



Bijdrage tot de werking van histamine op de stofwisseling

<https://hdl.handle.net/1874/324079>

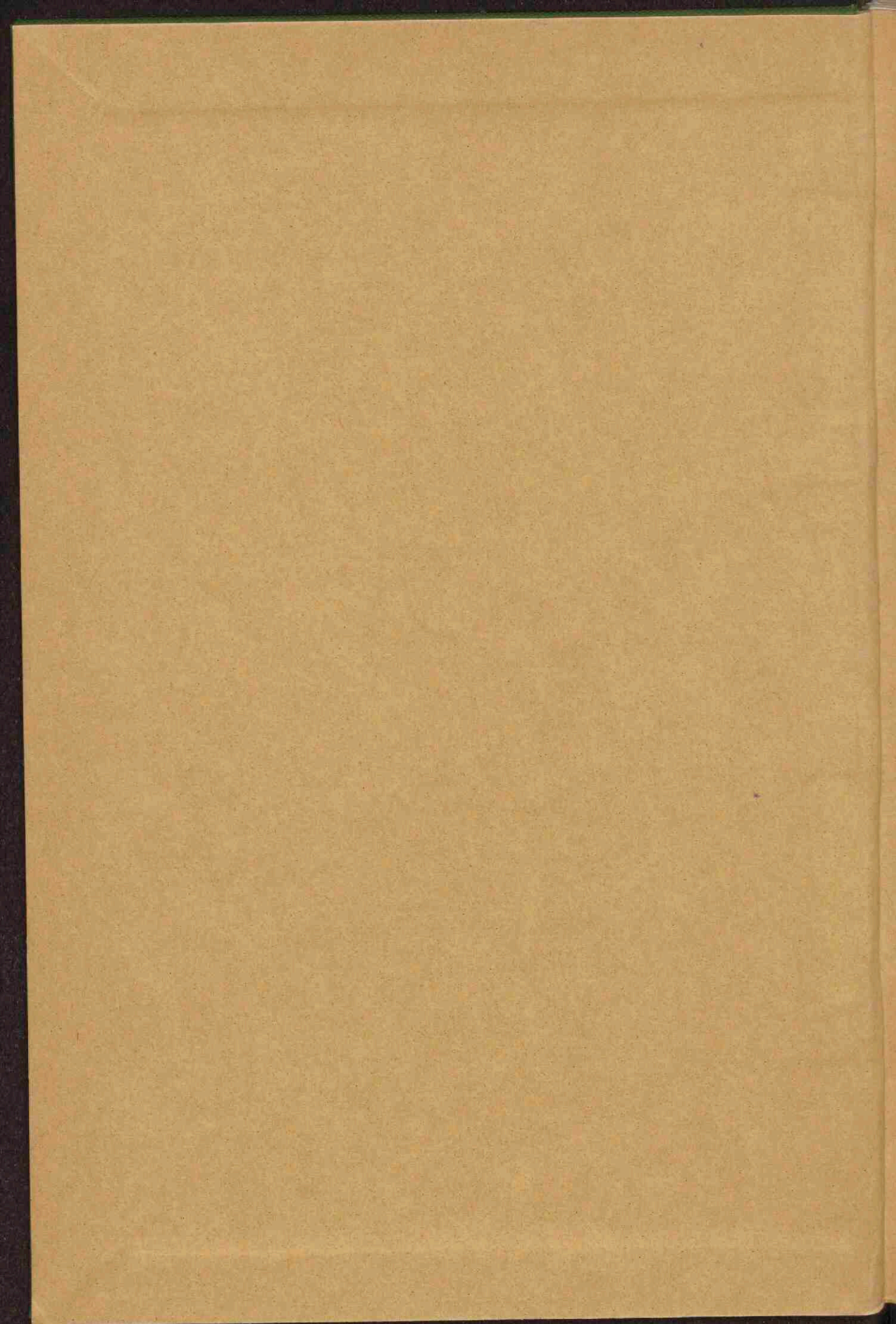
A. qu. 192. 1938.

BIJDRAGE TOT DE WERKING
VAN HISTAMINE OP
DE STOFWISSELING

A. M. H. J. LEERING

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

s.
cht



BIJDRAGE TOT DE WERKING VAN
HISTAMINE OP DE STOFWISSELING

Diss. Utrecht. 1938

BIJDRAGE TOT DE WERKING
VAN HISTAMINE OP
DE STOFWISSELING

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VANDEN RECTOR
MAGNIFICUS Dr. J. BOEKE, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GE-
NEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP 28 JUNI 1938, DES
NAMIDDAGS TE 3 UUR

DOOR

ANTONIUS MATHEUS
HENRICUS JOSEPH LEERING
ARTS

GEBOREN TE ENSCHEDE

N.V. A. OOSTHOEK'S UITG.-MIJ. — UTRECHT — 1938

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Aan mijn Moeder.

Aan mijn Vrouw.

Aan mijn Zonen.

Het verschijnen van dit proefschrift geeft mij een welkome gelegenheid mijn dank te betuigen aan alle Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteiten der Amsterdamsche Universiteit, welke aan mijn wetenschappelijke opleiding hebben medegewerkt.

Hooggeleerde NOYONS, hooggeachte Promotor, aan U ben ik niet alleen zeer veel dank verschuldigd voor Uw hulp en voorlichting bij het bewerken van dit proefschrift, doch bovendien voor de vele leerzame gesprekken welke ik, tijdens mijn verblijf op uw gastvrij laboratorium, met U mocht hebben. Deze hebben tot gevolg gehad, dat ik het dagelijksche praktijkwerk met een geheel ander oog heb leeren bezien. Daardoor behooren de jaren, waarin ik onder uw leiding heb mogen werken, tot de meest interessante van mijn leven en zullen deze mij steeds in herinnering blijven.

Zeergeleerde JONGBLOED, voor Uw aanwijzingen en hulp, welke voor mij van groote waarde zijn geweest, ben ik U in hooge mate dankbaar.

Geleerde SCHRAFFORD KOOPS, voor de vele malen dat Gij mij, met uw technische vaardigheid, bij mijn dierproeven terzijde stond, betuig ik U mijn groote erkentelijkheid.

Waarde VAN HINTEN, Uw hulp is voor mij bij het bewerken van dit proefschrift onmisbaar geweest. Uw altijd opgewekte hulpvaardigheid bij het opstellen van de benodigde apparatuur en de zorgvuldigheid, waarmee U alles verricht hebt, stel ik op hoogen prijs.

Tenslotte mijn dank aan allen, die mij op eenigerlei wijze behulpzaam zijn geweest bij de bewerking van dit proefschrift.

INHOUD.

Inleiding	I
Algemeen overzicht der werking van histamine . . .	9
Eigen onderzoek	36
Beschrijving der toegepaste techniek	38
Proeven over de werking van intraveneuze toediening van histamine op de stofwisseling in het bijzonder met betrekking tot:	50
de hartswerking	53
de vagusdoorsnijding	56
de toediening van adrenaline	59
den invloed op de doorstroming der bloedvaten de verhoudingen van bloeddruk en doorstroming der bloedvaten	63
Proeven over de werking van subcutane toediening van histamine op de stofwisseling	73
Slotbeschouwing en conclusies	84
Literatuur-overzicht	93

Là où il n'y a pas un effort personnel,
où même original, il n'y a même pas
un commencement de science.

Claude Bernard.

INLEIDING.

De aanleiding tot ons onderzoek was een mededeeling van A. DZSINISCH en M. PÉLY, waarbij deze auteurs trachten aan te toonen dat de anaphylactische-shock en de histamine-shock analoge processen zijn.

Door hun vroegere onderzoekingen hadden genoemde schrijvers reeds verschillende punten van overeenkomst gevonden tusschen de anaphylactische shock en de histamine-reactie.

Zij konden aantoonen dat de stollingstijd van het bloed grooter wordt tijdens de reactie, welke ontstaat na een onderhuidsche toediening van histamine. Zooals bekend is treedt deze verlenging van den stollingstijd van het bloed ook op tijdens de anaphylactische shock.

Verder onderzochten zij den invloed van cholesterine op de histaminereactie.

DOLD en RHEIN, SURANYI en JARNO, en LUMIÈRE hebben aangetoond dat toediening van cholesterine het optreden van de anaphylactische shock verhindert of het effect er van sterk doet verminderen.

FORNET — PAUL — DZNINISCH konden asthma-aanvallen coupeeren door intramusculaire toediening van cholesterine.

DZSINISCH en PÉLY vonden bij hun onderzoek, dat de histaminereactie zwakker wordt door toediening van cholesterine aan de proefpersoon.

De onderzoekingen van PAUL betreffende de verzadiging van het bloedserum met cholesterine toonden aan, dat in normaal serum van den mensch nog ongeveer 30% van de aanwezige cholesterine is op te lossen.

In het serum van lijders aan allergische ziekten (asthma bronchiale, serumziekte, rhinitis vasomotorica, oedema fugax, urticaria, migraine) was in de aanvalsvrije perioden slechts $\pm 19\%$ cholesterine op te lossen en tijdens den aanval slechts 1%.

ZUNZ en LA BARRE, BREINL, BEDRESKA en LUMIÈRE hebben door dierproeven aangetoond dat tijdens de anaphylactische shock de cholesterinespiegel van het bloed gemiddeld 30% stijgt.

FORNET — PAUL — DZSINISCH vonden dit ook bij lijders aan asthma tijdens den aanval.

Ook bij personen lijdende aan migraine en urticaria vindt men tijdens den aanval een verhoogden cholesterine bloedspiegel.

Waarschijnlijk staat dit in verband met een tonusverandering in het vegetatieve zenuwstelsel (DRESEL — STERNHEIMER).

Op grond van deze resultaten onderzochten DZSINISCH en PÉLY de cholesterine-verzadiging van het bloedserum tijdens en na de histamine-toediening aan een proefpersoon.

Zij constateerden dat tijdens en direct na de histamine reactie het bloedserum geen cholesterine meer oploste. Tevens vonden zij dat tijdens de histamine-reactie het cholesterine gehalte van het bloedserum was verhoogd.

Uit bovenstaande onderzoekingen waardoor dus werd vastgesteld dat:

de stollingstijd van het bloed tijdens de histamine-reactie was verlengd evenals bij de anaphylactische shock; cholesterine-toediening aan de proefpersonen de histamine-reactie duidelijk verzwakte juist zooals bij de anaphylactische shock geschiedde; het cholesterine-gehalte van het bloed tijdens de histamine-reactie verhoogd was en het bloedserum met cholesterine verzadigd bleek te zijn, meenden DZSINISCH en PÉLY te mogen afleiden, dat er een zeer groote analogie moest bestaan tusschen de anaphylactische shock en de histamine-shock.

In deze opvatting worden deze onderzoekers door vele andere ter zijde gestaan:

Zoo neemt MANWARING aan dat tijdens de anaphylactische shock, tengevolge van beschadiging der lever, histamine- of met histamine verwante stoffen in de bloedbaan komen.

KÜPPER denkt dat de anaphylactische shock een histamine-vergiftiging is.

Uit de onderzoeken van TONIETTI blijkt, dat tijdens de anaphylactische shock bij menschen een verschuiving van den evenwichtstoestand van het vegetatieve zenuwstelsel optreedt en wel een verhoogde prikkelbaarheid van het parasympatische zenuwstelsel tegenover een verminderde prikkelbaarheid van het sympatische.

Hij deed de volgende proefneming:

Bij een tiental gezonde normale menschen werd de bloeddrukstijging bepaald na een intraveneuze injectie van 0,01 mgr. adrenaline. Daarna kregen deze personen van eenzelfde serum een intramusculaire injectie van 10—20 c.c.

TONIETTI vond, dat reeds spoedig na deze sensibiliserende injectie de werking van eenzelfde hoeveelheid adrenaline bij de proefpersonen een verandering ondergaan had. De bloeddrukverhoging na adrenalinetoediening werd nu grooter en bleef langer bestaan dan vóór de serum injectie.

Dit zou er op kunnen wijzen dat de gesensibiliseerde proefpersonen verkeerden in een toestand van sympathicotonie.

De proefpersonen kregen 12 dagen na de eerste serum injectie opnieuw een injectie van hetzelfde serum, doch nu subcutaan.

Een uur na deze hernieuwde injectie werd de intraveneuze adrenaline dosis van 0.01 mgr. weer gegeven en in plaats van een bloeddrukverhoging ontstond nu een bloeddrukverlaging.

Werd een half uur na de herhaalde serum-injectie 1 mgr. atropine intramusculair ingespoten en daarop na een half uur intraveneus 0.01 mgr. adrenaline, dan ontstond weer de normale curve der bloeddrukverhoging.

Volgens TONIETTI veroorzaakt de herhaalde serum-injectie een kleine anaphylactische shock, waardoor het vegetatieve zenuwstelsel van de proefpersonen in een toestand van vagotonie of parasympathicotonie komt.

Dezelfde uitkomsten kreeg TONIETTI met zijn onderzoeken betreffende de door adrenaline optredende lym-

phocytose. Hij constateerde dat in den anaphylactischen shock-toestand, de gewoonlijk optredende lymphocyten-vermeerdering in het bloed na adrenaline injectie, niet optrad.

Dit verschijnsel zou ontstaan, doordat de in normalen toestand, door sympathicuswerking, veroorzaakte miltcontractie nu geremd werd door den vagotonischen toestand van den proefpersoon.

HAJÓS en NÉMETH vermelden dat beiderzijdsche extirpatie van den n. vagus het optreden van de anaphylactische shock verhindert, terwijl wegname van den halssympathicus met zijn gangliën of verlamming van den sympathicus geen invloed heeft op de verschijnselen van de anaphylactische shock.

Indien nu juist is dat de anaphylactische shock en de histamineshock identiek zijn, dan zou volgens de meening van DZSINISCH en PÉLY ook moeten blijken, dat tijdens de histamine-reactie naast de verminderde sympathicotonie een verhoogde parasymphaticuswerking bestaat.

Zij trachtten dit nader aan te toonen door de werking van histamine op de stofwisseling te onderzoeken.

De grondstofwisseling van een individu is afhankelijk van de stofwisseling der verschillende weefsels, zooals die beïnvloed wordt door het endocrine-apparaat en het vegetatieve zenuwstelsel.

Ziekten of afwijkingen van het endocrine systeem veroorzaken dikwijls veranderingen in de grondstofwisseling. Zoo b.v. ontstaat bij hyperthyreose een verhooging, bij hypothyreose een verlaging van het basaal-metabolisme. Bij stoornissen in de functie van de hypophyse vindt men vaak een verlaging.

KERN en TELLER vonden bij allergische eczemen een duidelijke neiging tot verlaging van de grondstofwisseling.

DZSINISCH en PÉLY vonden bij een groote groep van gezonde en zieke proefpersonen, na onderhuidsche histamine toediening, een verlaging van de stofwisseling tijdens het hoogtepunt van de histamine-reactie.

Aangezien toestanden van sympathicotonie en parasym-

pathicotonie zich in zoo hooge mate kenmerken door verandering in de celstofwisseling van het individu, deden bovenstaande onderzoekingen de vraag rijzen of de werking van het toegediende histamine geheel of gedeeltelijk terug te voeren zou zijn tot oorzaken die aangrijpen op de algemeene celstofwisseling.

Teneinde dit probleem dichter tot een oplossing te brengen werd de stofwisseling onderzocht bij verschillende proefdieren vóór en na toediening van histamine.

Nagegaan diende dus te worden in hoeverre de verandering in de stofwisseling onder invloed van het histamine terug te voeren zoude zijn tot een directe wijziging in de celstofwisseling.

Inderdaad bleken zeer ernstige stofwisselingsveranderingen op te treden na toediening van histamine aan de verschillende proefdieren. Onmiddellijk deed zich nu de vraag voor of deze stofwisselingsverandering ook niet indirect het gevolg zou kunnen zijn van andere bijwerkingen van histamine op bepaalde bijzondere functies van het organisme, zooals o.a. veranderingen in de hartswerking, de ademhaling, den bloedstroom.

Het lag voor de hand te veronderstellen, dat b.v. de bloedvoorziening der weefsels oorzaak zou kunnen zijn, van verminderde cellulaire werkzaamheid, door eventueel optredende anoxaemie.

Teneinde de directe werking van histamine op de celstofwisseling na te gaan, zou men een onderzoek volgens WARBURG kunnen instellen.

Terecht zou dan de tegenwerping gemaakt kunnen worden, dat de resultaten van dit onderzoek betrekkelijk weinig waarde zouden hebben, daar men aldus werkend met een stuk geïsoleerd weefsel, gescheiden van de rest van het geheele dier, met een verre van normalen toestand te doen heeft.

Een andere weg om tot de kern van het vraagstuk door te dringen of histamine direct op het geheele cellulair mechanisme werkt, zou kunnen zijn: zooveel mogelijk optredende verschijnselen bij het histamine-stofwisselingsexperiment afzonderlijk te onderzoeken en na te gaan of de

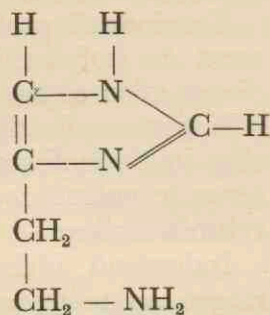
invloed van die factoren de stofwisselingsstoornissen geheel kan verklaren.

