor de speekselafscheiding afneemt.

Cannon en Higginson 38) geven aan de hand van voorbeelden en een zelfproef een concrete voorstelling van dorst en haar ontstaan. Bij het ontstaan van dorst onderscheidt Cannon locale en algemeene oorzaken, m.a.w. afwijkingen in den mond gelocaliseerd of veranderingen van het renale of extrarenale waterverlies. Verdedigers der locale theorie wijzen erop, dat bevochtigen van het mondslijmvlies of cocaïniseering dorst doet verdwijnen. Er zijn geen afzonderlijke dorstvezels in de sensibele banen bekend, maar sommigen beweren, dat er bij zijn, die zeer gevoelig zijn voor watervermindering in het circuleerende bloed. Deze opvatting vond als het ware de overgang tot de meer algemeene, waarvan Dupuytren, Orfilla voorstanders zijn. Deze zagen dorst verdwijnen zoo ze intraveneus vocht toevoerden.

De bekende proef van Claude Bernard pleit er ook voor,

dat de oorzaak buiten het mondslijmvlies gelegen is. Honden, waarbij een maagfistel was aangelegd gingen steeds door met drinken, dit slechts af en toe stakende om uit te rusten. Werd de fistel gesloten, dan hielden de dieren meteen met drinken op.

De bewering van Mayer 128), dat een stijging van den osmotischen druk in het bloed dorst doet ontstaan, is volgens Wittendorf 219) onjuist. Zijn, drie dagen dorstlijdende, honden hadden geen vriespuntsverlaging van het bloed. Integendeel, het omgekeerde zou het geval zijn geweest. Door vochtonttrekking aan de weefsels zou de bloedsamenstelling zoolang mogelijk constant en normaal gehouden worden, terwijl de weefsels reeds waterarm worden. Wittendorf onderscheidt ware dorst, die beantwoordt aan een waterverarming der weefsels, en valsche dorst, het gevolg van een droog mondslijmvlies.

Volgens Cannon is er een reguleering in het organisme, die tot uitdroging van het mondslijmvlies voert, wanneer er een algemeen lichamelijke behoefte aan vocht en water bestaat. De proef van Bidder Schmidt 21) wijst ook op de voorname rol die het mondslijmvlies speelt. Hij onderbond de speekselklier-uitvoerbuizen en zag dan voortdurend dorst optreden. Omgekeerd zag Pawlof 155) de speekselklieren meer afscheiden, zoo er voorwaarden waren, die den mond doen uitdrogen. De speekselafscheiding is dus blijkbaar aan voorwaardelijke reflexen gebonden.

Zabrowski 221) toonde aan, dat de glandula parotis bij open mond een kwart c.c. per vijf minuten produceert. Cannon's eigen proef bestond uit het volgende: Hij dorstte, kauwde daarna gummi, mat de speekselvloed per uur, die van 13 tot 16.4 cc. op 6.4 cc. per uur daalde. Dronk hij een liter water dan steeg deze weer op 15.6 cc. Het dalen van de speekselhoeveelheid ging parallel met het optreden van dorstgewaarwordingen. Atropiniseeren deed de speekselvloed aanzienlijk dalen, cocainiseeren onderdrukte den dorst geruimen tijd. Samenvattend kan men dus zeggen: een droog mondslijmvlies, hetzij door exogene, hetzij door endogene oorzaken, doet dorst ontstaan. Tot de endogene oorzaken moet in hoofdzaak de speekselvermindering door een groot waterverlies, renaal of extra-renaal, gerekend worden.

Daarbij treedt dikwijls een bloedconcentratie op, (Regnier en Mayer) maar deze kan ook ontbreken (Wittendorf, eigen-onderzoek). *Persoonlijk deden wij bij onzen patiënt het volgende: nadat hij langen tijd geen vocht had gebruikt en over heftigen dorst klaagde, werd zijn mondslijmvlies met een tutocaineoplossing gepenseeld. Er ontstond volkomen anaesthesie daarvan en tegelijk was zijn dorst geheel verdwenen. Toen na anderhalf uur de tutocaine uitgewerkt was, kreeg hij weer heftige behoefte aan water.* Weir, Larson, Rowntree 214) onderzochten op deze wijze vijftien gevallen van diabetes insipidus waarvan negen idiopathische. Het cocainiseeren had bij hunne patiënten blijkbaar geen invloed op den dorst, waaruit zij besluiten dat dorst méér is dan een uiting van de droogheid van het mondslijmvlies.

Tijdens de talrijke dorstproeven bij onzen patiënt, werd herhaaldelijk zijn mond bekeken. Het slijmvlies was droog, de tong ruw, terwijl taaie speekseldraden zich tusschen gehemelte en tong en mondbodem uitspanden.

Derhalve is men er toe geneigd de droogheid van het mondslijmvlies, de geringe, taaie speekselaafscheiding als een gevolg van de waterverarming van het lichaam te beschouwen, terwijl de daardoor ontstane droogte in den mond dan het „exogene” moment voorstelt, dat zich superponeert op endogene momenten, welke beide dorstgewaarwordingen veroorzaken.

**Samenvatting:** De omstandigheden, waaronder dorst optreedt, worden beschouwd. Er wordt herinnerd aan de onderzoekingen van Jungmann, Finkelnburg, Bailey en Bremer, die de dorst zagen toenemen na een letsel van het cerebrum. Eigen bevindingen bij onzen diabetes insipidus-patiënt werden medegedeeld. Er bestond geen samengaan van dorst en toename der bloedconcentratie of Na Cl-gehalte. Bij het ontstaan van dorst spelen waarschijnlijk algemeene en locale oorzaken, op het mondslijmvlies gelocaliseerd, een rol.

Voor een algemeene oorzaak pleiten de experimenten van Claude Bernard, Dupuytren, Orfilla en anderen. De bewering van Mayer, dat een toename van de osmotische druk van het bloed de dorst doet toenemen, werd door Wittendorf in dorstproeven bij honden bestreden. Cannon nam een regulerend mechanisme in het lichaam aan, dat droogheid

van het mondslijmvlies verwekt, wanneer weefsels behoefte aan water krijgen. De rol der speekselklieren werd door Bidden, Schmidt, Pawlof belicht.

Bij onze diabetes insipidus-patiënt kon m.b.v. tutocaine een bestaande dorstsensatie geruimen tijd onderdrukt worden.

## DEEL II.

### HOOFDSTUK 1.

#### A. Gebruikte Methodieken.

- 1): haemoglobine bepaling volgens Sahli.
- 2): haemoglobine bepaling volgens Wong.
- 3): haemoglobine bepaling volgens Newcomer (slechts enkele malen).
- 4): telling van het aantal roode bloedlichaampjes.
- 5): Bepaling van de NaCl-hoeveelheid in totaal bloed en plasma m. b.v. de methode van Brandt-Rehberg. \*)
- 6): bepaling der hoeveelheid totaal-stikstof en de z.g. rest-stikstof in het bloedplasma m. b.v. de micro-Kjeldahl-methode.
- 7): calcium-gehalte van het bloedserum volgens Clark en Collip.
- 8): Bloedsuikergehalte volgens Folin en Wu (slechts enkele malen).
- 9): NaCl-hoeveelheid van de urine m. b.v. de methode van Volhard.
- 10): Stikstof-hoeveelheid van de urine m. b.v. macro-Kjeldahl-methode.
- 11): meting der hoeveelheid urine per etmaal en van het soortelijke gewicht bij 15 graden Celsius. Bij kleine hoeveelheden m. b.v. een pyknometer.

Het heeft geen zin de bekende methodieken hier nog eens uitvoerig te beschrijven. Alléén de werkwijzen volgens Wong, Newcomer, Brandt-Rehberg, benevens de micro-Kjeldahlmethode worden kort beschreven.

#### Bepaling van de hoeveelheid bloedkleurstof volgens Wong.

##### Principe der methode:

Bloedkleurstof bevat 0.335% Fe. Uit de hoeveelheid ijzer kan men het haemoglobinegehalte door vermenigvuldiging

\*) Met zout wordt in den tekst steeds NaCl, keukenzout, bedoeld.



berekenen. Na haemolyse wordt de bloedkleurstof door geconcentreerd zwavelzuur gedestruëerd en geoxydeerd door kaliumchloraat.

De vloeistof kleurt zich met kaliumrhodanide bloedrood en wordt vergeleken met een standaardoplossing.

### **Uitvoering der methode:**

0.2 cc bloed (eventueel oxalaatbloed) 5 maal verdunnen in een reageerbuis m. b.v. aqua dest.

1 cc  $H_2SO_4$  (96%) toevoegen en daarna in de zuurkast zóólang verhitten, totdat er witte nevels opstijgen (ongeveer 20'). Daarna nog  $3\frac{1}{2}'$  verhitten.

20'' afkoelen en vervolgens 1 cc Na-chloraat (10%) toevoegen.

3' koken, 20'' afkoelen, 0.3 cc Na-chloraat (10%) bijdruppelen.

1' afkoelen en 10 cc aqua dest erbij pipetteeren.

Zonder verlies in een colorimeterglas van 50 cc overbrengen.

In een tweede colorimeterglas van 50 cc 1 cc Fe-standaardoplossing, bevattende 0.1 mgr per cc.

15 cc aqua dest. + 1 cc  $H_2SO_4$  (96%) toevoegen.

Aan beide colorimeterglazen 5 cc KCNS (3N) toevoegen.

De glazen 15' laten staan, waarna aanvullen tot 50 cc en vergelijken.

Men kan dit doen door uit het donkerst-getinte glas zóóveel af te pipetteeren, dat beide glazen van boven gezien, op een wit ondervlak gehouden, bij gelijkmatig invallend licht, gelijke tinten vertoonen.

Wij gaven er de voorkeur aan de vloeistoffen met egaal wit, licht in de colorimeter volgens Klett te vergelijken. Het voordeel daarvan is, dat men onafhankelijk is van de wisselende intensiteit van het daglicht.

### **Berekening:**

Aantal grammen haemoglobine /100 cc bloed  
$$S \times \frac{0.1 \times 500}{X \times 3.35}$$
 waarin S de hoogte van de standaard voorstelt en X die van de onbekende vloeistofkolom.

Wong geeft voor mensenbloed waarden op varieerende tusschen 14.3 en 15.9 gram/100 cc bloed. 212)

O. Naegeli neemt 15 gram als gemiddelde aan.

Door ons werden naast elkaar van 10 willekeurige patienten het aantal erythrocyten geteld, de haemoglobinehoeveelheid volgens Sahli en Wong bepaald. Dit werd gedaan om na te gaan of de hogere en lagere waarden volgens Sahli evenredige schommelingen opleverden, indien de bloedkleurstof volgens de methode van Wong werd bepaald.

	DIAGNOSE:	SAHLI:	WONG:	ERYTHROCYTEN
1: Patient G:	areg. anaemie:	68 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	10,05 gr.	2 490 000
2: „ B:	rheuma:	98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	18,84 „	4 680 000
3: „ L:	darmparasieten:	97 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	16,53 „	4 960 000
4: „ R:	ischias	100 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	18,81 „	4 880 000
5: „ SCH:	sepsis:	81 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	16,41 „	4 040 000
6: „ v.d.W:	t.b.c.pulm.:	95 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	14,98 „	5 120 000
7: „ v.d.W:	gastro-enteritis:	64 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,81 „	4 860 000
8: „ B:	ulcus duod.:	94 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	18,42 „	4 660 000
9: „ L:	nephritis:	53 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	6,50 „	3 310 000
10: „ CL:	vitium cordis:	84 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	14,68 „	5 000 000
11: „ B:	ulc. ventric:	70 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	8,41 „	5 090 000
12: „ Dr:	Ca-recti	64 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	11,09 „	3 068 000
13: „ D:	t.b.c.-perit:	62 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	10,23 „	3 640 000

Alle bepalingen volgens Wong werden in duplo uitgevoerd. Het gemiddelde verschil bedroeg 0.48 gr. Neemt men, zooals O. Naegeli doet, 15 gram als gemiddelde „Wongwaarde” voor een volwassen mensch dan was onze schommeling ongeveer 3.2%. \*)

Voorbeelden van duplobepalingen:

Pat. 7): 7.65 en 7.96 verschil: 0.31

Pat. 9): 6.12 en 6.87 verschil: 0.75

Pat. 10): 14.63 en 14.73 verschil: 0.10.

Pat. 13): 10.12 en 10.33 verschil: 0.21.

Patiënt 3 en 4 hebben een normaal aantal roode bloedlichaampjes, een normale haemoglobinewaarde volgens Sahli (97 en 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) daarentegen hooge Wong-waarden, n.m.: 16.53 en 18.81! Gram.

\*) De uitdrukking „Wongwaarde” werd door ons zelf hij het werk gebezigd.

Patiënt 8 heeft ook zoo'n hooge waarde n.m. 18.42 gram/100 cc bloed. De haemoglobine waarde volgens Sahli schommelt bij de patienten 2, 3, 4, 6 en 8 tusschen 94 en 100<sup>o</sup>%, d.i. 6<sup>o</sup>%. De waarde volgens Wong van 18.81 tot 14.98 gram, d.i. 3.83 gram. Van 15 gram is dit 25.53<sup>o</sup>%. Terwijl bij de 5 het laatst genoemde patienten er in de gevonden Sahli waarden een geringe speling werd gezien, het aantal roode bloedlichaampjes vlak om de 5.000.000 schommelde, vertoonde de Wongwaarde een veel grootere wisseling. (Wij lazen de Sahli steeds eerst af na 40' staan, zooveel mogelijk bij hetzelfde licht, vanuit dezelfde plaats op het laboratorium.) In de kliniek wordt steeds de Sahliwaarde in % opgegeven. Aangenomen wordt daarbij, dat een normaal individu een constante bloedkleurstofhoeveelheid heeft. Of dit juist is mag men o.i. naar aanleiding der groote variaties in de waarden volgens Wong betwijfelen. Het kan natuurlijk zijn, dat de werkwijze volgens Wong, die de feilen van de colorimetrie heeft, op zich zelf ook onjuist is. Het voordeel van deze wijze van de bepaling der haemoglobinehoeveelheid is dat men een absolute maat heeft. In het verband van deze studie over den diabetes insipidus zijn we niet verder op de vraagstukken van de bloedkleurstofbepaling ingegaan.

Wij leerden de werkwijze volgens Wong kennen als een, met eenige oefening en geduld, vrij eenvoudig uit te voeren laboratoriummethode. Regelmatig werd ze bij het onderzoek van onzen patient en der proefdieren uitgevoerd, zoodat de uitkomsten daarbij verkregen als vergelijkingsmateriaal dienst kunnen doen.

### Haemoglobine-bepaling volgens Newcomer.

Neem 0.02 cc bloed af m. b.v. een pipet en pipetteer dit in een reageerbuis, waarin 8 cc 1<sup>o</sup>% HCL. Wasch het pipet twee maal uit, meng goed. Minstens 2 uur laten staan, en aflezen m. b.v. een colorimeter.

Leest men binnen de twee uur af, dan gebruike men een correctietabel volgens Newcomer. Na 10' moet men 4<sup>o</sup>%, na 15' 3<sup>o</sup>%, na 20' 2<sup>o</sup>% en na 40' 1<sup>o</sup>% aan de gevonden waarde toevoegen.

## Bepaling van de hoeveelheid NaCl in het bloed volgens Paul Brandt-Rehberg.

### Princiepe der methode:

Zij berust op het princiepe van Volhard, d.w.z. de chloriden worden met zilvernitraat neergeslagen en de overmaat zilvernitraat-oplossing teruggetitreerd met rhodaan ammonium, waarbij Fe-ammonium-aluin als indicator fungeert.

### Uitvoering der methode:

0.2 cc plasma in een reageerbuis.

$\frac{1}{2}$  cc  $H_2O_2$  30% toevoegen.

1 cc  $AgNO_3$  toevoegen (1 cc is 2 mgr. NaCl; Cl als NaCl uitgedrukt).

$\frac{1}{2}$  cc 30%  $HNO_3$  toevoegen.

Goed mengen. Daarna 1 uur in een kokend waterbad (voor totaal bloed 2 uur!) en afkoelen.

1 cc aether toevoegen en schudden.

Terugtitreeren met rhodaan ammoniumoplossing van bekende sterkte en Fe-ammonium-aluin als indicator. (2 druppels)

### Berekening:

Is er  $\frac{1}{2}$  cc rhodaan ammonium verbruikt, dan is er  $1 - \frac{1}{2}$  cc door Cl gebonden. In 0.2 cc plasma is er  $\frac{1}{2} \times 2$  mgr. NaCl. Per liter bloedplasma dus  $5000 \times \frac{1}{2} \times 2$  gram.  
= 5 gram.

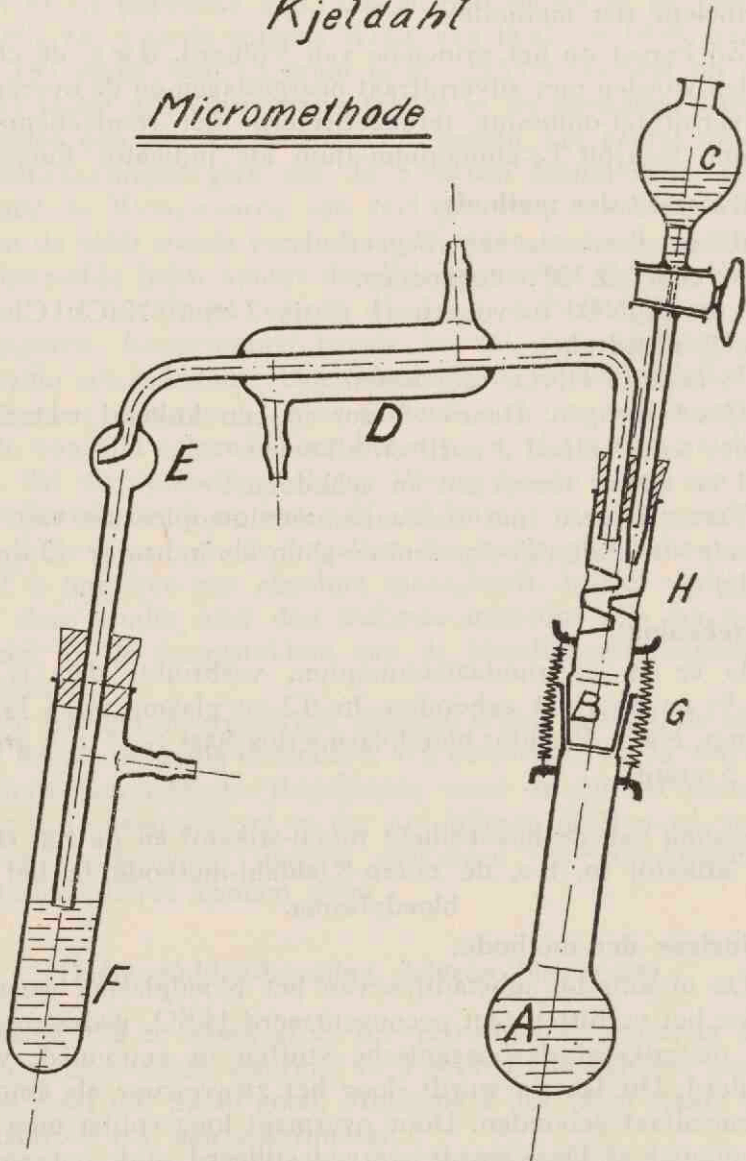
## Bepaling van de hoeveelheid totaal-stikstof en de z.g. rest-stikstof m. b.v. de micro-Kjeldahl-methode in het bloedplasma.

### Princiepe der methode:

De organische substanties van het bloedplasma worden door het verhitten met geconcentreerd  $H_2SO_4$  gedestruerd en de stikstof der organische stoffen in ammoniak veranderd. Dit laatste wordt door het zwavelzuur als ammoniumsulfaat gebonden. Door overmaat loog splitst men de ammoniak af. Deze wordt overgedestilleerd, in de ontvanger aan HCl gebonden. Uit de resteerende, niet bindende hoeveelheid HCl, van bekenden titer, kan het N-gehalte berekend worden.

Toestel gebruikt bij de werkwijze volgens  
Kjeldahl

Micromethode



Schaal 1:3

### **Uitvoering der methode** (zie figuur blz. 126):

In een destructiekolf worden 0.2 cc plasma, waaraan toegevoegd 2 cc, 96<sup>o</sup>%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en enkele druppels, 5 à 6, 10<sup>o</sup>% CuSO<sub>4</sub>, in de zuurkast zóólang verhit, totdat dikke, zwarte, witte nevels van het zwavelzuur ontwijken, de verhitte vloeistof kleurloos is. Er scheiden zich witte kristallen van kopersulfaat op den bodem van den destructiekolf af. (Wil men een reeks bepalingen uit verscheidene bloedmonsters uitvoeren, dan plaatst men de kolven het beste op een rek naast elkaar, waaronder een reeks branders.)

Na afkoeling voegt men, ineens, 20 cc gedestilleerd water toe. Ineens, niet langzaam, wijl anders de temperatuur door de reactiewarmte tè zeer oploopt en de destructiekolf gevaar loopt te springen. Vervolgens voegt men 2 druppels phenolptaleïne toe als indicator en een schepje talk om bij verdere verhitting stooten te voorkomen. Om de ontvanger te kunnen prepareren wordt de destructiekolf terzijde gezet. Hierin wordt 20 cc, 0.1 N HCl gedaan en het lange been van de buis, dat de destructiekolf met den ontvanger zal verbinden even onder het zoutzuuroppervlak gebracht.

Het horizontale deel van de verbindingsbuis wordt gekoeld door een Liebig-koeler, die aan de waterleiding aangesloten wordt. Op de plaats E boven den ontvanger is een spatbol aangebracht om mogelijk teruggezogen vloeistof uit den ontvanger te verhinderen verder te gaan. De destructiekolf bestaat in onze apparatuur uit twee deelen en wel het lichaam A en den hals B, welke in elkaar geschoven kunnen worden, zóó dat een totale afsluiting bestaat. Als beveiliging, bevestiging van den hals aan het lichaam dienen nog een paar stalen veertjes tusschen de beide deelen van de destructiekolf over een paar uitsteekseltjes spanned.

In den wand van den hals B bevinden zich nog enkele indeukingen zóódanig aangebracht, dat zij mogelijke spatjes uit de destructiekolf opvangen.

De heele destructiekolf, hals mét lichaam, wordt vervolgens aan de dubbeldoorboorde gummistop geschoven. Uit een scheidrechtter laat men 40<sup>o</sup>% NaOH druppelsgewijze in de destructiekolf loopen.

Men schudt onderwijl en voegt zóóveel toe, dat de kleur rose wordt en op den bodem van de destructiekolf de

blauwe kleur van het zich vormende  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  zichtbaar wordt.

Men moet overmaat loog toevoegen. De vlam wordt aangestoken. De destillatie begint. In den ontvanger stijgt de vloeistofspiegel en naarmate deze hooger gaat staan, wordt de ontvanger in z'n geheel iets van den gummistop afgeschoven, maar zóó dat de toevoerende buis even onder het oppervlak blijft.

Mocht er door een of andere reden iets teruggezogen worden, dan kan dat daardoor maar zeer weinig zijn; dit wordt bovendien in de bol E opgevangen. De destillatie duurt ongeveer 3 kwartier. Dan is ruim  $\frac{2}{3}$  uit den destructiekolf overgedestilleerd. In deze laatste is de vloeistof zwart geworden door het gevormde  $\text{CuO}$ .

De ontvanger wordt nu even verwijderd, niet eerst de vlam gedoofd, daar anders door de plotselinge T-daling vloeistof uit de ontvanger teruggezogen wordt. Men moet om deze reden ook tocht tijdens het destilleeren vermijden, eventueel een schoorsteentje om de vlam aanbrengen. De toevoerende buis in den ontvanger spoele men, nog staande, met aqua. dest. af om sporen ammoniakhoudend water in den ontvanger te krijgen. Het ammoniak is door het  $\text{HCl}$  als  $\text{NH}_4\text{Cl}$  gebonden. Het resteerende  $\text{HCl}$  wordt teruggetitreerd met een microburet, waarin 0.01N loog. Als indicator dient methylrood, dat bij alcalische reactie geel wordt. De berekening van de N in het plasma is als volgt: stel a cc zijn noodig om te neutraliseeren. Deze komen overeen met a cc  $\text{HCl}$ . Dan zijn er  $20-a$  cc  $\text{HCl}$  aan het vrijgekomen ammoniak gebonden. Het aantal mgr N per liter bedraagt dan:  $5000 \times (20-a) \times 0.01 \times 14$ .

#### **Bepaling van de Reststikstof:**

Deze wordt van een kleine hoeveelheid plasma uitgevoerd. Aan 0.6 cc plasma voege men 15 cc 5% trichloorazijnzuur toe. Gedurende 5' wordt flink geschud. Door een verhard filter wordt gefiltreerd. Aan 5 cc van het filtraat wordt 1 cc 96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  toegevoegd + 2 druppels 10%,  $\text{CuSO}_4$ . De verdere werkwijze is die als beschreven werd bij de bepaling van de totale hoeveelheid stikstof.

## B. Klinische en laboratoriumonderzoekingen bij een lijder aan diabetes insipidus idiopathicus.

Aansluitend aan het literatuuroverzicht volgt de ziekte-geschiedenis van den patiënt, die de dadelijke aanleiding was tot deze studie. Het laboratoriumonderzoek werd veel verder uitgebreid dan klinisch vereischt wordt om daardoor een dieper inzicht in het wezen der ziekte te krijgen en zoo mogelijk de, over dit lijden bestaande meeningen, te toetsen aan de door ons gedane bevindingen.

**Anamnese:** 1-3-1935: J. P. D. werd 28 Februari 1916 geboren. Hij werkte als los arbeider bij het mijnbedrijf, totdat hij voor 5 weken het werk moest staken. Hij was daartoe gedwongen wegens een allerheftigste dorst. Hij dronk zeer veel, wel 10 liter daags. 's Nachts kon hij niet doorslapen, wijl de kwellende dorst hem voortdurend wakker hield. Hij urineerde enorme hoeveelheden. Daarbij had hij geen pijn. Hij had geen koorts, geen jeuk, vermagerde den laatsten tijd niet. Hij at wel veel minder en voelde zich steeds slapper worden. Er bestonden geen hartkloppingen, hij hoestte niet, had geen hoofdpijn. Zijn grootste bezwaar was het vele drinken en het groot aantal malen, dat hij moest urineeren.

De verdere anamnese bevatte geen bijzonderheden. Hij was vroeger nooit erg ziek geweest, met name had hij geen diphterie, geen roodvonk doorgemaakt, had den laatsten tijd geen griep gehad, nimmer dubbel gezien. Ook werd hij niet gevaccineerd. Patiënt was nimmer op een consultatiebureau geweest en stamde uit een gezonde familie. Hierin was tuberculose onbekend. Hij had nimmer een hersentrauma gehad. Van een luetische infectie was geen sprake. Zijn ouders, broertjes en zusjes, 7 in getal, waren allen gezond.

### Algemeen onderzoek bij opname op 1-3-1935:

Indruk en sensorium: de patiënt maakt ietwat suffen indruk, heeft een asthenischen lichaamsbouw, een platte thorax, wat scapulae alatae, is een leptosoom type.



**T bij opname** (10 uur v.m.): rectaal 37,2°.

**Pols:** frequentie: 72 per minuut, met normale kwaliteiten. Er bestaat respiratoire arytmie.

De vaatwanden zijn nergens verhard.

**Bloeddruk:** 160/80, auscultatoir gemeten aan den rechterarm. Bij een latere contrôle, na rust, was deze 130/80.

**Ademhaling:** abdomino-costaal type, met een frequentie van 16 per minuut.

**Huid en slijmvliezen:** Er is geen anaemie, geen plethora, geen icterus, geen abnorme pigmentatie, geen cyanose; er zijn geen krabeffecten. Er bestaan geen oedeem. De huid is droog, eenigszins schilferend, de turgor is gering. Er zijn geen onderhuidsche bloedingen, geen trophische stoornissen. De vetverdeeling is normaal. Er bestaan geen aanduidingen van een dystrophia-adiposo-genitalis. Er is normale beharing der schaamstreek en een normale ontwikkeling der genitaliën.

#### **Centrale zenuwstelsel:**

Alle normaal aanwezige reflexen zijn opwekbaar. Er bestaan geen abnormale reflexen, geen sensibiliteitsstoornissen, geen ataxien van armen of beenen.

Er is geen voet-, noch knieclonus, een normale tonus van armen en beenen. Het verschijnsel van Romberg is niet aanwezig.

Bij onderzoek van het gezichtsveld bestaat geen aanduiding van bitemporale hemianopsie. De fundus vertoont geen afwijkingen, welke bevindingen door den oogarts bevestigd werden.

Op de Röntgenfoto van de sella turcica, in bitemporale richting genomen, waren geen afwijkingen te zien.

#### **Onderzoek van het lumbaalvocht:**

Helder vocht, dat onder normalen druk uitstroomde.

In de telkamer maar een enkele cel. Reactie van Nonne-Appelt en Pandy: — Alle luesreacties waren — (Wa, S. G, M.T.R, C.R.).

**Mond:** slecht, carieus gebit. Bij het openen van den mond spannen de taaie speekseldraden tusschen het gehemelte,

de tanden en de tong. De tong is rood, de tonsillen zijn niet vergroot, de pharynx is normaal van kleur.

**Lymphklieren:** nergens vergroot, behalve enkele in de liezen.

**Schildklier:** de isthmus was even palpabel.

### **Longen:**

*Inspectie* bij rust en bij beweging: geen afwijkingen.

*Percussie:* normale percussietooneel, een flinke verschuiving der ondergrenzen, rechts ongeveer een vinger breedte hooger dan links.

De percussie van het sternum is normaal. Er bestaat geen sternale demping.

*Auscultatie:* overal normaal vesiculair ademen.

### **Hart:**

*Percussie en auscultatie:* normale bevindingen. Er is een percussiefiguur van normale grootte en men hoort zuivere harttonen van onderling normale sterkte-verhouding.

**Electrocardiogram:** Hierop zijn geen afwijkingen, met name zijn Q en R-top in de 1ste afleiding van normale grootte en bestaat geen te diepe S-top in de 3de afleiding.

**Orthodiagram:** Normaal hartbeeld. De maten zijn de volgende:

rechter-doorsnede: 4,1 cm.

linker-doorsnede: 7,2 cm.

afstand grens rechter-voorkamer-aorta tot den hartpunt: 11,7 cm.

Volgens Dietlen zijn deze maten voor een mannelijk persoon van 1,70 M lengte, zooals patiënt, achtereenvolgens: 4,3 cm, 7,9 cm. 13,1 cm.

**Röntgenfoto** der longen geeft geen afwijkingen, met name is er geen infiltratie van de toppen of de subclaviculaire velden, geen rest van een primair-affect te zien, zijn de hili niet abnorm gemarkeerd.

**Abdomen:** Bij inspectie, palpatie worden geen afwijkingen gevonden, met name geen vergroting der milt, der lever, zijn er geen palpabele tumoren, is er geen vrij vocht in de buik, nergens drukpijnlijkheid.

**Rectaal onderzoek:** geen vergroting der prostaat, noch der zaadblaasjes.

Aan de genitalien bestaan geen afwijkingen, er zijn geen breuken.

**Urineonderzoek:**

albumen:—.

reductie:—.

bilirubine:—.

urobiline:—.

diazo:—.

aceton:—.

sediment: geen afwijkingen.

sg: 1003.

Reactie: zuur.

**Ureumgehalte-bloed:** 392 mgr. L. (broomloogmethode).

**NaCl-gehalte bloedplasma:** 672,5 mgr/L.

*Phenolsulfonaphteleineproef:* Deze werd gedaan tijdens een periode dat regelmatig pitoon werd opgesnoeven. Het 1ste uur werd 52½% uitgescheiden, het tweede uur 12%. Totaal werd dus 64½% langs de nierwegen in 2 uur tijds verwijderd.

**Röntgenfoto van nieren en blaas:** Hierop werden geen afwijkingen in den stand of grootte der nieren gezien, er waren geen calculi,

Een perabrodilfoto, welke genomen werd nadat 1½ uur tevoren 1 cc pituitrine werd ingespoten, levende een normaal nierbekken-beeld.

**Bloedsuikercurve:** (Folin en Wu)

nuchtere bloedsuikerwaarde: 0,952 ‰.

½ uur na 50 gram glucose per os: 1,852 ‰.

1 " " " " " " " " 1,852 ‰.

1½ " " " " " " " " 1,124 ‰.

2½ " " " " " " " " 1,000 ‰.

**Reactie van Wa, S.G., M.T.R., C.R.:** — (bloed en lumbaalvocht).

**Bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes:**

na 1 uur: 3 mm.

na 2 uur: 6 mm.

### Morphologisch bloedonderzoek:

Haemoglobine: 98<sup>o</sup>/<sub>o</sub> (Sahli). geen toxische korreling, geen segmentkernigen: 52<sup>o</sup>/<sub>o</sub>. vacuolen, geen degeneratieve

staafkernigen: 6<sup>o</sup>/<sub>o</sub>. staven aanwezig.

lymphocyten: 28<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

monocyten: 4<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

basophilen: 5<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

eosinophilen: 5<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

plasmacellen: 0<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

**Samenvatting:** Anamnesticus ontstond er plotseling een enorme dorst, welke bijna niet te lesschen was en patiënt verhinderde te slapen.

De voorgeschiedenis van den patiënt en de familieanamnese bevatte geen redenen om aan verkregen of aangeboren lues te denken. Patiënt had geen trauma ondergaan, maakte geen griep door of een andere infectieziekte, werd vóór het ziekworden niet tegen pokken gevaccineerd.

Bij algemeen onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, met name niet aan het C.Z.S. Noch bij oogspiegelonderzoek, noch bij onderzoek van het lumbaalvocht werden abnorme bevindingen gedaan. Alle luesreacties waren negatief. De sella turcica was röntgenologisch van gewonen vorm. Er bestond geen bitemporale hemianopsie. Het hart, de bloedvaten werden electrocardiografisch en orthodiografisch gecontroleerd en normaal gevonden. In de urine waren geen afwijkingen, terwijl het urinesediment slechts enkele oxalaatkristallen bevatte. Het S.G. van de urine was zeer laag. Het ureumgehalte van het bloed was normaal. De phenolsulfonylproef, althans na pitongebruik, vrijwel ook. Röntgenonderzoek van nieren en blaas leverde geen bijzonderheden op.

Het keukenzoutgehalte van het bloedplasma bleek duidelijk verhoogd te zijn. In de urine werd geen suiker gevonden, terwijl een bloedsuikercurve het bestaan van een diabetes mellitus uitsloot.

De diagnose werd gesteld op diabetes insipidus idiopathicus, welke evenwel nog nader bevestigd moest worden, hoewel andere oorzaken van polyurie door het onderzoek reeds uitgesloten waren. Immers van een aandoening der urinewegen, een schrompelnier, van diabetes mellitus was geen sprake.

Ook was het onwaarschijnlijk, dat er een diabetes insipidus symptomaticus, zooals deze bij hersenprocessen (hersenslues vooral, encephalitis) voorkomt, zou bestaan.

Aangezien er een verhoogd gehalte aan keukenzout van het bloed werd gevonden, er een hypochlorurische urine werd gewaterd, werd (volgens de nomenclatuur van Veil 201) de hyperchloraemisch-hypochlorurische vorm van diabetes insipidus gediagnostiseerd. In het verloop van ons onderzoek bleek voor ons geval de inleiding van Veil niet op te gaan en dat men afgaande op de symptomatologie-alléén zeker de diagnose hyperchloraemische diabetes insipidus niet mag stellen. *Wij vonden bijvoorbeeld bij een normaal, niet verhoogd keukenzoutgehalte van het bloed uitgesproken het door Veil genoemde symptomencomplex van den hyperchloraemischen vorm. Andermaal daarentegen, toen een uitgesproken hyperchloraemie bestond, beantwoordde het toentertijd bestaande geheel van klinische verschijnselen zéker niet aan Veil's hyperchloraemische groep.* Uit het verder verslag van het onderzoek zal dit duidelijk worden.

Uiteindelijk ging de differentieeldiagnose tusschen een primaire polydypsie en een diabetes insipidus, de hyperchloraemische-hypochlorurische vorm van Veil (Hoofdstuk V, litt. 201), of volgens de terminologie van Erich Meyer een primaire polyurie. (Hoofdstuk IV, litt. 130).

Uit de resultaten van het laboratoriumonderzoek bleek, dat we wel zeker met een geval van diabetes insipidus te doen hadden. Al zou men, naar aanleiding van de mededeelingen van Regnier (zie Hoofdstuk V), bij de differentieeldiagnose de grootste voorzichtigheid moeten betrachten, wijl een langdurig vergroot gebruik van water, volgens den laatstgenoemden onderzoeker, bloed- en urineveranderingen veroorzaakt, die kenmerkend zijn voor den diabetes insipidus. In ons geval bestond die moeilijkheid niet, want:

1): alle voor den diabetes insipidus gebruikelijke onderzoekingen vielen uit, zooals in de literatuur opgegeven.

2): het feit, dat gedurende een phase in het ziekteverloop bij normale urineproductie en een duidelijk verhoogd keukenzoutgehalte van het bloed, dat langeren tijd bestond, de belastingproef der nieren met 10 gram Nacl een sterke

polyurie deed ontstaan, wees op den abnormalen toestand van de keukenzout- en waterstofwisseling. Dat was in de maand October 1935 toen na 10 gram NaCl per os een urine geproduceerd werd met een s.g. van 1002, een NaCl-gehalte van 2.25 gr/L en in 3 uur tijd 1207 cc geurineerd werd. Om de diagnose te bevestigen werden de volgende onderzoekingen gedaan:

**A: de dorstproef. B: de pituitrineproef. C: de NaCl-belastingproef.**

De resultaten hiervan worden achtereenvolgens vermeld:  
ad A: **Dorstproef, 6-3-1935:**

Deze werd te 7 uur 45' vm begonnen en moest te 11 uur 15' afgebroken worden wegens heftigen dorst, hoofdpijn en algemeene onrust. De volgende bepalingen werden uitgevoerd:

1): het aantal roode bloedlichaampjes vóór en aan het einde van de dorstproef werd bepaald.

2): van alle porties urine, die geloosd werden, bepaalden we het s.g., de hoeveelheid en het NaCl-gehalte.

3): het lichaamsgewicht werd aan het begin en het einde van het onderzoek bepaald.

**Erythrocyten en haemoglobinehoeveelheid bij het begin en aan het einde van de Dorstproef:**

Begin:	5.440.000!!	100%!
Einde:	5.220.000!!	100%!

**Lichaamsgewicht:**

begin van de proef	65.8 Kg.
einde van de proef	63.5 Kg.
aldus een daling van	2.3 Kg. in 3½ uur.

Gedurende het dorsten werd totaal 2431 cc geurineerd, een hoeveelheid, die met de daling van het lichaamsgewicht ongeveer overeenkomt.

DORSTPROEF 6-3-1935: 7 u. 45 vm. 11 u. 15 vm.*)			
	hoeveelheid urine	S. G. urine	NaCl. urine/L.
8 uur voormiddag	495 cc	1002	1,25 gr.
8 uur 40 id.	464 cc	1002	1,16 gr.
9 uur 15 id.	524 cc	1001	1,4 gr.
9 uur 45 id.	478 cc	1001	1,92 gr.
11 uur id.	470 cc	1001	2,23 gr.

Gedurende het dorsten werd dus, in tegenstelling met normaal, een groote hoeveelheid urine geloosd met een zeer laag soortelijk gewicht en een geringe keukenzoutconcentratie.

Het bloed bevatte een normaal aantal roode bloedlichaampjes en een normale hoeveelheid haemoglobine, terwijl het NaCl-gehalte van het bloedplasma verhoogd was. Bij het begin van de dorstproef bedroeg dit 690 mGr.

Bij dit onderzoek bestonden dus alle klinische symptomen zooals Veil 201) ze opgaf voor den hyperchloraemischen-hypochlorurischen vorm van diabetes insipidus, terwijl de laboratoriumresultaten naast een hyperchloraemie een normaal aantal erythrocyten, een normaal haemoglobinegehalte uitwezen. Op dit laatste afgaande bestond er, volgens de gebruikelijke wijze althans beoordeeld, geen bloedindikking en ontbrak dit symptoom in Veil's reeks van kenmerken van den hyperchloraemischen-hypochlorurischen diabetes insipidus.

#### Ad B: Pituitrineproef, 7-3-35:

1): Te 7 uur v.m. en te 3 uur n.m. werd  $\frac{1}{2}$  cc pituitrine ingespoten. Opvallend was het feit, dat de dorst dadelijk na de injectie verdwenen was. Het bleek dat het soortelijk gewicht van de urine met behulp van deze kleine pituitrine-hoeveelheden steeg tot 1012, daarentegen de hoeveelheid niet zooveel kleiner werd.

\*) Aangezien de methodieken reeds beschreven zijn, worden deze in de tabellen niet nader aangeduid!

De dorst bleef tot 's avonds ongeveer 7 uur uit en begon toen in lichte mate wederom op te komen.

Het volgend lijstje geeft een overzicht van de hoeveelheden urine, die dien dag geloosd werden en het s.g. daarvan.

7 uur v.m., 3 uur n.m : $\frac{1}{2}$ cc pituitrine	Hoeveelheid urine	Soortelijk gewicht van de urine
8 uur 30 voormiddag	410 cc	1002
10 uur id.	250 cc	1010
11 uur 30 id.	310 cc	1010
3 uur namiddag	330 cc	1008
5 uur id.	350 cc	1012
6 uur 30 id.	260 cc	1009

2): 8-3-35 werd de pituitrineproef gecombineerd met een bloedonderzoek en bepaling van het keukenzoutgehalte van het plasma.

Te 10 uur 45 min. werd 1 cc pituitrine subcutaan gespoten en dadelijk na de injectie, 2 en 4 uur erna, monsters bloed afgenomen voor onderzoek, met het volgende resultaat:

Tijd	BLOED			URINE
	NaCl-gehalte	Erythrocyten $\text{mm}^3$	HGL-hoeveelh.	NaCl/L
10 uur 45	685 mGr.	5.290.000	106 %	5,21 Gr.
12 uur 45	660 mGr.	4.200.000	102 %	5,15 Gr.
2 uur 45	620 mGr.	4.810.000	104 %	5,27 Gr.

Wat de urine betref: het soortelijk gewicht liep in de eerste portie op tot 1011, daalde daarna weer op 1003, 1000, 1000, 1001, 1000. De hoeveelheid bedroeg in 8 uur tijds 2380 cc. Patient klaagde minder over dorst, maar dronk in 8 uur tijds na de injectie toch nog 3800 cc.

Het zoutgehalte van de urine was duidelijk toegenomen tegenover de hoeveelheden gedurende de dorstproef. Het



zoutgehalte van het bloedplasma daalde na 4 uur 65 mGr. en bereikte de normale bovengrens.

Het was op de resultaten van dit onderzoek afgaande dus nog niet zoo duidelijk, dat het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel de samenstelling van het bloed en de urine van dezen patiënt beïnvloedde. De urine werd wel meer geconcentreerd en in iets geringere hoeveelheid uitgescheiden; het bloed vertoonde een verandering in dien zin, dat het keukenzoutgehalte, het aantal erythrocyten daalde. Bij latere onderzoeken kwam de invloed van het increet uit de hypophysis meer uitgesproken naar voren.

#### Ad C: Zoutbelastingproef, 12-3-1935:

Patiënt kreeg 2 capsules te slikken, waarin totaal 6 Gr. zout zat. De urine werd gedurende 6 uren opgevangen en gemeten, het soortelijk gewicht bepaald en het zoutgehalte bepaald.

Tijd	Hoeveelh. Urine	S.G.	NaCl/L.
9 uur v.m.	281 cc	1002	4,25 Gr.
10 uur v.m.	173 cc	1003	4,175 Gr.
11 uur v.m.	247 cc	1005	4,575 Gr.
12 uur m.	189 cc	1005	5,75 Gr.
1 uur n.m.	172 cc	1004	5,75 Gr.
2 uur n.m.	212 cc	1005	6,00 Gr.

Totaal werd dus uitgescheiden 1274 cc met een maximum van 't s.g. van 1005, in welke portie de NaCl-concentratie 6 gram per liter bedroeg.

De totale uitscheiding aan keukenzout bedroeg in 5 uur tijds 5.071 Gr. Uit deze NaCl-belastingproef bleek het pathologische van de water en zouthuishouding bij dezen patient. Terwijl een normaal individu na een dergelijke NaCl-belasting, gecombineerd met onthouding van water, zeer weinig gaat urineeren en het soortelijk gewicht van de spaarzaam geloosde urine zeker hoog op zal loopen, gedroeg onze patiënt zich geheel anders:

- 1) er werd een groote hoeveelheid urine uitgescheiden.
- 2) het s.g. daarvan steeg maar even, namelijk tot 1005.
- 3) de keukenzoutconcentratie vermeerderde weliswaar tot 6 Gr. per liter als maximum, maar dit blijft toch verre beneden de normaal na keukenzoutbelasting bereikte NaCl-concentratie.
- 4) het toegediende NaCl werd zeer vlug uitgescheiden.

18-10-1935 werd de NaCl-belastingproef nog eens herhaald tijdens een periode, dat de patiënt zeer weinig dronk en urineerde. *Dit laatste zou op een wijziging, een verbetering van zijn stofwisseling kunnen duiden. Een verandering naar het normale, maar ook een omslag van den hyperchloraemischen in den hypochloraemischen vorm waren de voor de hand liggende mogelijkheden. Dat er geen sprake van was, dat een primaire polydypsie op hysterischen grondslag had opgehouden te bestaan, was uit de voorafgaande onderzoekingen zeker en konden we dus uitsluiten. Patiënt had bijvoorbeeld op 12, 13, 17 Juli 1935 en op 2, 3 en 7 Augustus, respectievelijk slechts 1140, 1430, 1960, 1600, 2000, 1140 cc geurineerd, waarbij soortelijke gewichten van 1015, 1012, 1012, 1013, 1011, 1012 werden bereikt. Dit waren dus urinehoeveelheden, die normaal of nagenoeg normaal waren.*

*Het NaCl-gehalte van het bloedplasma werd toen bij herhaling sterk verhoogd gevonden, zoodat van een polydypsie op nerveuzen bodem geen sprake kon zijn. Immers dan had het NaCl-gehalte van het bloed normaal moeten zijn. Want ook een toename van het NaCl-gehalte van 't bloed veroorzaakt door een voorafgaande polydyptische phase, gelijk Regnier bij zich zelf zag ontstaan, zou — zooals uit de opgave van Regnier bleek — niet zoolang voortbestaan. (9 dagen na het staken van 't vele drinken was het NaCl van het plasma wederom normaal, van 0.782 op 0.61% gedaald [zie tabel „Regnier“]). Ook gaf de Na Cl-belastingproef aan, dat er geen herstel van het concentratie-vermogen der nieren was opgetreden.*

30-7-1935 werd 10 gram Nacl in capsules gegeven. Het bloed en de urine werd onderzocht met de volgende resultaten:

Tijd	Hoe- veelh.	S.G.	NaCl- concentr.	Hgl.	Erythro- cyten	NaCl- bloed
9 uur v.m.	138 cc	1004	1 gr/L	93 %	5000.000	630 mgr
10 uur v.m.	397 cc	1002	1,75/L	98 %	5100.000	610 mgr
11 uur v.m.	774 cc	1002	2,25/L	105 %	4830.000	630 mgr

Uit deze uitkomsten bleek eerst duidelijk welke abnormale verhoudingen er bestonden. Men zou van een latenten diabetes insipidus kunnen spreken. Er bestond een verhoogd NaCl-gehalte van het bloed, n.m. 630 mgr, dat blijkbaar geen polyurie als gevolg had. Voorts was het aantal roode bloedlichaampjes niet vermeerderd, evenmin de bloedkleurstofhoeveelheid, n.m. respectievelijk bedroegen deze 5.000.000 /mm<sup>3</sup> en 93%.

Er bestond noch dorst, noch polyurie, zoodat de klinische verschijnselen wezen op wat Veil als den hypochloraemischen vorm aangaf. Daarbij bestond evenwel geen verlaagd doch een verhoogd keukenzoutgehalte van het boed! Hieruit bleek dus dat de indeeling van Veil betreffende den diabetes niet altijd door te voeren is.

*Het resultaat der voorloopige, orienteerende onderzoekingen was dus het volgende:*

1): patient leed aan den idiopathischen vorm van diabetes insipidus. Volgens de indeeling van Veil wees het aanvankelijk onderzoek op den hyperchloraemischen-hypochlorurischen vorm.

2): het hooge NaCl-gehalte van het bloed ging — zooals bij herhaalde tellingen bleek — niet steeds gepaard met een vermeerdering der roode bloedlichaampjes, noch met een abnorm groot bloedkleurstofgehalte. Er zou volgens den gebruikelijken maatstaf dus geen bloed-indikking aanwezig zijn bij een overigens klinisch volledig beeld van diabetes insipidus hyperchloraemicus.

3): de dorstproef viel positief uit, d.w.z. er werd een zeer groote hoeveelheid urine geproduceerd van een zeer laag s.g. met een lage NaCl-concentratie. Eenige toename van het s.g. en van de zouthoeveelheid per liter urine werd

weliswaar vastgesteld, maar deze stijging bleef verre beneden de normale. Het aantal erythrocyten en de haemoglobinehoeveelheid namen niet toe gedurende de dorstproef. Al het uitgewaterde vocht werd blijkbaar aan de weefsels en niet aan de bloedbaan onttrokken.

4): de pituitrineproef viel zwak positief uit, m.a.w. de urine nam in s.g. toe, het NaClgehalte steeg, de dorstsensatie verminderde zeer sterk, het gehalte aan NaCl van het bloed daalde van 685 mGr. op 620 mGr., het aantal roode bloedlichaampjes verminderde.

5): de NaCl-belastingproef gaf het pathologische van de water en zoutstofwisseling aan. Daarbij werd een groote hoeveelheid urine geproduceerd met een laag s.g.

6): Bij herhaling van de keukenzoutbelastingproef, wijl patient een normale hoeveelheid urineerde van 'n normaal s.g., geen dorst meer vertoonde, bleek, dat de belasting met keukenzout een enorme polyurie opwekte, er nog een aanzienlijke hyperchloraemie bestond, waarbij bijna geheel geen concentratie van de geproduceerde urine aanwezig was.

Terwijl het klinische beeld op een bepaald moment aan de beschrijving van den hypochloraemischen vorm van Veil deed denken, bestond daarbij inderdaad, zooals bij laboratoriumonderzoek overtuigend bleek, een verhoogd NaCl-gehalte van het bloed.

*De behandeling welke, na het stellen der diagnose werd gevolgd, was de volgende:*

1): dieetmaatregelen, zooals Tallquist 196) ze reeds aangaf, m.a.w. een NaCl- en N-arm dieet werd voorgeschreven.

2): de hoeveelheid vocht per etmaal werd aanvankelijk gereduceerd op 10 Liter. Tevoren was het vochtgebruik 13.25 tot 16.4 Liter per etmaal. (Hoofdstuk VIII Deel I).

3): de hormoontherapie werd begonnen en patient kreeg regelmatig insputingen van piton en wel 3 maal per 24 uren 1 cc. Als gevolg dezer behandeling daalde de diurese zeer sterk en nam de dorst eveneens in aanzienlijke mate af. Evenwel voelde patiënt zich 4 dagen na het begin der therapie ellendig en werd de piton door pituitrine vervangen. De onaangename toestand duurde echter voort.

Patiënt werd enkele uren na het inspuiten bleek, klaagde over erge buikpijn, welke verschijnselen als uitwerking van de pressorcomponent in pituitrine beschouwd werden. Zooals bekend wordt pituitrine bij de duodenaalsondage gebruikt en kan o.a. de samentrekking van de galblaas soms met een pijnsensatie gepaard gaan. Ook is het zeer goed mogelijk, dat het gladde spierweefsel der darmen zich pijnlijk samentrekt na een pituitrine-inspuiting. *Evenwel hierop wordt niet zoozeer de aandacht gevestigd als wel op het symptomencomplex (26-3-1935), dat een duidelijke overeenkomst had met het door de Amerikanen beschreven beeld der water-intoxicatie (zie Hoofdstuk X litt. 214), 215), 199), 185), 76).*

*De jongeman was enkele uren na de inspuiting zeer verward, persevereerde, zag eruit als iemand, die hooge koorts heeft. De temperatuur bedroeg, rectaal gemeten te 7 uur nm. 36.9° C. Aan het centrale zenuwstelsel bestonden geen afwijkingen, met name waren er geen ataxien, terwijl alle reflexen normaal waren. Het eigenaardige was, dat patiënt niettegenstaande de vorige injectie slechts 2 uur geleden geschiedde, enorme hoeveelheden dronk, en mateloozen dorst had, nagenoeg niet urineerde. De patiënt van Snell en Rowntree 185) vertoonde dezelfde eigenaardigheid.*

De injecties werden gestaakt. Den volgenden dag werd de patiënt veel rustiger, terwijl de dorst weer den gewonen omvang aannam. Nadere laboratoriumgegevens over de bloed- en urinesamenstelling tijdens den abnormalen toestand ontbreken ons. Alleen werd het aantal erythrocyten geteld en slechts 4.650.000 bevonden en de haemoglobinehoeveelheid 90%, welke lage waarden mogelijk op een bloedverduunning wijzen!

3-4-1935 gingen we over tot pitonsnuifpoeder namelijk  $3 \times$  daags 50 mGr, waarmede de hoeveelheid urine tot ongeveer 3 Liter per 24 uur werd beteugeld.

Het mededeelen der geheele, regelmatig bijgehouden, ziektegeschiedenis heeft geen zin, waarom overgegaan wordt tot het uitvoerig mededeelen van een uitgebreid laboratoriumonderzoek, dat we in het verloop der opname en de daarop aansluitende polyclinische contrôle uitvoerden.

## Bloedsuikerwaarden buiten en onder Piton-invloed.

Alvorens de uitkomsten der dorstproeven mede te deelen wordt een klein onderzoek beschreven, dat tusschentijds gedaan werd en de beteekenis van het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel voor de koolhydraat-stofwisseling trachtte te belichten.

Lawrence en Hewlett 84) onderzochten de uitwerking van pituitrine op de bloedsuiker en meenden een antagonisme te kunnen vaststellen met het insuline-effect. Werd bij een normaal persoon of een diabetes mellitus-lijder een zekere hoeveelheid insuline geïnjecteerd, dan daalde de bloedsuiker, maar deed dat niet — integendeel nam toe —, zoo tegelijkertijd het hypophysisachterkwabhormoon werd ingespoten. Pituitrine zou het leverglycogeen mobiliseeren. Daarvoor werd de volgende proef als bewijs aangehaald: Spoot men een konijn ergotamine in en vervolgens insuline plus pituitrine, dan bleef de bloedsuiker dalen en werd het pituitrine-effect, — een secundaire stijging in de dalende lijn, tengevolge van insuline — opgeheven.

Werd geen ergotamine, vóór een gecombineerde insuline-pituitrineinjectie ingespoten, dan kwam wel de tegengestelde werking van het pancreas en hypophysis-hormoon naar voren, waaruit de conclusie werd gemaakt, dat, aangezien ergotamine de leverglycogenolysis remt, pituitrine inderdaad de stijging veroorzaakt door mobilisatie van het leverglycogeen.

Bij een diabetes insipidus patiënt kwamen Lawrence en Hewlett tot dezelfde gevolgtrekking. Na 50 gram glucose per os steeg de bloedsuiker niet zoals normaal het geval is. De patiënt had diabetes insipidus, een uiting van een dysfunctie van de hypophysis. Er bestond waarschijnlijk een verhoogde tolerantie voor koolhydraten. Verondersteld wordt, dat deze patiënten een verhoogde insulineproductie hebben. Werd nu, vóór de glucose-toediening pituitrine ingespoten, dan vertoonde de bloedsuikercurve wel een

stijgende lijn. Terwijl nu eenerzijds pituitrine met insuline een tegengesteld effect hebben wat hun uitwerking op de bloedsuiker betreft, zou anderzijds adrenaline wederom tegengesteld beïnvloed worden door pituitrine, m.a.w. pituitrine zou een reguleerende werking hebben op de koolhydraatstofwisseling. Meer dadelijke overeenkomst met ons onderzoek hebben de mededeelingen van Elisabeth Gibson, Mayer en Dulaney 44). Deze gaven aan diabetes insipidus lijders, habitueele polydyptikers, en aan vier personen, die vrijwillig veel dronken, na vijftien uur vasten, 50 tot 100 Gr. glucose per os.

Tijdens en buiten pituitrine toediening, nasaal en onderhuids, vervaardigden zij bloedsuikerkrommen en kwamen daarbij tot de volgende bevindingen.

- 1) Pituitrine heeft geen bepaalden invloed op het verloop der bloedsuikerkrommen.
- 2) De curve verliep als bij diabetes mellitus met een verhoogde renale drempelwaarde.
- 3) Terwijl bij twee gewoonte-waterdrinkers een type bloedsuikerkromme als bij lijders aan suikerziekte bestond, werd een normale curve gezien na vochtbeperking plus pituitrinetoediening.

Eigen onderzoek:

Onze patiënt had buiten pitoninvloed, na 50 gram glucose per os de volgende bloedsuikerkrommen:

nuchter: 1,0 ‰  
na ½ uur: 1,852 ‰  
na 1 uur: 2,000 ‰  
na 1½ uur: 1,316 ‰  
na 2½ uur: 0,907 ‰

Er werden twee curves gemaakt, terwijl 50 mgr. piton, ná de nuchtere bepaling, maar vóór het glucosegebruik, werd opgesnoven. Daarbij vonden wij twee ongelijk verloopende curves met de volgende waarden:

nuchter: 0,985 ‰ 0,957 ‰  
na ½ uur: 0,957 ‰ 1,600 ‰  
na 1 uur: 1,538 ‰ 1,405 ‰  
na 1½ uur: 2,105 ‰ 0,952 ‰  
na 2½ uur: 1,149 ‰ 0,952 ‰

De eerste curve wijkt het meest van de normale af. Er is

een late, hyper-normale stijging, terwijl een daling onder de beginwaarde uitblijft. Vergeleken met de curve buiten piton-invloed, kunnen we niet zeggen dat de dalende lijn in de kromme constant uitblijft. In de tweede curve is deze immers reeds na  $1\frac{1}{2}$  uur aanwezig.

### Samenvatting:

Tusschen pituitrine en insuline zou een tegengestelde werking op de bloedsuiker bestaan, zooals Lawrence en Hewlett experimenteel en na onderzoek van een diabetes insipidus patiënt meenden te kunnen vaststellen.

Het onderzoek van Gibson, Mayer en Dulaney wees meer op een indifferente werking van het hypophysisch achterkwab-hormoon op den bloedsuiker. Ons eigen onderzoek leidde niet tot een bepaalde uitspraak, noch voor Hewlett en Lawrence, noch ten voordeele van de laatstgenoemde onderzoekers.



## Invloed van salyrganinspuiting op de polyurie, de polydypsie, bij diabetes insipidus.

Julius Bauer en Bertha Aschner 3, 14) beschreven in 1924 de gunstige uitwerking van intra-musculaire inspuiting van novasurol bij een 31-jarigen diabetes insipidus-patiënt. Bij hun handelwijze lieten zij zich leiden door de theoretische overweging, dat men de diurese beperken kan, zoo men de nier tot grootere concentratie kan dwingen. De dorst zou dan ook sterk verminderen, zooals reeds bekend was uit de koorts en pituitrine-behandeling. Novasurol doet de Na Cl-uitscheiding sterk toenemen en zij zagen in tegenstelling met de uitwerking bij oedemateuze hart- en nierpatiënten een afname der diurese. Het effect eener injectie duurde drie tot vier dagen m.a.w. er kwam een sterkere beperking der diurese dan bij pituitrine-behandeling, terwijl de dorstsensaties bijna geheel verdwenen. Volgens de genoemde medici zou van dit laatste de ontzouting van het cerebrum de oorzaak zijn. Verder deelden zij nog mede, dat novasurol niet in alle gevallen van diabetes-insipidus deze uitwerking zou hebben. Bovendien wezen zij er nog op, dat de gunstige invloed van pituitrine niet met zekerheid bewijst, dat diabetes insipidus op een hypofunctie van de hypophysis berust.

Bij onzen patiënt spoten wij 2 c.c. salyrgan intraveneus in. Noch de polyurie verminderde, noch het dorstgevoel nam af. Integendeel, gedurende het etmaal, dat de inspuiting plaats vond werd meer geurineerd dan in de 24 uren ervoor en erna, nl. 14,15 Liter tegenover 13,1295 (de 1-4-35, 30-3-35 en 2-4-35). De Na Cl-uitscheiding steeg in 't geheel niet. De afzonderlijke porties vlak na de inspuiting uitgewaterd, hadden maximaal een NaClconcentratie van een  $\frac{1}{2}$  Gr. per Liter. Begrijpelijkerwijze bestaan er bezwaren tegen een regelmatige toediening van kwikpreparaten in gevallen van diabetes insipidus, ook al mocht de door J. Bauer beschreven uitwerking in een bepaald geval gezien zijn.

## HOOFDSTUK II.

### DORSTPROEVEN.

#### ONZE MAATSTAF VOOR BLOEDVERDUNNING EN INDIKKING.

Waar ontstaat de barrière voor de wateruitscheiding tengevolge der pitontoediening bij den lijder aan diabetes insipidus?