Volledigheidshalve zullen we eerst het een en ander over histamine mededeelen.

Histamine.

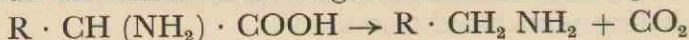
Histamine = β -imidazolaethylamine heeft de nevenstaande chemische structuur. Het behoort tot de groep der biogene of proteinogene aminen.

Deze biogene aminen zijn stikstofprodukten der intermediaire stofwisseling welke meer of minder sterk basisch zijn door de binding van meer of minder aminogroepen aan een koolwaterstofrest.



Ontstaan.

In de natuur ontstaan talrijke aminen door CO_2 afsplitsing uit de aminozuren volgens deze voorstelling



Deze CO_2 -afsplitsing geschiedt in de natuur door bacterieele werking, voornamelijk door de bacteriën der typhuscoli groep in den darm.

Volgens de onderzoekingen van HANKE neemt het dierlijk organisme histidine op met het dagelijksche voedsel. Dit histidine behoort tot de levensnoodzakelijke aminozuren. Het wordt in den darm door bovenbeschreven CO_2 afsplitsing omgezet in histamine.

Aanwezigheid in het organisme.

Histamine komt voor in de faeces van gezonde en aan enteritis lijdende menschen. Bij de laatste vindt men het echter in veel grootere hoeveelheden.

Volgens HANKE en KOESLER is de omvorming van histidine in het basische histamine een beschermingsmaatregel van de micro-organismen in den darm, wanneer de reactie van het omringend milieu te zeer naar den zuren kant ver-

schoven wordt, zoodat hun levensvoorwaarden daardoor ongunstig beïnvloed worden.

RÖTHLER toonde door de biologische proef op de cavia-darm aan, dat in de faeces van dyspeptische zuigelingen veel meer histamine voorkomt dan in die van gezonde zuigelingen.

Histamine komt voor in de meeste organen. In de long is het histaminegehalte opvallend hoog. Zoo konden BEST, DALE, DUDLEY en THORPE ongeveer 30 mgr als dipicraat per kg runder- of paardelong isoleeren.

Dit hoge histaminegehalte van het longweefsel was volgens de engelsche schrijvers niet zonder physiologische beteekenis. Zij dachten aan de mogelijkheid dat de long een orgaan met inwendige histamine-secretie zou zijn, of dat het histamine bij verhoogde weefsel-stofwisseling door de long uit het veneuze bloed zou worden geresorbeerd.

Tot op heden zijn er echter nog geen bewijzen gevonden voor het aannemen van deze veronderstelling.

Na de long is de lever het orgaan waar het meeste histamine in voorkomt. In het miltweefsel en het dwarsgestreepte spierweefsel en de huid kon men ook histamine aantoonen.

Vorm van het aanwezige histamine.

In welken vorm histamine in de levende cellen voorkomt is moeilijk na te gaan. Bij alle methodes om histamine in de weefsels aan te toonen werken we met doode of beschadigde cellen.

We weten dat reeds een onderbreking van de bloedstroom van slechts eenige seconden, histamineachtige stoffen doet vrijkomen welke een reactieve hyperaemie veroorzaken.

De mogelijkheid bestaat, dat het histamine eerst in de doode of beschadigde cellen vrijkomt en in de levende cellen in 't geheel niet aanwezig is. Het zou er b.v. wel als histidine in aanwezig kunnen zijn, bij celbeschadiging zou dan histidine worden omgezet in histamine. Door dit aan te nemen zetten we voorop een decarboxylering in de

cel bij iedere celbeschadiging, hetgeen niet zeer waarschijnlijk is.

Een tweede mogelijkheid is, dat het histamine in een onwerkzamen, licht dissocieerbaren vorm in de cellen aanwezig is en bij prikkeling of beschadiging van de cellen in den werkzamen vorm overgaat.

HARRIS onderzocht het histaminegehalte van het menschelijk bloed met behulp van eene biologische methode.

Hij vond zeer kleine waarden (0.25—0.5 mgr per kg bloed). Deze geringe concentratie behoeft ons niet te verwonderen, als we bedenken hoe snel het histamine uit het bloed verdwijnt.

Hiervoor pleiten de onderzoekingen van HOGBEN, SCHLAPP en MAC DONALD.

Als derde mogelijkheid kan men veronderstellen, dat het histamine in een werkzamen vorm in de levende cellen voorhanden is, doch dat de physiologisch-onbeschadigde celmembraan de uittreding er van verhindert.

Eerst de celbeschadiging maakt de celmembraan voor histamine doorgankelijk, waardoor dit dan in de extra cellulaire vloeistof verschijnt. (BEST, DALE, DUDLEY and THORPE).

Zooals uit het bovenstaande blijkt is er in het dierlijke organisme in bijna alle weefsels histamine in een of anderen vorm aanwezig. Een uitzondering hierop is waarschijnlijk de cavia.

Gaan we nu na welke werkingen histamine op het organisme uitoefent.

OVERZICHT DER WERKING VAN HISTAMINE.

Daar de werkzaamheid van histamine op het dierlijk organisme nogal veelzijdig is, zullen we ons bij het nagaan daarvan in hoofdzaak beperken tot die reacties, welke voor onze onderzoekingen van beteekenis zijn.

Wijze van toediening.

Evenals voor bijna alle pharmaca, is ook voor histamine de wijze van toediening van zeer groot belang voor de werking er van.

De intraveneuze inspuiting veroorzaakt de sterkste werking op het dierlijk organisme, waarbij dan nog de snelheid van toediening van zeer grooten invloed is.

Bij langzame intraveneuze toediening van histamine worden veel grootere hoeveelheden verdragen dan bij een snelle intraveneuze injectie.

Het organisme heeft bij de langzame injectie meer tijd om het histamine onschadelijk te maken.

Volgens de onderzoekingen van SCHMIDT en STÄHELIN zijn intracerebrale en subdurale inspuitingen even werkzaam als intra-veneuze.

Bij subcutane en intraperitoneale toediening zijn veel hoogere doses noodig om dezelfde intoxicatie-verschijnselen te voorschijn te roepen als bij de intraveneuze injectie.

Bij enterale toediening van histamine is de werking afhankelijk van de resorbtiesnelheid. Deze is in de verschillende deelen van het maagdarkanaal zeer uiteenlopend.

Uit de onderzoekingen van MEAKINS en HARRINGTON blijkt, dat de resorbtie het grootst is in de dunne darm. In de maag en het colon zou, volgens genoemde auteurs, deze slechts gering zijn.

De resorbtie van het enteraal ingebrachte histamine ge

schiedt langs de bloedbaan. Bij aldien langs de lymfwegen ook histamine wordt geresorbeerd, is deze hoeveelheid slechts zeer gering volgens de onderzoekingen van KOESLER en HANKE.

Het geresorbeerde histamine is in de organen aan te toonen.

HANKE en KOESLER konden dit aantoonen bij de cavia.

Bij de cavia treft men n.l. onder normale omstandigheden geen chemisch aantoonbaar histamine in het leverweefsel aan.

Gaven zij 100 mgr histamine in het voedsel aan een cavia dan konden zij na eenigen tijd bijna 5 mgr histamine in de lever aantoonen. De hoeveelheden histamine welke door het maagdarkanaal geresorbeerd worden zijn zeer groot.

Een hond, wegende 5 kg, werd door middel van de maagsonde 500 mgr histamine toegediend. In het verloop van twee uren was hiervan de helft geresorbeerd. Hetzelfde zag men geschieden bij een cavia, waarbij 100 mgr histamine in de maag werd gebracht. Men kon nu berekenen dat bij de hond 2.2 mgr per minuut en bij de cavia 0.5 mgr per minuut werd geresorbeerd.

Deze hoeveelheden werden door beide dieren goed verdragen. Indien men deze hoeveelheden met dezelfde snelheid intraveneus aan de dieren zou toedienen, zou bij de cavia een dodelijke shock ontstaan, en bij den hond zouden zeer ernstige shockverschijnselen optreden. Bij intraveneuze toediening toch van 0.0027 mgr histamine per minuut ontstaat bij een hond reeds een duidelijke bloeddrukdaling en bij toediening van 0.01 mgr per minuut treedt reeds een bemoeilijkte ademhaling op.

Het geresorbeerde histamine is dus veel minder werkzaam dan het intraveneus toegediende.

Een verklaring van dit verschijnsel werd tot op heden nog niet gegeven.

De leverwerking speelt hierin geen rol, want dieren met een Ecksche fistel, waarbij dus de lever nagenoeg uitgeschakeld is, vertoonen hetzelfde verschijnsel.

KOESLER en HANKE nemen aan dat het geresorbeerde

histamine bij zijn doorgang door den darmwand onwerkzaam zou worden gemaakt.

Daartegen pleit, dat men het geresorbeerde histamine in de lever en het bloed heeft kunnen aantoonen.

Bij den mensch is het bij het enteraal toedienen van groote doses histamine (100 mgr), niet gelukt een algemeene reactie op te wekken.

Gevoeligheid voor histamine.

Naast de wijze en de snelheid van toediening is ook de gevoeligheid van het proefdier voor histamine van belang.

De cavia is het meest gevoelig voor histamine, dan volgen het konijn, de hond, de kat, de aap, de muis, de rat.

Factoren welke de gevoeligheid voor histamine beïnvloeden.

De gevoeligheid voor histamine wordt verhoogd door een slechten voedingstoestand en door bloedverlies.

Een verminderde gevoeligheid voor histamine ontstaat bij de kat tijdens de spijsvertering na een vleeschmaaltijd.

Alle invloeden welke op shock gelijkende toestanden verergeren, werken ook in positieven zin bij de histamine-reactie.

Zoo konden MELLANBY en DALE constateeren dat de histamine-shock sterker uitgesproken was na bloedverlies en na sterke afkoeling van de proefdieren.

Algemeene verschijnselen na histaminetoediening.

Bij het konijn:

Spuut men bij het dier intraveneus 2 mgr histamine in, dan ontstaat spoedig daarna een totale collapstoestand. Na aanvankelijk heftige bewegingen te hebben gemaakt wordt het dier al spoedig slap. De ademhaling is zeer moeilijk, de hartactie wordt snel, onregelmatig en zwak, urine en faeces worden geloosd, het dier wordt bewusteloos. Het maakt den indruk dat de dood intreedt door insufficiëntie van het rechter hart.

Bij zeer langzame injectie in een oorvene kunnen de dieren veel hoogere doses verdragen.

Zoo vonden GUGGENHEIM en LÖFFLER dat op deze wijze

wel 50 mgr histamine aan een konijn kon worden toegediend zonder dat een doodelijke shock-toestand optrad.

Bij de kat veroorzaken 2—10 mgr intraveneus toegediende histamine dadelijk braken, voorts het optreden van een sterke peristaltiek, defaecatie en urinelozing en speekselvloed; de ademhaling wordt al spoedig moeilijk, het dier collabeert na aanvankelijk lichte excitatie-verschijnselen te hebben vertoond; de algemeene bloedsomloop blijkt sterk gestoord te zijn. De pupillen zijn nauw en de reflexen zijn verdwenen. De ooren voelen zeer warm aan.

Bij de hond vertoonen de verschijnselen, welke bij deze dieren optreden na intraveneuze histamine toediening, een groote overeenkomst met die welke ontstaan bij katten.

De in het begin verlangzaamde arythmische pols wordt spoedig snel en klein. De slijmvliezen zijn rood gekleurd. Er treden slijmerig-bloederige diarrhoeën op, en het dier braakt. Urinelozing treedt op.

De ademhaling is bemoeilijkt en bij auscultatie van de longen hoort men geruischen welke wijzen op bronchoconstrictie en vermeerdering van bronchiaalsecretie.

Vergelijken we deze histaminereacties bij de verschillende diersoorten met de verschijnselen welke optreden tijdens de anaphylactische shock bij dezelfde diersoorten, dan treft ons de groote overeenkomst tusschen beide.

Letale doses.

Door verschillende schrijvers werden de volgende waarden voor de letale dosis bij de verschillende dieren gevonden:

Diersoort	Doses letales in mgr histamine per kg lich. gew.	
	bij subcutane inj.	bij intraveneuze inj.
Konijn	12—15	0.6—3.—
hond	28.5	± 3.—
kat	34.—	—

Pharmacologische werking van histamine.

De pharmacologische werking van histamine is terug te brengen tot drie groepen:

- 1e. de werking op het klierweefsel.
- 2e. de werking op het gladde spierweefsel.
- 3e. de werking op het endotheel.

Ad. 1e. Intraveneuze histaminetoediening veroorzaakt bij vele proefdieren en ook bij den mensch traansecretie.

De bronchiaalklieren scheiden na histamine-toediening meer slijm af. Daardoor wordt de ademhaling van de proefdieren moeilijker volgens DALE en LAIDLAW.

De melkklieren ondervinden volgens de onderzoekingen van ROTHLIN, HUSBAND en PLUMMER geen invloed van histamine.

De zweetklierwerking na histaminetoediening is door LEWIN en SCHILF onderzocht bij katten en door MOOG bij menschen. Zij konden geen vermeerderde zweetafscheiding waarnemen.

De speekselyloed van de in histamine-shock verkeerende dieren wijst er op dat histamine de speekselsecretie verhoogt.

POPIELSKI, KEETON, KOCH en LUCKHARDT vonden bij hun onderzoekingen dat de maagsapsecretie sterk verhoogd werd door subcutane en intraveneuze inspuiting van histamine.

Histamine veroorzaakt onder normale omstandigheden een toenemen van de galafscheiding en een vermeerderde pancreassecretie.

Volgens de onderzoekingen van KOSKOWSKI vertoonen ook de klieren van den dunnen darm en het colon een vermeerderde afscheiding na een subcutane injectie van histamine.

Uit het bovenstaande blijkt, dat bijna alle klieren door histamine tot een verhoogde werkzaamheid worden aangezet.

Ad. 2e. Histamine werkt contraheerend op het gladde spierweefsel. Overal waar dit voorkomt in het dierlijk organisme zal zich de werking van histamine kunnen ontplooiën.

In de literatuur vinden we dat na histamine-toediening aan de proefdieren contracties optreden van de uterus, dat maag en darmen een verhoogde peristaltiek vertoonen en dat de galblaas zich contraheert.

Van bijzonder belang was voor ons de werking van histamine op de bronchiaalmusculatuur en het gladde spierweefsel van de bloedbaan. Het zij ons vergund hierop eenigzins uitvoeriger in te gaan.

Invloed van histamine op de bronchiaal musculatuur.

Wordt histamine aan het proefdier toegediend dan ontstaat er een meer of minder sterke bronchoconstrictie. Bij de niet genarcotiseerde cavia is de bronchiaalspiercontractie het hoofdsymptoom van het shockbeeld, en tevens de hoofdoorzaak van het letale verloop van de reactie.

De vermeerderde slijmsecretie der bronchiaalklieren doet de respiratie nog moeilijker worden.

De broncho-constrictie kan zoo hevig zijn dat de bronchiën nagenoeg geheel afgesloten worden. Na eenige vergeefsche ademhalingen treedt ademstilstand op. Het hart klopt nog korten tijd door. De long laat zich onder den normalen druk, waarmee de kunstmatige ademhaling geschiedt, niet meer uitzetten.

Microscopisch vertoont de long eenzelfde beeld als bij de anaphylactische shock. De bronchiaal-vertakkingen zijn maximaal gecontraheerd en de alveolen bevatten niet veel lucht.

Volgens TSUJI vindt men een sterke verwijding en hyperaemie van de longcapillairen, waardoor de omvang der alveolen sterk is verminderd.

Bij het niet genarcotiseerde konijn is de broncho-constrictie na histaminetoediening ook sterk uitgesproken en veroorzaakt mede met de vernauwing van de longvaten den doodelijken afloop.

Bij de hond en de kat is de broncho-constrictorische werking veel minder sterk uitgesproken.

Door de broncho-constrictie ontstaat bij de proefdieren een vermindering van den intrapleurale druk.

Zooals we hierna uitvoeriger zullen vermelden, veroorzaakt de histaminetoediening bij het proefdier een verlaging van den bloeddruk.

ABE zoekt nu in de intrapleurale drukverlaging tengevolge van de broncho-constrictie, de hoofdfactor voor de optredende bloeddrukverlaging bij katten en honden.

Zonder twijfel zal de broncho-constrictie een invloed uit oefenen op de bloeddrukdaling doch niet als voornaamste oorzaak.

Wanneer door een voorafgaande diepe narcose de broncho-constrictie wordt opgeheven, volgt na histaminetoediening evenzeer een bloeddrukdaling.

Hieruit is af te leiden, dat de broncho-constrictie althans geen domineerenden invloed heeft op de bloedcirculatie door de longen.

Invloed van het histamine op het gladde spierweefsel van het bloedvaatstelsel.

De werking welke histamine uitoefent op het gladde spierweefsel van de bloedvaten is na te gaan uit den invloed van histamine op den bloedsomloop.

De stofwisseling staat in het nauwste verband met den algemeenen bloedsomloop. Veranderingen in de laatste zullen ook in vele gevallen gevolgen voor de eerste met zich meebrengen.