Theoretisch beschouwd kan de urineproductie dalen, doordat de nieren minder urine produceeren, hetzij actief, doordat ze ziek zijn, hetzij passief, doordat er minder bloed naar de nieren aangevoerd wordt. Dit laatste kan het gevolg zijn van een mindere doorstroming der nieren, die om een of andere reden optreedt. Het zou ook kunnen zijn, dat de weefsels meer vocht gaan vasthouden en daardoor langs de bloedbaan naar de nieren minder water aangevoerd wordt.

Als oorzaak van een verminderde diurese na pitonopsnuiving is een samengaan van een werking op de weefsels en de nieren zeer wel mogelijk. Uit een duidelijke verandering van de bloedsamenstelling na pitontoediening zou men op een verdunning of een indikking van het bloed kunnen besluiten, evenwel mag men zich wel afvragen of men in het aantal roode bloedlichaampjes en de hoeveelheid bloedkleurstof een juiste maat daarvoor heeft. Immers zeer zeker werkt de pressorcomponent van het hormoon uit de achterkwab van de hypophysis op het gladde spierweefsel en zal dientengevolge bijv. ook de milt kunnen doen contraheeren. Daardoor zou het aantal roode bloedlichaampjes in overigens verdund bloed per mm kunnen stijgen, m.a.w. een mogelijke daling bijv. een verdunning weer opgeheven kunnen worden.

Of de electrolyten, het NaCl, de Ca- verbindingen als maatstaf gebruikt kunnen worden is zeker aan twijfel onderhevig. Bij onzen patiënt en onze proefdieren werd regelmatig het NaCl-gehalte van het totaal-bloed en plasma bepaald, maar dat geschiedde vooral, wijl het NaCl-gehalte van het bloed mogelijk een voorname rol bij de pathogenese van den diabetes insipidus speelt.

Zooals in hoofdstuk 10, deel I beschreven werd, namen Smirk en Heller (182) (183) (184) als index voor de concentratie van het bloed de hoeveelheid bloedkleurstof, plasmaciwit, het NaCl-gehalte, de haematocrietwaarde aan. Wij bepaalden achtereenvolgens regelmatig:

Het aantal roode bloedlichaampjes, de hoeveelheid haemoglobine, de hoeveelheid NaCl van het totaal-bloed en van het plasma, de hoeveelheid totaal N en rest-N, de Ca-hoeveelheid van het serum en namen alléén een verdunning of een indikking aan als werkelijk een flinke afname of een toename van ál deze waarden gevonden werd, waarbij de electrolyten buiten beschouwing werden gelaten.

In vrijwel alle vroegere onderzoekingen werd het eiwitgehalte refractometrisch bepaald. Dat gebeurde door ons niet, maar wij trachtten langs chemischen weg ons doel te bereiken. Uit het verschil van de hoeveelheid totaal-N en rest-N werd de hoeveelheid eiwit van het plasma berekend m.b.v. den factor van Hawk (6.25) (Litt: 84). Daarbij deden we tegenstrijdige bevindingen op. Nam bijv. het aantal roode bloedlichaampjes, het haemoglobinegehalte tijdens een dorstproef toe, dan vonden we bijv. een daling van het plasma eiwitgehalte. Weliswaar steeg de hoeveelheid totaal-N, maar de reststikstofhoeveelheid nam tijdens het dorsten zóó sterk toe, dat het verschil van de twee laatstgenoemde waarden kleiner werd en daardoor het product van dat verschil met de factor van Hawk daalde. Achteraf verwonderde ons dat eigenlijk niet, als men namelijk bedenkt, dat de reststikstof uit zeer gemakkelijk diffundeerbare stoffen bestaat en deze dus makkelijk van de weefsels naar de bloedbaan kunnen afstroomen en omgekeerd.

Terwijl we meestal na piton een dalen van het aantal erythrocyten en de hoeveelheid bloedkleurstof zagen, deden we éénmaal een omgekeerde waarneming. Terwijl de totaal-N,

de rest-N daalden, de hoeveelheid NaCl van het plasma afnam, het Ca-gehalte van het serum ongeveer gelijk bleef, steeg het aantal roode bloedlichaampjes, de hoeveelheid haemoglobine 2 uur na 50 mGr. piton, zooals uit onderstaande tabel duidelijk is.

	NaCl plasma	Ca Serum	Aantal erythro- cyten	Hgl (Sahli)	Hgl (Wong)	N-totaal	N-rest
vóór piton (50 mG)	640	12.63	5.800.000	105 $\frac{0}{0}$	18,23	1194	172
2 u. na piton (50 mL)	600	12.97	6.420.000	110 $\frac{0}{0}$	18,34	936	127

Waardoor deze stijging der erythrocyten veroorzaakt werd, was niet duidelijk. Mogelijk speelde een miltcontractie daarbij een rol. Een vermeerderde productie van roode bloedlichaampjes door het beenmerg onder invloed van het hormoon uit de hypophysis zou ook mogelijk kunnen zijn, maar daarop werd in dit onderzoek niet verder ingegaan. Het is bekend, dat increten, van de schildklier bijvoorbeeld, zeker de erythropoëse beïnvloeden (N.T.G. 3-11-'34).

Zonder ons verder in theoretische bespiegelingen te verliezen, verwijzen we naar het onderzoek van Brull (29) en Verney (207), waardoor overtuigend werd aangetoond, dat het hormoon uit de achterkwab van de hypophysis *langs de bloedbaan de nieren bereikt en deze doet concentreren*, óók al zijn deze geheel ontzenuwd. Met deze overtuigende waarnemingen voor oogen zal men de verdunning, die wij regelmatig na langere behandeling met piton vonden, opvatten als gevolg der in de nieren ontstane barrière voor vochtuitscheiding.

Er treedt waarschijnlijk een vochtophooping in de bloedbaan op, doordat de weefsels nog onvoldoende water fixeren, m.a.w. men zou zich kunnen voorstellen, dat het bloed een grooter watergehalte krijgt, doordat eenerzijds de nieren minder urine produceeren, anderzijds de weefsels het minder uitgescheiden water niet geheel kunnen binden.

### Invloed van het Dorstlijden.

A. De dorstproef van 6-3-1935 werd reeds beschreven. Op 10-7-1935 zou deze herhaald worden. Het bleek nu, dat patiënt dien morgen geheel geen dorst kreeg. Den vorigen

dag had hij vrijwel niets gegeten. Patiënt werd geïsoleerd, zoodat we er zeker van waren, dat hij onbemerkt geen vocht gebruikte. Hij was gedeprimeerd en klaagde over een heftig hittegevoel. Rectaal gemeten bedroeg de temperatuur te 9 uur v.m. en te 12 uur middag gemeten respect. 37.4 en 37.5 C. De polsfrequentie was voortdurend bijna 100 slagen per minuut. De bloeddruk was 130/80 (auscultatoir gemeten, r. bovenarm).

Daar de man na 2½ uur nog niet over dorst klaagde, werd dit onderzoek afgebroken. Toch deden we een waarneming, die in het verband dezer studie alleszins de moeite waard is vermeld te worden.

*Patiënt, die geheel niets dronk, urineerde in deze 3½ uur tijds toch een groote hoeveelheid en wel 850 cc. Afzonderlijk zij nog vermeld, dat patiënt vóór het onderzoek ook nagenoeg niets had gedronken. Uit het volgende lijstje zijn de hoeveelheden, de NaCl-concentratie en die der N af te lezen, mede het S.G. der urine-porties.*

Tijd	Hoeveelh. urine	S.G.	N-concentr. /L	NaCl-concentratie /L
8 uur v.m.	385 cc	1002	2,8	1,225
9½ uur v.m.	260 cc	1001	2,73	1,25
10½ uur v.m.	140 cc	1002	3,64	1,75
11½ uur v.m.	65 cc	1000,5	4,06	1,5
Totaal	850 cc			

**Gelijktijdig bloedonderzoek gaf de volgende resultaten:**

Tijd	Aantal Erythrocyten	hgl-hoeveelh. (Sahli)	NaCl-plasma
8 uur v.m.	7.220.000	115 %	630 mGr.
9½ uur v.m.	6.500.000	121 %	680 mGr.
10½ uur v.m.	6.700.000	121 %	680 mGr.
11½ uur v.m.	6.110 000	117 %	680 mGr.

Uit de uitkomsten van dit urine- en bloedonderzoek kunnen we de volgende conclusies maken:

1) *De polyurie is zeker niet afhankelijk van een groote vochtopname, in dit geval geheel onafhankelijk daarvan, want er werd vóór en tijdens de dorstproef geheel niets gedronken.* Voor de groote urine-productie waren slechts twee verklaringen mogelijk: Of de weefsels waren niet in staat water te fixeeren, waardoor langs de urinewegen een urine met een laag S.G. afstroomde, òf de nieren waren niet in staat te concentreeren. Het feit, dat een groote urinehoeveelheid van een laag S.G. geproduceerd werd, kan èn voor de weefseltheorie van Veil 200) èn voor die van Erich Meyer èn ook voor die van Forschbach en Weber pleiten, welke laatste drie onderzoekers de oorzaak in de abnormale nierfunctie zoeken.

Erich Meyer's 130-138) meening, het onvermogen der nieren tot concentreeren, werd door Forschbach en Weber 61) bestreden. Deze laatsten namen een primaire hydrurie der nieren aan. Of nu de nier functioneel geschaad is in den een of anderen zin, men is wel gedwongen een onvermogen der weefsels om water te fixeeren aan te nemen, indien men bij de dorstproef een afname van het aantal roode bloedlichaampjes, een daling van de haemoglobine-hoeveelheid, vaststelt m.a.w. men een verdunning aanneemt. Er wordt opgemerkt, dat gedurende de het laatst beschreven dorstproef het aantal roode bloedlichaampjes niet toe maar afnam, en wel  $1.100.000/\text{mm}^3$ , in  $3\frac{1}{2}$  uur tijds. Zou de oorzaak van den diabetes insipidus uitsluitend in de nieren gelocaliseerd zijn, dan zou òf het bloed ingedikt òf normaal van samenstelling moeten zijn, al naar mate de weefsels niet of wel de verhoogde vochtuitscheiding door de nieren konden aanvullen. Daarentegen is een verdunning allèèn mogelijk, zoo de weefsels vocht los laten en de nieren het aangeboden vocht niet snel genoeg uit kunnen scheiden.

2) Er bestond 8 uur v.m. een sterk verhoogd aantal roode bloedlichaampjes namelijk 7.220.000 en een hoog haemoglobinegehalte nl. 115%, naast een hyperchloraemie, die 680 mGr per Liter bedroeg. *Hierbij bestond geen dorst, wat tegen de veronderstelling pleit, dat een indikking van het bloed of een verhoogd keukenzoutgehalte de oorzaak van den heftigen*

*dorst bij den diabetes insipidus is. Meteen merken we op dat in het symptomencomplex van den hyperchloraemischen diabetes insipidus, zooals Veil het opgaf (zie Hoofdstuk V) de dorst blijkbaar geheel kan ontbreken.*

B. 16-10-1935 werd de dorstproef herhaald en moest thans reeds na 2 uren worden afgebroken wegens heftigen dorst!

*Hieruit zien we dus hoe in het verloop der maanden het dorstgevoel bij denzelfden lijder aan diabetes insipidus zeer sterk wisselde:*

#### Dorstproef:

Tijd	Hoeveelheid urine	S.G. urine	NaCl/L. urine
9 uur v.m.	390 cc	1003	1,5
10 uur v.m.	213 cc	1003	1,75
11 uur v.m.	437 cc	1002	2,00
Totaal	1040 cc.		

**Gelijktijdig bloedonderzoek** gaf de volgende uitkomsten:

Tijd	Aantal erythrocyten	Hgl-hoeveelheid	NaCl-plasma
9 uur v.m.	4.830.000	91 %	615 mGr.
11 uur v.m.	4.950.000	95 %	620 mGr.

Patiënt, die gedurende geruimen tijd geen piton gebruikte, had nu een zeer sterken dorst, wat bij deze proef, die hij amper 2 uur uithield, zeer duidelijk aan het licht kwam. Hij scheidde een groote hoeveelheid urine, met een zeer laag S.G. uit, waarin een geringe zoutconcentratie werd gevonden. *In tegenstelling met 10-71-1935 bestond er thans geheel geen verhoogd aantal roode bloedlichaampjes en was het zoutgehalte van het bloedplasma veel minder verhoogd, doch bleef aan de normale bovengrens (620 mGr. tegenover 680 mGr. op 10-7-1935).*

Hier bleek dus, dat de dorstsensatie onafhankelijk was van een zogenaamde indikking van het bloed (aantal erythrocyten 4.950.000), maar ook van de grootte der hyperchloraemie (615 mGr). Bij het ontstaan daarvan moeten wel andere, nog onbekende, factoren een rol gespeeld hebben.

### C. Dorstproef op 24-2-1936 en 2-3-1936, 17-3-'36.

De duur, dat de patiënt het dorsten verdroeg was resp. 4 uur 50 min.; 5 uur en 8 uren. Bij de dorstproef van 24-2-1936 werd het bloed bij het begin, na 2 uur 50 minuten en aan het einde afgenomen. Toen was verder dorsten onmogelijk, daar de patient zijn eigen urine ging drinken. Bij de tweede en derde proef werden bloedmonsters bij het begin en aan het einde afgenomen. Voor de beoordeeling der uitkomsten van het onderzoek raadplege men de tabellen en de curves, welke de wisseling der verscheidene waarden overzichtelijk aangeven.

### Resultaten van Bloedonderzoek der Dorstproeven.

	24-2-1936	2-3-1936	17-3-1936
Aantal erythrocyten	1.130.000 +	680.000 +	550.000 +
Haemoglobine (Sahli)	14 % id.	6 % id.	10 % id.
Idem (Wong)	1,42 Gr. id.	0,26 Gr. id.	0,63 Gr. id.
Idem (Newcomer)	0,55 Gr. id.	0,4 Gr. id.	NIET BEPAALD
NaCl-bloed-totaal	11 mGr. id.	21 mGr. id.	26. mGr. +
NaCl-bloedplasma	10 mGr. id.	40 mGr. —	91. mGr. —
Totaal N-bloed	68 mGr. id.	103 mGr. +	290. mGr. id.
Rest N-bloed	147 mGr. id.	96 mGr. —	39. mGr. id.
Ca-serum	0,69 mGr. id.	0,43 mGr. id.	0,11 mGr. id.
Bloedsuiker	0,1 gr/L. id.		

Alle bepalingen werden in duplo uitgevoerd, waarvan de verschillen worden opgegeven. De daarbij gevonden verschillen (maximale en gemiddelde) worden achtereenvolgens voor de haemoglobine, de NaCl-waarden van het bloed en bloedplasma, de totaal en reststikstofhoeveelheden van het bloed opgesomd.



## DORSTPROEF op 24—2—1936, 2—3—1936 en 17—3—1936.

DATUM EN TIJD	B L O E D O N D E R Z O E K										U R I N E O N D E R Z O E K				
	Erythrocyten aantal	Haemoglob. (Sahli)	Haemoglob. (Wong)	Haemogl. (Newcomer)	NaCl. totaal bloed	NaCl. plasma	Totaal N. bloed plasma	Rest N. bloed plasma	Ca-Serum	Bloedsuiker	Hoeveelheid in Liters	NaCl. urine	N. urine	S.G. bij 15°	Tijd van urineeren
24—2—1936 9 uur 40 min. v.m.	5780000	105	16.14	17.4	487	654	1423	353	13.83	1.083	0.270	1,412	2,559	1002	9 u. 40' v.m.
12 uur 30 min. n.m.	6570000	116	17.03	17.7	535	—	—	—	13.65		0.360	1.362	—	1003	10 u. 30' v.m.
2 uur 30 min. n.m.	6910000	119	17.56	17.95	498	664	1491	500	14.07	1.183	0.185	1,288	—	1003	11 u. v.m.
											0.210	1,500	—	1003	11 u. 45' v.m.
											0.370	1,913	—	1002	1 u. n.m.
											0.175	2,907	3.073	1004	2 u. 10' n.m.
Toename :	+1130000	+14	+1.42	+0.55	+11	+10	+68	+147	+0.69	+0.100	1540cc				
2—3—1936 12 uur middag	5780000	109	16.74	17.4	504	638	1386	560	12.93		0.765	1,963	2,195	1002	12 u. m.
5 uur namiddag	6460000	115	17.08	17.8	525	598	1489	444	12.50		0.440	1,300	—	1002	1 u. n.m.
											0.450	1,725	—	1002	2 u. 30' n.m.
											0.350	1,775	—	1003	3 u. 40' n.m.
											0.190	1,713	3.139	1004	4 u. 30' n.m.
	+680000	+6	+0.26	+0.4	+21	-40	+103	-96	-0.43		2195cc				
17—3—1936 9 uur voormiddag	5860000	105	18.46	—	443	591	1390	240	14.28		Totaal 2650cc	1,002	2,066	1002	9 u. v.m.
5 uur namiddag	6410000	115	19.09	—	469	500	1100	201	14.39		—	—	—	—	—
											2,345	3,586	1003	1003	5 u. n.m.
Toename :	+550000	+10	+0.63	—	+26	-91	-290	-39	+0.11		2650cc	—	—	—	—

	Maximale verschillen	Gemiddelde:
Hgl. volgens Wong	0,25 Gr.	0,08 Gr.
Hgl. volgens Newcomer	0,30 Gr.	0,20 Gr.
NaCl-totaal-bloed	0,24 mGr.	0,12 mGr.
NaCl-plasma	0,27 mGr.	0,08 mGr.
Totaal N-bloed	23,— mGr.	16,— mGr.
Rest N-bloed	15,— mGr.	12,— mGr.

### Resultaten:

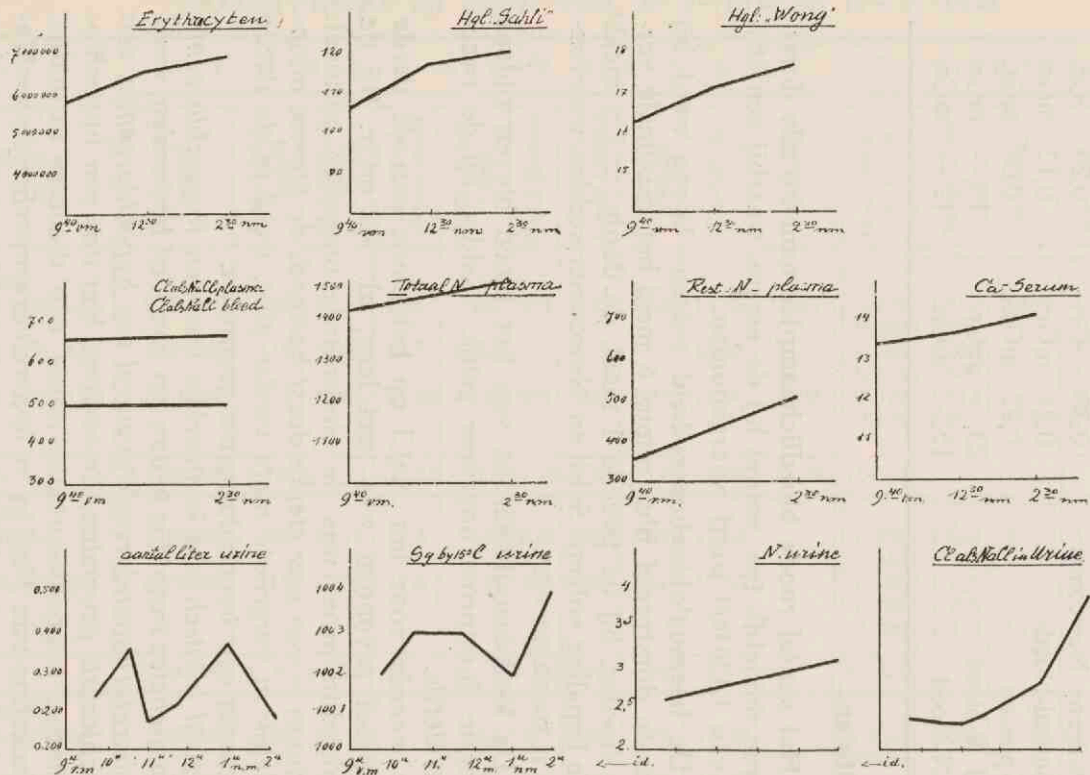
1) Het aantal roode bloedlichaampjes nam bij alle dorstproeven duidelijk toe, vooral bij de eerste, waarbij een stijging van 1.130.000 werd waargenomen.

2) De haemoglobinehoeveelheid volgens Wong werd bij de eerste dorstproef plus minus 6 maal het maximale verschil grooter, bij de tweede 1 maal, de derde  $\pm 2\frac{1}{2}$  maal. Bij de bepaling volgens Sahli en Newcomer stelden we eveneens 'n toename vast.

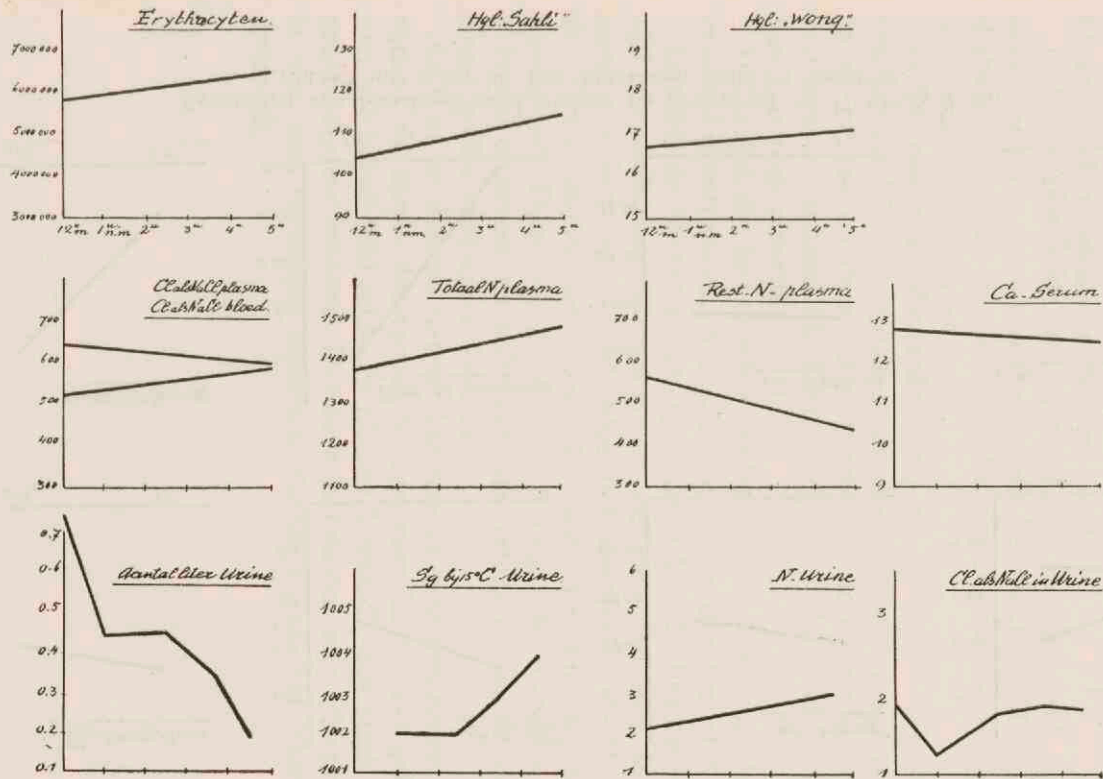
3) De keuzenzoutwaarden van het bloed bleven tijdens de eerste dorstproef ongeveer gelijk, daalden bij de tweede en derde.

De waarde voor het NaCl op het einde van de derde dorstproef gevonden was heel laag, nl. 500 mGr. Bij de tweede dorstproef was de eindwaarde ongeveer normaal. *Ofschoon er een zeer sterke dorst bestond, de diurese onophoudelijk in vergrootte mate verder ging, werd in de derde dorstproef een hypochloraemie gevonden.*

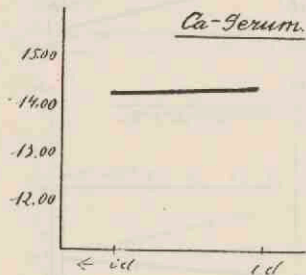
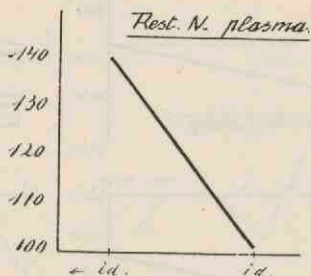
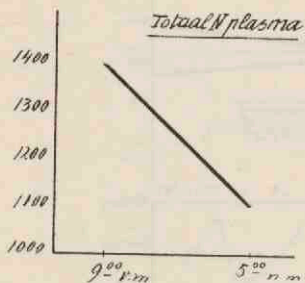
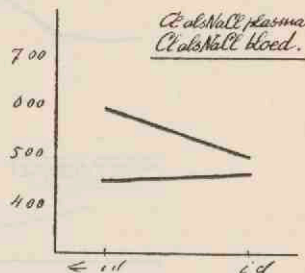
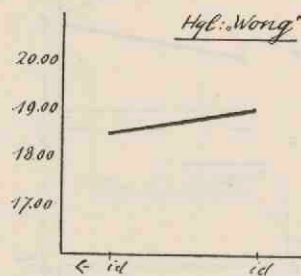
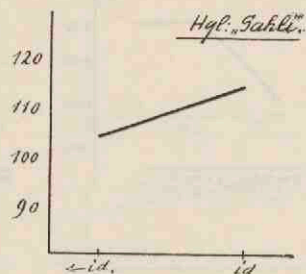
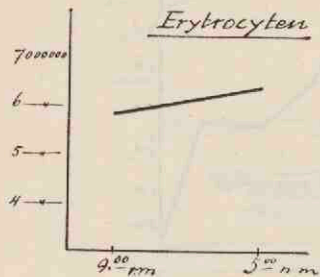
*Terwijl klinisch alle kenmerken van den hyperchloraemischen diabetes insipidus in den zin van Veil bestonden, werd bij laboratoriumonderzoek evenwel een hypochloraemie, een hypochlorurie gevonden. Er bestond hier dus een hypochloraemische, hypochlorurische phase van diabetes insipidus. De indeeling van Veil in 'n hyperchloraemischen-hypochlorurischen en 'n hypochloraemischen-hyperchlorurischen vorm van diabetes insipidus ging bij dit ziektegeval dus geenszins op.*



Resultaten van bloed- en urineonderzoek tijdens de dorstproef op 24-2-1935,  
9 uur 20 v.m.—2 uur n.m., bij den lijder aan diabetes insipidus.



Resultaten van bloed- en urineonderzoek tijdens de dorstproef op 2-3-1935,  
12 uur m.—5 uur n.m., bij den lijder aan diabetes insipidus.



urine tijdens dorstproef.

2.650 L,  
NaCl: 6.513 G/1 L.  
N : 2.541 G/1 L.  
S.G. 15°: 1003.

Resultaten van bloedonderzoek tijdens de dorstproef op 17-3-1935, 9 uur v.m.—5 uur n.m., bij den lijder aan diabetes insipidus.

*Terwijl wij bij ons onderzoek (10-7-1935) eenmaal gevonden hadden, dat bij een hyperchloraemie en sterk verhoogd aantal erythrocyten bij een verhoogd haemoglobine-gehalte geen dorst bestond, vonden we bij het laatste onderzoek op 17-3-1936 bij een hypochloraemie en een zeer matige bloedindikking een zeer sterken dorst.*

In het verloop van een systematisch doorgevoerd onderzoek bleek dus, hoe betrekkelijk snel het ziektebeeld van den diabetes insipidus in zijn klinische verschijnselen en laboratoriumuitslagen kan wisselen.

4) De **rest-stikstofwaarde** steeg bij de eerste dorstproef vrij aanzienlijk. De totale-stikstofhoeveelheid maar matig. In de tweede en derde dorstproef was de toename van de rest-stikstof aanzienlijk kleiner, die van de totale-stikstof van grootere afmeting.

5) De **tijd**, dat het dorsten verdragen werd, bedroeg bij de eerste 2 dorstproeven 5 uur, bij de derde dorstproef 8 uur.

Dat bij de toename van het aantal bloedlichaampjes de tijd een ondergeschikte rol speelt, ziet men zoo men de toename van het aantal roode bloedlichaampjes en de Hgl. bij de eerste dorstproef vergelijkt met die bij de derde dorstproef. Deze laatste duurde 8 uren, de toename was evenwel ongeveer de helft van die tijdens de eerste dorstproef, welke veel korter duurde.

6) Wat de **diurese** betreft kunnen we nog opmerken, dat, tijdens de derde dorstproef bij een zeer laag NaCl-gehalte van het bloed (500 mGr. in plasma bepaald), een sterk ver-groote diurese bestond. Dat deze laatste dus niet afhankelijk is van een verhoogd keukenzoutgehalte van het bloed is duidelijk.

**Dorstproef gecombineerd met zoutbelasting op 14-4  
en 22-4-'36.**

Indien een normaal individu dorst lijdt, scheidt hij weinig urine uit van een hoog S.G. Méér nog stijgt het S.G., zoo bovendien nog keukenzout per os gegeven wordt.

Onze patiënt kreeg 10 gram zout in capsules, die hij met 200 cc water innam. Aan het begin en het einde van het dorsten werden bloedmonsters afgenomen voor onderzoek. Hieronder volgen eerst de uitkomsten van het bloedonderzoek.

Tijdens het afnemen van de bloedmonsters viel op, dat de tweede keer het bloed dik en strooperig van consistentie en zeer donker gekleurd was. Hoewel meest werd getracht het bloed zonder stuwung af te nemen, was het in vele gevallen echter ondoenlijk het bloed eenigszins vlot af te laten vloeien, zoo niet in lichte mate gestuwd werd.

**Bloedonderzoek:**

	Afname te 9 uur	Te 5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> uur n.m.	Toename
Haemoglobine Sahli	110 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> .	115 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
idem Wong	17.72 Gr.	18.02 Gr.	0.30 Gr.
Erythrocyten aantal	5.580.000	6.500.000	920.000
NaCl-totaal-bloed	516 mGr.	518 mGr.	—
NaCl-plasma	675 mGr.	685 mGr.	plus 10 mGr.
Totaal N-bloed	1263 mGr.	1294 mGr.	plus 31 mGr.
Rest N-bloed	232 mGr.	330 mGr.	plus 98 mGr.
Ca-bloedsersum	13.82 mGr.	13.20 mGr.	min 0.62 mGr.