Voor onze onderzoekingen was de kennis van de werking van histamine op den bloedsomloop van zeer groot belang, om welke reden wij deze dan ook in de literatuur uitvoerig nagingen.

Aan het circulatie-apparaat kan men verschillende onderdeelen onderscheiden. Wij gingen achtereenvolgens na den invloed van histamine op het hart, de arteriën, de capillairen en de venen.

Histamine-werking op het hart.

Histamine kan zoowel bevorderlijk als schadelijk voor de hartswerking zijn. Het laatste is slechts aan te toonen bij het hart in situ en bij het hart- longen preparaat. Volgens

RÜHL berust dit op het feit, dat de hartinsufficiëntie na histaminetoediening alleen optreedt bij het volwaardige hart, en niet bij het hart waarvan de spieren reeds beschadigd zijn.

Bij katten vond KISCH, dat na kleine intraveneus toegediende histamine-doses (0.005 mgr) de hartfrequentie toenam evenals het slag- en minutenvolume.

Over den invloed van groote doses histamine op het hart zijn de meeningen verdeeld.

DALE en LAIDLAW nemen een primaire hartbeschadiging door histamine niet aan. Volgens hen berust de sterke bloeddrukdaling na intraveneuze toediening van 0.25—1.—mgr histamine bij katten niet op een primaire hartzwakte. Zij voelden bij het ingespoten dier door den borstwand heen het hart krachtig slaan, bij het ausculteeren waren de hartstonen duidelijk en helder, en bij opening van den thorax zagen zij het hart krachtig kloppen. Zij maten de hartcontracties en vonden kort na de injectie een toename van de contractiehoogte en eenigen tijd later slechts een geringe vermindering ervan.

Ondanks deze versterkte hartactie ontstond er echter geen vergrooting van het slagvolumen. Integendeel, dit werd kleiner, de groote venen waren slap en slecht gevuld en niet zooals bij primaire hartzwakte sterk gevuld.

Sneden zij een hartkamer open, dan kwam er slechts weinig bloed uit.

Werd er RINGER-oplossing in de vena jugularis gespoten, dan vulden en ledigden de kamers zich daarna goed en steeg de bloeddruk.

DALE en LAIDLAW nemen aan, dat deze slechte vulling van het hart met bloed ontstaat, doordat het bloed zich in de periferie heeft opgehoopt.

Evenwel kan, volgens genoemde schrijvers, een secundaire hartzwakte door anaemie van de hartspeer het histamine-shockbeeld wel versterken.

Uit de onderzoeken van RÜHL op katten bleek, dat bij een gedeelte der proefdieren wel een primaire werking van histamine op het hart was waar te nemen. Na een intra-

veneuze injectie van 1 mgr/kg histamine maakte deze toediening zich kenbaar door drukverhooging in het linker en rechter atrium en door dilatatie van het rechterhart met vermindering van het minutenvolume.

Volgens RÜHL behoeft de drukverhooging in den r. boezem of in de vena jugularis, alsmede de dilatatie van het r. hart, niet een direct gevolg te zijn van de histaminewerking op het hart. Deze zou ook veroorzaakt kunnen worden door een weerstandsverhooging in den bloedsomloop van de longen. De drukverhooging in het l. atrium zou echter wel wijzen op een primaire hartbeschadiging door histamine. De drukverhooging in de l. voorkamer ontstond evenwel alleen na groote histamine-doses (4 mgr) en was van korten voorbijgaanden aard.

Kleine histamine-doses gaven een geringe bloeddruk-daling of er trad geen verandering in den bloeddruk op.

FELDBERG en SCHILF zagen bij intraveneus toegediende groote doses (2—5 mgr) histamine arythmiën optreden. Bij een kort daarop volgende evengroote histamine-injectie kwamen evenwel geen arythmiën voor en de bloeddruk vertoonde een regelmatige stijging, wat volgens hen wel zou bewijzen dat een langdurige ernstige beschadiging van de hartspier niet was veroorzaakt.

Bij de hond vonden SOLLMANN en PILCHER een zeer wisselenden invloed van het intraveneus toegediende histamine op het rythme der hartslagen. Ze konden dan eens een toename, dan weer een afname van de frequentie constateeren.

FELDBERG vond door zijn onderzoekingen op honden, dat na kleine intraveneuze-doses (0.3 mgr) meestal een verlangzaming van 2 tot 4 slagen optrad. Bij grootere doses was de verlangzaming van de hartactie duidelijker uitgesproken en traden bovendien ook extrasystolen op.

HASHIMOTO onderzocht deze extrasystolie na histamine-toediening bij het intacte dier en concludeerde, dat histamine direct op de atrio-ventriculairbundel werkte. De teekenen van een primaire beschadiging van het hart, vooral na kleine histaminedoses, lieten zich bij het intacte dier meestal niet aantoonen.

SCHENK onderzocht de hartswerking bij konijnen na histaminetoediening. Hij stelde vast, dat er meestal een sterk versnelde hartactie optrad.

Echter traden zelfs na herhaalde groote subcutane injecties geen veranderingen in het electrocardiogram op.

EINIS en GUNN zagen bij hun doorstromingsproeven op konijnenharten na groote doses histamine hartblok optreden. Volgens hen is dit een gevolg van de sterke contractie van de art. coron. cordis.

GOLLWITZER—MEIER en GELHAAR deden onderzoekingen over het minuten-volume tijdens de inwerking van histamine op den bloedsomloop.

Zij vonden dat kleine histaminedoses (0.2 mgr), welke in staat waren een bloeddrukdaling te veroorzaken, dikwijls een vergrooting van het minuten-volume deden ontstaan. Na grootere doses (0.5—2 mgr) nam het minuten-volume gedurende de bloeddrukdaling aanvankelijk toe om daarna te dalen tot onder de norm. In andere gevallen was alleen een afname van het minuten-volume te constateeren.

Invloed van histamine op de arteriën en capillairen.

Wordt bij het proefdier of bij den mensch histamine intraveneus toegediend, dan zien we belangrijke stoornissen in den algemeenen bloedsomloop optreden. De bloeddruk vertoont groote veranderingen afhankelijk van de grootte der doses, de diersoort en de narcose.

ACKERMANN en KUTSCHER vonden bij de kat een bloeddrukdalende werking.

DALE en LAIDLAW toonden een daling van den bloeddruk aan bij de hond, de kat, de aap en de kip.

SCHENK beschrijft dat subcutane histamine injecties bij den mensch een duidelijke bloeddrukdaling doen ontstaan.

Bij het konijn veroorzaakt histamine slechts bij wijze van uitzondering een bloeddrukdaling. Toch werd deze reeds in den aanvang van de onderzoekingen betreffende de werking van histamine aangetoond door ACKERMANN en KUTSCHER en door DALE en LAIDLAW.

FELDBERG toonde aan dat de diepte en de soort van narcose een grooten invloed hebben op de histamine-bloeddrukwerking bij het konijn.

Zoo vond laatstgenoemde dat bij een konijn in diepe aethernarcose na histamine-toediening een stijging van den bloeddruk optrad, terwijl in een diepe chloralose-narcose een bloeddrukdaling zich kenbaar maakte. Deze bloeddrukdaling trad echter niet altijd op

DALE en LAIDLAW constateerden bij een konijn in lichte urethannarcose een duidelijke histamine-bloeddrukverlaging. In diepe narcose bleef volgens hen de bloeddrukverlaging uit.

HOSOYA onderzocht eenigen tijd geleden nogmaals den invloed van de narcose op de histaminewerking bij het konijn.

Bracht hij langs iontophoretischen weg histamine in de oortvaten van een konijn, dan constateerde hij bij de niet genarcotiseerde dieren een verwijding van de kleine vaten en capillairen en een contractie van de art. centralis. Bij intraveneuze toediening zag hij dezelfde verschijnselen optreden.

Werden de proefdieren onder aether-urethannarcose of onder aether-narcose gebracht, dan zag hij geen vaatverwijding optreden doch een vaatvernauwing, welke soms behalve de art. centralis ook de kleinere vaten omvatte.

Bij gedecerebreerde konijnen ontstaat volgens de onderzoekingen van FELDBERG na histamine toediening ook bloeddrukverlaging.

STENZEL onderzocht den invloed van de aethernarcose op de werking van kleine histaminedoses bij gecurariseerde katten.

Hij vond dat de bloeddrukdaling in aethernarcose minder diep was doch langer duurde.

DALE onderzocht den invloed van de narcose op de bloeddrukdaling bij katten na toediening van groote doses histamine (2 mgr per kg lich. gew.). Hij vond dat de aethernarcose sterk sensibiliseerend werkte op de optredende bloeddrukdaling.

We zien uit bovenstaande onderzoeken dat histamine bij de proefdieren, behalve bij het konijn, als regel een bloeddrukverlaging veroorzaakt.

Van de algemeene oorzaken waarop een bloeddrukdaling kan berusten komen hier vooral in aanmerking:

- 1e. bronchiolen-constrictie.
- 2e. vernauwing van de longvaten.
- 3e. eventueel een verwijding van de vaten in den grooten bloedsomloop.
- 4e. een verminderd minuten-volume van het hart.

Heft men door een diepe narcose de bronchiolen-constrictie en de longvatenvernauwing op, dan treedt, zooals bij katten en honden, en onder bepaalde omstandigheden ook bij konijnen is onderzocht, nog een bloeddrukdaling op. Deze zou dan moeten berusten op een vaatverwijding in den grooten bloedsomloop, of op een verminderd minuten-volume van het hart.

Dit was echter niet in overeenstemming met het hierboven reeds vermelde feit, dat histamine in het algemeen contraheerend werkt op het gladde spierweefsel.

Daarom zochten verschillende onderzoekers de histaminebloeddrukdaling langs een anderen weg te verklaren.

MAUTNER en PICK wezen er op dat het organisme in den bloedsomloop van de lever en de longen, twee uitstekende regulatiemechanismen voor den bloedsomloop bezit.

De bloedsomloop van de lever kan den bloedstoevoer naar het r. hart beheerschen, en de bloedsomloop van de longen die naar het linkerhart.

Zij veronderstelden dat histamine contraheerend zou werken op het vaatgebied van de lever. Daardoor zou de veneuze bloedstroom uit de lever en het maagdarmsgebied belemmerd worden. De vulling van het r. hart zou daardoor in sterke mate verhinderd worden met als gevolg een bloeddrukdaling in den grooten bloedsomloop.

Veroorzaakte histamine een contractie in het vaatstelsel der longen, dan zou de bemoeijikte bloedstoevoer naar het l. hart de oorzaak der bloeddrukdaling zijn.

Bij de dieren waar de reactie van histamine op het vaat-

systeem van de lever ontbrak, zou deze in het longvaatstelsel optreden en omgekeerd.

Volgens de theorie van genoemde onderzoekers zou de optredende shocktoestand bij alle diersoorten één in wezen dezelfde reactie zijn n.l. een contractie van het gladde spierweefsel. Het verschil in optredende shockverschijnselen zou aldus te verklaren zijn, dat bij de verschillende diersoorten op onderling verschillende strategische plaatsen een groote ophooping van glad spierweefsel zou voorkomen, welker contractie een bepaalde physiologische stoornis zou veroorzaken.

In werkelijkheid vindt men bij de cavia veel glad spierweefsel in den bronchiolenwand, bij het konijn vertoonen de pulmonaalarteriën een flinke laag gladde spieren en bij de hond komt in den wand van de venae hepaticae veel glad spierweefsel voor.

Zoo eenvoudig als het op het eerste gezicht scheen, bleek deze theorie betreffende de werking van histamine op den bloedsomloop echter niet te zijn.

Hiertegen pleitten o.a. de onderzoekingen van MANWARING en zijn medewerkers. Zij vonden dat bij honden de bloeddrukdaling na histaminetoediening even sterk optrad als zij vooraf de lever uitschakelden.

Een andere verklaring van de bloeddrukdaling na histaminetoediening werd door ABE gegeven. Dit werd reeds in het kort vermeld bij de beschrijving van den invloed van histamine op het gladde spierweefsel der bronchiën.

Een andere meening betreffende het ontstaan van de bloeddrukdaling na histaminetoediening oppert INCHLEY.

Deze schrijver neemt aan dat de histamine-bloeddrukdaling niet veroorzaakt wordt door een algemeene vaatverwijding, doch door een contractie van alle venen.

Volgens de onderzoekingen van INCHLEY op katten en varkens zijn de venen veel gevoeliger voor histamine dan de arteriën. De eerste contraheeren zich reeds bij veel grootere histamineverduunningen.

Uit zijn doorstroomingsproeven meende hij te mogen afleiden dat de histaminevaatwerking bestond in een con-

tractie van de afvoerende venen. De capillairen zouden een passieve dilatatie ondergaan en de optredende bloeddruk-daling zou een gevolg zijn van de venencontractie.

De onderzoeken van HOOKER pleitten echter tegen de theorie van INCHLEY. Hij vond dat tijdens de histamine-shock bij de kat vooral de venulae duidelijk verwijd waren.

Ook HARTMAN, EVANS en WALKER zagen dat bij katten de venulae in den m. sartorius zich steeds dilateerden na een kleine of middelmatige dosis histamine; de grootere venen daarentegen contraheerden zich in geringe mate na groote histamine-doses.

FLOREY verkreeg na histamine-toediening bij katten regelmatig een wijder worden van de venen en venulae in het mesenterium.

DALE en RICHARDS zijn er als eersten in geslaagd de oorzaak aan te toonen, waardoor de bloeddrukverlaging na histaminetoediening bij de kat tot stand komt.

Zij kwamen door hun belangrijke proeven tot de volgende conclusies:

1e. histamine veroorzaakt zoowel een vaatvernauwing als een vaatverwijding.

2e. de capillairen worden wijder terwijl de arteriën nauwer worden.

3e. het effect der histaminewerking op de capillairen is afhankelijk van den tonus der capillairen.

Is deze tonus gering, dan zal ook de histaminewerking slechts onbeduidend of geheel afwezig kunnen zijn.

4e. de vaatverwijdende werking op de capillairen treedt reeds bij grootere verdunningen van histamine op dan de vaatvernauwende werking op de arteriolen en arteriën.

Bij de kat veroorzaakt histamine alleen verwijding van het capillair gebied, terwijl de arteriën en de arteriolen vernauwd worden.

Bij den hond zouden volgens de onderzoeken van BURNE en DALE ook de arteriolen een verwijdenden invloed ondergaan door histamine.

Volgens hen zou bij honden de vaatverwijdende werking van histamine minder ver perifeerwaarts liggen dan bij de kat.

FELDBERG en SCHILF konden met hun doorstromingsproeven op een honden-extremiteit aantonen dat de veneuze afvoer na intraveneuze toediening van 0.01 mgr histamine toenam.

Het vaatverwijdend effect van histamine is bij de hond veel gemakkelijker aan te toonen, omdat de arteriolentonus veel minder gemakkelijk verloren gaat.

Bij het konijn is de vaatverwijdende werking van histamine aan het oor gemakkelijk met het bloote oog te zien. Men neemt waar dat de kleinste bloedvaten zich verwijden en er nieuwe kleine bloedvaatjes te voorschijn komen. De ruimte tusschen de kleinste vaten neemt een rose kleur aan hetgeen zou wijzen op een capillair verwijding. De art. centralis vernauwt zich dikwijls zoo sterk dat ze moeilijk te herkennen is.

Bij doorstromingsproeven kon FLATOW, zelfs onder de gunstigste omstandigheden, geen histamine-vaatverwijding aantonen.

Deze gaat dus bij het konijn nog gemakkelijker verloren dan bij de kat.

Volgens FELDBERG en SCHILF zou dat er op wijzen dat, behalve de capillairtonus ook nog andere invloeden b.v. de diersoort een rol spelen bij de histaminevaatverwijding.

Invloed van histamine op de venen en venulae.

Uit de ringproeven van FRANKLIN blijkt dat histamine een vernauwende werking uitoefent op de venen.

INCHLEY vond met zijn ringproeven bij varkens en katten dat de venen-ring op veel sterkere histamine-verdunningen contraheerde dan de arterie-ring. Bij zijn doorstromingsproeven van de art. en ven. mesenteriales superior, met uitschakeling van het capillair-gebied van den darm, vond hij na histaminetoevoeging aan de doorstromingsvloeistof, dat de uitstreaming uit de vena veel sterker afnam dan bij omgekeerde stroomrichting de uitstreaming uit de arterie.

HOOKEER constateerde dat bij de kat in histamine-shock de venulae van het oor verwijd waren.

HARTMAN, EVANS en WALKER zagen in de *m. sartorius* van de kat na toediening van kleine doses histamine een wijder worden van de venulae, terwijl de groote venen zich na een groote histamine-dosis een weinig contraheerden.

FLOREY zag bij de kat dat de venen en venulae van het mesenterium na histaminetoediening zich verwijdden.

LEWIS vond dat bij den mensch na histaminetoediening de groote subcutane huidvenen zich een weinig contraheerden.

Door vele onderzoekers is de histamine-bloedvaatwerking bij de verschillende weefsels en organen nagegaan.

Histaminewerking op de vaten van het dwarsgestreepte spierweefsel en de huid.