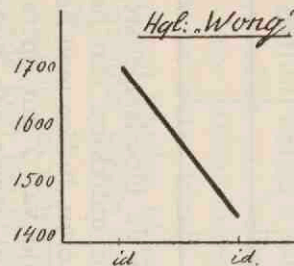
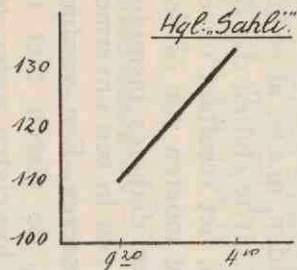
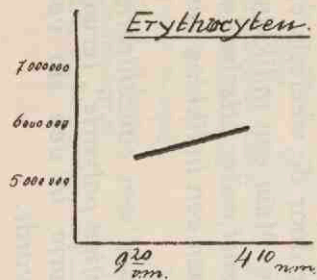
## Urineonderzoek der afzonderlijke porties:

Tijd:	Hoeveelheid	NaCl Urine/L	N Urine/L	S.G.
9 uur 30 v.m.	475 cc.	1.338	2.138	0.9999
10 uur 30 v.m.	181 cc.	1.650		1003
11 uur 30 v.m.	620 cc.	1.950		1003
12 uur 30 n.m.	325 cc.	2.337		1004
2 uur 30 n.m.	740 cc.	2.475		1002
3 uur 30 n.m.	104 cc.	2.868		1003
5 uur 30 n.m.	520 cc.	3.150	2.275	1005
Totaal	3045 cc.			

Wat den invloed van deze proef op de bloedsamenstelling betreft, kunnen we hier zeker een indikking van het bloed aannemen. Dit is niet te verwonderen, indien men het enorme waterverlies ziet, dat in een tijd van 7 uur optrad n.l. 3045 cc.). Dat de bloedbaan daarbij armer aan water wordt, is alleen mogelijk zoo de weefsels niet in staat zijn de abnorme actie der nieren bij te houden, m.a.w. al is het op grond van dit onderzoek zeker niet uit te sluiten dat de weefsels bij de polyurie een rol spelen, het resultaat onzer bevindingen zou géén bloedverandering móéten zijn òf een verdunning, indien de oorzaak van den diabetes insipidus bij dezen patiënt alléén te zoeken zou zijn in een onvermogen van de weefsels om water te fixeeren. Een verdunning zou aanwezig moeten zijn zoo de nieren niet in staat zouden zijn het door de weefsels losgelaten water gelijkmatig uit te scheiden. En geen verandering zou er te vinden zijn, indien loslaten van het water door de weefsels en de urineproductie geheel parallel gingen. *Maar een indikking is alléén mogelijk, zoo de nieren actief snel water uitscheiden en onttrekking daarvan aan de bloedbaan een indikking veroorzaakt!*

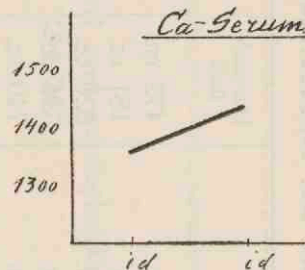
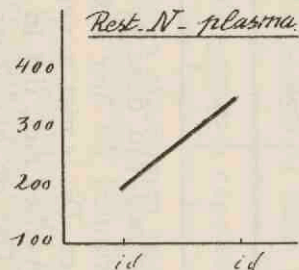
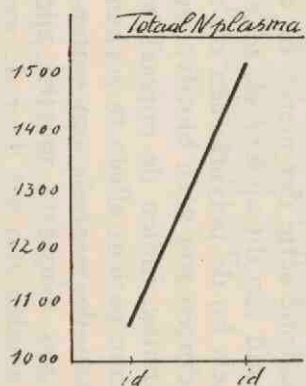
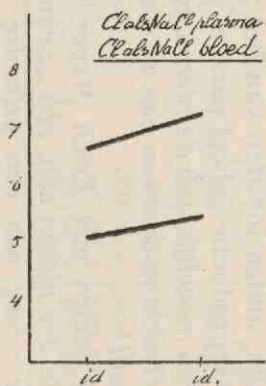
*Wij nemen met Erich Meyer dus wel een concentratiezwakte der nieren aan, een „zwangsläufige polyurie”, terwijl op de vraag van een primaire hydrurie, in den zin van Forschbach en Weber, niet ingegaan wordt.*





Urine:  
3.9 L

2.175 NaCl/L



Resultaat van bloedonderzoek tijdens de dorstproef. Gecombineerd met NaCl-belasting op 22-4-1935 bij den lijder aan diabetes insipidus.

Wat de urine betreft: hierin was slechts zeer geringe concentratie, tenminste indien men afziet van de geringe stijgingen, die aan het einde gevonden werden, een stijging in de NaCl-waarde tot 3.150 gram/L en van de N-waarde tot 2.275 Gr/L, het S.G. op 1005. Stellig zijn deze waarden verre onder de normale, indien gedorst wordt na NaCl-belasting.

We merken ook op, dat, terwijl de NaCl-concentratie steeg, die van de N eveneens toenam, wat tegen de mededeelingen van Erich Meyer pleit, waarin deze in de urine van den diabetes insipidus patiënt een omgekeerde verhouding van NaCl en N-concentratie beschreef.

Op 22-4-1936 werd de **dorstproef gecombineerd met zoutbelasting** nog eens herhaald. De totaal urineproductie in 6 uur 50 min. bedroeg 3900. Het S.G. was 1001. De NaCl-concentratie in de urine bedroeg 2.175/L.

12-3-1935 werd bij een zoutbelastingsproef een S.G. opgeteekend van 1005 en een NaCl-concentratie van 6 Gr./L. (Op 18-10-1935 waren deze waarden achtereenvolgens 1004 en 2,25, waaruit de wisselingen in het S.G. van de urine en de NaCl-concentratie duidelijk zijn).

De uitslagen van het bloedonderzoek der monsters, aan het begin en aan het einde der proef genomen, waren de volgende:

	9 uur 20 m. v.m.	4 uur 20 m. n.m.	Toename
Haemoglobine Sahli	111 ‰	134 ‰	23‰
idem Wong	17.09 Gr.	18.65 Gr.	1.56 Gr.
Erythrocyten (aantal)	5.530.000	6.110.000	580.000
NaCl-totaal-bloed	521 mGr.	546 mGr.	25 mGr.
NaCl-plasma	680 mGr.	736 mGr.	56 mGr.
Totaal-N-bloed plasma	1062 mGr.	1316 mGr.	254 mGr.
Rest-N-bloedplasma	196 mGr.	352 mGr.	156 mGr.
Ca-serum	13.58 mGr.	14.32 mGr.	0.74 mGr.

Bij deze proef waren dus alle waarden in het tweede bloedmonster uitgesproken sterk verhoogd ten opzichte van het eerste onderzoek. Meteen valt op, hoe hoog het NaCl-gehalte van het bloed is; vergeleken met de elders (17-3-1935) opgeteekende laagste waarde bedraagt het verschil 236 Gr, welke grootte verre buiten de normale schommeling ligt.



### HOOFDSTUK III.

#### Invloed van het diurese-beperkende hormoon uit de achterkwab van de hypophysis op de samenstelling van bloed en urine.

In het verloop der opname en der policlinische contrôle van den lijder aan diabetes insipidus werd de invloed van het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel op de samenstelling van bloed en urine herhaaldelijk uitvoerig nagegaan. De bevindingen van 7 en 8-3-1935 werden reeds medegedeeld.

#### Onderzoek 13-6-1936.

I: Het bloed werd nuchter, vóór het opsnuiven van 50 mGr. piton, te 8 uur v.m. afgenomen en daarna elk uur, zoolang, tot het bloed over een tijdsduur van 8 uur verzameld was. Dus totaal werden 9 bloedmonsters onderzocht. De urine werd opgevangen, de hoeveelheid en het S.G. gemeten. Aan patiënt werd toegestaan zooveel te drinken als hij behoefte had.

Tijd.	gedronken	B L O E D			U R I N E	
		HGL (Sahli)	Erythrocyten	NaCl plasma	hoeveel- heid	S.G.
8 uur v.m.		100 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4.530.000	620	31 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1019
9 uur v.m.		98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4.810.000	600	28 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1015 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
10 uur v.m.		98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4.650.000	600	20 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1025 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
11 uur v.m.	170 cc	103 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4.795.000	590	19	1026 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
12 uur mid.	170 cc	101 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4.760.000	580	17 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1025
1 uur n.m.	170 cc	100 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4.890.000	570	22 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1024 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
2 uur n.m.		98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5.240.000	570	41 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1017
3 uur n.m.	1020 cc	98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5.250.000	550	92	1003
4 uur n.m.	1000 cc	98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5.400.000	520	590	1001

De patiënt had 's nachts ook piton gehad en wel te 2 uur voormiddag. Daarvan was de invloed nog duidelijk zichtbaar, want het s.g. van de urine was in de eerst gewaterde portie reeds 1019, terwijl patiënt geheel geen dorst had. Wat de samenstelling van het bloed betreft, wordt het volgende opgegeven:

1) het aantal roode bloedlichaampjes was bij de laatste 3 tellingen boven de 5.000.000 gestegen en verschilde van het laagste getal 870.000.

2) De hoeveelheid haemoglobine bleef normaal en wel om de 100% schommelen.

3) De keukenzouthoeveelheid van het plasma daalde sterk en wel op 520 mGr., *was nog dalende en bereikte de geringste grootte op het oogenblik, toen de dorst heftig werd.*

Om 11 uur v.m.; te 12 uur middag; te 1 uur n.m. dronk de patiënt telkens 170 cc water. Toen was het keukenzoutgehalte van het bloed normaal, werd zeer weinig geurineerd, was het s.g. der 3 urineporties zeer hoog, namelijk 1026½; 1025; 1024½.

Toen de dorst zeer sterk werd en de patiënt te 3 en 4 uur nm. achtereenvolgens 1020 en 1000 cc dronk, was er een voor dezen patiënt laag keukenzoutgehalte van het bloed namelijk 550 en 520 mGr. Aan het aantal roode bloedlichaampjes en de hoeveelheid haemoglobine gemeten bestond er geheel geen indikking van het bloed. Daarvan was de opkomende dorst blijkbaar ook niet afhankelijk. Ook ziet men uit de tabellen duidelijk hoe plotseling en op welke wijze de werking van het piton eindigde. Terwijl om 2 uur nm. nog maar 41½ cc werd geurineerd en het s.g. van de urine 1017 mat, was te 3 uur het s.g. 1003 bij een hoeveelheid urine van slechts 92 cc. Het door piton herstelde concentratievermogen was blijkbaar eerder verdwenen, dan de belemmering der vochtuitscheiding. *Uit deze waarneming zou men ook kunnen besluiten, dat de polyurie wel niet het gevolg is van een primaire hydrurie, zoals Forschbach en Weber 61) beweerden, maar een verminderd concentratievermogen der nieren eraan ten grondslag ligt.* Immers anders had toch tegelijkertijd met het dalen van het s.g. een grootere hoeveelheid urine moeten komen. In de vorige 2 uren was samen 510 cc gedronken en de hoeveelheid van

11 uur (170 cc) zou door een normale nier te 3 uur uitgeurineerd moeten worden. Dit geschiedde eerst na 5 uren, daar te 4 uur nm. 590 cc gewaterd werd.

Bezwaarlijk kan men zich ook los maken van de gedachte, dat de behandeling met het hormoon uit de achterkwab van de hypophysis een substitutietherapie is. Evenals thyreoidpreparaten bij myxoedeem, insuline bij diabetes mellitus, cortine bij de ziekte van Addison, een tekort van het lichaam aan increet aanvullen, zoo doet pituitrine dit ook bij diabetes insipidus. Zooals voorheen (Hoofdstuk II) beschreven werd, trachtten Camus en Roussy het therapeutische argument, dat uit de uitwerking van het extract uit de achterkwab van de hypophysis zou kunnen volgen, te ontzenuwen. Hunne uitlating „l'argument therapeutique nous apparait ainsi quelque peu simpliste” duidt hun geringe waardeering voor 't therapeutisch effect voldoende aan. Zij halen de anti-diuretische werking van antipyrine, novocaine aan en wijzen erop, dat men toch moeilijk kan beweren, dat een tekort aan deze genoemde stoffen den diabetes insipidus doet ontstaan, ook al verminderen zij de diurese.

Dezelfde zienswijze uitten J. Bauer en B. Aschner 13), 14), toen zij het novasuroleffect bij den diabetes insipidus beschreven.

*Ons inziens gaat deze redeneering der genoemde schrijvers eenigszins mank. Men kan toch moeilijk het verband ontkennen tusschen de oorzaak van een lijden, dat op een aandoening van een bepaald orgaan of een functioneele eenheid, waarin dat orgaan is geschakeld, berust en het gunstige effect, verkregen door inspuiting van een extract uit datzelfde orgaan. In ons geval dus tusschen de hypophysis en den diabetes insipidus.*

Camus, Roussy, Bailey en Bremer verwierpen dezen samenhang o.a. ook op experimenteele gronden, zooals uit het literatuuroverzicht is gebleken. Maar sedert de genoemde ziekte moet beschouwd worden als een lijden, dat het gevolg is van een aandoening van het hypophysaire-mesencephale systeem en niet alléén van een aandoening van het mesencephalon verloor ook het experimenteele argument aan bewijskracht.

De huidige voorstelling moet wel als volgt zijn:

*De diabetes insipidus wordt voor een deel in z'n pathogenetische mechanisme gevormd door een gebrek aan diureseverminderend hormoon uit de achterkwab, misschien ook middenkwab, van het hersenaanhangsel. De nieren kunnen daardoor niet voldoende concentreeren, zooals Brul 129) en Verney 207) aantoonde. Het genoemde hormoon wordt normaal in de achterkwab van de hypophysis geproduceerd, waarvoor een intactzijn van het mesencephale-hypophysaire systeem een vereischte is.*

Mede mag opgemerkt worden, dat door het werk der twee laatste onderzoekers de juistheid der opvatting van Erich Meyer over den diabetes insipidus weer naar voren kwam. Door Veil's hypothesen over dit lijden had deze aanvankelijk iets van haar waarde verloren.

#### Onderzoek 21-4-1936.

II: 21-4-1936 dronk de patiënt 1 Liter water, terwijl tegelijkertijd 50 mGr. piton werd opgesnoven. De diurese werd ditmaal wel zeer krachtig geremd. De hoeveelheden urine, die de volgende uren geproduceerd werden bedroegen na 1 uur, 2 uur, 3 uur en na 4 uur resp. 62; 40; 36 en 45 cc, waarvan het s.g. achtereenvolgens bedroeg: 1020; 1009; 1009½ en 1007.

We zien hier dus ook weer duidelijk, dat het s.g. bij een hoeveelheid urine van ongeveer 40 cc slechts 1009 en 1007 bedraagt. Hier gaat het verlies van het concentratievermogen wederom niet gepaard met een groote diurese, waaruit dezelfde gevolgtrekking gemaakt mag worden als op 13-6-1936 ten opzichte van het standpunt van Forschbach en Weber.

### Onderzoek 21-6-1936.

III: Het onderzoek van 13-6-1936 werd 21-6-1936 nog eens herhaald, waarbij de volgende uitkomsten werden verkregen:

#### B L O E D

#### U R I N E

Tijd.	HGL (Sahli)	S. G.	Erythrocyten	NaCl- plasma	Hoeveel- heid	NaCl/L	N/L.
8 uur v.m.	104 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1006	4.820.000	530	425	4,25	
9 uur v.m.	101 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1012	4.730.009	580	63	5,5	
10 uur v.m.	100 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1012	4.450.000	610	26	5,11	
11 uur v.m.	104 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1024	4.900.000	600	23	5,12	9,73
12 uur mid.	101 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1020	4.520.000	600	28	10,75	
1 uur n.m.	97 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1020	4.770.000	590	27	10,5	
2 uur n.m.	96 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1018	4.630.000	600	31 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	7,5	
3 uur n.m.	99 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1007	4.830.000	620	52	7,75	
4 uur n.m.	101 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1005	4.510.000	630	73	7,75	
5 uur n.m.	99 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1001	4.730.000	530	232	2,5	2,38
6 uur n.m.	97 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1001	4.590.000	550	360	2,06	

Het lichaamsgewicht daalde in dezen tijd van 62.7 Kgr op 61.8 Kgr., terwijl er zeer weinig gedronken werd. Het dorstgevoel kwam eerst na 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub> uur op. Als resultaat kunnen wij het volgende opgeven:

1) de hoeveelheid Hgl en het aantal roode bloedlichaampjes wisselden nauwelijks.

2) de hoeveelheid NaCl van het bloedplasma schommelde ditmaal ook maar gering en bereikte te 6 uur n.m. een normale grootte. Te 5 uur n.m. kwam wederom sterke dorst op. Noch een toename van de haemoglobine, noch een toename van het aantal roode bloedlichaampjes, evenmin een hyperchloraemie van het bloed bestonden op dat oogenblik. Dat de dorst, noch van een indikking van het bloed, noch van een hyperchloraemie, afhankelijk is, werd wederom dui-



delijk, terwijl deze ook niet 't gevolg was van 'n voorafgaande polyurie. De dorst was werkelijk primair, niet secundair.

3) Tijdens het heele onderzoek werd slechts weinig geurineerd. Te 3 uur n.m. 52 cc. Toen was het s.g. 1007.5. Te 4 uur 73 cc bij een s.g. van 1005. Ook hier bleek dus, dat de stoornis van het concentratievermogen het essentieele is en dat van een primaire hydrurie in den zin van Forschbach en Weber geen sprake is.

Afzonderlijk wordt gewezen op het zeer hoge s.g. dat de urine bereikte onder invloed der pitontoediening, namelijk 1024.5 en het hoge gehalte aan N en NaCl, dat gevonden werd, namelijk 9.73 Gr/L en 10.75 Gr/L. De reststikstof van het bloedplasma werd tijdens dit onderzoek 2 maal bepaald en te 10 en 11 uur namiddag 273 en 294 mGr. gevonden.

IV: Ter contrôle werd 18-6-1936, 2 uur na 50 mGr. piton, als snuifpoeder, de haemoglobinehoeveelheid, het aantal roode bloedlichaampjes, het NaCl-gehalte nagegaan, daar bij het onderzoek van 13-6-1935 geen daling der genoemde waarden gezien was. Van dit onderzoek waren de uitslagen de volgende:

Tijd	Haemoglobine	Erythrocyten	NaCl-bloed
8 uur v.m.	105 %	5.510.000	570 mGr.
10 uur v.m.	94 %	4 500.000	550 mGr.

Thans bestond er dus wel een matige vermindering der genoemde waarden, nauwelijks van de NaCl-hoeveelheid.

V: 28-6-1935 werd het bloed onderzocht voor en 2 uur nadat 50 mGr. piton was ingenomen en in tegenstelling met vroegere bevindingen bijna geheel geen verandering gevonden in de samenstelling van het bloed, *waaruit de gevolgtrekking mag gemaakt worden, dat een wijziging der samenstelling daarvan geen rol speelt bij de veranderingen, die optreden in de urinesamenstelling.* Dit pleit ervoor dat de nier zelf door het hormoon uit de hypophysisachterkwab wordt beïnvloed.

TABELLARISCH OVERZICHT van de resultaten van bloed- en urineonderzoek van den diabetes insipidus patient vóór, tijdens en na de piton-behandeling. Het bloed- en urineonderzoek werd bij den nuchteren patiënt gedaan. Tijdens de piton-behandeling werd  $\pm 2$  uur ná het opsnuiven van het hypophysis-hormoon bloed afgenomen voor onderzoek dienende. Van de resultaten werden eveneens curves gemaakt, d. m. v. welke men een volledigen indruk krijgt van de pitonwerking bij den diabetes insipiduslijder vooral indien men deze grafieken vergelijkt met die van een normaal individu, onder dezelfde omstandigheden vervaardigd.

BLOED.

URINE.

Datum	Erythrocyten in m3	Sahli	Wong	Newcomer	Cl als NaCl in totaal bloed	Cl als Cl in totaal bloed	Cl als NaCl in plasma	Cl als Cl in plasma	Ca Serum	Totaal N in plasma	Rest N in plasma	Bloed-suiker	Opmerkingen	Hoeveelheid 24 uur	NaCl urine	N urine	S.G. urine	Hoeveelheid vocht
4-2-'36	6510	112	17.03	16.65	4.61	2.53	585	355	12.3	1288	533	0.985 <sup>0/00</sup>	geen piton	12.05	1.738	2.31	1001	12.70
6-2-'36	6490	102	16.63	17.54	4.44	2.73	590	385	13.19	1304	606	1.06 <sup>0/00</sup>	id.	12.06	1.357	1.869	1000	12.50
10-2-'36	4845	100	15:80	16.20	3.92	2.38	614	372	10.83	1257	415	1.15 <sup>0/00</sup>	350 × mp	4.2	6.438	9.293	1013	4.85
12-2-'36	5150	101	15.33	16.40	4.46	2.71	607	386	11.20	1228	307	0.935 <sup>0/00</sup>	..	6.13	8.462	10.15	1014	5.3
14-2-'36	4730	101	15.85	15.40	4.76	2.84	612	371	10.72	1208	256	1.00 <sup>0/00</sup>	..	5.57	7.50	9.88	1014	5.25
17-2-'36	4910	97	15.55	15.50	4.60	2.79	609	370	10.05	1192	296	0.966 <sup>0/00</sup>	..	4.58	9.50	9.91	1017	4.8
19-2-'36	5700	102	17.16	16.90	5.03	3.05	627	381	12.12	1350	450	1.053 <sup>0/00</sup>	geen piton	12.25	1.25	2.409	1001	12.38
21-2-'36	6600	112	16.15	17.40	4.71	2.86	691	419	13.08	1418	396	1.020 <sup>0/00</sup>	id.	3.05	1.400	3.110	1001	5.2

Piton-therapie.

De bepalingen van de haemoglobine volgens Wong, Newcomer, het NaClgehalte in totaal bloed, in plasma, het Ca-gehalte van 't serum, het totaal N-gehalte en het reststikstofgehalte van het plasma werden alle in duplo bepaald, waarbij de volgende grootste verschillen en gemiddelde verschillen werden gevonden.

	Max. verschil.	Gemid. verschil.	Resultaten:	Het aantal erythrocyten vermindert 1.870.000,
Hgl. volgens Wong	1.19	0.55	De Hgl. volg. Wong	vermindert 1.83 Gr., d.i. > 3 × gem. verschil
Hgl. volgens Newcomer	0.3	0.2	De Hgl. „ Newcomer „	2.14 „ „ > 10 × „ „
NaCl totaal bloed } methode	0.3	0.075		
NaCl in plasma } Rehberg	0.24	0.070	NaCl plasma	vermindert 0.84 „ „ > 10 × „ „
Ca v. 't Serum (Clark & Collip)	0.97	0.35	Ca bloedserum	„ „ < 10 × „ „
Totaal N-plasma } Micro-Kjeldahl	37.	19.7	Totaal-N-bloedplasma	„ „ > 11 × „ „
Rest N-plasma }	44.	20.	Rest-N-bloedplasma	„ „ 11 <sup>1/2</sup> × „ „

Conclusie: Gezien de daling van het aantal erythrocyten, de hoeveelheid haemoglobine (op 3 manieren bepaald), de daling van het totaal stikstofgehalte en rest stikstof is er blijkbaar een verdunning van het geconcentreerde bloed van den diabetes insipidus patiënt onder invloed van den pitontoevoer. Er is een sterke daling van het Ca-gehalte van 't serum, terwijl de NaCl-waarde vrij hoog blijft, maar na de piton-therapie sterk stijgt.

**Samenstelling van het bloed vóór en 2 uur na 50 mGr. piton als snuifpoeder.**

	Vóór pitongebruik	2 uur na piton (50 mGr.)
NaCl-plasma	670 mGr.	660 mGr.
N-totaal-bloed	1134 mGr.	1092 mGr.
Rest-N-bloed	310 mGr.	324 mGr.
Hgl-(Sahli)	105 %	105 %
Hgl-(Wong)	17,74 Gr.	17,6 Gr.
Erythrocyten	5.070.000	5.070.000
Bloedsuiker	1,042	0,996
NaCl-urine	0,75 /L.	6,625 /L.
N-urine	1,4 /L.	5,95 /L.
S.G. urine	1001	1014 (65 cc)

De voornaamste resultaten uit de 5 laatste series onderzoeken samenvattend, mag men dus zeggen:

1) Het hormoon uit de achterkwab van de hypophysis geeft aan de nieren van den diabetes insipidus-lijder het ontbrekende concentratievermogen terug.

De opvatting van Erich Meyer over diabetes insipidus is juist geweest.

2) De behandeling van diabetes insipidus met piton of een gelijkwaardig preparaat is een substitutietherapie, en niet zooals Camus en Roussy beweerden een werking, die vergelijkbaar is met de diureseverminderende van anti-pyrine of zooals J. Bauer en B. Aschner het deden, met het novasuroleffect.

3) De diabetes insipidus berust niet op een primaire hydrurie in den zin van Forschbach en Weber.

4) Noch een hyperchloraemie, noch een bloedindikking zijn de oorzaak van den dorst bij den diabetes insipidus. De dorst was primair en niet secundair, het gevolg van groot vochtverlies.

---

Van 4 t/m. 21 Februari 1936 werd een onderzoek ingesteld naar den invloed van een voortgezette pitontoediening op

**de samenstelling van bloed en urine.** Er werd een voorperiode van 3 en een naperiode van 4 dagen genomen. Van de resultaten van dit onderzoek werd een tabellarisch overzicht gemaakt, terwijl afzonderlijke curven ter verduidelijking vervaardigd zijn.

De hoogste en laagste waarden werden in de tabel omlijnd. Het maximale en gemiddelde verschil der duplobepalingen werd opgegeven en de gevonden dalingen, eventuele stijgingen uitgedrukt in het gemiddelde verschil.

Men ziet, dat onder invloed van het opgesnoven piton thans bijna alle waarden een sterke daling ondergingen, behalve de NaCl-waarde van het plasma, welke slechts matig verminderde.

Het duidelijkste was de daling van het aantal roode bloedlichaampjes met een hoeveelheid van 1.870.000, de haemoglobine met een afname van 15%, volgens Wong met 1.83 Gram, volgens Newcomer met 2.14 Gram. *Van aanzienlijk verhoogde waarden werden normale bereikt, waaruit blijkt dat piton instaat is de normale verhouding te herstellen.*

Het gedrag van de hoeveelheid NaCl van het plasma was eigenaardig. Aanvankelijk zagen we zelfs een stijgen van de beginwaarde: 585 mGr. op 614 mGr. Om deze grootte bleef het NaCl-gehalte schommelen. Na het beëindigen van de pitontoevoer was het op 21-2-1936 evenwel gestegen tot 691 mGr., wat een aanzienlijke hyperchloraemie beduidde.

De calciumhoeveelheid daalde. Het grootste verschil tusschen de waarde buiten en tijdens de pitotherapie was 3.14 mGr.

De variatie in de grootte der reststikstofhoeveelheid was zeer aanzienlijk, wat vooral te verklaren is door de hoge reststikstofkwantiteit op 6-2-1936 gevonden. Ter nauwkeurigheid werd deze 3 maal overbepaald en steeds op deze hoogte gevonden! Na het staken der pitotherapie nam de reststikstof weer toe.

Er mag de aandacht op gevestigd worden, dat in de vroegere literatuur van den diabetes insipidus als oorzaak van den dood soms uraemie opgegeven werd. Ofschoon dit wel in de allermeeeste gevallen onjuist is geweest, viel in de bepalingen bij dezen patiënt dikwijls de hoge reststikstof-

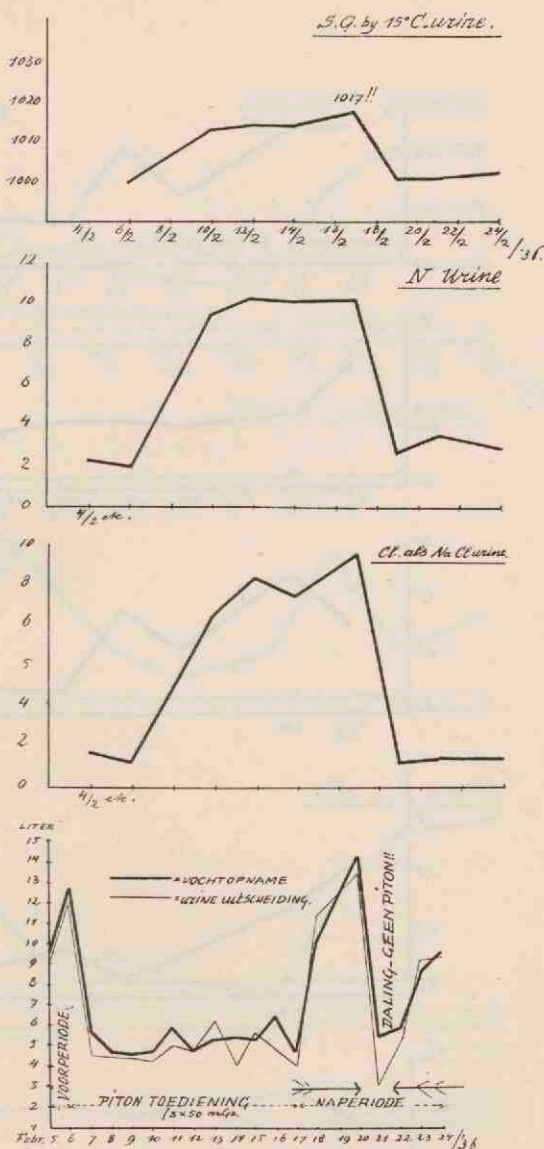
waarde op. Of daarvoor een renale of een extra-renale oorzaak bestond, is niet dadelijk duidelijk. Wel werd nimmer eiwit in de urine gevonden, bevatte het sediment nooit eenige afwijking, terwijl de bloeddruk steeds normaal was. Een organische nieraandoening bestond dus niet. Mogelijk was de hoge reststikstofwaarde van het bloed een gevolg van functioneel geschade nieren. Zeker is het, dat onder invloed van piton de reststikstofhoeveelheid daalde. Ook is de veronderstelling gewettigd, dat voor een normale eiwitstofwisseling increet uit de hypophysis in voldoende hoeveelheid in het organisme aanwezig moet zijn.

**Samenvattend** mag men dus zeggen, dat er een duidelijke daling van het aantal erythrocyten en de haemoglobinehoeveelheid was, nauwelijks een toename van de NaCl-hoeveelheid van het plasma, maar een aanzienlijke stijging ervan na het staken der pitontherapie; dat er een duidelijke afname van de calciumhoeveelheid bestond. Er werd een daling van de totaal N en een aanzienlijke daling van de reststikstof gezien, welke laatste vooral haar oorsprong vond in een hoge waarde vóór de pitontherapie, bij herhaald onderzoek met zekerheid vastgesteld.

De daling der urinehoeveelheid was maar matig met vroegere periodes in 1935 vergeleken, toen per etmaal met 3 maal 50 mGr. piton, als snuifpoeder genomen, een hoeveelheid urine van ruim 3 liter werd geproduceerd. Thans was de laagste hoeveelheid 4.58 Liter. De concentraties van N, NaCl, het s.g. namen duidelijk toe.