Bij de kat treedt volgens de onderzoekingen van DALE en RICHARDS, BURN en DALE, HEMMINGWAY en MC DOWALL, HARTMAN, EVANS en WALKER, FELDBERG, FLATOW en SCHILF een histamine-vaatverwijding op in de vaatgebieden van de extremiteiten.

Deze histaminewerking vond HOOKER ook bij het kattenoor.

Om deze vaatverwijdende werking na histamine-toediening te zien optreden moesten echter zeer geringe doses histamine worden gebruikt.

Volgens de onderzoekingen van FELDBERG en SCHILF veroorzaakten hoeveelheden van 0.0001 mgr histamine bij sommige dieren reeds een vaatcontractie, terwijl bij andere dieren eerst na toediening van 0.5 mgr de vaatverwijding veranderde in een vaatcontractie.

Bij de hond treedt volgens bovengenoemde schrijvers ook een vaatverwijding in het spierweefsel en de huid op. Deze is sterker uitgesproken dan bij de kat en blijft bij toediening van hogere doses histamine nog bestaan.

Bij den mensch is vooral de verwijdende werking van histamine op de huidvaten bestudeerd.

Na kleine subcutane en intraveneuze histamine injecties ziet men een roodheid van de huid optreden. Vooral in het gelaat en bij de onbedekte lichaamsdeelen is dit rood-

worden sterk uitgesproken. Het volume van een extremiteit neemt na een kleine intraveneuze of subcutane injectie ook toe.

LEWIS en GRANT brachten histamine door middel van een naald in de huid en zagen drie verschijnselen optreden.

Op de insteekplaats ontstond \pm 20 sec. na de punctie een donkerroode plek (lokale roodheid). Een paar seconden later ontstond daaromheen een diffuse roode hof (reflex erytheem) en na 1 tot 2 minuten ontstond op de plaats der lokale roodheid een kwaddel.

De lokale roodheid zou volgens LEWIS berusten op een lokaal aangrijpende verwijding van de kleinste bloedvaten (eindarteriolen, capillairen, en venulac). De roode hof zou langs reflectorischen weg tot stand komen. Histamine zou de sensible zenuwuiteinden prikkelen.

De kwaddel zou optreden doordat het capillair-endotheel onder invloed van de histamine een verhoogde doorlaatbaarheid zou verkrijgen.

Bij het konijn ontstaat bij toediening van zeer geringe doses histamine ook een verwijding van de huidvaten en van het spierweefsel zooals HOSOYA en FELDBERG konden aantoonen. Bij groote doses vonden zij echter slechts een contractie van alle vaten dier weefsels.

Werking op de vaten der hersenen en hersenvliezen.

LEE onderzocht bij katten in aethernarcose hoe de hersenvaten reageerden op een intraveneuze histamine toediening, door het verloop van den liquordruk na te gaan. Hij vond een daling van de liquordrukcurve, welke parallel verliep met de bloeddrukcurve.

Microscopisch onderzoek bij geopende hersenschedel of door een venster toonde evenmin vaatverwijding aan na intraveneuze histamine injectie.

FORBES, WOLFF en COBB echter vonden bij katten in isoamylaethylbarbituurzuur-narcose na intraveneuze injecties van 0.003—0.47 mgr histamine p. kg lich. gew. een stijging van den liquordruk en een duidelijk zichtbare verwijding van alle zichtbare pia-vaten van de arteriën met een doorsnede van 288 μ af tot de capillairen toe.

Een histamine-oplossing op de hersenoppervlakte gebracht deed een duidelijke verwijding van de pia-vaten optreden.

Bij den mensch zagen WEISS, LENNOX en ROBB na intraveneuze injectie van 0.02 mgr histamine tijdens een trepanatie, dat de hersenen uit de opening te voorschijn kwamen, de hersenoppervlakte rooder werd en de pulsaties sterker werden. Volgens hen zouden deze verschijnselen voor vaatverwijding pleiten.

Bij konijnen in urethaannarcose zagen LEY en de LA FONTAINE—VERWEY, bij microscopisch onderzoek, dat de arteriën zich contraheerden wanneer een histamineoplossing op de hersenoppervlakte werd gebracht.

Werking op de vaten van maag, darmen en mesenterium.

Volgens de onderzoekingen van DALE en LAIDLAW bij katten en honden, vertoonden de darmen tijdens de histamine-shock een zeer karakteristiek beeld. Ze waren diffuus rood gekleurd en hadden een duidelijke veneuze vaatteekening. Na korten tijd veranderde de roode kleur in een blauwachtige. Bij microscopisch onderzoek vond men een zeer sterk verlangzaamden bloedstroom. In de bloedvaten kwamen stukken voor waarin zich enkel plasma bevond, naast gedeelten welke geheel gevuld waren met bloedlichaampjes. Een duidelijk optreden van oedeem vond men niet, wel waren de darmlissen opvallend vochtig.

Het aantoonen van een vaatverwijding bij de darmen was zeer moeilijk, omdat de tonus bij alle ingrepen zoo spoedig verloren ging, zooals de onderzoekingen van RICH duidelijk aantoonde.

GANTER en SCHRETZLENMAYER meenden evenwel uit hun onderzoekingen te mogen afleiden, dat bij honden en katten na een intraveneuze histaminetoediening een vaatverwijding in den darm en het mesenterium optrad.

DALE en RICHARDS bestreken een darmlis van een kat met histamine. Door vooraf den darm met een adrenaline-oplossing te hebben bevochtigd, meenden zij de werking van histamine op het gladde spierweefsel uit te schakelen.

Zij zagen nu een duidelijk roode verkleuring optreden, welke zij aan een capillairverwijding toeschreven.

FLOREY onderzocht microscopisch de mesenteriaalvaten bij de kat na intraveneuze histamine-toediening. Hij vond een verwijding van de capillairen, de venen en de venulae, alsmede een geringe contractie van de arteriolen.

Bij den mensch vonden HARMER en HARRIS na subcutane histamine-injecties een hooger worden van de rectaal temperatuur. Daaruit meenden zij te mogen afleiden dat de rectaalvaten zich verwijd zouden hebben.

Werking op de niervaten.

GANTER en SCHRETZENMAYER vonden bij katten, dat na intraveneuze injecties van 0.0025—1.—mgr histamine steeds een verwijding van de niervaten optrad. Of deze histamine-vaatverwijding primair of secundair is bewijzen hun proeven echter niet.

MORIMOTO deed doorstromingsproeven op honden- en kattennieren onder de gunstigste omstandigheden. Hij kon echter geen vaatverwijding aantonen. DALE en LAIDLAW zagen na intraveneuze toediening van 0,5 mgr histamine bij katten een vermindering van het nier-volume ontstaan. Zij schreven dit toe aan vaatcontractie.

De onderzoekingen over de vaatwerking van histamine op de nieren hebben tot nog toe geen duidelijke resultaten opgeleverd.

Werking op de bijniervaten.

SCHKAWERA en KUSNETZON deden doorstromingsproeven op de bijnieren van koeien, stieren en ossen met RINGER-LOCKE-vloeistof. Histamine werkte dan steeds vaatvernauwend.

TAKENAGA vond bij doorstromingsproeven bij honden-bijnieren nog vaatvernauwing bij histamineconcentraties van 1 : 10 millioen.

Echter bewijzen deze proefnemingen niet veel betreffende de werking van histamine onder physiologische omstandigheden.

Werking op de pancreasvaten.

DALE en LAIDLAW vonden bij de kat in histamine-shock het pancreas sterk oedemateus gezwollen met een diffuse purperroode kleur, terwijl een veneuze dilatatie duidelijk was waar te nemen.

Hetzelfde beeld vertoonde de alvleeschklier door het plaatselijk er opbrengen van een histamine-oplossing.

Werking op de levervaten.

De histaminewerking op de levervaten treedt alleen bij de hond duidelijk op den voorgrond. Volgens de onderzoekingen van MAUTNER en PICK en FELDBERG, SCHILF en ZERNIK vindt men bij dit dier tijdens de histamine-shock een sterk gezwollen lever. Deze voelt hard aan en vertoont een blauwachtige kleur.

Genoemde onderzoekers en later ook BAER en RÖSSLER konden met hun doorstromingsproeven aantoonen, dat histamine bij honden een sterke contractie veroorzaakte van de venae hepaticae.

Daardoor wordt de afvoer van het portale bloed naar de vena cava inferior sterk belemmerd.

Volgens BURTON—OPITZ stroomt door de lever per minuut ongeveer een derde gedeelte van de geheele bloedmassa.

Uit de onderzoekingen van JARISCH en LUDWIG volgt dat de lever snel een groote hoeveelheid bloed kan opnemen.

In verband met deze feiten zal de histaminewerking op de levervaten bij den hond een grooten invloed hebben op den bloedsomloop.

De bloeddrukdaling na histaminetoediening bij den hond kan, volgens MANWARING en zijn medewerkers, niet aan de levervaten-contractie worden toegeschreven. Zij vonden namelijk dat bij uitgeschakelde lever de bloeddrukdaling even sterk te voorschijn trad. Bij konijnen en katten werd met histamine-doorstromingsproeven slechts zelden een verminderde afvoer verkregen. Bij deze dieren bleken de levervaten veel minder gevoelig voor histamine te zijn, dan die bij de hond.

Werking op de coronairvaten.

GUNN en ook CRUICKSHANK en RAU vonden bij hun doorstromingsproeven met RINGER—LOCKE-vloeistof op katten, dat histamine een verwijding van de coronairvaten veroorzaakte.

Deze histamine-verwijding trad bij alle werkzame concentraties op. Als laagste concentratie vonden zij 1 : 20.000.000.

Volgens oudere onderzoekingen van DALE en LAIDLAW echter zou histamine steeds een vernauwing van de coronairvaten bewerken.

Bij de hond ontstond bij de doorstroming onder dezelfde omstandigheden als bij katten, een vernauwing van de coronairvaten.

Bij het hart-longen-preparaat van den hond konden MATSUMOTO en RÜHL evenwel een coronairverwijding na histamine-toediening constateeren.

MEYER vond bij intrajugulaire injectie van histamine bij den hond een verminderde bloedsafvoer uit de coronairvaten. Hij schreef dit toe aan de optredende bloeddruk daling. Steeg de bloeddruk weer dan werd de afvoer grooter dan voor de histamine-toediening.

Bij konijnen treedt volgens DALE en LAIDLAW na histaminetoediening een vernauwing op van de coronairvaten.

Volgens de onderzoekingen van GUNN zijn de coronairvaten van het konijn veel minder gevoelig voor histamine dan die van de kat.

MÜLLER, SALOMON en ZUELZER vonden bij hun proeven met het hart-longen-preparaat van honden, dat de doorstroming van de art. coronaria cordis grooter werd na toediening van histamine-doses welke varieerden van 0.08—0.06 mgr. Met een dosis van 0.5—1 mgr vonden zij in sommige gevallen geen verandering van de doorstroming.

Werking op de longvaten.

De longvaten van katten, honden en konijnen vertoonden bij de doorstromingsproeven een sterk belemmerde afvoer na histamine-toediening.

OSAWA vond met zijn doorstromingsproeven bij katten dat bij injectie van histamine direct in de art. pulmonalis een verminderde bloeditstrooming optrad.

Eerst bij doses tusschen 0.01—0.1 mgr trad dit verschijnsel op. Hieruit leidde hij af dat de longvaten veel minder gevoelig waren voor histamine dan de vaten van den grooten bloedsomloop.

Tevens vond OSAWA bij zijn proeven dat histamine-doses, welke bij doorstroming van de longvaten geenerlei reactie opwekten, in den grooten bloedsomloop reeds een duidelijke bloeddruk daling deden ontstaan.

Ook DALE en LAIDLAW kregen bij hun proeven op kattenlongen na toediening van 0.25—0.5 mgr. histamine een verminderden veneuzen afvoer.

Ad. 3e. Deze werking van histamine op het endotheel uit zich hoofdzakelijk in een toenemen van de doorlaatbaarheid van het capillairendotheel voor het bloedplasma.

Brengt men bij den mensch histamine in de huid dan wijst de optredende kwaddelvorming er op dat er een plasma-uittrekking uit de huidcapillairen is ontstaan.

HARMER en HARRIS meenen uit hun proeven te mogen afleiden dat histamine de doorlaatbaarheid van het endotheel verhoogt.

Zij onderzochten langs plethysmografischen weg het beenvolume bij een mensch in liggende houding en legden om het bovenbeen een manchet aan waarin zij een druk van 40 mm Hg brachten. Het beenvolume nam nu gedurende 10 minuten snel toe. Daarna steeg de volumetoename slechts zeer langzaam. Volgens hen zou de snelheid der verdere toename berusten op het sterker doorlaatbaar worden van de vaten. Injiceerden zij nu histamine subcutaan dan was de volumestijging veel sneller.

FLOREY onderzocht microscopisch de mesenteriaalvaten. Hij zag dat na intraveneuze histamine-toediening de kleine venen veel meer bloedlichaampjes bevatten en deze dicht opeengehoopt waren, ofschoon de bloedstroom in de capillairen versneld was. Hieruit meende hij te moeten afleiden dat het bloedplasma zou zijn uitgetreden.

De uittreding van het bloedplasma zal tot gevolg hebben een vermindering van het bloedvolume en een stijging van de concentratie der bloedlichaampjes.

DALE en LAIDLAW vonden bij katten tijdens de histamine-shock met behulp van de vitaal-rood methode een vermindering van het bloedplasma van 40—50 %.

De concentratieverhooging der bloedlichaampjes konden zij en ook andere onderzoekers echter niet aantoonen.

FELDBERG en SCHILF nemen voor de vermindering van het bloedvolume na histamine-toediening als oorzaken aan:

- 1e. de verhoogde doorlaatbaarheid van het capillair-endotheel.
- 2e. een wijziging in de bloedsverdeeling, waardoor het bloed in verschillende deelen van het vaatsysteem zou worden opgehoopt en weinig of niet aan de circulatie zou deelnemen.

Het stilstaan van den bloedstroom in bepaalde gedeelten van het vaatstelsel zou een gevolg zijn van de optredende bloeddrukdaling na histamine-toediening.

EPPINGER en SCHÜRMEYER toonden door hun onderzoekingen aan, dat bij een hooge ruggemergsdoorsnijding, waardoor een bloeddrukdaling tengevolge van een algemeene vaatverwijding optreedt, het circuleerende bloedvolume afnam. Door toediening van bloeddrukverhogende middelen steeg het bloedvolume weer.

DALE en LAIDLAW onderzochten de verandering in de bloedsverdeeling tijdens de histamine-shock. Volgens hen hoopt zich het bloed voor een groot gedeelte op in het dwarsgestreepte spierweefsel.

Bij de hond zal de belemmering van den bloedstroom in het poortaderstelsel ongetwijfeld oorzaak zijn van bloedophooping in de vaten der ingewanden.

DALE en LAIDLAW onderzochten afzonderlijk het bloedgehalte van de groote mesenteriaal-vaten en het bloedgehalte van de daarbij behoorende darmen in normalen toestand en tijdens de histamine-shock. Zij vonden dat tijdens de histamine-shock het bloed zich ophoopte in de capil-

lairen en in de kleine vaten terwijl de grootere vaten betrekkelijk weinig bloed bevatten.

WEISS, ELLES en ROBB vermelden dat bij intraveneuze zeer langzame toediening van histamine doses, welke nog geen veranderingen in het bloedvolume veroorzaken, er toch reeds een verandering in de bloedverdeeling optreedt. Een verschuiving van het bloed naar het veneuze stelsel zou dan plaats vinden.

Invloed van histamine op de bloedstroomsnelheid.

CARRIER bracht histamine bij de capillairen van het nagelbed en zag deze wijder worden en het bloed sneller door die capillairen stroomen. Men kan deze verhooging van de doorstromingssnelheid alleen verklaren, door aan te nemen dat de arteriolen gelijktijdig wijder zijn geworden.

Betreft de verwijding een grooter vaatgebied b.v. een extremitet, doordat men het histamine injiceert in de art. femoralis, dan kan men een verhoogde doorstroming waarnemen.

Hieruit kan men echter alleen maar besluiten, dat het bloed in de grootere aan- en afvoerende vaten sneller moet stroomen; in de kleine verwijde capillairen en venulae behoeft het niet sneller te stroomen, het kan zich zelfs langzamer verplaatsen.

Katten, waarbij de arteriolen zich contraheeren onder invloed van grootere doses histamine (0.1 mgr) vertoonen dan ook na toediening van genoemde doses een verminderde bloedstroomsnelheid in de groote vaten.

Laat men histamine op den geheelen bloedsomloop inwerken, dan zal een geringe algemeene vaatverwijding tot gevolg hebben: een grooter worden van het minutenvolumen en het sneller stroomen van het bloed in de grootere bloedvaten.

In de kleinere gedilateerde vaten behoeft dit echter niet het geval te zijn. De stroomsnelheid zal daarin zelfs kunnen afnemen.

Bij toediening van grootere doses histamine, waarbij een sterke verwijding van de capillairen en venulae ontstaat,

en terzelfder tijd een vernauwing van de arteriolen alsmede ernstige stoornissen in de algeheele circulatie, zal het bloed ook in de grootere vaten langzamer gaan stroommen en het minutenvolume afnemen.

OSAWA kon met zijn doorstromingsproeven op kattenlongen aantonen, dat een injectie van 0.1 mgr histamine in het l. atrium naast de bloeddrukdaling een verhoogden bloedsafvoer veroorzaakte.

Aangezien histamine de longvaten bij de kat niet verwijdt en bij injectie van histamine direct in de art. pulmonalis een verminderde bloeditstrooming valt waar te nemen, kan volgens OSAWA de vermeerderde afvoer slechts hierdoor verklaard worden, dat er meer bloed aan de longen wordt toegevoerd, m.a.w. dat de stroomsnelheid van het bloed moet zijn verhoogd na deze kleine dosis histamine. Deze vergroting van de bloedstroomsnelheid zou dan veroorzaakt worden door de bloedvaatverwijding in het groote circulatiesysteem en een geringe toename van de hartfrequentie.

Bij toediening van groote doses histamine konden onderzoekers als HOOKER, EPPINGER, HARTMAN, EVANS en WALKER, en RICH, bij katten, steeds een vermindering van de bloedstroomsnelheid waarnemen in de door hen onderzochte stroomgebieden.

Invloed van histamine op de werking der bijniere.

Volgens de onderzoekingen van KELLAWAY en COWELL volgt op een intraveneuze injectie van een kleine hoeveelheid histamine, een kortdurende vermeerderde adrenaline-uitstorting in de bloedbaan door de bijniere.

Naar aanleiding van bovenstaand feit schreven BURNE en DALE de plotseling optredende secundaire bloeddrukverhoging in hun proeven toe aan de kleine adrenalinevermeerdering van het bloed.

Extirpeerden zij de bijniere van hun proefdieren dan trad deze secundaire bloeddrukstijging niet op.

Spoten zij bij hun proefdieren voldoende ergotamine in, waardoor de bloeddrukverhogende werking van adrena-

line werd veranderd in een bloeddrukverlagende, dan zagen zij de tweede phase ook niet optreden na de histamine injectie.

Volgens BURNE en DALE is deze adrenaline-uitstorting in de bloedbaan specifiek voor het histamine.

Bij andere bloeddrukverlagende stoffen dan histamine konden zij dit effect niet waarnemen.

Invloed van histamine op de stofwisseling.

Het door histamine bij warmbloedige dieren veroorzaakte symptomencomplex is zeer gecompliceerd en laat zich vanuit pharmacologisch standpunt bezien moeilijk als een enkelvoudige reactie verklaren.

Volgens SCHENK wijzen vele verschijnselen op een sympathicus-verlammeende werking. In vele opzichten is de werking van histamine het tegenovergestelde van adrenaline. Waar adrenaline in den regel een stofwisselingsverhoogende werking vertoont, zou men kunnen verwachten dat histamine een stofwisselingsverlaging zou vertoonen.

KNIPPING en STEIGER onderzochten den invloed van groote subcutaan toegediende doses histamine (15—30 mgr) op de stofwisseling van honden. Zij constateerden steeds een belangrijke verhooging gedurende de eerste twee uren, waarna een daling volgde. Na ongeveer vier uren was de oorspronkelijke stofwisselingshoogte weer bereikt. Injiceerden zij tegelijk 1 mgr adrenaline en 20 mgr histamine dan werd de stofwisselingsverhooging nog grooter. Volgens hun onderzoekingen was de werking van histamine op de stofwisseling gelijk aan die van adrenaline. Met kleine subcutane doses histamine (1—3 mgr) konden genoemde onderzoekers geen stofwisselingsveranderingen van eenige beteekenis waarnemen.

GRAB onderzocht bij menschen den invloed van subcutaan toegediend histamine op de grondstofwisseling. Hij vond na een dosis van 2 mgr een verhooging van 8—15%. Volgens hem moet histamine wel op een bijzondere wijze de grondstofwisseling beïnvloeden, daar anders de optredende verhooging niet te verklaren was.

Reeds korten tijd na de injectie van histamine treedt een reactie op in de organen van den bloedsomloop en van de ademhaling, zooals capillairverwijding, bloeddrukdaling, toename van de polsfrequentie, vermeerderde longventilatie, hetgeen zeker een invloed op de stofwisseling zal uitoefenen en wel in den zin eener verhooging daarvan.

Deze oorzaak zou echter niet voldoende zijn om de stofwisselingsverhooging te verklaren, daar deze langeren tijd aanhoudt en eerst met de langzaam minder wordende werkzaamheid van het geïnjecteerde histamine terugkeert tot het beginniveau.

ABELIN onderzocht den invloed van groote doses subcutaan toegediend histamine (7—20 mgr) bij ratten. Hij kon geen veranderingen in de stofwisseling constateeren. De gebruikte doses waren, gezien de sterke ongevoeligheid van ratten ten opzichte van histamine, misschien te klein om merkbare stofwisselingsveranderingen te voorschijn te roepen.

DAUTREBANDE zag bij subcutane injectie van 1 mgr histamine bij zijn proefpersonen, dat het R.Q. kleiner werd. Hij schreef dit toe aan de verhoogde alkaliniteit van het bloed, welke veroorzaakt zou worden door de vermeerderde HCl.-afscheiding in de maag. Echter bepaalde hij pas een half uur of later na de histamine-injectie het R.Q. De mogelijkheid van een verhoogd R.Q. vlak na de histamine-toediening is daardoor niet uitgesloten.

GRAB vond een grooter worden van het R.Q. hetgeen hij toeschrijft aan de vermeerderde longventilatie.

JAHN constateerde eveneens een vergrooting van het R.Q. in sommige proeven. In andere experimenten werd het R.Q. kleiner.

WEISS, ELLIS en ROBB vonden evenals DAUTREBANDE een verminderd R.Q.

EIGEN ONDERZOEK OVER DE WERKING VAN HISTAMINE OP
DE STOFWISSELING.

Uit het literatuuroverzicht, aangaande de werking van histamine op de verschillende onderdeelen van het organisme, krijgt men den indruk dat histamine een grooten invloed zou kunnen hebben op de stofwisseling.

De onderzoekingen echter over den werkelijken invloed welke histamine uitoefent op de stofwisseling van het proefdier zijn slechts gering in aantal en daarbij werd niet nagegaan het verband tusschen de optredende stoornissen in het circulatiesysteem en de veranderingen welke de stofwisseling vertoonde.

Wij hebben nu bij ons onderzoek getracht gelijktijdig vast te leggen, welken invloed het intraveneus toegediende histamine uitoefende op de algemeene bloedvoorziening van het organisme en welke stofwisselingsveranderingen bij het proefdier optraden.

Door het gebruik maken van een nieuwe uiterst gevoelige en nauwkeurige methode van stofwisselingsbepaling, waren wij in de gelegenheid het stofwisselingsverloop van het begin tot het einde der proeven te volgen en te registreren, terwijl een nieuwe apparatuur ons in staat stelde de bloedstroomsnelheid in de groote vaten gedurende de proeven nauwkeurig te bepalen. Evenzoo werd door ons nog in het bijzonder een onderzoek ingesteld omtrent den invloed van subcutaan toegediend histamine op de stofwisseling van het proefdier.

Bij den aanvang onzer proeven werd eerst bepaald, welke dosis histamine moest worden gegeven om een duidelijk stofwisselingseffect te verkrijgen. Wij vonden dat intraveneuze doses van 0.01—0.06 histamine 1 : 1000 bij konijnen geen stofwisselingseffect veroorzaakten. De door ons gebruikte doses van 0.3—0.4 cc histamine 1 : 1000 gaven

als regel een duidelijke stofwisselingsverandering. Deze doses werden dan ook in onze proeven bijna steeds aangewend.

Bij het onderzoek naar den invloed van het subcutaan toegediende histamine op de stofwisseling, moest door ons naar veel hogere doses worden gegrepen om een duidelijke reactie te voorschijn te kunnen roepen.

TECHNIEK.

Voor de verschillende stofwisselingsbepalingen werd door ons gebruik gemaakt van een nieuwe continue methode voor stofwisselingsonderzoek volgens NOYONS.

Het hoofdprincipe dezer methode berust op het ononderbroken vergelijken der geleidbaarheid voor warmte, van gasmengsels, welke meer of minder CO_2 bevatten.

Bij de stofwisseling ontstaat CO_2 , welke door de uitademingslucht het lichaam verlaat. Hoe meer CO_2 de uitademingslucht bevat, hoe slechter warmtegeleidend deze lucht zal zijn; voert men nu CO_2 -houdende en respectievelijk CO_2 -vrije uitademingslucht onder dezelfde omstandigheden langs twee gelijke en gelijk-verwarmde platinadraden, dan zal de draad waarlangs de CO_2 -houdende uitademingslucht strijkt, het minst afkoelen, waardoor de weerstand van dien draad voor een zwakken electrischen stroom zal toenemen.

Wanneer nu volgens het principe van de brug van WHEATSTONE met ingeschakelden galvanometer de twee gelijk-verwarmde platinadraden omgeven met hetzelfde gasmengsel als weerstanden zijn ingelascht, dan zal bij een bepaalde verhouding der hierbij passende vergelijkingsweerstand de galvanometer in rust verkeerden.

Ondergaat één der draden veranderingen in weerstand, dan zal de galvanometer een uitslag vertoonen. Deze uitslag kan door middel van een lichtbundel, welke op het spiegelje van den galvanometer gericht wordt, geprojecteerd worden op een schaalverdeeling, zoodat de grootte van den galvanometeruitslag kan worden gemeten. Ook kunnen de uitslagen van den galvanometer langs fotografischen weg volgens de gebruikelijke manier worden geregistreerd.

Teneinde bij de warmtegeleiding om de twee platindraden alle andere storende bronnen van warmtegeleiding van buiten af uit te sluiten, zijn beide draden aangebracht

in een groot roodkoperen blok volgens bijgaande constructie. (Fig. 1).

Het roodkoperen blok heeft een afmeting van $60 \times 95 \times 30$ mm. In de lengterichting zijn twee stelen van telkens drie aan elkaar parallel loopende kanaaltjes geboord welke een diameter hebben van 5 mm. Bij ieder stel kanalen communiceren de twee buitenste met het middelste kanaal door spleten welke 0.2 mm wijd, 10 mm lang en 80 mm hoog zijn.

Het eene buitenste kanaal van elk stel is aan den bovenkant, het andere buitenste kanaal aan den onderkant gesloten.

Een gasstroom welke langs het eene buitenkanaal wordt aangevoerd

verdeelt zich diensgevolge over de geheele hoogte van de eene spleet, passeert nu het middelste kanaal om door de tweede spleet het andere buitenste kanaal te bereiken en daarlangs weer te worden weggevoerd.

In elk middelste kanaal bevindt zich een draadhouder, waarin een platinadraad van 0.02 mm dikte en 80 mm lengte is bevestigd. Elke geïsoleerde platinadraad wordt door een klein spanveertje aan den kop van den draadhouder bevestigd en wel zoo dat de draad zich juist voor

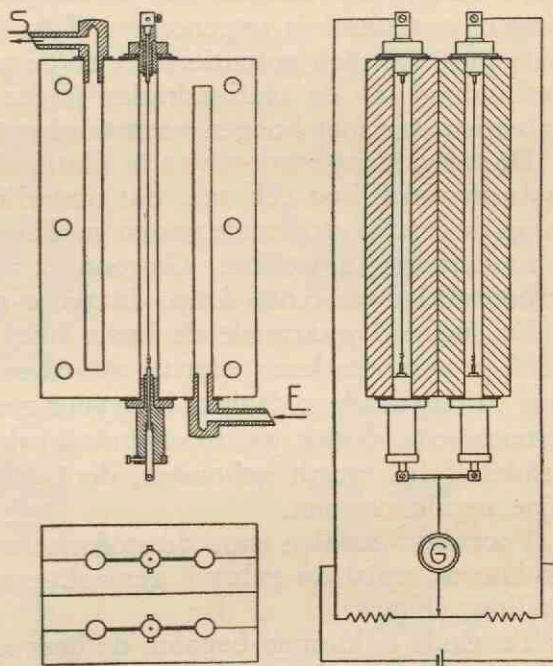


Fig. 1.

de spleet in het midden van het centrale kanaal bevindt.

De beide platinadraden in de beide centraalkanalen (elke draad heeft een weerstand van ca. 72 ohm) vormen twee armen van de brug van WHEATSTONE, welker twee andere armen gevormd worden door twee weerstanden ieder van 1000 Ohm, waartusschen een potentiometerdraad met geringen weerstand is opgenomen. Tusschen het verplaatsbare punt van den potentiometer en de gemeenschappelijke verbinding van de platinadraden is een gevoelige spiegelgalvanometer met hoogen weerstand opgesteld.

De verwarmingsstroom van de platinadraden in het brug-systeem wordt zoo gekozen, dat onderlinge verschillen der langs de draden strijkende gassen goed meetbare weerstandsveranderingen opwekken. Gewoonlijk werd door ons een stroomsterkte van 0.060 Amp. daarvoor gebruikt.

De snelheid waarmede de lucht langs de draden strijkt, heeft groote beteekenis voor de meerdere of mindere afkoeling van de draden; daarom is er voor gezorgd dat de luchtstroomsnelheid der gasstroomen nauwkeurig langs beide draden gelijk wordt gehouden, door middel van een stel fijne reguleerkransen.

Voor het bepalen van de stofwisseling bij onze onderzoekingen, werd nu gebruik gemaakt van de volgende opstelling: (Fig. 2).

Teneinde te kunnen bepalen de hoeveelheid lucht, welke aan het dier ter ademhaling per minuut wordt aangeboden, wordt de hoeveelheid toegevoerde, over de natronkalk in het absorptie-vat A_1 strijkende, CO_2 vrije buitenlucht in een kleine gasmeter (G.) gemeten.

Deze CO_2 vrije lucht wordt aangezogen door een Schusterpomp, een zuigperspomp (P.), waarvan de capaciteit nauwkeurig en gemakkelijk te regelen is. De lucht wordt rythmisch in de ademhalingswegen van het dier geblazen en bij het verlaten van het dier wordt de lucht naar een open buis (B_1) gevoerd.

Niet in alle proefnemingen werd van deze zuigperspomp gebruik gemaakt. Verschillende proeven werden verricht

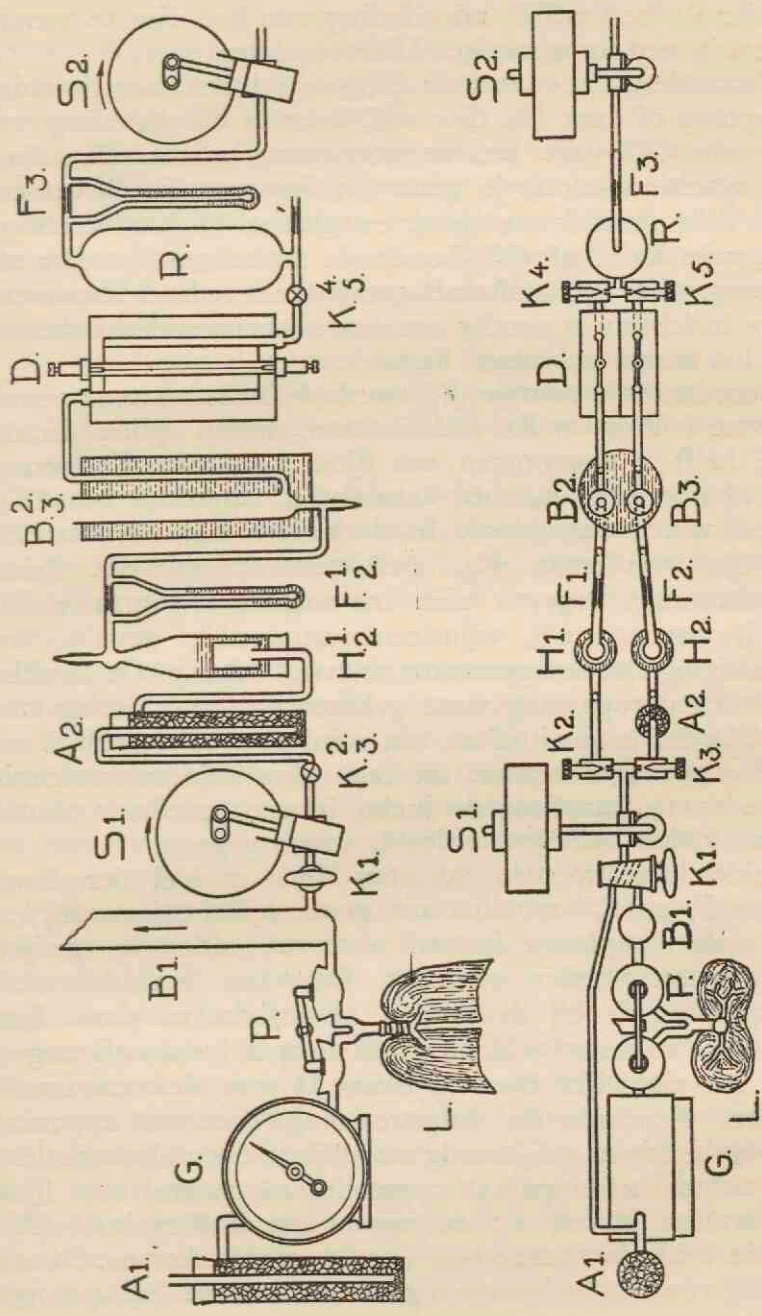


Fig. 2. Toegepaste methodiek der stofwisseling.

zonder de natuurlijke ademhaling van het dier te veranderen in een kunstmatige. Hierover later.