We zagen nog een eigenaardigheid der urinesecretie. Terwijl de pitontherapie reeds gestaakt was en de vorige etmalen een groote hoeveelheid urine was geproduceerd, daalde de urinekwantiteit plotseling op 3.05 Liter (21-2-1936). Daarbij steeg de concentratie van het NaCl niet, wel van het N een weinig, het s.g. nam toe tot 1011. Er werd veel minder dan de vorige dagen gedronken, méér dan geurineerd werd.

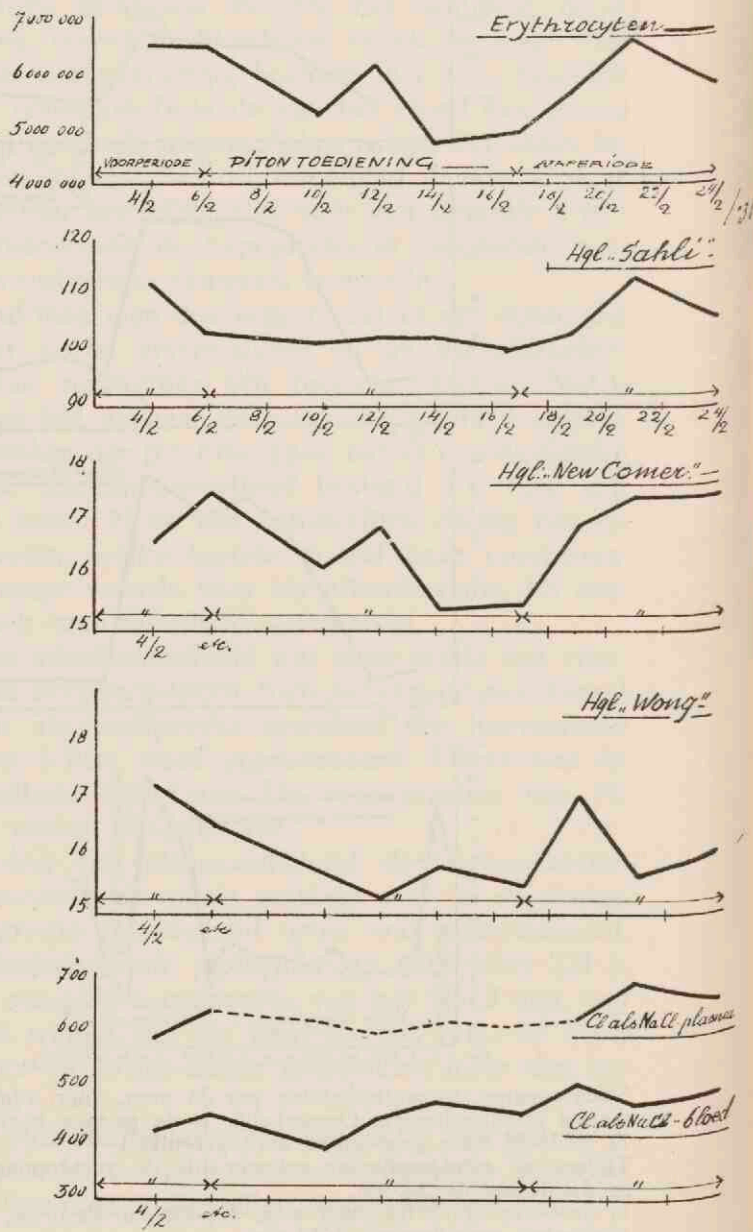
Of hier een plotselinge endogene productie van het, voor 't intoom houden der normale diurese benodigde hormoon opgetreden is, kan men onderstellen, maar niet bewijzen.



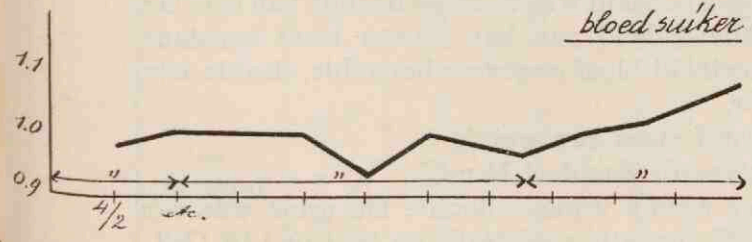
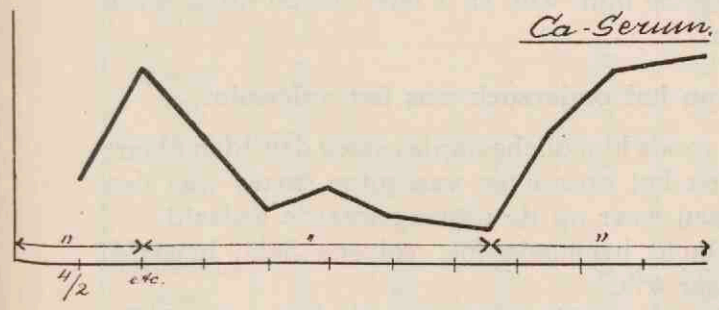
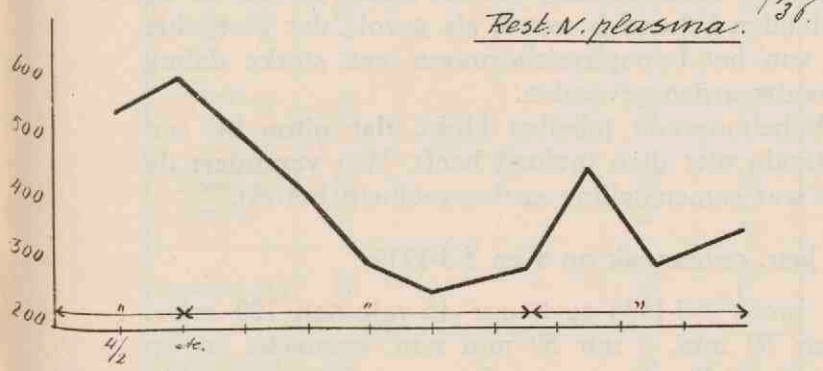
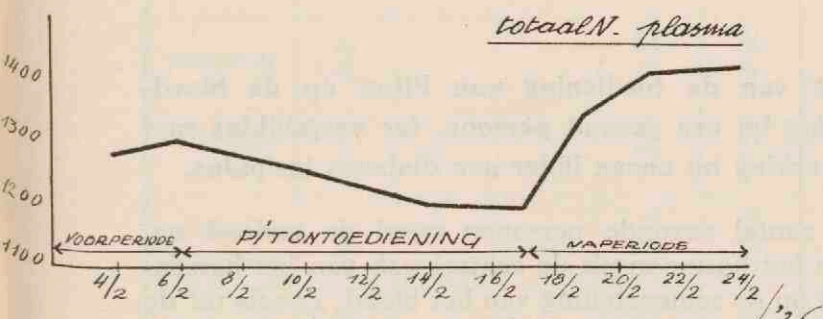
Vochtopname, urineuitscheiding per 24 uren, vóór, tijdens en ná regelmatige pitontoediening. Opmerkelijk is de geringe hoeveelheid urine op 21, 22-II-'35, toen geen piton werd gebruikt!! Tijdens de pitontoediening schommelde de vochtopname en de urineproductie om de 5-L-lijn.

In de curve van 't S.G. ziet men, dat dit van de urine, tijdens de pitontoediening geproduceerd, 1010 was.

Tijdens de spontane daling der urinhoeveelheid op 21-II-'36 (3-L/24 uur) bleef het S.G. van de urine toch zéér laag. Het concentratievermogen der nieren herstelde dus niet. Ook de NaCl en N-concentratie bleven dus laag.



Resultaten bloedonderzoek vóór-, tijdens-, en na een regelmatig



Pitontoediening van 4 t/m 21-II-1936 bij den lijder aan diabetes insipidus.



### **Uitwerking van de toediening van Piton op de bloedsamenstelling bij een gezond persoon, ter vergelijking met de uitwerking bij onzen lijder aan diabetes insipidus.**

Bij een aantal gezonde personen werd de invloed nagegaan van het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel op de samenstelling van het bloed. Zooals uit de vorige bladzijden bekend is, werd, als gevolg der geregelde toediening van het hypophysishormoon, een sterke daling van alle bloedwaarden gevonden.

Uit de bijbehorende tabellen blijkt, dat piton bij een gezond individu niet dien invloed heeft. Wel verandert de urine sterk wat samenstelling en hoeveelheid betreft.

#### **B. man 30 jaar, onderzoek op 4 en 5-3-1936.**

De man kreeg 4-3-1936 te 8 uur 45 minuten 100 mGr. piton; 2 uur 50 min, 8 uur 50 min n.m. eveneens en op 5-3-1936 te 2 uur 50 min. v.m. en 7 uur v.m. 50 mGr. piton als snuifpoeder.

#### **Het resultaat van het onderzoek was het volgende:**

1) het aantal roode bloedlichaampjes steeg den 4den Maart 990.000, 3 uur na het opsnuiven van piton, maar was den volgenden morgen weer op de uitgangswaarde gedaald.

2) de hoeveelheid haemoglobine, volgens Sahli bepaald, schommelde maar 6<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

3) volgens Wong bepaald was er een wisseling van 0,67 Gr.

4) de NaCl-hoeveelheid van het plasma bleef constant.

5) de N-hoeveelheid bleef ongeveer hetzelfde, daalde iets, namelijk 43 mGr.

6) de reststikstof steeg een weinig.

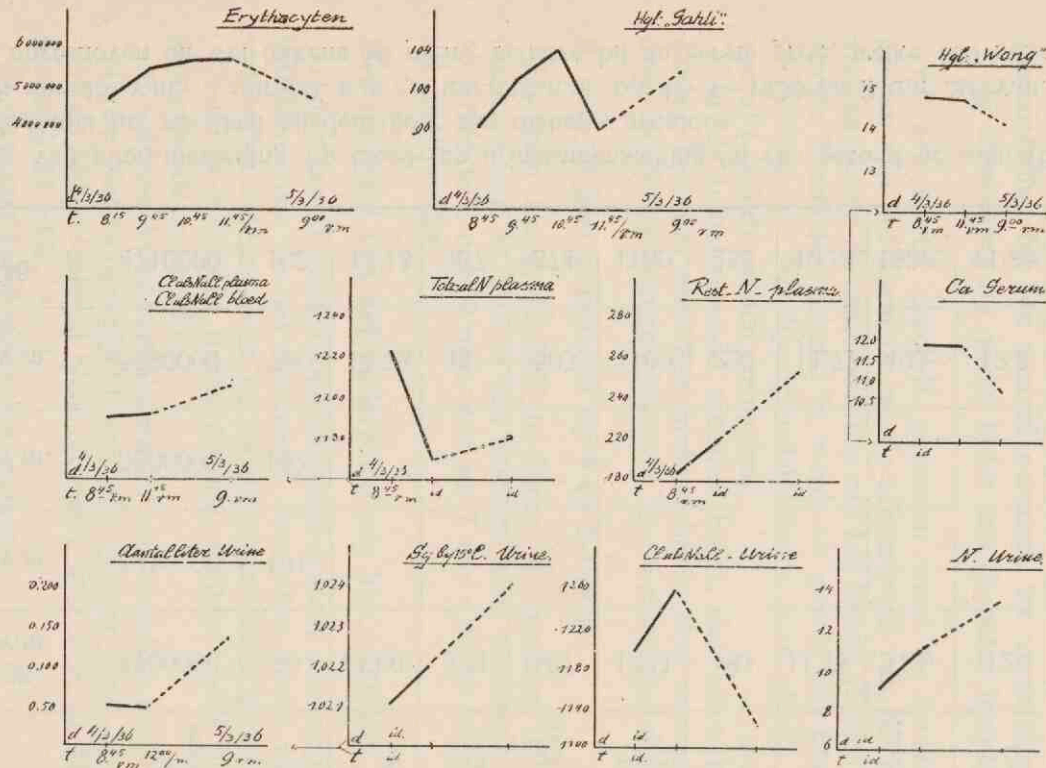
7) de calciumwaarde daalde 1,24 mGr.

8) er was zeer weinig urineproductie. De urine was van een zeer hoog S.G., bevatte veel NaCl en N. (tot 12,6 Gr/L. en 13,43 Gr/L.).

Datum en tijd	Aantal erythrocyten	Hgl. „Satli”	Hgl. „Wong”	NaCl-totaal-bloed	NaCl-plasma	Totaal N-plasma	Rest N-plasma	Ca-Serum	Hoeveelheid Urine	NaCl Urine/L	N-Urine/L	S G. urine bij 150° C
4—3—36 8 uur 45' v.m.	4700000	96	14.80	429	567	1223	183	11.78	51cc	12	9.5	1021
9 uur 35' v.m.	5450000	101										
10 uur 45' v.m.	5660000	102										
11 uur 45' v.m.	5690000	96	14.78	431	563	1169	220	11.77	49cc	12.6	10.53	1022
5—3—'36 9 uur v.m.	4710000	102	14.13	467	574	1180	252	10.54	138cc	11.35	13.93	1024

Uitwerking van piton-toediening op bloed- en urinesamenstelling bij een gezond persoon (B Man 30 jaar) ter vergelijking met het resultaat bij den lijder aan diabetes insipidus.

Piton te 8 uur 45' v.m., 2 uur 50' n.m., 8 uur 50' n.m. op 4—3—1936 en 2 uur 50' v.m. 7 uur v.m. op 5—3—1936 opgesnoven en wel telkens 50 mGr., behalve bij de eerste prise, welke 100 mGr. bedroeg.



Invloed pitontoeiding op bloed en urine samenstelling bij een normaal persoon (Mhr. B., 30 jaar). Pitondoseering 8 uur 45 (4-3-'35) 100 mGr.; 2 uur 50', 8 uur 50' n.m. 50 mGr. Eveneens 5-3-'36, te 4 uur 50' v.m., 7 uur v.m. 50 mGr. als snuifpoeder. Bloedafname vóór, 3 uur na 1ste pitontoeiding en 2 uur na laatste dosering.

Zet men de verschillen tusschen de hoogste en laagste waarden, tijdens het onderzoek van 4 t/m 21-2-1936 bij den diabetes insipiduslijder gevonden naast elkaar en vergelijkt men deze met die van dezen normalen persoon, dan blijkt, dat ze bij den laatsten veel geringere variaties ondergingen.

	Diabetes insipidus lijder		Normaal individu	
	Toename	Afname	Toename	Afname
Erythrocyten	—	1.870.000	990.000	—
Hgl-Sahli	—	15 %	6 %	—
Hgl-Wong	—	1,83 Gr.	—	0,67 Gr.
NaCl-plasma	—	84 mGr.	gelijk	gebleven
Rest-N-plasma	—	350 mGr.	37 mGr.	—
Totaal-N-plasma	—	226 mGr.	—	43 mGr.
Ca-serum	—	1,24 mGr.	—	3,14 mGr.

Er is dus een groot verschil tusschen de veranderingen in de bloedsamenstelling bij een normaal persoon en onzen lijder aan diabetes insipidus idiopathicus, zoo aan beiden piton toegevoerd wordt.

Bij den eersten zagen we maar geringe wijzigingen van de uitgangswaarden. Bij den laatsten een aanzienlijke afname, terwijl alle maximale waarden, die bij den diabetes insipidus patiënt onze bepalingen opleverden, verre boven die van den normalen persoon uitgingen.

#### H. man 25 jaar. Onderzoek op 10 en 11-3-1936.

De man kreeg 100 mgr. piton te 8 uur 15' v.m., te 2 uur 15' n.m., 8 uur 15' n.m. op 10-3-1936 en 50 mgr te 2 uur v.m. en 7 uur v.m. den volgenden dag.

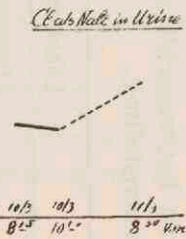
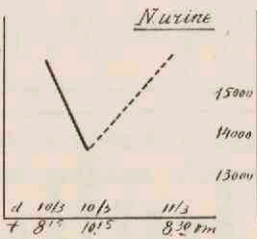
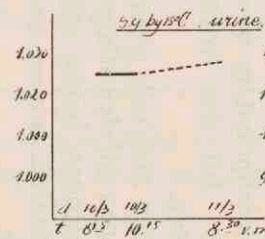
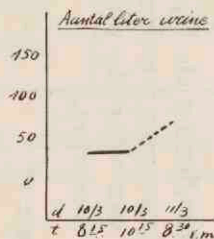
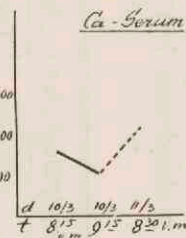
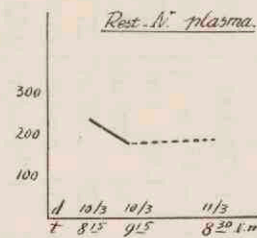
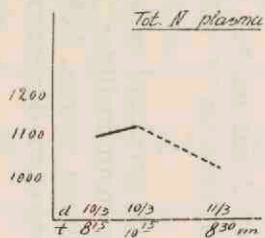
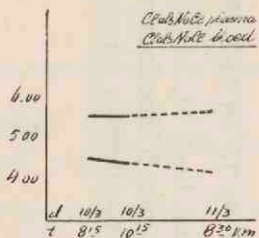
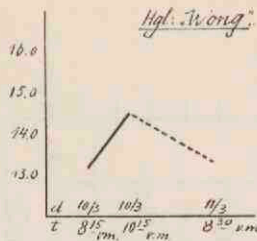
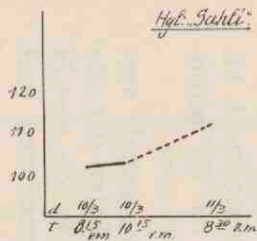
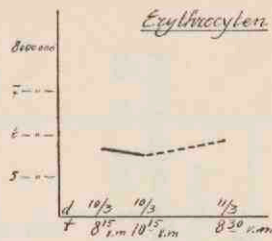
Het resultaat was het volgende (zie tabel en curves):

- 1) het aantal roode bloedlichaampjes veranderde zeer weinig.
- 2) de haemoglobine waarde volgens Sahli veranderde 6%.
- 3) de Wong waarde nam de eerste dag 1,32 gram toe, daalde daarop wederom.
- 4) het NaCl gehalte van het bloedplasma varieerde maar 8 mgr.

Datum en Tijd	Aantal erythrocyten	Hgl „Sahlr”	Hgl „Wong”	NaCl-totaal bloed	NaCl-plasma	Totaal-N-plasma	Rest-N-plasma	Ca-Serum	Hoeveelheid Urine	NaClUrine / L	N Urine / L	S.G. Urine bij 15° C.
10—3—36 8 uur 15' v.m.	5640000	102	13.18	444	549	1098	236	11.52	31cc	14.252	11.825	1025
10 uur 15' v.m.	5460000	103	14.50	435	545	1125	176	11.00	34	14.115	9.612	1025
11—3—36 8 u. 30' v.m.	5880000	100	13.29	411	558	1029	186	12.15	69	15.232	11.962	1028

Uitwerking van pitontoediening op samenstelling van bloed en urine bij een gezond persoon (Mhr. H. 25 jr.) ter vergelijking met het resultaat bij den lijder aan diabetes insipidus.

50 mgr. piton als snuifpoeder te 8 uur 15' v.m., 2 uur 15' n.m., 8 uur 15' n.m., op 10—3—1936 en te 2 uur v.m., 7 uur v.m., op 11—3—1936.



Involed pitontoeiening op bloed- en urinesamenstelling bij een normaal persoon (Mhr. H. 25 j.). Elke 6 uur 50 mGr. piton als snuifpoeder op 10-3-1936 en 100 mGr. te 2 en 7 uur den volgenden dag. Het bloed voor onderzoek werd afgenomen op de tijden, welke onder de krommen aangegeven zijn. Tevens werd toen urine verzameld. De doorgetrokken lijn gaat over 'n tijd van 2 uren. de gestippelde  $\pm$  22 uren.

5) het totaal-N-gehalte veranderde 27 mgr.

6) de reststikstof daalde 60 mgr.

7) het Ca-gehalte van het serum steeg 0,63 mgr.

De veranderingen bij den diabetes insipiduspatiënt en den onderzochten persoon naast elkaar geplaatst geven een overzicht van het verschil in invloed van het hormoon op de bloedsamenstelling.

	Diabetes insipiduslijder		Normaal individu	
	Toename	Afname	Toename	Afname
Erythrocyten	—	1.870.000	240.000	—
Hgl-Sahli	—	15 ‰	6 ‰	—
Hgl-Wong	—	1,83 Gr	1,32 Gr.	—
NaCl-bloed	—	84 mGr.	9 mGr.	—
Totaal-N-bloed	—	226 mGr.	27 mGr.	—
Rest-N-bloed	—	350 mGr.	—	60 mGr.
Ca-serum	—	1,24 mGr.	0,63 mGr.	—

De bloedmonsters werden 2 uur na het pitongebruik afgenomen. Bij den vorigen persoon 3 uur na de pitontoediening.

We zien hier ook weer een sprekend verschil met de veranderingen bij den diabetes insipiduslijder. Behalve dat alle veranderingen lichte stijgingen waren, behalve de rest-N welke daalde, waren de grootten der schommelingen veel geringer.

#### K. man 30 jaar. Onderzoek op 15 en 16-3-1936.

Pitontoediening als bij den heer H.

Van dezen man werden 2, niet 3 bloedmonsters onderzocht en wel van vóór de pitontoediening en van 2 uur na de laatste doseering.

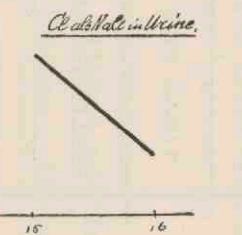
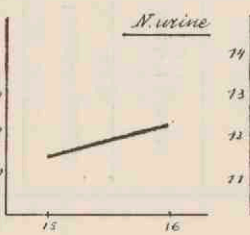
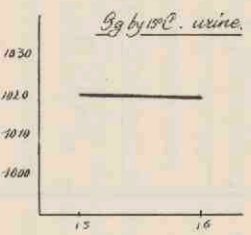
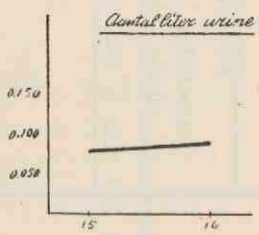
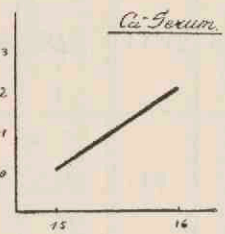
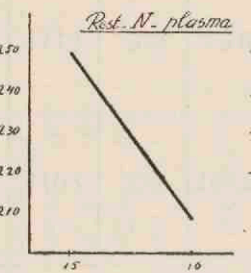
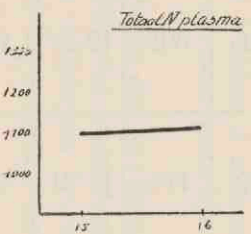
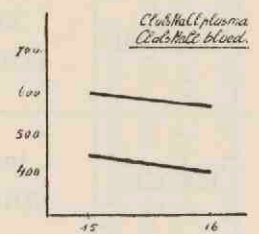
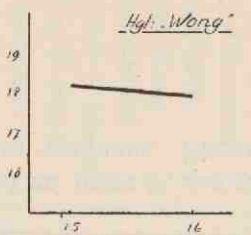
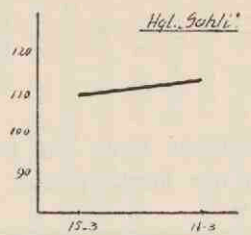
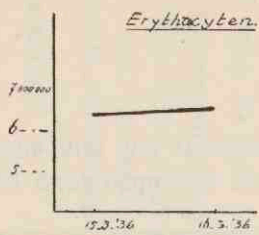
#### Resultaat:

- 1) het aantal roode bloedlichaampjes bleef ongeveer gelijk.
- 2) de haemoglobinehoeveelheid volgens Sahli steeg 4‰.
- 3) de waarde van de bloedkleurstof, volgens Wong bepaald, veranderde nauwelijks.

Datum en Tijd	Aantal Erythrocyten	Hgl. „Sahlj”	Hgl. „Wong”	NaCl-totaal-bloed	NaCl-plasma	Totaal-N-plasma	Rest-N-plasma	Ca-Serum	Hoeveelheid Urine	NaCl Urine / L	N Urine / L	S.G. Urine bij 15° C.
15—3—1936 9 u. v.m.	6430000	109	18.11	444	605	1102	256	10.08	78cc	14	10	1020
16—3—1936 9 u. v.m.	6640000	113	17.91	409	570	1114	208	12.05	87cc	11.45	11.281	1019

Uitwerking pitontoediening op de samenstelling van bloed en urine bij een gezond persoon (Mhr. K. 30 jaar) ter vergelijking met het resultaat bij den lijder aan diabetes insipidus. Pitontoediening als bij den heer H.





Involed pitontoediening op bloed- en urinesamenstelling bij een normaal persoon (Mhr. K. 30 j.). Pitontoediening als bij Mhr. H. Het bloed werd te 9 uur v.m. afgenomen.

- 4) de NaCl-waarde van het bloedplasma daalde iets.
- 5) de totaal-N steeg iets.
- 6) de rest-N nam iets af.
- 7) de Ca-hoeveelheid van het serum steeg een weinig.

Hier bestond dus ook een in het oog loopend verschil met den lijder aan diabetes insipidus. Er waren nauwelijks veranderingen. Het eenige wat varieerde was de Ca-hoeveelheid en deze nam toe, niet af.

	Diabetes insipidus lijder		Normaal persoon	
	Toename	Afname	Toename	Afname
Erythrocyten	—	1.870.000	210.000	
Hgl-Sahli	—	15 %	4 %	
Hgl-Wong	—	1,83 Gr.		0,2 Gr.
NaCl-plasma	—	84 mGr.		35 mGr.
Totaal-N-plasma	—	226 mGr.	12 mGr.	
Rest-N-Plasma	—	350 mGr.		42 mGr.
Ca-serum	—	1,24 mGr.	1,97 mGr.	

### Waterbelasting bij den lijder aan diabetes insipidus na pitonopsnuiven.

We hebben nog eens getracht het beeld der waterintoxicatie op te wekken, maar mochten daarin niet slagen.

Nadat de patiënt 50 mGr. piton had opgesnoven, werd hem verzocht  $1\frac{1}{2}$  Liter water uit te drinken. Geheel in tegenstelling met de graagte, waarmede hij anders dronk, kostte het den jongeman nu moeite om deze hoeveelheid te drinken. Hij klaagde over een vol gevoel, toen hij het water op had en voelde zich geheel niet lekker. Zijn polsfrequentie bedroeg 90 slagen per minuut. En wat voor dezen patiënt opvallend was en hijzelf ook opmerkte, hij transpireerde, ongeveer anderhalf uur na het drinken van het water, zeer sterk. Blijkbaar verving de extrarenale, dermatogene waterafgifte den versperden, renalen weg, terwijl de weefsels om een of andere reden het toegevoerde water niet geheel konden fixeeren. Er werd nog gezocht naar verschijnselen van waterintoxicatie, zooals die door de amerikanen beschreven werden (Hoofdst. X Deel I). Er bestonden geen ataxiën, waarop bijzonder onderzocht werd, er was geen tremor der handen. Na enkele uren verdwenen de onaangename sensaties. Het was duidelijk, dat deze laatsten niet ontstonden, doordat de maag met water overgevuld werd, want dan zou er geen vocht geresorbeerd zijn geworden en zou dus de man niet zoo sterk getranspireerd hebben. Bovendien is water  $1\frac{1}{2}$  uur, nadat het gedronken wordt, grootendeels uit den darm geresorbeerd. Dit toonde Smirke Heller duidelijk aan (182—184).

### Effect van piton op de diurese bij 3 normale personen.

Om de uitwerking van het hormoon uit de achterkwab van het hersenaanhangsel op de diurese bij een normaal persoon na te gaan, werd aan 3 personen 1 Liter water gegeven, terwijl dat ook geschiedde, nadat ze van tevoren 50 mGr. piton opgesnoven hadden. Hierbij bleek zeer duidelijk:

- 1) piton remt sterk de wateruitscheiding.
- 2) piton heft het verdunningsvermogen der nieren tijdelijk op.

### Urineuitscheiding na 1 Liter water per os (zonder pitonopsnuiven.)

Tijd	L. 18 JAAR		D. 23 JAAR		C. 30 JAAR	
	Hoeveelh. urine	S.G.	Hoeveelh. urine	S.G.	Hoeveelh. urine	S.G.
Na 1 uur	260 cc	1013	162 cc	1004	220 cc	1003
Na 2 uur	444 cc	1001	310 cc	1001	520 cc	1001
Na 3 uur	225 cc	1003	429 cc	1002	217 cc	1003
Na 4 uur	94 cc	1012	164 cc	1006	142 cc	1008
Totaal	1023 cc		1065 cc		1097 cc	

Na 2 uren daalde het S.G. der urines van de drie personen op 1001. Er werd in 4 uren iets meer gewaterd dan er gedronken werd, wat dus de normale uitslag van de waterbelastingsproef is.

**Urineuitscheiding na 1 Liter water per os  
(met pitonopsnuiven.)**

	L. 18 JAAR		D. 23 JAAR		C. 30 JAAR	
Tijd	Hoeveelh. urine	S.G.	Hoeveelh. urine	S.G.	Hoeveelh. urine	S.G.
Na 1 uur	70 cc	1020	56 cc	1013	51 cc	1017
Na 2 uur	69 cc	1015	77 cc	1010	43 cc	1023
Na 3 uur	87 cc	1012	224 cc	1002	114 cc	1006
Na 4 uur	127 cc	1005	147 cc	1004	278 cc	1001
Totaal	353 cc		504 cc		486 cc	

De uitscheiding van de opgenomen liter water was dus aanzienlijk vertraagd, terwijl het S.G. veel later daalde en alleen bij den man C na 4 uren een S.G. van 1001 bereikte.

## HOOFDSTUK IV.

### Dierproeven en gevolgtrekkingen daaruit. Samenvatting.

#### Inleiding tot de dierproeven:

Zooals uit het onderzoek van Regnier, Veil's assistent 201), bleek, zou toevoer, gedurende langeren tijd, van een groote hoeveelheid water aan een normaal individu een indikking van het bloed veroorzaken. De samenstelling van het bloed zou gaan gelijken op die van den hyperchloraemischen lijder aan diabetes insipidus. Deze verandering zou na het staken van den vochttoevoer, gedurende korteren of langeren tijd, kunnen blijven voortbestaan. Ook de nierfunctie zou veranderen. De renale vochtuitscheiding zou toenemen ten koste van de extrarenale; bovendien zou het concentratievermogen der nieren verminderen, waardoor na het staken van den grooten vochttoevoer gedurende geruimen tijd een urine wordt geproduceerd van een laag S.G.