Naast de aanvoer van de CO_2 -vrije lucht door de zuigerspomp of door het dier zelf, is er in de opstelling ook nog een CO_2 -vrije luchtaanvoer aangebracht. Het door een synchroon-motortje gedreven Saja-pompje S_1 veroorzaakt door middel van de driewegkraan (K_1), afwisselend CO_2 -vrije lucht of CO_2 -houdende lucht van het dier afkomstig, door het stofwisselingsapparaat te laten stroomen. Deze inrichting is noodig om den zoogenoemden nulstand van het toestel te kunnen bepalen.

Door het Saja-pompje (S_1) wordt de lucht nu weggevoerd in eene leiding, welke zich in twee deelen splitst. In de eene helft is opgenomen een fijne regelkraan K_3 , voorts een absorbtievat A_2 met natronkalk, waardoor het CO_2 geheel wordt verwijderd. In de andere buis bevindt zich een fijne regelkraan K_2 , doch geen absorbtie-vat. Beide luchtstroomen begeven zich nu naar twee saturators H_1 en H_2 met een 2% wijnsteenzuuroplossing gevuld, ter verzadiging van den gasstroom met waterdamp. De zwakke wijnsteenzuuroplossing werd gekozen om de oplossing van het CO_2 in de vloeistof tot een minimum te beperken.

Elke saturator bestaat uit een cilindertje van vulcanischen steen, waardoor de lucht, in een ontelbaar aantal uiterst kleine belletjes verdeeld, wordt geperst.

Beide luchtstroomen gemeten door middel der flowmeters F_1 en F_2 monden uit in de open buizen (B_2 en B_3) welke, geplaatst in een watervat, aldus op gelijke temperatuur worden gebracht. Daardoor bevinden zich de gasmengsels bij denzelfden atmosferischen druk. Een gedeelte van deze lucht wordt uit de open buizen afgezogen naar het eigenlijke meet-apparaat D met de verwarmde draden. Teneinde de doorstroming door dit apparaat zoo regelmatig en gelijkmatig mogelijk te doen plaatsvinden, zijn achter het apparaat opgesteld een tweetal zeer fijne regelkranen K_4 en K_5 en voorts een bufferruimte (R), waarin beide luchtstroomen weer te samen komen. De afzuiging van den luchtstroom geschiedt door een Saja-pompje

(S₂), dat een veel kleinere capaciteit heeft als de beide andere Saja-pompjes, zoodat er geen gevaar bestaat dat buitenlucht wordt aangezogen. De totale luchtstroom wordt gemeten met den flowmeter F₃.

Het laatste Saja-pompje stuurt de luchtstroomen, die de draden zijn gepasseerd, weder in de buitenlucht.

Zooals hierboven reeds is vermeld, worden de stofwisselingsveranderingen van het dier fotografisch geregistreerd door middel van een lichtbundel, welke op den spiegel van den galvanometer weerkaatst.

Bij het begin der proef moet de galvanometer in rust zijn, overeenkomende met een bepaalden nulstand van den lichtstraal ten opzichte van de schaal van het registreerapparaat.

Wanneer men nu CO₂-vrije lucht langs de bovengenoemde zwak verwarmde draden laat stroomen, dan zal de galvanometer nog in rust blijven, indien beide draden door hetzelfde gasmengsel even veel of even weinig afgekoeld worden.

Indien het doorstroomende gasmengsel voor beide draden hetzelfde is en van dezelfde temperatuur, is de afkoeling der draden afhankelijk van den aard van het omringende gas, maar ook van de snelheid waarmede het gas langs elk der draden stroomt; deze doorstroomingssnelheid nu is tot een minimum gereduceerd en regelbaar door op den gasweg ingelaschte nauwkeurige reguleerkranen.

Wanneer nu blijkt, dat de nulstand van het apparaat zonder doorstrooming en met doorstrooming van CO₂-vrije buitenlucht niet verandert, kunnen we aannemen, dat het apparaat goed is ingesteld.

Het bepalen van de stofwisseling werd bij de verschillende dieren eenigszins gevarieerd uitgevoerd.

Bij één groep (konijnen) werd het dier een gummi-masker opgezet, dat vrij nauwkeurig sloot om den kop van het dier en het bovenste gedeelte van den hals. Dit gummi-masker mocht zelfs wel eenigszins lekken wat den luchthoud betref, mits het bedrag der aangevoerde lucht nauwkeurig gemeten werd en mits het grootste gedeelte van den

aangevoerden luchtstroom maar werd weggevoerd naar de groote buis, waarvan de inhoud gebruikt werd voor de bepaling van de verandering in de stofwisseling van het proefdier.

Gewoonlijk werd in dit masker door de eigen vrije ademhaling van het dier de CO₂-vrije lucht aangezogen en aan den anderen kant weer weggevoerd naar de open buis.

Bij een andere groep proefdieren werd geen gebruik gemaakt van het genoemde gummi-masker, maar werd een kunstmatige ademhaling door middel van de bovengenoemde zuigperspomp tot stand gebracht.

Een T-vormige tracheaalcanule werd bij het proefdier in de trachea gebracht en de in- en uitademing geschiedde nu door middel van de zuigperspomp.

De hoeveelheid per minuut toegevoerde lucht werd gemeten door een gasmeter en de frequentie van het aantal kunstmatige ademhalingen werd geregeld naar de frequentie van de eigen ademhaling van het dier.

Als proefdieren werden gebruikt konijnen, katten en honden.

Voor de konijnenproeven moest vaak afgezien worden van narcose, terwijl die op katten en honden onder narcose geschieden.

Gekozen werd de pernocton-narcose, daar deze het gemakkelijkst een langdurige en vrij constante narcose verzekerde en bovendien de uitademingslucht van de proefdieren geen storende bijkomstige gassen bevatte, welke de uitkomsten van de proeven zouden kunnen beïnvloeden.

Wanneer het konijn het gummimasker over den kop kreeg, werd het dier geplaatst in een klein houten kistje, waarin de bewegingen van het dier tot een minimum beperkt konden worden. Werd de tracheaalcanule ingebracht voor de proefnemingen, dan werd het dier opgespannen op een verwarmde operatietafel. Teneinde afkoeling van het dier te voorkomen werden buik en borst afgedekt met een laag watten of een wollen dekentje.

Evenzoo geschiedde bij de andere proefdieren.

Het verloop der proefnemingen was als volgt:

Bij het begin van elk experiment werd eerst nagegaan of de nulstand van den galvanometer gelijk was met den stand van den galvanometer wanneer de draden omgeven zijn met stilstaande CO_2 -vrije lucht. Daartoe werd de doorstrooming door het meetapparaat D tijdelijk stopgezet. Deze lucht was te voren eerst aangevoerd door de Saja-pompjes (S_1 en S_2) en door de driewegkraan K_1 zoo te plaatsen dat deze open stond voor de CO_2 -vrije buitenlucht.

De regeling van den nulstand van het apparaat is mogelijk door bij stilstaande CO_2 -vrije lucht in het apparaat, de regelbare weerstand van de brugopstelling, waarin de verwarmde draden zijn opgenomen, af te regelen.

Daarna laat men thans de CO_2 -vrije lucht door het apparaat stroomen. Indien de nulstand van den galvanometer verandert bij doorstrooming met CO_2 -vrije buitenlucht, wordt door regeling der kranen K_4 en K_5 de stroomsnelheid der CO_2 -vrije lucht in de beide kanalen zoodanig afgeregeld, dat de galvanometer bij doorstrooming met CO_2 -vrije lucht nu zijn nulstand handhaaft.

Was op deze wijze de contrôle van het toestel verricht, dan werd de stofwisseling van het proefdier bepaald. Door omdraaiing van de driewegkraan komt nu de uitademingslucht van het proefdier in het toestel en zal de galvanometer een uitslag vertoonen zooals boven is uiteengezet.

Deze galvanometeruitslag was bij de verschillende dieren sterk uiteenlopend, afhankelijk van de grootte van het dier.

Teneinde registratie van de galvanometeruitslagen in alle gevallen mogelijk te doen zijn, bleek het noodig een weerstandsbank als shunt op den galvanometer in te schakelen, waardoor de grootte der uitslagen van den galvanometer naar believen kon worden geregeld. De snelheid van instelling van het toestel werd zoo groot mogelijk gemaakt, door zooveel mogelijk alle schadelijke ruimten tot een minimum terug te brengen.

Ongeveer vijf minuten lang werd de stofwisseling van het proefdier geregistreerd, waarna de histamine-injectie plaats vond.

Deze toediening geschiedde steeds intraveneus, in langzaam tempo, terwijl een geringe hoeveelheid (± 0.5 cc.) Ringersche vloeistof werd nagespoten om het achterblijven van histamine in de canule te voorkomen.

De venacanule werd ingebracht in de vena jugularis comm. of in de vena femoralis juist onder het ligament van POUPART. Aan de venacanule werd bevestigd een ongeveer 5 cm lang, dun gummibuisje met inpassend aanzetstuk voor de recordspuit, welke dienst deed voor de histamine-injectie. Dit aanzetstukje werd in een klem gefixeerd om alle aanraking met het dier bij inspuiting te vermijden. Aldus was het mogelijk de injectie van histamine te doen, zonder het dier aan te raken.

Daar tijdens de verschillende proefnemingen gebleken was, dat de temperatuur van het in te spuiten histamine invloed had op de werking er van (v.n.l. op de bloeddrukdaling) werd later een toestel gemaakt, waardoor het histamine en de na te spuiten vloeistof op een bepaalde temperatuur konden worden gehouden. ($\pm 37^{\circ}$ C.).

Aanvankelijk werd bij de proefnemingen ononderbroken de stofwisseling van het proefdier geregistreerd, zoodat men het geheele verloop vóór, tijdens en na de injectie kon volgen.

Later werd ook terzelfder tijd de hartfrequentie en de hartwerking uit het electrocardiogram nagegaan, hetwelk tijdens verschillende fasen van de proef werd opgenomen.

Weer later werd ook gelijktijdig de bloeddruk geregistreerd. Hiervoor werd van een nieuwe wijze van bloeddruksbepaling volgens NOYONS gebruik gemaakt, waardoor het op eenvoudige wijze mogelijk was den bloeddruk gedurende het geheele verloop van de proef te volgen.

Uitgaande van het feit, dat in een bloedvat geen stolling optreedt wanneer het zoodanig wordt afgebonden dat intima tegen intima komt, werd de art. carotis en (of) de art. femoralis over een lengte van ± 4 à 5 cm vrijgeprepareerd, peripheer dubbel onderbonden en nu doorgeknipt.

Een kleine manchet van eboniet (Ma) werd nu om de pulseerende vaatstomp gebracht, waarvan de wand met

een weinig colresine was bevochtigd (Fig. 3). De colresine kleeft den vaatwand aan het manchetje.

Door middel van een draad F werd nu het bloedvat met manchetje in een glazen buisje T gebracht hetwelk een lengte heeft van 30 mm en een wijdte van 4 mm. Dit glazen buisje heeft een zijarm en is aan het eene uiteinde sterk vernauwd. Met behulp van collodium werd in deze vernauwing de

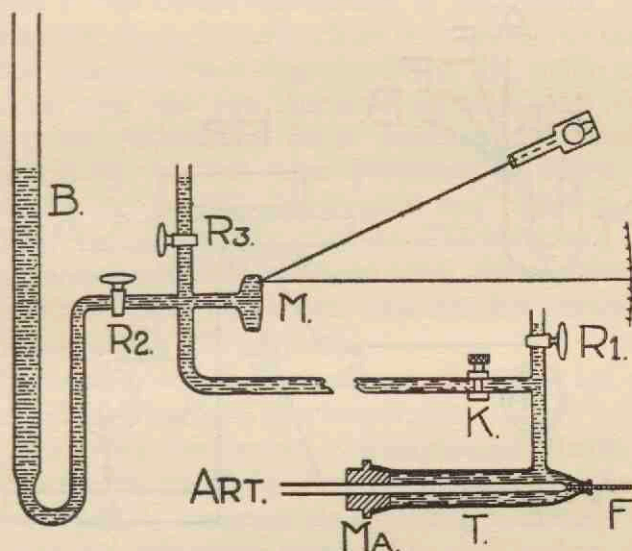


Fig. 3. Bloeddrukregistratie bij gesloten bloedvat (volgens NOYONS).

draad F vastgekleefd en tevens de opening van het buisje gesloten. Aan het andere einde werd de kleine manchet met het zwak gespannen bloedvat in het buisje, met collodium vastgekleefd.

Het buisje werd nu gevuld met Ringersche oplossing en door middel van den zijarm verbonden met een, met dezelfde vloeistof gevulde stijve buis, welke naar een kleine tambour van MAREY leidt. (M).

Op de membraan van de tambour is een spiegelkje aangebracht, waardoor het mogelijk wordt door middel van

een lichtstraal welke op het spiegeltje gericht is, de drukschommelingen van het bloedvat te registreeren. Door middel van de buret B kan eventueel een tegendruk worden uitgeoefend. In den regel moest door een klem K de grootte der pulsatie-uitslagen worden verminderd.

De veranderingen in den bloeddruk leert men aldus kennen uit de door middel van den lichtbundel vergroote

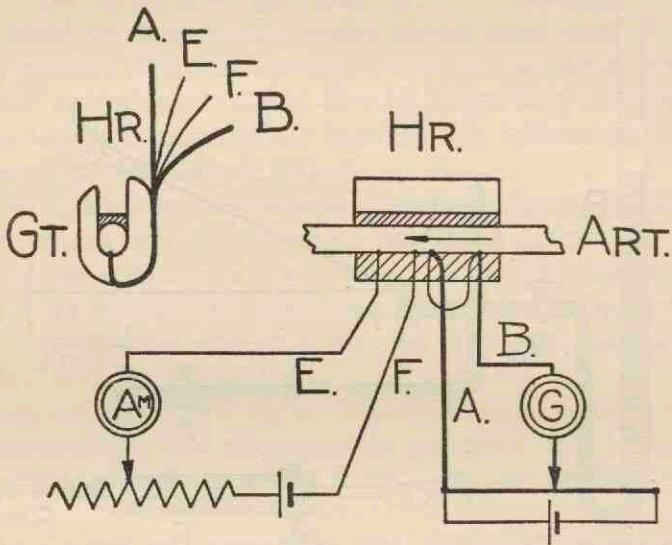


Fig. 4.

Haemorheograaf, volgens NOYONS, ter bestudeering van de bloedstrooming in ongeopende bloedvaten.

horizontale uitslagen van de kapsel, welke op het fotografisch papier gelijktijdig met de andere uitslagen worden geregistreerd.

Tenslotte werd ook nog tijdens de proef de bloedstroomsnelheid in verschillende bloedvaten bepaald. Voor deze waarnemingen werd gebruik gemaakt van een door NOYONS aangegeven haemorheograaf (Fig. 4), waarbij van het beginsel van GIBBS gebruik wordt gemaakt, maar dat naar den vorm gelijk op de „Stromuhr” van REIN.

Teneinde de werking van het apparaat gemakkelijker te kunnen verklaren diene volgende korte uitleg:

Zooals in bijgaande teekening is aangegeven, werd van een 0.1 mm dikke manganindraad een 3 mm lang stukje, gelegen tusschen de daaraan vastgesoldeerde koperdraden E en F, benut als verwarmingslichaam. De verwarming geschiedt door een stroom, geleverd door een accumulator, waarbij de stroomsterkte door den ampèremeter Am gecontroleerd wordt. Voorts werd op 1 mm afstand van de soldeerplaats F een constantaandraad A gesoldeerd en evenzoo een andere B aan het vrije einde van den manganindraad. Daardoor ontstaan twee thermopunten. De beide constantaandraden zijn via een Zernicke-galvanometer met een potentiometer verbonden. Beide thermopunten ondergaan de verwarming van het voorbijstroomende bloed, terwijl daarenboven het tweede thermopunt nog extra verwarmd wordt door de voortgeleide warmte afkomstig van het verwarmingslichaam. De hoeveelheid dezer voortgeleide warmte is een functie van de grootte van den het verwarmingslichaam koelenden bloedstroom.

Naarmate de bloedstroom vergroot, verkleint het potentiaal verschil tusschen de thermopunten.

Het hierboven beschreven verwarmingslichaam en de thermopunten A en B werden ingebouwd in een barnsteen gootje Gt, waarvan de afmeting varieerde met de grootte van de gebruikte arterie. Op den bodem van het gootje werd nu de arterie geplaatst, welke met eenige hennepvezels werd bedekt. Door eenige druppels collodium werd de arterie in het gootje vastgekleefd.

De bloedstroomveranderingen werden geregistreerd door middel van een lichtbundel, welke op het spiegelkje van den galvanometer weerkaatst.