Het geval Behrenbach 202), door Veil beschreven, vertoonde deze afwijkingen duidelijk.

Geheel tegenovergesteld aan de bevindingen van Regnier deelde H. Strausz 195) mede, dat bij twee gezonde personen toevoer van groote hoeveelheid water (resp. 6 liter, 6.75 liter) den volgenden invloed had:

1) de renale vochtuitscheiding steeg niet ten koste van de extra-renale.

2) Er trad gedurende den grooten vochttoevoer en ook erna geen bloedindikking, maar een verdunning op, wat bleek uit de serumeiwitbepalingen en de bepaling van de vriespuntverlaging, waarbij achtereenvolgens een daling van 1% en 0.4 Gr. Celsius gevonden werd. Ook nam de droge substantie van het bloed af en daalde van 20.84 op 19.8, terwijl die van het serum van 9.20 op 9.1 daalde. Het aantal roode bloedlichaampjes en de haemoglobinehoeveelheid

verminderden van resp. 105% en 4.250.000 op 91,3% en 3.090.000 per  $\text{mM}^3$ .

Deze waarden werden bij den eersten proefpersoon van Strausz gevonden. Zijn tweede proefpersoon vertoonde een nog sterkere daling van de bloedkleurstofhoeveelheid en van het aantal roode bloedlichaampjes, namelijk resp. van 80% tot 63.2% en van 4.000.000 op 2.980.000.

Dat een vermeerderd bloedverval niet de oorzaak van deze daling was, meende Strausz uit het ontbreken van urobilinurie te kunnen besluiten. Vergelijkt men de waarden van H. Strausz met die door Regnier gevonden (Hoofdstuk V), dan wordt de beteekenis van hunne bevindingen duidelijk.

Terwijl volgens Veil en Regnier de differentieele diagnose tusschen een primaire polydypsie en diabetes insipidus van het hyperchloraemische type ongetwijfeld moeilijkheden zal opleveren, doet zich volgens H. Strausz dit bezwaar stellig niet voor. *Integendeel, na langdurig abnormaal groote vochtopname door normale personen zou een bloedsamenstelling optreden, welke niet de minste gelijkenis vertoont met die van den hyperchloraemischen diabetes insipidus.*

Daarbij komt, dat H. Strausz nòch de verhoogde dorstgevoelens, nòch een functieverandering der nieren na het staken van den watertoevoer aantrof. Volgens Regnier zouden de nieren aan hun concentratievermogen inboeten.

Ons onderzoek bij dieren verricht had nu tot doel den invloed na te gaan van den toevoer van een groote hoeveelheid water gedurende langeren tijd en wel voornamelijk om vast te stellen, welke bloedveranderingen in de genoemde omstandigheden zouden optreden.

Tevens werd nagegaan hoe de nierfunctie der dieren zou reageeren op het plotselinge staken van den vochttoevoer.

*Zoals uit het resultaat van de dierproeven zou blijken konden we de mededeelingen van H. Strausz (195) bevestigen, die van Regnier (201) in het geheel niet.*

### Wijze van proefopstelling bij de konijnen.

**Bloedonderzoek:** het bloed voor de telling der roode bloedlichaampjes ter bepaling der haemoglobinehoeveelheid werd uit een oor opgezogen.

Het bloed, voor de microchemische bloedbepalingen bestemd, werd uit de, in locaalanaesthesie met behulp van enkele cc. tutocaïne, blootgelegde vena jugularis met een dunne venapunctienaald gepuncteerd en in een kolfje met Ca-oxalaat opgevangen, dadelijk flink geschud. Door snel en langen tijd af te centrifugeeren werd uit nog geen 10 cc. bloed voldoende plasma verkregen.

De tijd tusschen de twee afnames werd zóó ruim genomen, en met het regelmatig per katheter inbrengen van 2 maal daags water zóólang gewacht, dat er zeker voldoende tijdspeeling was om een invloed van het bloedverlies der eerste punctie uit te kunnen schakelen. Ter contróle of de invloed der eerste punctie verdwenen was, werd vóór het water inbrengen nog eens de haemoglobinehoeveelheid gecontróleerd en het aantal erythrocyten geteld.

**Urine:** Deze werd geregeld opgevangen, de 24-uurs-hoeveelheid gemeten, het S.G. bij 15 graden bepaald, het keukenzoutgehalte en de stikstofhoeveelheid bepaald.

Na het staken van den grooten watertoevoer werd dien dag de urine in twee porties opgevangen om het S.G. dadelijk te kunnen contróleeren. Te 2 uur 's-middags werd 1 gram zout, in 20 cc. water opgelost, per katheter in de maag gespoten om na te gaan of het S.G. daardoor een stijging vertoonen zou, en de NaCl-uitscheiding te kunnen beoordeelen.

**Voedingswijze:** De dieren werden 2× daags gevoed met groene groenten, wortelen, koolraap in ruime hoeveelheid. Daarmede hadden ze een vrij constante zout- en stikstofuitscheiding (zie de tabellen; om 1 en 2 gram schommelend).

Gedurende de periode van onderzoek zaten de beesten in daartoe vervaardigde kooien met schuin aflopenden bodem, waarop een geperforeerde zinken plaat, zoodat de urine dadelijk in een flesch af kon loopen.

Behalve de eerste dagen, dat er water werd ingebracht, vraten de dieren steeds een ongeveer gelijke hoeveelheid voedsel. Er moet bij de beoordeeling der urinehoeveelheden rekening mede gehouden worden, dat het watergehalte van het voedsel en dientengevolge ook de urineuitscheiding soms vrij sterk varieerde.

**Watertoevoer:** Dit geschiedde met behulp van een dunnen katheter. Deze laatste werd door de opening van een door-



boord latje, dat tusschen de boven en onderkaak werd gehouden, naar binnen geschoven. Langzaam werd dan 2 maal daags 300 cc. water, op lichaamstemperatuur gebracht, door den katheter in den maag gespoten. Dit verdroegen de dieren uitstekend. Zij werden gedurende deze manipulaties in een aparte bak gezet, zoodat nimmer urine verloren ging.

Konijn 1, waarbij na afloop obductie werd gedaan, had een ektatische maag, blijkbaar als gevolg der dilatatie, die bij het inbrengen van de, voor een konijn vrij groote hoeveelheid water, optrad.

### Resultaten:

(Zie tabel Konijn 1, 2 en 3.)

**NaCl-uitscheiding:** deze daalde gedurende de periode van extra-watertoevoer vanaf den derden dag bij konijn 1 en 2, vanaf den 4en dag bij konijn 3, per 24 uur's hoeveelheid berekend, vrij sterk. Terwijl tevoren steeds ruim 1 tot 2 gr. keukenzout in de urine werd gevonden, daalde deze na den tweeden, resp. derden dag, gedurende den tijd van watertoevoer op een hoeveelheid, die kleiner was dan 1 gram. Den dag van het staken van den grooten watertoevoer werd te 2 uur n.m. 1 gram NaCl, in 20 cc. water opgelost, in de maag gebracht. Het S.G., dat in de ochtendporties bij konijn 1 en 2 van 1016 en 1013 op 1030 en 1020 gestegen was, bij konijn 3 in de eerste en tweede portie respectievelijk 1021 en 1018 bedroeg, was blijkbaar dadelijk veel hooger geworden, nadat de watertoevoer gestaakt werd. *Van een uitblijven van concentreeren door de nieren als gevolg van langeren tijd 'n groote hoeveelheid water inbrengen, was dus geen sprake.*

De keukenzoutuitscheiding was bij konijn 1 wel geschaad, want de toegevoerde, 1 gram bedragende, hoeveelheid zout werd zeer langzaam uitgescheiden, zoodat in de volgende 90 uur slechts 1.064 gram werd verwijderd. Bij de twee andere dieren geschiedde de NaCl-uitscheiding op normale wijze; zoo werd in de 18 uur's portie (van 2 uur n.m. tot 8 uur v.m.) plus de geheele portie van het volgende etmaal, respectievelijk 3.749 en 5.124 gram keukenzout bepaald. Hoe-

wel de hoeveelheid keukenzout uit het voedsel niet afzonderlijk bekend was, kan men toch aannemen, dat het toegevoerde NaCl voldoende uit het lichaam verwijderd werd.

Van een opvallende toename der hoeveelheid N in de urine gedurende de eerste dagen van den grooten watertoevoer werd bij de konijnen, in tegenstelling met den hond Moritz, niets waargenomen.

**Samenvatting:** de keukenzoutuitscheiding, gedurende den tijd dat 2 maal daags 300 cc. water werd gegeven, daalde bij konijn 1 en 2 vanaf den derden dag; bij konijn 3 vanaf den vierden dag. Deze daling werd gedurende de heele periode van groote vochttoevoer gevonden.

De mindere voedselopname, die de eerste 2 dagen van de periode van grooten watertoevoer werd waargenomen, kan niet daarvoor aansprakelijk gesteld worden, want juist bij konijn 1 en 2 was de keukenzoutuitscheiding in die dagen ongeveer gelijk aan die van de voorperiode, daalde eerst toen de dieren weer normaal gingen eten. Bij konijn 3 was de NaCl-uitscheiding de eerste 3 dagen bij vrij geringe voedselopname ook gelijk aan die van de voorperiode, daalde pas toen het dier de normale voedselkwantiteit gebruikte.

Er werd, als gevolg van den langdurig grooten watertoevoer geen stoornis van het concentratievermogen der nier gevonden.

De zoutuitscheiding bleek in aansluiting aan de genoemde tijdsspanne bij het eerste dier wel geschaad te zijn, maar niet bij het 2e en 3e dier.

Het eerste konijn werd na het staken van den grooten watertoevoer duidelijk apathisch. Het vrat maar weinig en dronk gretig, in tegenstelling met de andere twee, toen een bakje water voor werd gehouden, 50 cc, achter elkaar op. Het dier sleepte met de achterpooten en op den grond gezet viel het konijn voortdurend naar links om.

Den 6en dag na het staken van het watergeven werd het dier gedood. Bij sectie bleken aan hart, longen, buikorganen, c.z.s. bij inspectie geen afwijkingen te bestaan, behalve dat er een wat ektatische maag was. De veronderstelling is gewettigd, dat dit dier een analoog beeld, als de amerikanen beschreven, vertoonde, namenlijk de zoogenaamde water-

intoxicatie. De beschrijving daarvan werd elders uitvoerig gegeven (Hoofdstuk X).

De twee andere konijnen hebben een dergelijk ziektebeeld niet vertoond. Alleen dronken zij ook na het staken van den grooten watertoevoer van een aangeboden portie water, maar in veel geringere mate. Van atactische verschijnselen werd bij deze 2 konijnen niets waargenomen.

Thans volgt het **bloedonderzoek** der konijnen dat systematisch werd uitgevoerd 3 maal gedurende de voorperiode van het waterinbrengen en aan 't einde van het tijdperk van grooten watertoevoer, dat bij konijn 1 10 dagen duurde.

### Konijn 1, mannetje 4.4 K.G.

#### A. Voorperiode:

Bloedonderzoek: nuchter: 14, 27, 29-5-1936 en 8-6-1936;  
erythrocyten: 5.230.000; 5.160.000; 5.280.000; 5.110.000.  
haemoglobine (% Sahli-waarde); 97; 100; 94, 92%.  
idem (volgens Wong); 14.59; 14.59; 14.38; 14.28 Gr/100 cc.

#### B. Gedurende de periode van waterinbrengen:

Op 16-6-1936 werden 1½ en 6½ uur na het inbrengen van 300 cc water dezelfde waarden nagegaan en de volgende bevindingen gedaan:

7 uur 30 min. v.m. 300 cc water per katheter in de maag ingebracht.

Tijd	Aantal erythrocyten	Haemoglobine	
		(Sahli)	(Wong)
9 uur v.m.	3.680.000	65 %	7,60
2 uur n.m.	3.370.000	57 %	6,39

#### C. Napperiode:

Dezelfde waarden werden den dag van het staken van het waterinbrengen bepaald, zoo ook werd micro-chemisch bloedonderzoek verricht. Al deze uitkomsten worden ter vergelijking naast de waarden van voor het waterinbrengen gezet.

Datum	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong	Haematocriet
14-5-1936	5.230.000	97 %	14,59	45
19-6-1936	3.360.000	56 %	5,70	29
	NaCl-totaal-bloed	NaCl-plasma	Totaal N-plasma	Rest N-plasma
14-5-1936	524	605	913	426
19-6-1936	543	619	977	285

De uitkomsten der bepalingen overziende kan men het volgende zeggen:

1) het aantal roode bloedlichaampjes daalde gedurende de periode van grooten watertoevoer, evenals de haemoglobinehoeveelheid en de haematocrietwaarde.

2) de NaCl-waarde bleef ongeveer hetzelfde.

3) de hoeveelheid totaal-stikstof steeg 64 mGr.

4) de hoeveelheid reststikstof daalde 141 mGr.

### Konijn 2, mannetje, 3,6 Kgr.

#### A. Voorperiode:

Datum	Nuchter	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong	Haematocriet
18-5-'36	id.	7.000.000	121	17,14	51
22-5-'36	id.	6.430.000	122	15,99	
27-5-'36	id.	6.360.000	108	15,79	
29-5-'36	id.	6.580.000	104	16,59	
8-6-'36	id.	6.380.000	105	15,79	

## B. Gedurende de periode van waterinbrengen:

Datum en Tijd	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong
17-6-1936			
1½ uur na 300 cc. water	5.310.000	84	15,08
6½ uur na 300 cc. water	5.920.000	88	15,21

Bij konijn II werd dus een lichte stijging van alle waarden tegenover konijn I gevonden, indien men de getallen vergelijkt van 1½ uur en 6½ uur na het inbrengen van 300 cc water.

## C. Naperiode:

Datum 23, 26-6-1936 1-7-1936	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong
De dag na het staken van waterinbrengen	5.400.000	84	14,91
3 dagen erna	4.740.000	79	verloren gegaan
8 dagen erna	5.220.000	80	12,20

Het aantal erythrocyten, de haemoglobinewaarden en de microchemische bepalingen vóór en ná de periode van grooten watertoevoer met elkaar vergeleken:

Datum	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong	Haematocriet
18-5-1936	7.000.000	121	17,14	51
23-6-1936	5.440.000	84	14,91	35
	NaCl-totaalbloed	NaCl-bloedplasma	Totaal N-plasma	Rest N-plasma
18-5-1936	443	571	981	254
23-6-1936	479	643	1050	509

Evenals bij konijn I daalde het aantal roode bloedlichaampjes, de haemoglobinehoeveelheid en de haematocrietwaarde.

De NaCl-waarde steeg 36 en 72 mGr. respectievelijk in totaal-bloed en plasma, de hoeveelheid totaal-stikstof nam 69 mGr., de reststikstof 255 mGr. toe.

Geruimen tijd na de tweede bloedafname en na het staken van den watertoevoer bleven de waarden van de roode bloedlichaampjes en van de haemoglobine nog laag. Zoodat op 26-6 en 1-7-1936 respectievelijk erythrocytenwaarden werden gevonden van 4.740.000 en 5.220.000, haemoglobine-waarden van 84% en 79% volgens Sahli en de Wongwaarden 14,91 en 12,20 Gram bedroegen.

### Konijn 3, mannetje 3.9 K.G.

#### A. Voorperiode:

Datum	Aantal Erythrocyten	Hgl-(Sahli)	Hgl-Wong	Haematocriet
22-5-'36	5.640.000	100	15,84	—
26-3-'36	4.990.000	77	—	—
28-5-'36	5.440.000	76	11,63	—
8-6-'36	5.420.000	96	15,20	—

#### B. Gedurende periode van waterinbrengen:

Datum en tijd	Erythrocyten	Hgl-(Sahli)	Hgl-Wong
18-6-'36			
1½ uur na 300 cc water	5.220.000	77	10,80
6½ uur	5.000.000	81	10,66

### C. Naperiode:

Datum	Erythrocyten	Hgl-(Sahli)	Hgl-Wong
(24-6-1936: 1 dag na het staken van den grooten watertoevoer . . . . .	4.680.000	76	8,99
2 dagen er na (27-7-1936) . . .	5.270.000	80	9,82
7 dagen er na (1-7-1936) . . .	4.710.000	87	12,76

Voor en na den grooten watertoevoer ter vergelijking.

Datum	Erythrocyten	Hgl-(Sahli)	Hgl-Wong	Haematocriet
22—5—'36	5.640.000	100	15,84	42,5
24—6—'36	4.680.000	87	12,76	35
	NaCl-totaal bloed	NaCl-plasma	Totaal-N-plasma	Rest-N-plasma
22—5—'36	522	625	1058	309
24—6—'36	517	616	1021	579

**Conclusie:** Evenals bij konijn 1 en 2 daalde de hoeveelheid roode bloedlichaampjes, de haemoglobinehoeveelheid en de haematocrietwaarde.

De zoutwaarden bleven bijna gelijk, de totaalstikstofhoeveelheid eveneens, de reststikstofhoeveelheid nam evenals bij konijn 2, aanzienlijk toe n.m. 270 mgr.

# KONIJN I: 4.4 K.G.

Datum	Aantal erythrocyten	Hgl. "Sahli"	Hgl. "Wong"	Haematocrit	NaCl Totaal-bloed	NaCl plasma	Totaal-N plasma	Rest-N plasma	Vochttoevoer	Hoeveelheid urine 24 uur	NaCl gr / L	NaCl gr / 24 uur	N / gr / L	N / gr 24 uur	Sg 15° C	
14-5-1936	5230000	97	14.59	45	524	605	913	436		400	4.893	1.977	2.800	1.120	1015	
26										280	5.163	1.394	4.410	1.191	1020.5	
27	5160000	100	14.59							463	5.000	2.315	3.955	1.831	1019	
28										375	4.625	1.734	4.760	1.784	1019.5	
29	5280000	94	14.38							185	5.125	0.927	9.590	1.774	1028	
30										135	5.250	0.709	7.042	0.951	1027	
31										335	5.450	1.826	5.999	2.009	1021	
1-6-1936										410	5.150	2.112	6.679	2.862	1020	
2										518	4.500	2.331	3.458	1.791	1015	
3										410	4.625	1.896	4.235	1.736	1017	
4										560	3.950	2.212	3.773	2.113	1019	
5										705	3.500	2.468	1.225	0.864	1011	
6										225	4.500	1.013	4.697	1.057	1018	
7										510	5.150	2.626	4.298	2.193	1022	
8	5110000	92	14.28							500	625	3.450	2.156	4.130	2.581	1016
9									WATER-TOEVOER	500	740	1.675	1.240	3.360	2.100	1007
10-6-1936								600		790	0.375	0.296	1.400	1.106	1.106	1005
11								600		905	0.725	0.656	2.079	1.881	1.881	1003
12								600		925	0.550	0.509	1.750	1.618	1.618	1002
13								600		1052	0.425	0.447	1.148	1.205	1.205	1004
14								600		963	0.925	0.891	1.540	1.484	1.484	1004
15								600		970	0.815	0.791	1.680	1.629	1.629	1006
16	9 u vm. 3680000	65	7.60					600		942	0.925	0.871	1.708	1.609	1.609	1004
17	2 u nm. 3370000	57	6.39					600		720	1.075	0.774	1.540	1.109	1.109	1006
18								285		560	1.325	0.742	0.777	0.435	0.435	1003
19	3360000	56	5.70	29	543	619	977	285	25	2.125	0.053	2.863	0.072	0.072	1016	
20-6-1936									50	4.625	0.231	8.687	0.434	0.434	1030	
21									40	6.000	0.240	7.301	0.193	0.193	1034	
22									20	8.875	0.177	5.416	0.108	0.108	1035	
23									65	6.250	0.416	9.301	0.605	0.605	1038	
24	Sectie															
25																



## KONIJN II: 3.6 K.G.

Datum	Aantal erythrocyten	Hgl. „Sahij”	Hgl. „Wong”	Haematocriet	NaCl Totaal-bloed	NaCl plasma	Totaal-N plasma	Rest-N plasma	Vochttoevoer	Hoeveelheid urine 24 uur	NaCl gr / L	NaCl gr / 24 uur	N / gr / L	N / gr 24 uur	Sg 15° C	
18-5-1936	7000000	121	17.14	51	443	571	981	254								
22	6430000	122														
27	6360000	108	15.99							453	5.238	2.373	4.760	2.156	1018	
28										520	5.450	2.834	3.640	1.892	1017.5	
29	6500000	104	16.59							335	4.800	1.608	4.810	1.611	1019	
30										190	7.025	1.335	9.240	1.756	1029	
31										280	5.825	1.631	6.412	1.796	1025	
1-6-1936										490	4.350	1.769	5.012	2.038	1022	
2										430	4.175	1.754	7.000	3.010	1020	
3										584	3.925	2.292	3.736	2.182	1015	
4										395	3.850	1.521	4.935	1.958	1017	
5										815	3.800	3.097	3.570	2.910	1015	
6										545	4.000	2.180	4.130	2.251	1015	
7										400	3.250	1.300	5.299	2.119	1017	
8	6380000	105	15.79							557	5.325	2.966	5.082	2.768	1021.5	
9										500	680	2.900	1.972	4.396	2.989	1014
10-6-1936									W A T E R . T O E V O E R	500	1050	2.150	2.277	1.694	1.779	1008
11										600	690	0.675	0.466	2.016	1.391	1006
12										600	995	0.775	0.771	2.625	2.611	1005
13										600	1060	0.775	0.186	2.310	2.448	1005
14										600	1197	0.500	0.602	1.883	2.258	1004
15										600	1025	0.525	0.538	1.534	1.569	1005
16										600	968	0.675	0.653	1.701	1.646	1005
17	9 u. vm. 5316000	84	15.08							600	886	0.950	0.842	1.715	1.519	1003
18	2 u. nm. 5920000	88	15.21							600	795	0.800	0.636	3.204	2.547	1007
19										600	795	1.075	0.855	1.848	1.471	1004
20-6-1936										600	800	1.250	1.000	3.045	2.436	1007
21										600	920	1.200	1.104	2.940	2.705	1009
22										600	830	1.575	1.307	2.205	1.830	1005
23	5400000	84	14.91	35	4.79	643	1050	509		1060	1.575	1.679	2.811	2.980	1009	
24										100	3.900	0.390	3.969	0.397	1013	
25										450	4.675	2.104	4.550	2.047	1020	
26	4770000	79								535	3.075	1.645	3.420	1.830	1021	
27										685	4.225	2.894	2.140	1.466	1017	
28										625	2.875	1.797	3.094	1.935	1010	
29										780					1020	
30-6-1936										465					1021	
1-7-1936	5220000	80	14.20							445					1018	
										565					1016	

## KONIJN III: 3.9 K.G.

Datum	Aantal erythrocyten	Hgl. "Sahl"	Hgl. "Wong"	Haematocriet	NaCl Totaal-bloed	NaCl plasma	Totaal-N plasma	Rest-N plasma	Vochttoevoer	Hoeveelheid urine 24 uur	NaCl gr / L	NaCl gr / 24 uur	N / gr / L	N / gr 24 uur	Sg 15° C	
22-5-1936	5640000	100	15.84	42.5	5.22	625	1058	309								
26	4990000	78								275	4.375	1.515	4.060	1.406	1018	
27										372	4.050	1.507	4.599	1.711	1017	
28	5440000	76	11.63							448	3.850	1.725	4.970	2.227	1020.5	
29										325	4.800	1.560	4.641	1.508	1017	
30										145	7.625	1.106	9.023	1.308	1028	
31										200	5.950	1.190	7.490	1.498	1026	
1-6-1936										270	5.825	1.573	7.119	1.923	1025	
2										365	3.550	1.296	4.515	1.648	1015	
3										240	niet bepaald					
4										710						
5										710	3.750	2.663	2.730	1.938	1015	
6										450	3.900	1.755	3.423	1.540	1015	
7										400	2.600	1.040	4.921	1.969	1018	
8	5470000	96	15.20							560	4.475	2.506	2.226	1.247	1016	
9										500	625	3.075	2.419	2.786	1.741	1012
10-6-1936									W A T E R - T O E V O E R	500	1015	2.125	2.156	1.680	1.705	1008
11										600	1004	1.450	1.455	2.058	2.066	1006
12										600	925	0.925	0.856	1.218	1.127	1005
13										600	1110	0.350	0.389	1.470	1.631	1004
14										600	1305	0.500	0.652	1.246	1.626	1004
15										600	1050	1.125	1.181	1.179	1.238	1006
16										600	1060	1.000	1.060	1.820	1.930	1005
17										600	925	0.750	0.694	1.393	1.288	1002
18	9 u. vm. 5220000	77	10.80							600	785	0.825	0.646	2.604	2.045	1009
19	2 u. nm. 5000000	81	10.66							600	825	1.090	0.899	1.302	1.074	1005
20-6-1936										600	697	0.950	0.678	1.820	1.269	1005
21										600	840	0.675	0.567	1.120	0.941	1005
22										600	885	1.350	1.195	1.120	0.991	1007
23										600	1110	1.300	1.443	1.540	1.609	1006
24	4600000	76	8.99	35	517	616	1021	579		1110	1.975	2.193	1.344	1.362	1007	
25										57	5.450	0.311	6.755	0.385	1021	
26	5270000	80	9.82							470	4.100	1.927	3.465	1.629	1018	
27										775	4.125	3.197	2.170	1.682	1015	
28										695	3.000	2.084	2.268	1.576	1012	
29										650	2.850	1.852	2.590	1.684	1019	
30-6-1936										325					1022	
1-7-1936	4710000	87	12.76							443					1021	
										503					1014	

## ONDERZOEK BIJ DEN HOND MEDOR.

Oud 2 jaar, Gewicht 20 Kg. mannelijk geslacht.

De hond werd in een kooi geplaatst, waarvan de bodem trechtervormig was en bedekt met een geperforeerde dunzinken plaat. Daardoor was het mogelijk de urine geregeld op te vangen en van de faecalien geheel gescheiden te houden.

De bodem en de wanden waren nauwkeurig aan elkaar gesoldeerd, zoodat urine, die tegen den wand terecht kwam niet verloren ging. Ook de deur was zoodanig geconstrueerd, dat tegen het glas spattende urine naar den bodem der kooi afliep.

Aangezien de hond zeer wild was en daardoor het geregeld in de maag brengen van water met een sonde moeilijkheden bleef opleveren, werd besloten het water door een jejunumfistel in te brengen. Collega dr. v. der Hoff was zoo welwillend deze aan te leggen, hetgeen in aethernarcose, ingeleid door een evipanverdooving geschiedde (10 cc evipan werd te 2 uur n.m. intramusculair gespoten en te 5 uur n.m. de operatie verricht). Het dier herstelde in enkele dagen. Er was tevoren besloten geworden geen maagfistel aan te leggen om te voorkomen, dat de hond *zich eventueel door braken aan den invloed van den grooten watertoevoer zou onttrekken*. Om den hals van het dier werd een breeden gipskraag aangelegd, wyl de hond door trekken aan den, den katheter beschuttenden band, zich daarvan trachtte te ontdoen. De laatste werd met een breede strook leucoplast gefixeerd. 10 dagen na de operatie was het dier weer even levendig als voorheen, vrat het voedsel gretig op, en maakte den indruk van de operatie geheel hersteld te zijn. Daarna werd 2 maal daags het water ingebracht, geleidelijk werd de hoeveelheid daarvan opgevoerd, zoodat na 1 week 1500 cc per etmaal werd ingespoten.

Dit was zeker een overmaat, aangezien door meting ge-

# HOND MEDOR

## BLOED

## URINE

Datum	Aantal erythrocyten	Hgl. „Sahli”	Hgl. „Wong”	Haematocrit	NaCl.-t. bloed	NaCl.-plasma	Totaal-N-plasma	Rest-N-plas.	Ca-Serum	Vrije vocht-opname	Toegevoerde vocht-hoeveelheid	Urine-hoeveelheid 24 uren	NaCl.-gr/L	NaCl.-gr/24 uur	N gr/L	N gr/24 uur	Sg 15° C.	
30-4-'36	7.700.000	127	16.11	55.6	493	690	—	—	—	PERIODE-WATERTOEOVER. Voor Periode	—	—	—	—	—	—	—	
1-5-'36	7.950.000	134	17.70	62.7	498	698	1024	349	—		—	—	—	—	—	—	—	—
5-5-'36	7.430.000	125	16.93	55.7	489	673	975	30	14.74		—	—	—	—	—	—	—	—
11-5-'36	7.170.000	123	18.72	60.	505	699	996	330	12.67		—	—	—	—	—	—	—	—
25-5-'36	7.550.000	126	17.55	—	—	—	—	—	—		—	15-6-'36	370	4.000	1.480	12.950	4.790	1020
16-6-'36	7.000.006	115	16.75	—	—	—	—	—	—		—	16-6-'36	315	9.250	2.914	16.030	9.049	1028
17-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1000cc	810cc	4.375	3.544	4.788	3.878	1008
18-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1000	1150	1.755	2.018	4.074	4.685	1005
19-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1250	430 ?	0.375	0.161	6.587	2.832	1007
20-9-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1250	1160	0.500	0.580	4.340	5.035	1004
21-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1350	1000	—	—	—	—	—
22-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	970	1.450	1.407	2.989	2.899	1004
23-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	1710	3.350	5.729	4.074	6.966	1006
25-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	1030	3.700	3.811	5.005	5.154	1005
25-5-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	1070	0.625	0.669	1.680	1.798	1001
26-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	1450	2.025	2.938	2.140	3.103	1002
27-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	1235	—	—	—	—	—
28-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	850	1140	6.055	6.904	7.625	8.694	1015
29-6-'36	6.650.000	117	15.18	50.13	479	631	801	306	12.50		—	1500	853	9.219	7.836	5.675	4.823	1014
30-6-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	1500	1200	2.250	2.701	2.170	2.604	1009
1-7-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1500	1290	2.520	3.251	2.520	3.251	1008	
2-7-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1500	1770	3.237	5.729	5.003	8.857	1006	
3-7-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4-7-'36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Onderzoek naar den invloed van grooten watertoevoer op de bloedsamenstelling bij den hond Médor, 5,4 K.G., waarbij 1-6-1936 een jejunumfistel werd aangelegd en van 17-6 t/m 2-7-1936 per 24 uren 1½ Liter water werd toegevoerd door geregeld, op lichaamstemperatuur gebracht, water door den katheter in te spuiten.

bleken was, dat deze hond buiten zijn voedsel per 24 uren gewoonlijk 300 tot 500 cc dronk.

Gedurende de periode van watertoevoer per katheter werd na de voeding slechts een kleine hoeveelheid water gegeven ter spoeling van den bek.