ONDERZOEK NAAR DEN INVLOED VAN INTRAVENEUZE
TOEDIENING VAN HISTAMINE OP DE STOFWISSELING.

Proef I, 20.10.'34.

Konijn, 2.7 kg, voorzien van een tracheaalcanule. In de vena jugularis comm. werd een canule gebracht voor de toediening van de histamine-oplossing. Aan het dier werd door middel van de zuigerspomp 2 L. CO₂-vrije lucht per minuut toegevoerd. De nulstand van het stofwisselingsapparaat bij het begin der proef ingesteld, werd verschillende malen tijdens het verloop der proef opnieuw gecontroleerd. 1 cm uitslag stemt overeen met 0.0587 % CO₂. De stofwisselingswaarden werden niet geregistreerd, doch elke minuut afgelezen.

Ziehier het verloop der proef: (fig. 5).

4.29 u.	14.7 nulstand.
4.30 „	35.5 stand van de stofwisseling.
4.31 „	35.8 „ „ „ „
4.32 „	35.8 „ „ „ „
4.33 „	35.5 „ „ „ „
Intraveneuze injectie van 0.8 cc histamine 1 : 1000.	
4.34 u.	22.6 stand van de stofwisseling.
4.35 „	30.— „ „ „ „
4.36 „	32.4 „ „ „ „
4.37 „	32.— „ „ „ „
4.38 „	32.5 „ „ „ „
4.39 „	32.2 „ „ „ „
4.40 „	14.— nulstand.
4.43 „	32.2 stand van de stofwisseling
4.44 „	32.3 „ „ „ „
4.45 „	32.9 „ „ „ „
4.46 „	33.— „ „ „ „
4.48 „	34.2 „ „ „ „

4.49 u.	34.5	stand van de stofwisseling.			
4.50 „	35.—	„	„	„	„
4.51 „	35.2	„	„	„	„
4.52 „	35.1	„	„	„	„
4.53 „	35.2	„	„	„	„
4.54 „	35.4	„	„	„	„
4.55 „	36.—	„	„	„	„
4.56 „	36.1	„	„	„	„
4.57 „	36.2	„	„	„	„
4.58 „	36.2	„	„	„	„
4.59 „	36.7	„	„	„	„
5.— „	37.—	„	„	„	„
5.01 „	36.7	„	„	„	„
5.02 „	36.—	„	„	„	„
5.03 „	36.5	„	„	„	„
5.04 „	36.3	„	„	„	„
5.05 „	36.5	„	„	„	„
5.06 „	36.4	„	„	„	„

Zoals uit bovenstaande tabel en fig. 5 blijkt, volgt er na de histamine-toediening een sterke daling van de stofwisseling, welke echter van korten duur is, waarna de stofwisseling weer geleidelijk toeneemt doch op een lager niveau eenigen tijd blijft, om daarna gedurende eenigen tijd een verhooging te vertoonen.

Daarna keert de stofwisseling tot haar oorspronkelijke hoogte terug.

5.45 u. Een tweede injectie van 0.8 cc histamine 1 : 1000 wordt gegeven. Wederom zien we een overeenkomstig beeld van acute daling der stofwisseling optreden.

6.07 u. Een derde injectie van 0.8 cc histamine 1 : 1000 wordt toegediend. Opnieuw doet zich hetzelfde beeld van stofwisselingsverlaging voor, gevolgd door een geringe verhooging.

7.125 u. wordt een grootere dosis 1.3 cc histamine 1 : 1000 geïnjiceerd. Thans treedt een sterkere daling der stofwisseling op, welke langer duurt en niet gevolgd wordt door een stofwisselingsverhooging.

Deze proef leert ons, dat er na een intraveneuze hista-

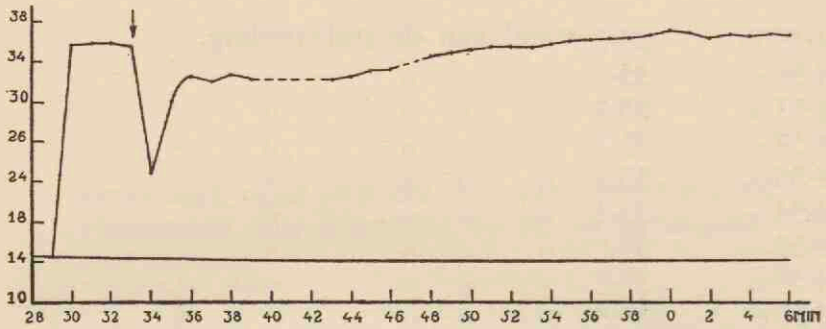


Fig. 5. De horizontale lijn geeft aan den nulstand van het stofwisselingsapparaat gedurende de proef. Bij de pijl toediening van 0,8 cc. histamine 1 : 1000.

mine-injectie een daling van de stofwisseling optreedt. Deze daling van de stofwisseling wordt dikwijls gevolgd door een verhooging van de stofwisseling.

Wij gingen er nu toe over de stofwisselingswaarden tijdens het verloop der proef fotografisch vast te leggen. Bij de beschrijving der verdere proeven zullen we dan ook van deze fotografische opnamen gebruik maken.

ONDERZOEK NAAR DEN INVLOED DER HARTSWERKING OP HET
STOFWISSELINGSEFFECT NA INTRAVENEUZE
HISTAMINE-TOEDIENING.

Bij het onderzoek omtrent den invloed welken de harts-
werkzaamheid op het effect der histamine-werking uit-
oefent, hebben we de direkte werking van de n. vagus op
het hart uitgeschakeld.

Proef IV, 1.11.'34.

Konijn, 2.6 kg; beide n. vagi doorgesneden aan den hals.

Het dier is voorzien van een tracheaalcanule en van een
injectiecanule in de vena jugularis comm.

Per minuut wordt 1.6 l. CO₂-vrije lucht toegevoerd.

Synchroon met de stofwisseling wordt het electrocardio-
gram geregistreerd. De beide registraties geschieden door
middel van twee photokymographia met verschillende
snelheid.

Het electrocardiogram wordt verkregen door afleiding
van het hart naar den grooten snaargalvanometer van
Eindhoven, door middel van twee onderhuidsch ingevoerde
naalden, welke als elektroden dienst doen. De eene naald
is geplaatst ter hoogte van het rechter thorax-gedeelte, de
andere bevindt zich links beneden onder het hart.

5.22 u. de beide n. vagi worden doorgesneden.

6.25 u. begin der stofwisselingsregistratie.

6.28 u. intraveneuze injectie van 0.8 cc. histamine 1 : 1000

6.52 u. einde der proef.

Op verschillende tijdstippen vóór en na de histamine-
injectie werd het electrocardiogram opgenomen. Uit deze
opnamen werd door ons de hartfrequentie berekend. In de
kromme der histaminewerking op de stofwisseling werden
door ons de verschillende waarden der hartfrequenties op de
overeenkomstige tijdstippen aangegeven (fig. 6).

Bij beschouwing van deze curven bleek nu, dat door het toegediende histamine de hartswerking ernstig werd gestoord. Nog vóór de stofwisseling een daling begon te vertoon, trad reeds een belangrijke vertraging van de hartactie op. Behalve deze frequentievermindering konden ook ernstige geleidingsstoornissen door ons worden geconstateerd. Deze stoornissen traden op in het tijdvak, onmiddellijk voorafgaande aan de stofwisselingsdaling en waren afhankelijk van de grootte van de toegediende hoeveelheid histamine en van de gevoeligheid van het gebruikte proefdier voor histamine.

Naarmate de hartactie zich herstelde, volgde ook een

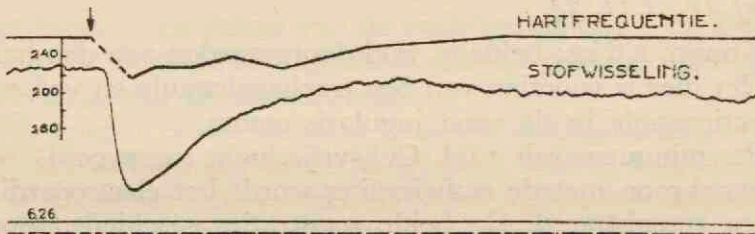


Fig. 6. De bovenste kromme geeft de hartfrequentie weer; de tweede het verloop der stofwisseling; de derde lijn is de nullijn, daaronder is de tijd geregistreerd in minuten. Bij de pijl injectie van 0.8 cc. histamine. 1 : 1000

stijging van de stofwisseling. Hoe sterker het storende effect van het toegediende histamine op de hartswerking was, hoe grooter de veranderingen in de stofwisseling waren.

Overeenkomstige resultaten konden in een reeks van andere bepalingen worden geboekt.

Er blijkt dus uit dat de vermindering der stofwisseling gepaard gaat met een uitgesproken verandering der hartactiviteit.

Ongetwijfeld zal van de veranderde hartactie een wijziging in de bloedvoorziening der weefsels een gevolg zijn, en eveneens een verandering in de longcirculatie.

Van een absoluut paralellisme tusschen de hartfrequentie en de vermindering der stofwisseling is evenwel geen sprake.

Bij verschillende proeven constateerden wij n.l. dat na de toediening van histamine aan het proefdier de stofwis-

seling zich zooals hierboven beschreven herstelde, terwijl de hartactie nog geruimen tijd een belangrijke verandering bleef vertoonen. (Proef 13.11.'35).

Anderzijds zagen wij bij enkele proeven, dat er na de histamine-injectie een normale stofwisselingsdaling optrad, terwijl de hartactie slechts een geringe verandering vertoonde (zie fig. 7 proef XXII).

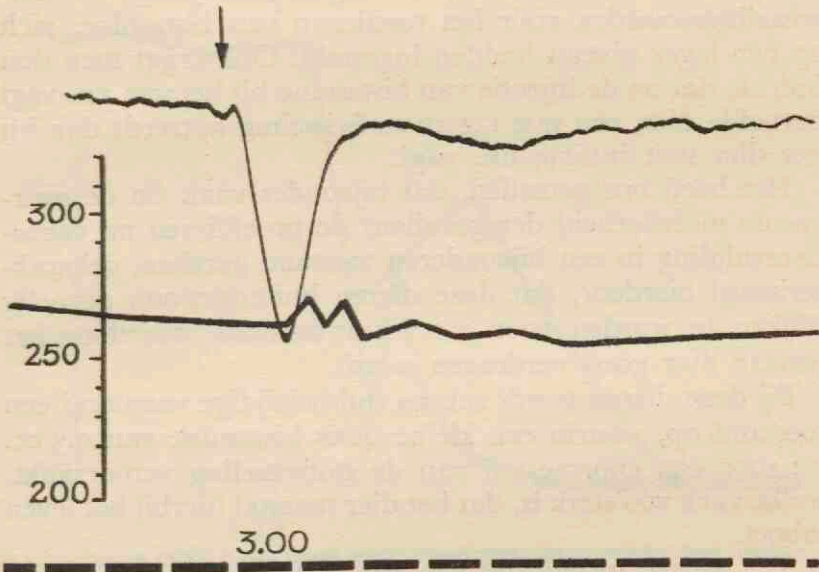


Fig. 7. De bovenste kromme geeft het verloop der stofwisseling weer. De middelste duidt aan de hartfrequentie. De onderste geeft den tijd aan in minuten. Bij de pijl injectie van 0.3 cc. histamine 1 : 1000.

Men moet dus wel tot de conclusie komen, dat nog andere factoren dan die der circulatie in het spel zijn bij de stofwisselingsveranderingen na toediening van histamine, maar ongetwijfeld blijkt uit onze proeven in het algemeen, dat met de circulatie-veranderingen in de eerste plaats rekening dient te worden gehouden.

INVLOED VAN VAGUSDOORSNIJDING OP HET STOFWISSELINGS-
EFFECT NA INTRAVENEUZE HISTAMINE-TOEDIENING.

Opvallend was het dat, na vagusdoorsnijding, de stofwisselingswaarden vóór het toedienen van histamine, zich op een lager niveau hadden ingesteld. Ook krijgt men den indruk, dat na de injectie van histamine bij het van nn. vagi beroofde dier, een nog lagere stofwisseling optreedt dan bij het dier met intacte nn. vagi.

Het heeft ons getroffen, dat bijzonder vaak (in de overgrote meerderheid der gevallen) de proefdieren na vagusdoorsnijding in een bijzonderen toestand geraken, gekarakteriseerd hierdoor, dat deze dieren buitengewoon gevoelig blijken te worden voor een histaminedosis, die door het intacte dier goed verdragen wordt.

Bij deze dieren treedt n.l. na dubbelzijdige vagotomi een toestand op, waarin een kleine dosis histamine van 0.3 cc. 1 : 1000 een enorme val van de stofwisseling veroorzaakt, welke vaak zóó sterk is, dat het dier meestal hierbij het leven inboet.

Ter nadere toelichting van het bovenstaande moge hier volgen een korte beschrijving van een proef, welke dit duidelijk demonstreert.

Proef XXII, 12.2.'35.

Als proefdier wordt gebruikt een konijn. Gewicht: 2,15 kg.

Het dier wordt van een tracheaalcanule en van een canule in de vena jugularis comm. dextra voorzien. Aan het dier wordt per minuut 1.3 l. CO₂-vrije lucht toegevoerd.

2 u. 57 begin van de stofwisselingsregistratie. (Zie fig. 7)

2 u. 59 ½ volgt een intraveneuze injectie van 0.3 cc, histamine 1 : 1000.

Er ontstaat nu een flinke daling van de stofwisseling, welke zich spoedig herstelt, doch iets lager blijft dan vóór

de injectie. Uit de ingetekende curve der hartfrequenties blijkt, dat de histamine-toediening geen grooten invloed daarop heeft uitgeoefend. Het electrocardiogram geeft, behoudens enkele groote uitslagen direct na de histamine-injectie, geen belangrijke afwijkingen te zien.

3 u 25 worden de beide n. vagi doorgesneden.

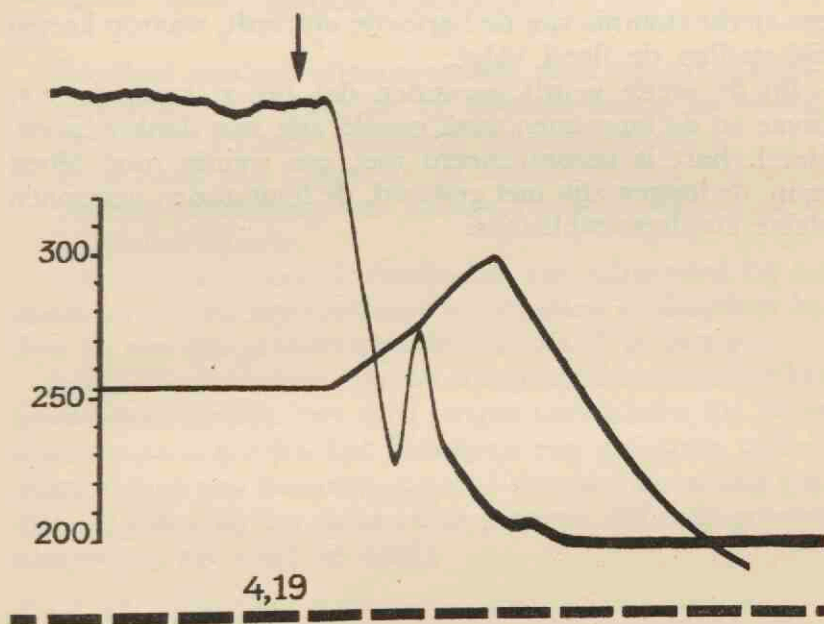


Fig. 8. De bovenste kromme geeft weer het verloop van de stofwisseling; de tweede de hartfrequentie; de tijd is aangeduid in minuten. Bij de pijl wordt geïnjecteerd 0,3 cc. histamine 1 : 1000.

Na dezen ingreep wordt het proefdier een tijdlang onrustig.

De hartfrequentie onderging door de vagotomi geen noemenswaarde verandering, zooals uit het electrocardiogram was af te leiden.

4 u. 16 wordt opnieuw de stofwisseling geregistreerd (zie fig. 8).

4 u. 19 geschiedt een intraveneuze injectie van 0,3 cc. histamine 1 : 1000.

Er treedt nu een zeer sterke daling van de stofwisselings-

lijn op. Nog even volgt een klein herstel, doch spoedig daarop zet zich de daling weer voort tot de nullijn is bereikt; het dier is dood.

De curve der hartfrequentie leert ons, dat de vagusdoorsnijding bij dit dier geen uitgesproken verandering der frequentie heeft veroorzaakt, na de 2e histamine-injectie een sterke stoornis van de hartactie optreedt, waarop korten tijd nadien de dood volgt.

Bij de sectie wordt gevonden dat het r. hart, de v.v. cavae en de longvenen sterk gevuld zijn met donker bloed. Het l. hart is gecontraheerd met een weinig rood bloed er in, de longen zijn niet gestuwd, de longranden vertoonen kleine emphyseemblaasjes.



OVER DEN INVLOED VAN ADRENALINE OP HET STOFWISSELINGS
EFFECT TEN GEVOLGE VAN INTRAVENEUZE
HISTAMINE-TOEDIENING.