Het gelukte niet bij den hond Médor, zooals bij den hond Moritz, een gelijkmatige zout- en stikstofuitscheiding te verkrijgen. Daarvoor vrat het dier te ongelijke hoeveelheden van de voeding van vrij constante samenstelling. Bij dit dier kon dan ook alléén de invloed van grooten watertoevoer op de bloedsamenstelling nagegaan worden, niet op de urine. Op 4 data vóór de operatie werd een bloedonderzoek gedaan, waarvan de uitkomsten hier volgen. De bedoeling hiervan was een ruim overzicht te verkrijgen. Het bloed werd daartoe per venapunctie, vrijwel zonder stuwing, uit een vena van den achterpoot afgenomen.

Datum	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong	Haematocrit
30-4-1936	7.700.000	127	16,11	55,6
1-5-1936	7.950.000	134	17,71	62,7
5-5-1936	7.430.000	125	16,93	55,7
11-5-1936	7.170.000	123	19,72	60,—
25-5-1936	7.550.000	116	—,—	—,—

Datum	NaCl-tot.-bloed	NaCl-plasma	Totaal-N-bloed	Rest-N-bloed	Ca-serum
30-4-'36	493	690	—	—	—
1-5-'36	498	698	1026	349	—
5-5-'36	489	673	975	301	14,74
11-5-'36	505	699	996	330	12,76

1-6-36 werd de hond geopereerd en nadat hij hersteld was, ruim twee weken na de operatie, met het inbrengen van water een aanvang gemaakt. Een bloed-contrôle den dag tevoren gaf aan dat er 7.000.000 roode bloedlichaampjes waren en de Haemoglobinehoeveelheid volgens Sahli en Wong 115<sup>0</sup>%, 16.75 Gr. bedroeg. Deze waarden lagen dus slechts even onder de waarden van vóór de operatie. In vijf dagen tijd werd de hoeveelheid van het, op lichaams-

temperatuur, ingespoten water op 1.5 L. gebracht. Dit werd geleidelijk gedaan om diarrhee te voorkomen. Deze mogelijkheid werd verondersteld, wijl de watermassa natuurlijk de geleidelijke ontleding van den maag naar den darm miste, maar vrijwel ineens den dunnen darm overstroomde. Steeds werd zeer langzaam ingespoten; de eerste dagen lieten we het water uit een op den katheter geplaatste trechter eenvoudig inloopen. Op den duur, toen de hond bij het inbrengen onrustiger werd, spoten we het water m. b.v. een spuit van 100 cc te 8 uur 2 en 6 uur n.m. door den katheter in. De ontlasting van het dier was wel minder vast dan vóór de fistelperiode, maar nimmer mochten we van diarrhee spreken en daaraan een groot vochtverlies toeschrijven.

17 dagen na de operatie werd met het inbrengen van water een aanvang gemaakt en dat 16 dagen voortgezet.

Op het einde daarvan werd wederom bloed afgenomen voor microchemisch onderzoek, werden de roode bloedlichaampjes geteld en de haemoglobinehoeveelheid bepaald.

Daarbij werden de volgende uitkomsten verkregen:

Datum	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong	Haematocriet
29-6-1936	6.650.000	117	15,18	50,13

NaCl-totaal-bloed	NaCl-plasma	Totaal-N-bloedplasma	Rest-N-bloedplasma	Ca-bloed-serum
479	631	801	306	12,5

### Conclusies:

1) Het aantal roode bloedlichaampjes, de haemoglobinehoeveelheid, de haematocrietwaarde waren gedaald.

2) De NaCl-hoeveelheid was verminderd, eveneens het Ca.

3) De totaal-N-bloed was sterk afgenomen, terwijl de rest-N-hoeveelheid ongeveer gelijk was gebleven.

## ONDERZOEK BIJ DEN HOND MORITZ,

oud 2 jaar, gewicht 8.85 Kgr., mannelijk geslacht.  
(30-3-1936 t/m 8-4-1936)

De gang van het onderzoek was hier als volgt:

Vóór het inbrengen van water per maagsonde werd een tijdsspanne van 6 dagen als vóórperiode genomen. In dien tijd werd meerdere malen een nuchtere bloedstatus gemaakt, evenals bij de overige proefdieren en bij onzen patiënt geschied was, terwijl eveneens een regelmatig urine-onderzoek gedaan, de faeces steeds op watergehalte onderzocht werden. Dit geschiedde om een eventueel grooter verlies aan  $H_2O$  met de faecalien in de periode van groote watertoevoer in rekening te kunnen brengen. Het was meer nauwgezetheid dan noodzakelijkheid dat dit gebeurde, want het extra-renale verlies met de ontlasting kan in zijn wisseling, althans zoo geen uitgesproken diarrhee ontstaat, niet groot zijn. Op de voorperiode volgde een tijdsspanne van 4 dagen, waarin respectievelijk 2250, 3000, 3010, 3060 cc water werd ingebracht. Het dier braakte nimmer, kreeg nooit diarrhee en scheidde alle water, dat toegevoerd werd, met de urine geheel uit. Ook toen een, voor dit dier van 9 Kg. enorme waterhoeveelheid in 4 portie's per dag van 1.5 liter om de 6 uur gedurende ruim 6 dagen per sonde ingebracht werd! Integendeel, de renale uitscheiding steeg, (wat duidelijk op de tabel te zien is) op resp. den tweeden en vierden dag van de tweede en derde periode van waterinbrengen.

Dit blijkt, indien men de cijfers der ingebrachte hoeveelheid water vergelijkt met de hoeveelheid uitgescheiden urine.

# HOND MORITZ

B L O E D

U R I N E

Datum	Aantal erythrocyten	Hgl. „Sahli“	Hgl. „Wong“	NaCl. totaalbloed	NaCl. plasma	Totaal N. plasma	Rest. N. plasma	Ca Serum	Toegevoerde vocht-hoeveelheid	Urine hoeveelheid 24 uren	Sg. 15° C	NaCl. p. 24 uren	N. p. 24 uren	Watergehalte faeces	Lichaams-gewicht
30-3-1936	8670000	141	19.38	518	668	1037	224	13.88							
31-3-1936										325	1010	1.71	4.53	78	8.85
1-4-1936										470	1014	1.73	3.36	84	
2	8560000	140	17.93	528	693	889	237	13.55		475	1011	1.47	3.8	84	
3										625	1010	2.3	5.1	80.5	
4										470	1013	1.84	3.82	84	
5										510	1009	1.73	4.26	84.7	
6									2250	425	1012	1.84	3.66	83	
7									3000	2150	995	<u>2.4</u>	<u>6.85</u>	81.4	
8									3010	2585	991	1.97	4.65	80.2	
9									3060	2950	998	1.90	4.47	81.3	
10-4-1936	7840000	132	17.83	528	684	916	207	13.40		3040	991	1.96	3.4	82.4	
11										205	1008	0.66	1.4	80.1	8.42
12															
13															
14															
15									1250	1225	1011	2.08	4.95	80	
16									2250	2650	1004	2.12	4.3	85.7	
17									3000	3300	1000	<u>2.50</u>	4.43	80.1	
18									3000	3185	1001	2.24	<u>6.2</u>	82.7	
19									3000	3325	1003	1.94	6.5	81.4	
20-4-1936									3000	3325	1003	1.94	6.5	81.4	
21	9370000	144	17.36	493	660	1050	327	13.20	2250	2750	1002	1.7	4.79	82	8.70
22										890	1007	1.82	3.1	86.2	
23										335	1019	1.23	3.06	86.8	
24										425	1017	1.37	3.66	87	8.40
25															
26															
27									5250	5000	1001.5	<u>1.56</u>	<u>4.98</u>	{ in 19 uren uit-gescheiden, niet-24 uren !	
28									5700	5910	1001.5	2.3	4.67		
29									6000	6000	1001	1.93	4.37		
30-4-1936									6000	6150	1002	2.16	4.82		
1-5-1936									{9000}	9230	1001	2.70	6.21	{ in 41 uren	
2	9360000	157	19.64	490	648	1040	307	14.6							
3										540	1010	<u>6.48</u>	<u>2.42</u>		
4										340	1013	<u>0.753</u>	<u>2.07</u>		

Onderzoek naar den invloed van grooten watertoevoer bij den hond Moritz (♂ 8.85 K.G.) op de samenstelling van bloed en urine. Watertoevoer achtereenvolgens gedurende 3 periodes 6 t/m 9-4-1935, 15 t/m 21-4-1935, 26 t/m 30-4-1936, door middel van maagsonde.



	Hoeveelheid water :	Hoeveelheid urine :
1e periode :	2250	2150
	3000	2585
	3010	2950
	3060	3040
2e periode :	1250	1225
	2250	2850
	3000	3300
	3000	3185
	3000	3320
	2250	2950
3e periode :	5250	5000
	5700	5910
	6000	6000
	6000	6150
	9000	9230

Het dier vrut steeds ongeveer hetzelfde, zoodat men de hoeveelheid oxydatiewater uit de voeding constant mag rekenen. Het verlies met de faeces (50—70 gram daags) bleef steeds gelijk, daar het percentage water immer om de 80% schommelde, waarbij 78 en 87% de uiterste grenzen waren. Aangezien de toevoer van water en de hoeveelheid oxydatiewater steeds gelijk bleven en met de faeces een gelijke hoeveelheid water verloren ging, zou dus de toename van de urinehoeveelheid ten koste van het overige extrarenale verlies, d.i. het verlies langs de luchtwegen, moeten gegaan zijn. Het lichaamsgewicht daalde tijdens de 2e en 3e periode van waterinbrengen slechts in geringe mate, zoodat de grootere diurese niet geheel te verklaren was door een vochtonttrekking aan de weefsels, maar een andere verklaring daarvoor gezocht moest worden. Deze kon niet anders zijn dan 'n toename van het renale vochtverlies ten koste van het extrarenale. Hieruit blijkt dus dat:

1) in de 2e en 3e periode van grooten watertoevoer de urine-hoeveelheid ten opzichte van de hoeveelheid toege-

voegd water zich omgekeerd verhield als gedurende de 1e periode, namelijk grooter was.

2) De hoeveelheid water, die ingebracht werd, bedroeg de 1e periode totaal 11320 cc, terwijl de kwantiteit urine gedurende dezen tijd 10325 cc mat.

In de 2e periode waren de hoeveelheden resp. 14750 en 16635 cc, in de 3e als 32000 en 32290 cc.

### Bloedonderzoek:

Datum	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong
Nuchter vóór 1e periode van waterinbrengen:			
30-3-1936	8.670.000	141	19,38
2-4-1936	8.560.000	140	18,93
Ná de 1e periode van waterinbrengen:			
6 t/m. 9-4-1936	6.840.000	132	20,83
na 2e per: 15 t/m. 21-4-1936	9.370.000	154	17,36
na 3e per: 27-4 t/m. 1-5-1936	9.360.000	157	19,64

Terwijl er dus na de eerste periode een daling van het aantal erythrocyten en de haemoglobinehoeveelheid (volgens Sahli) werd gevonden van respectievelijk 1.830.000 en 9% ziet men na de 2e en 3e-periode een stijging van het aantal roode bloedlichaampjes van resp. 700.000 en 690.000, 12 en 16% haemoglobine.

Na de derde periode werd ongeveer dezelfde Wongwaarde en een gelijke totaalstikstofhoeveelheid gezien, terwijl de reststikstofwaarde een lichte stijging vertoonde (224 op 307 mGr.). De calciumwaarde steeg een weinig, namelijk 0.72 mGr., terwijl de keuzenzoutwaarde van het plasma en totaal-bloed een matige daling vertoonde, namelijk 28 en 20 mGr.

Indien men deze gevonden waarden van 30-3 en 2-5-1936 vergelijkt, dan kan men uit de cijfers voor het aantal roode bloedlichaampjes, de haemoglobinehoeveelheid volgens Sahli

bepaald, en de lichte toename van de reststikstofhoeveelheid misschien tot een indikking van het bloed besluiten. In elk geval werd, noch na de 2e, noch na de 3e periode van grooten watertoevoer een vermindering van het aantal erythrocyten en van de hoeveelheid haemoglobine gezien, zooals dat bij de 3 konijnen en den hond Médor gevonden werd.

De getallen voor het keukenzoutgehalte wijzen op een lichte vermindering daarvan in de 2e en 3e waterperiode, op zeer geringe stijging na de 1e periode.

**Van een duidelijke stijging van de keukenzoutwaarde zooals Regnier 201) bij zichzelf na groot waterverbruik vond, is hier evenwel geen sprake.**

**Samenvattend** mag men zeggen, dat de invloed van deze voor dit dier toch zeer groote waterhoeveelheid betrekkelijk gering is, men na de eerste periode van watertoevoer van een verdunning, na de tweede en derde periode van grooten watertoevoer, misschien van een indikking van het bloed mag spreken. Het is natuurlijk zeer goed mogelijk en zelfs aannemelijk, dat noch een hond noch een konijn proefdieren zijn, waarbij men een bevestiging van Regnier's bevindingen zal kunnen vaststellen. Zijn bevinding doet a priori paradox aan en vond elders geen bevestiging. Het is daarom gerechtvaardigd te onderstellen dat m'n bevindingen tegen die van Veil en zijn leerling pleiten, m.a.w. dat een groote watertoevoer niet tot een indikking van het bloed voort. Daarmede vervalt de meening dat bloedindikking, dus hyperosmose, het onderdeel van het mechanisme vormt, dat bij veel-drinkers de dorst zou doen aanhouden en deze laatste tot de schakel zou maken, die het voortbestaan van den circulus vitiosus veroorzaakt.

De differentieeldiagnose tusschen diabetes insipidus idiopathicus en primaire polydypsie zal volgens onze bevindingen en die van H. Strausz door een bloedonderzoek, waarbij gelijke veranderingen gevonden werden, niet op een dwaalspoor geraten. Indien we onze eigen bevindingen en die van Strausz bezien, dan is er inderdaad, na langdurigen grooten vochttoevoer, een bloedverandering, maar in tegenstelling met Regnier's bevindingen, een afname van het aan-

tal roode bloedcellen, een vermindering van de hoeveelheid bloedkleurstof, zoowel bij de 3 konijnen als bij een der proefhonden. Bij den anderen hond werd een afname van de genoemde waarden gevonden na de 1e periode van watertoevoer, een lichte toename na de 2e en 3e periode, doch slechts in geringe mate.

Indien we de bij 5 proefdieren de systematisch bepaalde waarden van het bloed tabellarisch rangschikken, dan krijgen we het volgende:

	Erythrocyten	Hgl-Sahli	Hgl-Wong	Haemato-criet
Konijn 1 . . .	verminderd	verminderd	verminderd	verminderd
Konijn 2 . . .	id.	id.	id.	id.
Konijn 3 . . .	id.	id.	id.	id.
Hond Médor . .	id.	id.	id.	id.
Hond Moritz . .				
1 <sup>e</sup> periode . . .	id.	id.	licht vermeerderd	—
2 <sup>e</sup> periode . . .	vermeerderd	vermeerderd	id.	—
3 <sup>e</sup> periode . . .	id.	id.	vermeerderd	—

	NaCl-totaal bloed	NaCl-plasma	Totaal N-bloed	Rest N-bloed	Ca-Serum
Konijn 1 . . .	± gelijk	± gelijk	niets gestegen	gedaald	sterk gestegen
Konijn 2 . . .	gestegen	gestegen	gestegen	sterk gestegen	id.
Konijn 3 . . .	± gelijk	± gelijk	gedaald	id.	id.
Hond Moritz . .					
1 <sup>e</sup> periode . . .	± gelijk	± gelijk	sterk gedaald	gedaald	gedaald
2 <sup>e</sup> periode . . .	iets gedaald	iets gestegen	iets gestegen	gestegen	gestegen
3 <sup>e</sup> periode . . .	idem	iets gedaald	± gelijk	id.	id.
Hond Médor . .	idem	gedaald	sterk gedaald	gedaald	gedaald

Zonder uit deze kleine reeks dierproeven een algemeen geldende conclusie te trekken en er terdege rekening mede houdende, dat de twee diersoorten ongelijk waren, en het altijd ongeoorloofd is de uitkomsten van dierproeven te vergelijken met waarnemingen bij menschen verkregen, kunnen we toch zeggen:

1): dat het aantal roode bloedlichaampjes bij alle dieren verminderde, evenals de haemoglobinehoeveelheid, behalve bij den hond Moritz, toen er een buitengewoon groote kwantiteit water werd ingebracht, namelijk 6 liter per 24 uur. Dat is bij een dier van 9 Kg. dus  $\frac{2}{3}$  van zijn lichaamsgewicht. Omgerekend op een mensch van 60 Kg. zou dat 40 liter water per etmaal geweest zijn! Het is zeker merkwaardig dat het dier deze enorme hoeveelheid water verwerken kon, en de nieren in staat waren deze massa vocht uit te scheiden! De afname van het aantal roode bloedlichaampjes en de hoeveelheid haemoglobine was zeker niet het gevolg van 'n grooter bloedafbraak dan normaal, van 'n haemolyse, want noch bij de konijnen, noch bij de honden werd in de urine 'n eenigszins bemerkbare urobilinurie gezien, terwijl het plasma van 't bloed zich nimmer geel kleurde, m.a.w. geen spoor van icterus aantoonbaar was.

We gingen tot dezen grooten toevoer over, toen we na twee periodes van waterinbrengen (2—3 liter), behalve een lichte toename van het aantal roode bloedlichaampjes na de 2e periode, een geringe vermeerdering van het keukenzout en der reststikstofhoeveelheid, over de waargenomen veranderingen niet tevreden waren. De groote hoeveelheid water werd over de 24 uur verdeeld, zoodat elke zes uur  $1\frac{1}{2}$  liter werd ingebracht. Men mocht dus zeker van een constanten invloed van een grooten watertoevoer spreken.

2): De keukenzoutwaarde werd regelmatig nagegaan, niet met het doel om een concentratie van het bloed aan te toonen, maar wijl uit het onderzoek van Regnier gebleken zou zijn, dat de NaCl-hoeveelheid in het bloed na groote waterconsumptie zou toenemen. In ons onderzoek bleek daar bij de dieren niets van. De gevonden waarde van het NaCl varieerde zoowel voor totaal-bloed als voor plasma maar weinig. Alleen bij konijn 2 was er een aanzienlijke toename.

Beschouwt men de gevonden keukenzoutwaarden, dan zien we het volgende:

De nuchtere waarden bij konijnen, zoowel vóór als na de watertoevoer, loopen vrij sterk uiteen. Konijn 1 en 3 hadden NaCl-waarden van het totaal-bloed, vóór de waterperiode, achtereenvolgens van 524 en 522 mGr. per liter, terwijl deze bij konijn 2 443 mGr. bedroeg. De waarden van de NaCl-hoeveelheid in het plasma werden 605, 625, 571 mGr. gevonden.

Bij de honden Moritz en Médor waren de NaCl-hoeveelheden vóór het inbrengen van overmatig water 518 en 498 mGr. in het totaal-bloed en werd in het plasma 668 en 698 mGr. getitreerd.

## SAMENVATTING.

Een literatuuroverzicht over de pathogenese van den diabetes insipidus gaat vooraf aan een beschrijving van het onderzoek van een lijder aan deze ziekte. Een kleine reeks dierproeven sluit daarbij aan. De indeeling der literatuur is als volgt:

Eerst worden de theorieën der hypophysaire genese besproken en de mesencephale localisatie van den diabetes insipidus. Aan de hand van een anatomisch-histologische oriëntatie, geïllustreerd door enkele overzichtelijke figuren, wordt de juistheid van de opvatting betreffende het mesencephale-hypophysaire systeem als eenheid, aangetoond.

Vervolgens worden de weefseltheorie van Veil en diens opvatting over den diabetes insipidus besproken en tegenover de opvattingen van Lichtwitz, Erich Meyer en Robert Meyer-Bisch geplaatst. In aansluiting aan een bespreking van het werk dezer laatsten, de aanhangers der renale en combinatietheorie over de bestudeerde ziekte, wordt het werk van Julius Bauer genoemd.

De opvattingen over de primaire oligurie worden in het kort uiteengezet. De experimenteele gegevens over de werking van extracten uit de achterkwab van de hypophysis en het aantonen van het increet uit dit orgaan in den liquor-cerebrospinalis worden besproken.

De behandeling van diabetes insipidus met orgaanpreparaten, in het bijzonder met extract uit de hypophysis, besluit het overzicht der literatuur, waaraan mededeelingen over het beeld der zoogenaamde waterintoxicatie en het dorstgevoel aansluiten.

Bij het eigen onderzoek van een 20-jarig lijder aan diabetes insipidus idiopathicus hielden wij aanvankelijk rekening met Veil's indeeling, de scheiding in een hyperchloraemischen en een hypochloraemischen vorm. Het onderzoek toonde het onhoudbare daarvan aan. De klinische

verschijnselen beantwoordden dikwijls geheel niet aan een bloedsamenstelling zoals Veil die opgaf, en omgekeerd.

De dorstproef werd vele malen herhaald, waarbij we tot belangrijke waarnemingen kwamen voor de kennis van het ziektebeeld en onze opvatting die door literatuurstudie was verkregen, zich sterk wijzigde. Tweemaal werd bij de dorstproef geen indikking van het bloed gevonden, gemeten aan het aantal roode bloedlichaampjes en de hoeveelheid bloedkleurstof. Een derde maal bestond bij sterk verhoogd NaCl-gehalte, aanzienlijk verhoogd aantal erythrocyten en een groote haemoglobinehoeveelheid, geheel geen dorst. Een toen bestaande sterke polyurie was het bewijs dat deze onafhankelijk is van polydypsie. Uit de daling van het aantal roode bloedlichaampjes, en de afname der bloedkleurstofhoeveelheid tijdens het dorsten, kan men op een abnormale functie der weefsels, in den zin van Veil, besluiten.

Ook bleek, dat de heftige dorst bij den diabetes insipidus niet zijn oorzaak vindt in een bestaande bloedindikking. Bij een aantal dorstproeven namen het aantal erythrocyten, de haemoglobinehoeveelheid en andere bepaalde waarden, steeds toe, m.a.w. ontstond een bloedindikking. Daaruit werd de gevolgtrekking gemaakt, dat er een abnormale nierfunctie moest bestaan, zooals ook bleek uit het onderzoek van de urine, toen toegediend piton haar werking geëindigd had.

Bij de laatste dorstproef bleek een zeer laag NaCl-gehalte van het plasma te bestaan, terwijl de klinische verschijnselen geheel waren zooals Veil van den hyperchloraemischen vorm opgaf.

De NaCl-belastingsproef toonde in een latent stadium van de bestaande ziekte het onvermogen tot concentreeren der nieren duidelijk aan.

De opvatting van Erich Meyer over de abnorme nierfunctie bij den diabetes insipidus bleek juist te zijn, niet die van Forschbach en Weber. De behandeling met extracten uit de achterkwab van de hypophysis wordt als een substitutietherapie geschouwd. De gelijkstelling daarvan met de diureseverminderende werking van verscheidene pharmaca, zooals o.a. Camus en Roussy, Julius Bauer en B. Aschner deden, is onjuist. Uit de proeven van Verney en Brull bleek de wijze, waarop pituitrine werkt. Het herstelt het verloren-gegane concentratievermogen der nieren.



Een beschadiging van het mesencephale-hypophysaire systeem is de oorzaak van een gebrek aan increet.

De werking van langdurig pitongebruik, op urine- en bloedsamenstelling, werd uitvoerig nagegaan. Eveneens, ter vergelijking, bij 3 normale personen. Uit de resultaten van dierproeven bleek, dat langdurig vergroot waterverbruik, niet leidt tot een bloedindikking, noch tot verlies van het concentratievermogen der nieren. Regnier's bevindingen konden niet bevestigd worden, wel die van H. Strausz, die na groote waterconsumptie een verdunning van het bloed vond. Er werd door ons in de gegeven omstandigheden geen verandering van het keukenzoutgehalte van het bloed vastgesteld.

## ZUSAMMENFASSUNG.

Eine Literaturübersicht über die Pathologie der Diabetes insipidus geht einer Beschreibung der Untersuchung eines Leidenden an jener Krankheit voran. Eine kleine Reihe Tierproben schliesst sich hierbei an.

Die Einteilung der Literatur ist folgendermassen:

Zunächst wurden die Theorien in Bezug auf die hypophysäre Genese und die mesencephale Lokalisation der Diabetes insipidus besprochen. An Hand einer anatomisch-histologischen Orientation, durch einige übersichtliche Figuren illustriert, wird die Richtigkeit der Auffassung hinsichtlich des mesencephalen-hypophysären Systems als Einheit dargetan.

Darauf werden Veils Gewebetheorien und dessen Auffassung über die Diabetes insipidus besprochen und den Auffassungen von Lichtwitz, Erich Meyer und Robert Meyer-Bisch gegenübergestellt. Im Anschluss an eine Besprechung der Arbeit dieser Forscher — der Anhänger der renalen und Kombinationstheorie über die studierte Krankheit — wird das Werk Julius Bauers erwähnt.

Die Auffassungen in Bezug auf die primäre Oligurie werden kurz auseinandergesetzt. Die experimentellen Einzelheiten über die Wirkung von Extrakten aus dem Hinterlappen der Hypophysis und das Nachweisen des Inkrets aus diesem Organe im Liquor cerebrospinalis werden besprochen.

Die Behandlung der Diabetes insipidus mittels Organpräparate, besonders mit Extrakt aus der Hypophysis, beschliesst die Literaturübersicht, der sich Mitteilungen über das Bild der sogenannten Wasserintoxikation und das Durstgefühl anschliessen.

Bei der eigenen Untersuchung eines 20-jährigen Leidenden an Diabetes insipidus idiopathicus berücksichtigten wir anfangs Veils Einteilung, die Scheidung in eine hyperchloraemische und eine hypochloraemische Form. Die Untersuchung

bewies, dass dasselbe unhaltbar war. Die klinischen Erscheinungen entsprechen einer Blutzusammensetzung, wie Veil diese angab, oft überhaupt nicht, und umgekehrt.

Das Durstexperiment wurde viele Male wiederholt, wobei wir zu wesentlichen Wahrnehmungen zur Kenntnis des Krankheitsbildes gelangten und unsere Auffassung, durch Literaturstudium erlangt, sich stark änderte. Zweimal wurde beim Durstexperiment keine Eindickung des Blutes ermittelt, gemessen an Hand der Anzahl roter Blutkörperchen und der Quantität des Blutfarbstoffs. Ein drittes Mal gab es bei stark gesteigertem NaCl-Gehalt und wesentlich gesteigerter Anzahl Erythrocyten und einer grossen Quantität Haemoglobin, überhaupt keinen Durst. Eine dann vorhandene starke Polyurie erbrachte den Beweis, dass dieselbe unabhängig ist von Polydypsie. Aus dem Rückgang der Anzahl roter Blutkörperchen und der Abnahme der Blutfarbstoffquantität während des Durstens, kann man eine abnorme Funktion der Gewebe, im Sinne Veils, folgern.

Auch stellt sich heraus, dass der heftige Durst bei der Diabetes insipidus nicht in einer vorhanden Bluteindickung seine Ursache findet.

Bei einer Anzahl Durstexperimente nahmen die Erythrocytenzahl, das Haemoglobinquantum und andere bestimmte Werte fortwährend zu, m.a.W. es entstand eine Bluteindickung. Daraus wurde die Folgerung gezogen, dass es eine abnorme Nierenfunktion geben müsste, wie sich auch aus der Untersuchung des Harns herausstellte, als verabreichtes Piton seine Wirkung beendet.

Bei dem letzten Durstexperiment zeigte sich ein äusserst niedriger NaCl-Gehalt des Plasmas, während die klinischen Erscheinungen vollkommen waren, wie sie Veil der hyperchloraemischen Form angab.

Das NaCl-Belastungsexperiment wies, in einem latenten Stadium der vorhandenen Krankheit, das Unvermögen zur Konzentration der Nieren deutlich auf.

Die Auffassung von Erich Meyer hinsichtlich der abnormen Nierenfunktion bei der Diabetes insipidus stellte sich als richtig heraus, nicht jene von Forschbach und Weber. Die Behandlung mit Extrakten aus dem Hinterlappen der Hypophysis wird als eine Substitutionstherapie angesehen.

Die Gleichstellung derselben mit der diuresevermindernden Wirkung verschiedener Pharmaca, wie es u.a. Camus und Roussy, Julius Bauer und B. Aschner taten, ist falsch.

Aus den Experimenten von Verney und Brull zeigte sich die Weise, wie das Pituitrin wirkt. Es stellt das verlorene Konzentrationsvermögen der Nieren wieder her.

Eine Beschädigung des mesencephalen hypophysären Systems ist die Ursache eines Mangels an Inkret.

Die Wirkung langwieriger Pitonanwendung auf Harn- und Blutzusammensetzung, wurde eingehend erforscht. Gleichfalls, zur Vergleichung, bei 3 normalen Personen. Aus den Ergebnissen von Tierproben stellte sich heraus, dass langwierig gesteigerter Wasserverbrauch weder zu Blut-eindickung, noch zu Verlust des Konzentrationsvermögens der Nieren führt.

Regniers Erfahrungen konnten nicht bestätigt werden, wohl jene von M. Strausz, der nach groszem Wasserkonsum eine Verdünnung des Blutes ermittelte. Es wurde von uns in den gegebenen Umständen keine Veränderung des Kochsalzgehaltes des Blutes festgestellt.

## RÉSUMÉ

Un aperçu de la bibliographie relative à la pathologie du diabète insipide précède la description de l'étude que l'auteur a faite d'un malade atteint de cette maladie et pour laquelle il a fait une série d'expériences sur des animaux.

Ce qui regarde la bibliographie se répartit comme il suit: En premier lieu, les théories se rapportant à la genèse hypophysaire et à la localisation mésencéphalienne du diabète insipide. Sur la base d'une orientation anatomo-histologique, illustrée par quelques figures synoptiques, l'auteur démontre la justesse de l'opinion se rapportant au système mésencéphalo-hypophysaire en tant qu'unité. Vient ensuite la discussion de la théorie tissulaire de Veil et l'opinion de cet auteur sur le diabète insipide, opinion qui est mise en regard des opinions de Lichtwitz, Erich Meyer et Robert Meyer-Bisch. En rapport avec le travail de ces derniers, partisans de la théorie rénale et de combinaison, au sujet de la maladie en question, l'auteur cite le travail de Julius Bauer.

L'opinion de l'oligurie primaire est brièvement expliquée. L'auteur parle des données expérimentales sur l'action des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse et de la démonstration de l'incrément de cet organe dans le liquide céphalo-rachidien.

La question du traitement du diabète insipide par des préparations organiques et, en particulier, par l'extrait d'hypophyse, vient en dernier lieu, ainsi que des communications sur le syndrome de l'intoxication par l'eau et sur la sensation de la soif.

Au début de son étude du cas d'un malade de 20 ans, atteint de diabète insipide idiopathique, l'auteur a tenu compte de la division de Veil: forme hyperchlorémique et forme hypochlorémique. La suite de l'examen lui a montré qu'il n'est pas possible d'en rester là. Souvent, en effet, les symptômes cliniques ne répondent pas à une composition du sang telle que l'a indiquée Veil, ou vice-versa.

L'épreuve de la soif a été renouvelée plusieurs fois, ce qui a permis à l'auteur de faire des observations importantes pour la connaissance du syndrome de la maladie; par suite, l'opinion que la bibliographie lui avait donné sur le diabète insipide a fortement changé. Par deux fois, lors de l'épreuve de la soif, il a constaté que le sang, mesuré au nombre d'hématies et au taux de l'hémoglobine, n'avait pas épaissi. Une troisième fois, la teneur en NaCl étant fortement surélevée, les érythrocytes en nombre fortement surélevée aux-aussi et l'hémoglobine en grande quantité, la soif était nulle. La présence, à ce moment, d'une forte polyurie est la preuve de ce que cette dernière est indépendante de la polydypsie. L'abaissement du nombre des hématies, la diminution du taux d'hémoglobine pendant la soif, permettent de conclure qu'il y a une fonction anormale des tissus au sens de Veil.

Il s'est révélé aussi que la soif violente lors de diabète insipide ne trouve point sa cause dans l'existence d'un épaissement du sang. Au cours de plusieurs expériences de la soif, le nombre des érythrocytes, le taux de l'hémoglobine et autres valeurs déterminées ont toujours augmenté, en d'autres termes: il y avait épaissement du sang. On en a tiré la conclusion de ce que la fonction du rein doit être anormale, ce qu'a révélé d'ailleurs l'examen de l'urine quand le piton administré avait cessé d'agir.

Lors de la dernière épreuve de la soif, l'auteur a constaté que la teneur du plasma en NaCl était très basse, tandis que les symptômes cliniques étaient absolument identiques à ceux que Veil indique pour la forme hyperchlorémique.

L'épreuve de surcharge en NaCl, faite dans un stade latent de la maladie existante, démontra clairement l'impossibilité de concentrer les reins.

L'opinion d'Erich Meyer sur la fonction anormale du rein dans le diabète insipide s'est montrée juste; il n'en est pas ainsi pour celle de Forschbach et Weber. Le traitement par les extraits de lobe postérieur de l'hypophyse est considéré comme une thérapie de substitution. L'égalisation de ce traitement avec l'action diminuante de la diurèse produite par diverses préparations pharmaceutiques, ainsi que l'ont-fait entre autres Camus et Roussy, Julius Bauer et B. Aschner, est erronée. Les expériences de Verney et Brull ont

démontré la façon dont agit la pituitrine: elle répare le pouvoir perdu de la concentration des reins.

Un endommagement du système mésencéphalo-hypophysaire est la cause d'un défaut d'incrément.

L'action de l'usage prolongé du piton sur la composition de l'urine et du sang a été soigneusement contrôlée; l'auteur l'a aussi étudiée, comparativement, sur trois personnes normales. Le résultat des expériences sur l'animal a révélé qu'une augmentation longtemps prolongée de la consommation d'eau n'amène ni l'épaississement du sang, ni la perte du pouvoir concentratif des reins. L'expérience acquise par Régnier n'a pu être confirmée, tandis que cela a été le cas pour celle de H. Strausz qui avait constaté une dilution du sang après une grande consommation d'eau. Dans les circonstances données, l'auteur n'a déterminé dans le sang aucun changement de la teneur en chlorure de sodium.

## SUMMARY.

A description is given of investigations carried out in a case of diabetes insipidus, preceded by a survey of the literature on the pathology of this disease, and followed by a number of animal experiments. The literature has been dealt with as follows. First the theories are exposed on the hypophysary origin and on the mesencephalic localisation of diabetes insipidus. With reference to an anatomo-histological orientation, illustrated by a number of diagrams, evidence is given that the conception of the mesencephalo-hypophysary system as a unit is justified.

Subsequently Veil's tissural theory and his conception of diabetes insipidus are discussed and opposed to the opinions of Lichtwitz, Erich Meyer, and Robert Meyer-Bisch. In sequence to a discussion of the work of the latter authors — who adhere to the renal and combined theory of the disease in question — mention is made of the work of Julius Bauer.

The assumptions about the primary oliguria are briefly exposed.

The experimental data on the effects of posterior pituitary extracts and the demonstration of the presence of increta of this gland in the cerebro-spinal fluid are discussed.

The literature survey is concluded with the treatment of diabetes insipidus with organ preparations, especially pituitary extracts, and some notes are added on the picture of the so-called water poisoning and on thirst the sense of third.

The authors' investigations in a subject of 20 years suffering from diabetes insipidus were at first carried out in correspondence with Veil's scheme, which distinguishes a hyperchloraemic and a hypochloraemic form. The results of the study proved this distinction to be untenable. The clinical symptoms often quite discorded with the blood figures as given by Veil, and vice versa.



The thirst experiment was repeatedly carried out, and led to observations important for the knowledge of the disorder, which induced us to reconsider fundamentally our views gained from literature study. Twice during the thirst experiment the blood proved not to be inspissated, as measured by the erythrocyte count and haemoglobin content. On a third occasion a markedly increased sodium chloride content was found, a considerable rise of erythrocyte count and haemoglobin, but no thirst was experienced at all. A marked polyuria observed on this occasion proved that this symptom is independent of polydipsia. From the fall of erythrocytes and haemoglobin level during fluid withdrawal one can assume an abnormal function of the tissues, as designed by Veil.

It further became evident that the severe thirst found in diabetes insipidus does not originate from the presence of blood inspissation. In a number of thirst tests the erythrocyte count, haemoglobin content and other estimated values constantly showed a rise, i.e. the blood was inspissated. This leads to the conclusion that an abnormal renal function must be assumed, which too was shown by urine examination after expiring of the action of an administered pituitary extract (piton).

In the last thirst test an extremely low plasma sodium chloride level was found, whilst the clinical symptoms entirely corresponded with the hyperchloraemic form as described by Veil.

The sodium chloride clearance test, carried out in a quiescent stage of the disease, clearly showed the defective concentration capacity of the kidneys.

The views of Erich Meyer on the abnormal renal function in diabetes insipidus were corroborated by our findings, not so the conception of Förschbach and Weber. The treatment with posterior pituitary extracts has to be considered as a substitution therapy. It is incorrect to put its action on one level with the antidiuretic effect of various drugs, as has been done by Camus and Roussy, Julius Bauer and B. Aschner Verney and Brull's experiments showed the way in which pituitrin is active. It restores the deficient concentration capacity of the kidneys.

Some lesion of the mesencephalo-pituitary system is the cause of a lack of this incretory product.

The effect of a protracted administration of piton on the composition of urine and blood was elaborately studied, which was likewise done in three normal subjects. From the results of animal experiments it became clear that protracted excessive water ingestion does not lead to inspissation of the blood, nor does it effectuate a loss of renal concentration capacity. Regnier's findings could not be confirmed by ours, but the latter agreed with H. Strausz's results, who found a dilution of the blood after excessive water consumption. With our experimental conditions we could not state a change of the sodium chloride level of the blood.

## LIJST DER GERAADPLEEGDE WERKEN EN TIJDSCHRIFTEN.

1. Aalsmeer: Wien. Arch. f. innere Med. 1932. Bnd: 21.
2. „ Ned. Tijdschr. v. Gen. 1932. n: 76. blz. 3165.
3. Adlersberg, Porges: Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1928. n: 75. blz. 1318.
4. Adlersberg, Perutz. Klin. Wochenschr. 1930. n: 25. 21 Juni, blz. 1165.
5. Alpern: Ztschr. f. die ges. exper. Med. 1923. Bnd. 34. blz. 324.
6. Aschner: Plüger's Arch. f. d. gesammte Physiologie. 1912. Bnd: 146. blz. 1.
7. Aschner. Berl. klin. Wochenschr. 1916. 10 Juli.
8. Bab: Münch. med. Wochenschr. 1916. n: 48. blz. 1685.
9. Bailey, Bremer: Arch. int. Med. 1921. vol: 28. blz. 723.
10. Bailey, Bremer: Cpt. r. hebd. des s. et mém. d. l. soc. d. biol. 1922. 6 Mei.
11. Barath, Borbily: klin. Wochenschr. 1929. n: 13. blz. 623.
12. J. Bauer, Aschner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921. Bnd: 138. blz. 270.
13. J. Bauer, Aschner: Zentrallblatt f. inn. Med. 1924. n: 34. blz. 682.
14. J. Bauer: Wien. med. Wochenschr. 1924. n: 16. blz.: 802.
15. J. Bauer: Klin. Wochenschr. 1926. 4 Juni. blz. 1017.
16. J. Bauer: Klin. Wochenschr. 1926. blz. 1308.
17. R. Bauer: Wien. Arch. f. inner. Med. 1925. Bnd: 11. blz. 201.
18. Cl. Bernard: Physiol. exper. 1865: vol: 2. blz. 49.
19. Berheim: J. amer. med. Assoc. 1934. 26 jan. blz. 291.
20. Biascotte: Cpt. r. hebd. des s. et mém. d. l. soc. d. biol. 1923. October.
21. Bidden; Schmidt: Verdauungssafte. u. Stoffwechsel. 1852. Leipzig. blz. 3.

22. Blau; Hancher: Amer. J. of Phys. 1926. Bnd: 77 blz.: 9.
23. Blumgart: Arch of int. Med. Chicago. 1929. vol: 29. blz. 508.
24. Boenheim: Arch. f. Verdauungskrankheiten. 1926. Bnd: 26. blz. 104.
25. Botinga, de Vet: N. T. G. 1935 n. 46, blz. 5302.
26. Helen Bourquin: Amer. J. of Physiol. 1926. vol. 126. blz. 181.
27. Brahic, Recordia, Sardou: Presse méd. 1935. blz. 30.
28. Broers: exper. Diab. Ins. Proefschrift. 1923. 31 Mei. Utrecht.
29. Brull: Presse Méd. 1933. n. 64, 12 Aug. blz. 1267.
30. Bucy: Cytology and cellular Pathology of the nervous System. 1932. vol. 2. hfdst. 15. blz. 707.
31. Bijlsma: Med. v. h. rijksinstit. v. ther. onderz. 1925. n. 10. blz. 25.
32. Campbell: Q. J. of exp. Physiol. 1911. vol. 4.
33. Camus, Roussy. Endocrinology. 1920. Oct.-Dec. vol. 4. blz. 507.
34. Camus, Roussy: Cpt. r. hebd. des s. et mèm. d. l. soc. d. biol. 1920. 18 Dec. blz. 1578.
35. Camus, Roussy: J. d. Physiol. et de Pathologie gén. 1922. tome: 20. blz. 509.
36. Camus, Roussy: Revue neurologique: 1922. 2, 3 Juni.
37. Camus, Gournay: Cpt. r. hebd. des s. et mèm. d. l. soc. d. biol. 1924. tome: 2. blz. 1137.
38. Cannon: Proceedings of the. Roy. soc. of Lond. 1919. Juli. vol. 90.
39. Carlson: Amer. J. of Physiol. 1911—1912. 29-64.
40. Chester, Spiegel: J. of Amer. Med. Assoc. 1933. 18 Maart. blz. 806.
41. Choay: Presse méd. 1928. n. 73. 12 Sept. blz. 1155.
42. Christie, Stewart: Arch. of. int. Med. 1917. Juli. blz. 10.
43. Christian: Med. clin. N. Amer. 1920. 3. b; z. 849.
44. Mc. Clure, Aldrich: J. of Am. Med. Assoc. 1923. 28 Juli. vol. 81. no. 4.
45. Collin: Ann. d. Méd. 1925. tome: 18. blz. 428.
46. Cowe: J. of Physiol. 1915. blz. 49, 367.
47. Crowe, Harvey, Homans: Bull. of the Johns Hopkins Hospital. 1910. Mei. vol. 20. n. 230.

48. Crowe, Cushing, Homans: Quart. J. of exper. Physiol. 1909. 2.
49. Curtis: Arch. of int. Med. Chicago: 1924. vol. 34. blz. 801.
50. Cushing: Amer. J. of Physiol. 1910. 1911. 27-60.
51. Cushing: Proc. of the nat. Acad. of sc. 1931. 15 April. vol. 17. n. 4. blz. 163.
52. Dieulafoy: Man. d. pathol. int. 1901. tome 4. blz. 614.
53. Dixon: J. of Physiol. 1923. Bnd. 57. blz. 129.
54. Domack: klin. Wochenschr. 1923. 15 Januari.
55. Dupuytren, Orfila: Dictionaire d. Sc. med. Paris. 1821. vol. 61. blz. 469.
56. Eckhard: Ztschr. f. Biologie. 1903. Bnd. 26. blz. 406.
57. Eisner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916. Bnd. 120. blz. 438.
58. Engels: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac. 1904. Bnd. 51. blz. 346.
59. Finkelnburg: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1907. Bnd. 91. blz. 345.
60. Finkelnburg: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1910. Bnd. 101. blz. 33.
61. Forschbach, Weber: Ztschr. f. klin. Med. 1913. Bnd. 73.
62. Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 26 Februari.
63. Frank: klin. Wochenschr. 1924. blz. 847.
64. Fromherz: Arch. f. exper. Patholog. u. Pharmac. 1923. Bnd. 100. blz. 1.
65. Gaup, Scharrer: Ref. klin. Wochenschr. 1936. n. 17. 25 April. blz. 617.
66. Gansslen: klin. Wochenschr. 1924. derde jaargang. n. 1.
67. Garnier, Schulmann: Cpt. r. hebdom. d. s. et mém. d. l. soc. d. biol. 1914. 11 Juli.
68. Geesink, Koster: N. T. v. G. 1928. 15 Dec. blz. 6155.
69. Geiling: J. of amer. med. Assoc. 1935. n. 9. vol. 104. 2 Maart. blz. 738.
70. Gibson, Mayers, Dulaney: Endocrinology. 1927. vol. 11. blz. 341.
71. Goldzieher: Centrallblatt f. alg. Pathol. u. Path. Anat. 1913. Bnd. 42. blz. 402.
72. Gorke: Arch. f. Verdauungskrankheiten. 1920. blz. 26.
73. Gradwohl: dtsch. med. Wochenschr. 1930. blz. 1700.

74. Grasheim: Ztschr. f. klin. Med. 1929. Bnd. 110. blz. 469.
75. Graul: Dtsch. Med. Wochenschr. 1915. 9 Sept. blz. 1095.
76. Greene, Rowntree: Amer. J. of Physiol. 1927. vol. 80. blz. 209.
77. Greving: die veg. Zentren im Mittelhirn, blz. 115, in Müller „Lebensnerven u. Lebenstrieb“, Berlin. 1931. blz. 115 en 168.
78. Grote: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917. Bnd. 122. blz. 223.
79. Grunthal: Arch. f. Psychiatrie. 1930. Bnd. 90. blz. 126.
80. Hall: Amer. J. of Med. Sc. 1923. blz. 551.
81. Halliburton; Candler, Sikes: Quart. J. of exper. Physiol. 1909. vol. 2. blz. 229.
82. Hanchett: Amer. J. of the med. Sc. 1922. blz. 685.
83. v. Hann: Frankf. Ztschr. f. Pathol. 1918. blz. 363.
84. Hawk, Bergheim: Pract. Physiol. Chem. 10-de druk. 1931. blz. 454.
85. Heilmeyer: Handbuch der allgem. Haematologie. Bnd. 2, 1ste Helft.
86. Herring: Quart. J. of exper. Physiol. 1908. vol. 1. blz. 121.
87. Hertmanni: Münch. med. Wochenschr. 1929. 16 Aug. blz. 1377.
88. Hoff en Werner: Naunyn's, Schmiedeberg's Ach. f. exper. Path. u. Pharm.
89. Hoff en Werner: 1927. Bnd. 119. blz. 153.
90. Hoff en Werner: 1927. Bnd. 125. blz. 140.
91. Hoff en Werner: 1928. Bnd. 133. blz. 84.
92. Hoff en Werner: 1928. Bnd. 133. blz. 97.
93. Hoff: Handbuch der allgem. Haematologie. Bnd. 2
94. Hohlweg: Münchn. med. Wochenschr. 1914. n. 17. blz. 927.
95. Hoitink: proefschrift, Utrecht. 2 Febr. 1934. blz. 20.
96. Holzer, Klein: Ztschr. f. klin. Med. 1926. Bnd. 104. blz. 299.
97. Holzer, Klein: Med. Klinik. 1927. n. 1. blz. 9.
98. Houssay: Cpt. r. hebd. d. seanc. et mém. d. l. soc. d. biol. 1918. 13 April. blz. 381.
99. Houssay: Endocrinology. 1918. vol. 2. blz. 94.

100. Houssay, Galan, Negrette: Cpt. r. heb. des. s. et mém. d. l. soc. d. biol. 1920. blz. 1248.
101. Houssay, Garulla, Romana: idem. 1920. blz. 1256.
102. Houssay, Garulla: idem. 1920. blz. 1252.
103. Houssay, Rubio: idem. 1923. Oct.
104. John, O'Mulvenny, Potts, Laughton: Amer. J. of Physiol. 1927. vol. 80. blz. 100.
105. Jungmann: Münch. med. Wochenschr. 1913. 12 Aug. blz. 1760.
106. Jungmann u. Meyer: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacologie. 1913. Bnd. 73.
107. Jungmann: idem: 1914. Bnd. 77. blz. 122.
108. Jungmann: Klin. Wochenschr. 1922. Juli. blz. 1546.
109. Jungmann: idem: 1923. 1 Januari.
110. Jungmann u. Bernardt: Ztschr. f. klin. med. 1924. Bnd. 99. blz. 84.
111. Kahler: Ztschr. f. Heilk. (Prag) 1886. Bnd. 7. blz. 105.
112. Kamm, Aldrich, Grote, Rowe, Bugbee: J. amer. chem. soc. 1928. n. 60. blz. 573.
113. Clara Cary: Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiolog. 1924. Bnd. 252. blz. 734.
114. Kayser, Lebreton: Cpt. r. hebd. d. s. et mém. d. l. soc. de biol. 1925. n. 23. blz. 180.
115. Konschegg, Schuster: Dtsch. med. Wochenschr. 1915. 9 Sept.
116. Labbé, Violle, Dreyfus: Presse Méd. 1928. 19 Dec.
117. Lawrence, Hewlett: Br. med. J. 1925. 30 Mei. blz. 998.
118. Lebreton, Kayser: Cpt. r. hebd. des. s. et mém. d. l. soc. d. biol. 1924. tome. 179.
119. Ledoux: Presse méd. 1928. n. 87.
- 119a. Leschke: Ztsch. f. Klin. Med. 1919. Bnd. 87. Annales de Méd. 1933. n. 3. tom. 33. blz. 193.
120. Lewin: Arch. f. Derm. u. Syph. 1893. 25 Jahrg. blz. 734.
121. Lichtwitz: Verhandl. d. dtsch. kongr. f. innere Med. 1910. 21 April.
122. Lichtwitz, Stromeyer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1914. Bnd. 116. blz. 127.
123. Mackenzie: the J. of Pharmacol. a. exper. Ther. (Baltimore) vol. 24, blz. 83.

124. Magnus; Schäfer; the J. of Physiol. 1901. 20 Juli. vol. 27.
125. Marañon: Endocrinology. 1921. vol. 5. blz. 159.
126. Marañon a Pintos: nouvelle Iconographie d. l. Salpetière 1916—1917. n. 4.
127. Matthews: the Arch. of int. med. 1915. vol. 15.
128. Mayer: Cpt. d. hebd. des s. et mém. d. l. soc. d. biol. 1900. vol. 52. 154. 389. 522.
129. Mayer: Essai sur la soif. Lab. exper. path. Paris. 1900.
130. E. Meyer: dtsch. Arch. f. klin. Med. 1905. Bnd. 83.
131. E. Meyer: Fortschritte d. dtsch. Klinik. 1912. Bnd. 2.
132. E. Meyer: Schriften der wissensch. Gesellsch. i. Straszburg. 1918. Heft 33. blz. 2.
133. E. Meyer u. Robert Meyer Bisch: dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921. Bnd. 137. blz. 225.
134. E. Meyer u. Robert Meyer Bisch: Ztschr. f. klin. Med. 1923. blz. 469.
135. Robert Meyer-Bisch: klin. Wochenschr. 1924. 30 Sept. n. 40.
136. Handbuch d. norm. u. path. Physiologie. 1926. blz. 287.
137. R. Meyer-Bisch: klin. Wochenschr. 1925. 26 Maart. 4de jaarg. n. 13.
138. E. Meyer: Sammlung zwangloser Abhandl. a. d. Gebiete d. Verdauungs- u. Stoffwechselkr. Bnd. 5. Heft. 2.
139. Miura: Plüg. Arch. f. d. gesammte. Physiol. 1925. Bnd. 207. blz. 76.
140. Molitor, Pick: Arch. f. d. exper. Patholog. u. Pharm. 1925. Bnd. 107. blz. 180.
141. Molitor, Pick: idem. 1924. Bnd. 101. blz. 168.
142. Monakow: Schw. Arch. f. Neurol. u. Psych. 1921. Bnd. 8. blz. 200.
143. Motzfeldt: Endocrinology. 1918. vol. 2.
144. Neuburger: Berl. klin. Wochenschr. 1920. N. 1. blz. 10.
145. Neuhausen, Rioch: J. biol. Chem. 1923. vol. 105. blz. 353.
146. Neumann: Arch. f. Hygiene. 1899. Bnd. 36.
147. Nicolesco et Nicolesco: Rev. neurologique. 1929. blz. 289. bnd. 36.
148. Nothmann: Ref. klin. Wochenschr. 1929. 22 Januari blz. 185.



149. Oehme: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918. Bnd. 127. blz. 261.
150. Oehme: Med. Klin. 1919. 24 Aug. 15 Jahrg. n. 35.
151. Oehme: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. n. 8.
152. Oehme: Ztschr. f. d. gesammte exper. Med. 1919. Bnd. 9.
153. Oehme: Dtsch. Med. Woch.schr. 1919. no. 18.
154. Oppenheim: Ztschr. f. klin. Med. 1882. Bnd. 5. blz. 618.
155. Pal, Centralblatt f. Physiol. 23. 1909. Blz. 253.
156. Pawlof: the work of the dig. glands. Lond. 1910. blz. 70.
157. Petersen, Huges: The J. of biol. Chem. 1925, blz. 229.
158. Pick: Wien. med. Wochenschr. 1924, n. 7, blz. 334.
159. Pines: J. of Psych. a. Neurol. Bnd. 32, blz. 80. 1925.
160. Pohle: Plügers Arch. f. d. gesammte Physiolog. des Menschen u. d. Tiere. 1920. Bnd. 182. Blz. 215.
161. Popa, Fielding: Lancet. 1930. vol. 209, blz. 238.
162. Pompen: Pathologendag. 17 December 1935.
163. Poulson: Lehrbuch der Pharmacologie. 1928. blz. 191.
164. Pribam: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903. Bnd. 76, blz. 196. 1920. Bnd. 182, blz. 215.
165. Rabinowitsch: Arch. of. intern. Med. 1921. vol. 28, blz. 355.
166. Ringer: Ref. Ned. T. v. Gen. 1935. 19 Oct. n. 42.
167. Römer: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 15 Jan. blz. 108.
168. Rosenberg: Klin. Wochenschr. 1930. 25 Jan. blz. 152.
169. Rothmann: med. Klin. 1925, n. 41, blz. 1535.
170. Roussy: Revue neurologique; 1920, 4 November.
171. Roussy, Mosinger: Ann. d. Méd. 1933, n. 3, tome 33, blz. 193.
172. Rowntree: the J. of the amer. med. Assoc. 1924, Juli-Dec., vol. 83.
173. Rüder, Wolf: Dtsch. med. Wochenschr. 1933, n. 45, 10 November, blz. 1697.
174. Sato: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1928. Bnd. 131, blz. 44.
175. Schäfer, Herring: Proc. of the Roy. Soc. of London. 1906, vol. 127, blz. 571.
176. Scherf: Wiener. Arch. f. inn. Med. 1932. Bnd. 22, blz. 457.
177. Schiff: Wien. med. Wochenschr. 1919, n. 48, blz. 2351.

178. Schneider: Dtsch. med. Wochenschr. 1935, n. 61, blz. 1935.
179. Schwenkenbecher: Münch. med. Wochenschr. 1909. 14 Dec., blz. 2564.
- 179a. Siegenbeek v. Heukelom: N. T. v. G. 1931. 19 Sept.
180. Simmonds: Münch. med. Wochenschr. 1913, n. 3, blz. 127.
181. Simmonds: idem. 1914, n. 4. 27 Jan., blz. 180.
182. Smirk: the J. of Physiol. 1932. vol. 75, blz. 81.
183. Smirk, Heller: J. of Physiol. 1932. vol. 76, blz. 1.
184. Smirk: the J. of Physiol. 1933. vol. 78. blz. 113, 127, 147.
185. Snell, Rowntree: Endocrinology. 1927. vol. 11, blz. 209.
186. Socin: Ztschr. f. klin. Med. 1913. Bnd. 78, blz. 294.
187. Solari: Cpt. r. hebd. des s. et. mém. d. l. soc. d. biol. 1923. October.
188. Spiegel: die Zentren d. auton. Nervensystem. 1928. Springer. Berlin.
189. Spiegel, Zweig: Arb. a. d. neurol. Inst. a. d. Wien. Univers. 1919. Bnd. 22, blz. 278.
190. Spiegel: Ztschr. f. d. gesammte. Neurol. u. Psych. 1920. Bnd. 21, blz. 258.
191. Staemler: klin. Wochenschr. 1924. 30 Sept., blz. 1799.
192. Stehle, Bourne: the J. of Physiol. 1925. vol. 110, blz. 229.
193. Steiger: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 3 Oct. n. 40, blz. 1869.
194. Strausz: Ztsch. f. exper. Pathol. u. Therapie. 1905. Bnd. 1, blz. 408.
195. H. Strausz: klin. Wochenschr. 1922. 24 Juni, n. 26, blz. 1302. (Klinik: Volhard, Halle a. d. Saale).
196. Tallquist: Ztschr. f. klin. Med. 1903. Bnd. 49, blz. 181.
197. Tucker: the amer. J. of the med. Sciences. 1922, blz. 668.
198. Ucko: Ztschr. f. d. gesammte exper. Med. 1923. Bnd. 36, blz. 210.
199. Underhill, Sallick: J. of biol. Chem. 1925, blz. 61.
200. Veil: Verhandl. d. dtsh. Kongr. f. inn. Med. 1913, blz. 296.
201. Veil: bioch. Ztschr. 1918. Bnd. 91, blz. 317.
202. Veil: dtsh. Arch. f. klin. Med. 1916, blz. 376.
203. Veil: dtsh. Arch. f. klin. Med. 1922, blz. 192.

204. Veil: dtsch. Arch. f. klin. Med. 1925. Bnd. 149, blz. 289.
- 204a. Erbeg. d. inn. Med. u. Kinderhkl. 1923. Bnd. 23, blz. 729.
205. Veil: Münchn. med. Wochenschr. 1935. Jahrg. 82.  
2, 9 Mei. Blz. 691, 735.
206. v. d. Velden: Berl. klin. Wochenschr. 1913, n. 45,  
10 Nov., blz. 2083.
207. Verney: The Lancet. 1929. 16 Maart. Blz. 539.
208. v. Voit: Handbuch der Physiologie d. gesammte Stoff-  
wechs. u. d. Fortpf. 1881. Blz. 152.
209. Wagner: klin. Wochenschr. 1924. n. 11. 11 Maart.  
Blz. 441.
210. Weil Arthur: Wien. klin. Wochenschr. 1925. Blz. 1085.
211. Weil Alfr. :dtsch. Arch. f. klin. Med. 1908. Bnd. 93,  
blz. 180.
212. Wong: the J. of biol. Chem. dl. 55, 1923. Blz. 421.
213. Weir: Arch. of int. Med. 1923, vol. 32.
214. Weir, Larson, Rowntree: Arch. of int. Med. Chicago.  
1922, blz. 306.
215. Weir, Larson, Rowntree Transact. of th. Assoc. of  
amer. Physiol. 1921. vol. 36.
216. Weiss, Telbisz: Wien. Arch. f. inn. Med. 1925. Bnd. 10.  
Blz. 401.
217. Winckelman: med. Klin. 1907. n. 34. 5 Aug., blz. 1005.
218. Winkler: An anat. Guide to exper. Research on the  
cats brain. 1914.
219. Wittendorf: Travaux du lab. d. l'inst. Solay. Bruxelles.  
1901. vol. 4, blz. 353.
220. Zadek: Ztschr. f. klin. Med. 1927. Bnd. 105, blz. 602.
221. Zabrowski: Arch. f. d. gesammte. Physiol. 1905. vol.  
110, blz. 105.

## STELLINGEN.

1) De diabetes insipidus is voornamelijk het gevolg eener concentratiezwakte der nieren. Noch onvoldoende fixeeren van water door de weefsels, noch een primaire hydrurie in den zin van Forschbach en Weber, zijn de oorzaak der bij de genoemde ziekte bestaande polyurie.

2) De behandeling van diabetes insipidus met extracten uit de achterkwab van het hersenaanhangsel is een substitutietherapie. Het effect dezer behandeling is niet gelijk te stellen aan de diuresebeperkende werking van verscheidene pharmaca.

3) Langdurig aanzienlijk gebruik van water veroorzaakt geen verandering in de bloedsamenstelling, zooals die bij den diabetes insipidus hyperchloraemicus voorkomt.

4) Het effect van miltexstirpatie bij een anaemie van aregeneratief karakter is voorbijgaande, niet blijvend.

Herhaalde bloedtransfusies vormen een beteren prikkel voor de bloedvorming, dan het wegvallen van den invloed der milt.

5) Het toedienen van kleine dosis schildklierhormoon, naast de gebruikelijke Fe-behandeling bij langdurige secundaire anaemiën, is aanbevelenswaardig.

6) Het gebruik van thorostrast voor diagnostische doeleinden is gevaarlijk voor den patiënt en daardoor ongeoorloofd.

7) Indien hardnekkige blaaspijnen bij ongeneeslijke tuberculeuze cystitis operatief behandeld zullen worden, verdient de resectie van den nervus praesacralis de voorkeur.

8) Voor een uitschakeling van de werking der linker-middenrifhelft verkieze men de alcoholisatie van den nervus phrenicus boven de exairese.

9) Bij concretio pericardii is de eenige behandeling de pericardiektomie volgens Schmieden, zoo noodig gecombineerd met een linkszijdige phrenicoexairese.

10) Bij een ernstige bloeding bij een peritonsillairabsces is het onderbinden van de art. car. ext. aangewezen.

Houdt de bloeding daarna niet op, dan worde de terzelfdertijd aangelegde ligatuur om de art. car. commun. aangehaald.

11) De z.g. weefseleosinophilie is van haemotogenen oorsprong.

12) In gevallen van hartinfarct passe men de intraveneuze strophantustherapie toe.















Rijksuniversiteit voor Psychopedagogie  
te Avereest.



d