- Tweeërlei omstandigheden werden door ons onderzocht:
- a) de invloed van histamine op de stofwisseling na voorafgaande subcutane toediening van adrenaline,
 - b) de invloed van histamine op de stofwisseling bij intraveneuze toediening van adrenaline onmiddellijk na de histamine-injectie.

Wij beoogden door de toediening van adrenaline bij het proefdier de orthosympathicus te prikkelen en daardoor het dier in een sympathico-tonischen toestand te brengen.

Aangezien het adrenaline als een sympathico-tonicum kan beschouwd worden, zou men mogen verwachten dat onder deze omstandigheden het histamine een geringere stofwisselingsdaling zou bewerkstelligen. Voor deze opvatting vonden wij steun bij een reeks onzer proeven. Bij deze proeven gingen wij als volgt te werk:

Proef XI, 12.12.'34.

Proefdier: konijn. Gewicht: 2.85 kg. Het dier werd voorzien van een gummikap waarin CO₂-vrije lucht werd geblazen (1 l. in 44 sec.), terwijl voorts een injectiecanule in de vena jugularis comm. dextra was aangebracht.

3.35 u. begin van de stofwisselingsregistratie.

3.40 u. intraven. injectie van 0.3 cc. histamine 1 : 1000.

We zien uit bijbehorende figuur 9 dat er een flinke daling van de stofwisseling optreedt, gevolgd door een vrij belangrijke verhooging.

Deze laatste moet voor een groot gedeelte worden toegeschreven aan bewegingen welke het dier maakte korten tijd na de histamine-injectie.

3.59 u. subcutane injectie van 2 cc. adrenaline 1 : 10.000.

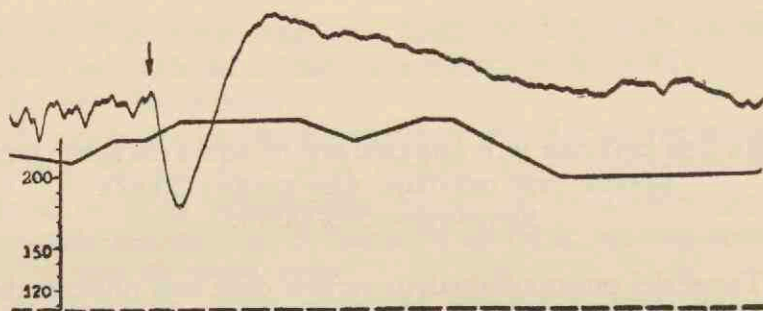


Fig. 9. De bovenste kromme geeft het verloop der stofwisseling weer; de tweede kromme de hartfrequentie. De tijd is gegeven in minuten. Bij de pijl injectie van 0,3 cc histamine 1 : 1000.

4.36 u. intraveneuze injectie van 0.3 cc. histamine 1 : 1000.

Bij bestudeering van de stofwisselingscurve zien we wederom een daling optreden, welke dezen keer echter minder is dan bij de voorafgaande histamine-injectie. (fig. 10)

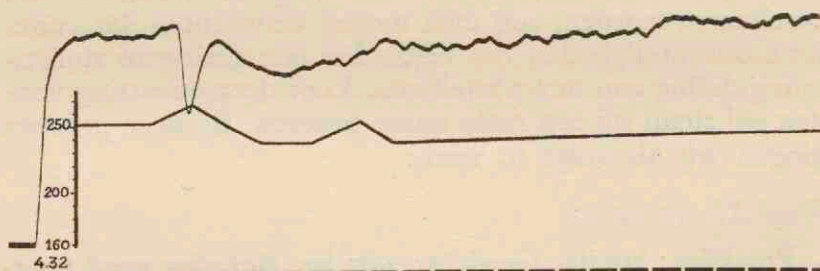


Fig. 10. Bovenste kromme duidt aan de stofwisseling de tweede de hartfrequentie; de derde den tijd in minuten. Te 4.36 uur wordt ingespoten 0.3 cc. histamine 1 : 1000.

Bij verschillende andere proeven zagen we ditzelfde verschijnsel ook optreden, zoodat we daaruit de gevolgtrekking meenden te mogen maken, dat de voorafgaande subcutane adrenaline toediening het stofwisselingseffect van histamine geringer maakt.

Dit zou overeenstemmen met de waarnemingen van LAMSON. Deze vond bij zijn proeven, dat de huidkwad-delvorming na cutane histamine-toediening sterk belemmerd werd door een voorafgaande subcutane adrenaline-

injectie. De belemmering was sterker uitgesproken naarmate de toegediende adrenaline-dosis grooter was.

Tot op zekere hoogte zijn ook de waarnemingen van MOGENA en FERNANDEZ met onze bevinding in overeenstemming. Genoemde schrijvers toch zagen dat er geen huidkwaddel optrad indien ze gelijktijdig 1 mgr histamine en 0.25—0.5 mgr adrenaline onderhuids injecteerden.

Vervolgens werd door ons nagegaan hoe de stofwisseling zich gedraagt wanneer direct na de intraveneuze histamine-injectie adrenaline intraveneus werd toegediend. Bij het proefdier werd na de intraveneuze injectie van 0.3 cc. histamine 1 : 1000, aanstonds daarop 0.2 cc. adrenaline 1 : 10.000 ingespoten door middel van dezelfde injectiecanule.

Wij kregen den indruk dat het histamine-stofwisselings-effect door het op deze manier toegediende adrenaline, op een andere wijze werd beïnvloed, dan door de subcutane adrenaline-toediening.

Uit deze proeven meenden wij te mogen besluiten, dat het adrenaline op deze wijze toegediend, zeker geen vermindering van het histamine-stofwisselings-effect veroorzaakt, doch eerder een lichte versterking van het effect te voorschijn roept.

Waarvan dit valt toe te schrijven is moeilijk te zeggen. Vele mogelijkheden toch zijn gegeven. Men zou bij de met korte tusschenpoozen op elkaar volgende toedieningen histamine-adrenaline kunnen denken aan een sensibiliserende werking van het adrenaline op het histamine-effect. Hiertegen pleit dat histamine in het algemeen door adrenaline kan tegengewerkt worden.


Men zou echter een andere verklaring kunnen geven, door aan te nemen, dat de histamine-toediening de algemeene circulatie-verhoudingen reeds dusdanig heeft beïnvloed, dat bij dezen veranderden toestand het adrenaline een nog grotere desorganisatie in de bloedsverdeling, met de daarmee gepaard gaande stofwisselingsstoornissen, zou kunnen teweeg brengen.

Tot op zekere hoogte vinden we hiervoor steun bij hetgeen door SOLLMANN en PILCHER werd waargenomen

bij het verwekken van huidkwaddels door histamine. Deze onderzoekers vonden dat de histamine werking niet ongedaan wordt gemaakt door adrenaline wanneer het histamine-effect reeds is opgetreden.

We komen dus tot de conclusie, dat het histamine-adrenaline-effect ten opzichte van de stofwisselingsverschijnselen afhankelijk is van velerlei factoren, waarvan in de eerste plaats van beteekenis is, welke der twee stoffen het eerst wordt gegeven, en in de tweede plaats, welke de onderlinge verhouding is van de toegediende doses.

Is namelijk de adrenaline-dosis groot ten opzichte van de histamine-hoeveelheid dan zal daardoor het histamine-effect worden teruggedrongen. Toch mag niet alleen op de relatieve verhouding gelet worden, ook de absolute waarden spelen hierbij een belangrijke rol.



ONDERZOEK NAAR DEN INVLOED VAN INTRAVENEUZE HISTAMINE-TOEDIENING OP DE BLOEDSTROOMING IN DE GROOTE VATEN.

Om ons een indruk te verschaffen over de bloedsvoorziening van bepaalde gebieden van het lichaam, hebben we gebruik gemaakt van het meten van de grootte van den bloedstroom in de bloedvaten dier betrokken gebieden.

Onder het hoofdstuk „Techniek” hebben we beschreven op welke wijze het verloop van den bloedstroom wordt bepaald en geregistreerd. De daartoe gebruikte apparaatjes dragen den naam van haemorheograaf.

De registratie van de bloedstrooming werd steeds zóó gekozen, dat bij minder worden daarvan, de curve zich naar de tijdlijn toebeweegt. Tegelijkertijd met den bloedstroom werd de stofwisseling geregistreerd.

De volgende proef laat zien den invloed der histamine-toediening op de stofwisseling en de daarbij optredende verandering in de bloedstrooming in de art. carotis comm.

Proef XXIII, 20.2.'35.

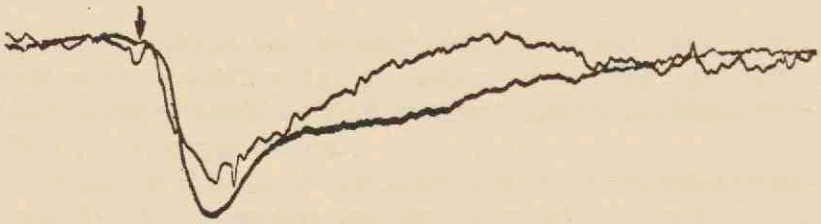
Proefdier: Konijn. Gewicht: 2.5 kg. Toegevoerde hoeveelheid CO₂-vrije lucht 1.25 l. per minuut. Het dier is van een tracheaalcanule en de vena jugularis comm. dextra van een injectie-canule voorzien. De art. carotis comm. sinistra is geplaatst in den rheograaf.

4 u. 17 begin der stofwisselings- en bloedstroomsnelheidsregistratie.

4 u. 20 intraveneuze injectie van 0.4 cc. histamine 1 : 1000.

4 u 32 einde der proef.

In de bijbehorende figuur 11 zien we, dat onmiddellijk na de toediening van histamine de bloedstroom in de art.



4,20.

Fig. 11. De kromme met weinig oscillaties duidt het verloop der stofwisseling aan; de andere de veranderingen van den bloedstroom in de art. comm. sin. De tijd is gegeven in minuten. Bij de pijl injectie van 0,4 cc. histamine 1 : 1000.

carotis comm. vermindert, terwijl even daarna de stofwisselingslijn begint te dalen. De bloedstroom herstelt zich spoediger dan de stofwisseling tot het beginniveau. De bloedstroom vertoont bovendien een geringe toename gedurende een korten tijd, terwijl de stofwisseling gedurende deze periode slechts langzaam zich herstelt tot de beginhoogte is bereikt.

In aansluiting aan deze proef, werd door ons nagegaan of de door ons geregistreeerde bloedstroomwaarden inderdaad berustten op een verandering in de bloedstrooming.

Bij het proefdier werd nu dubbelzijdige vagotomie verricht en de elektroden voor de opname van het electrocardiogram ingebracht.

Eén der perifere vaguseinden werd nu electricch geprikkeld en het aantal hartcontracties tijdens den duur der prikkeling genoteerd.

Uit bijgaande figuur 12 zien we, dat tijdens de vagusprikkeling de bloedstroom in de art. carotis comm. sterk vermindert, terwijl overeenkomstig daarmede even later een daling van de stofwisseling zichtbaar wordt.

Door de vagusprikkeling ontstond een sterke vertraging van de hartactie, welke tot gevolg had een groote vermin-

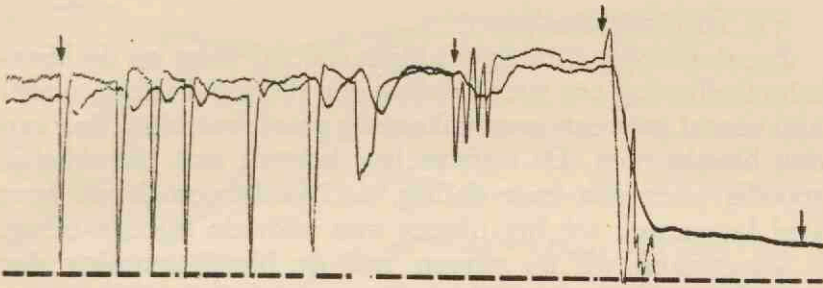


Fig. 12. De bovenste kromme duidt aan de bloedstrooming in de art. comm. sinistra; de tweede geeft het verloop der stofwisseling weer; bij de eerste pijl wordt achtereenvolgens een reeks electricische prikkels aan den peripheren vagusstomp gegeven; bij de tweede pijl wordt een reeks kortdurende prikkels gegeven; bij de derde pijl wordt 1 cc. histamine 1 : 1000 geïnjecteerd bij de vierde pijl is de stofwisseling minimaal. De tijd is gegeven in minuten.

dering van den bloedstroom. Hoe langer deze vermindering van den bloedstroom duurde hoe grooter het effect op de stofwisseling was, hetgeen duidelijk blijkt uit de figuur.

In een andere reeks proeven werd door ons nagegaan, hoe de bloedstroom in de onderste extremiteiten zich gedroeg na de toediening van histamine aan het proefdier.

Proef XXV, 19.3.'35.

Proefdier: Konijn. Gewicht: 2 kg. Het gedeelte van de art. femoralis dextra wat even onder het ligament van POUPART is gelegen, wordt in den rheograaf gebracht. Een tracheaalcanule wordt ingebracht en de vena jugularis dextra van een injectie-canule voorzien. Aan het dier wordt per minuut 1.3 l. CO₂-vrije lucht toegevoerd.

4 u 26 begin van de stofwisselings- en bloedstroomregistratie.

4 u. 32 intraveneuze injectie van 0.4 c.c. histamine 1 : 1000.

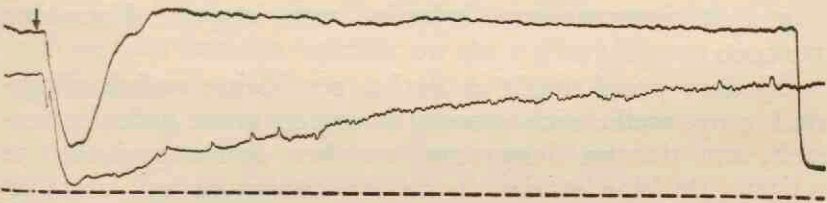


Fig. 13. De bovenste kromme geeft weer het verloop der stofwisseling; de tweede de veranderingen van de bloedstrooming in de vena femoralis. Bij de pijl wordt ingespoten 0.4 cc. histamine 1 : 1000.

5 u. 10 einde der proef.

Zooals uit bijgaande figuur blijkt (fig. 13) volgt op de histaminctoediening een sterke daling van de stofwisseling, waaraan vooraf gaat een overeenkomstig groote vermindering van den bloedstroom. De stofwisseling herstelt zich betrekkelijk spoedig weer van haar daling, de bloedstroom komt eerst veel langzamer tot het niveau van vóór de injectie terug.

Vergelijken wij de curven van de bloedstreaming der voorafgaande proeven, dan zien we dat de vermindering van den bloedstroom in de art. carotis comm. na de histamine-injectie zich veel sneller herstelt dan in de art. femoralis.

Daar dit verschijnsel zich bij meerdere proeven herhaalde, hebben wij getracht bij hetzelfde dier gelijktijdig curven te maken van de veranderingen in de bloedstreaming in de art. carotis comm. en in de art. femoralis na de intraveneuze histamine-injectie.

De volgende proef geeft ook nu weer duidelijk te zien het verschil in effect van het intraveneus toegediende histamine op de bloedstreaming in beide genoemde vaten.

Proef XXVII, 16.5.'35.

Proefdier: Konijn. Gewicht: 3 kg. Het dier is van een tracheaalcanule voorzien, en in de vena jugularis comm. sinistra is de injectie-canule aangebracht. De art. carotis comm. dextra en het gedeelte van de art. fem. dextra vlak onder het ligament van POUPART zijn in den rheograaf geplaatst.

5 u. 21 begin der registratie van de stofwisseling en den bloedstroom.

5 u. 22 intraveneuze injectie van 0.3 cc. histamine 1 : 1000.

Bij deze proef treedt er slechts een kleine stofwisselingsdaling op, welke zich spoedig voor een groot gedeelte herstelt, om daarna langzaam tot het aanvangsniveau te stijgen. De bloedstroom in de art. carotis comm. vertoont na een korte scherpe stijging, een geringe vermindering die zeer spoedig weer opgeheven wordt. (fig 14)

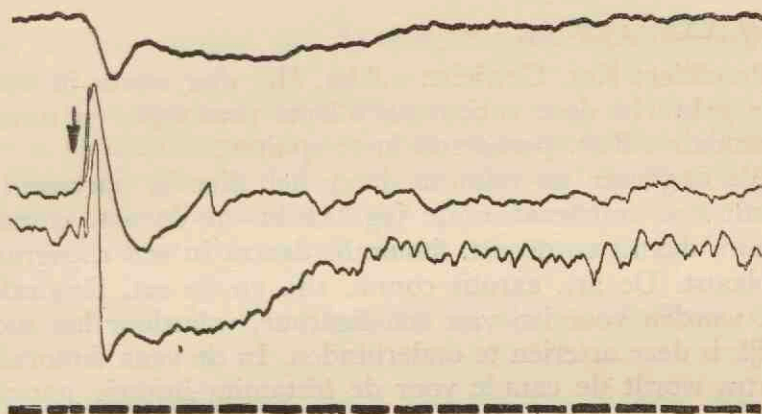


Fig. 14. Bovenste kromme geeft het verloop der stofwisseling weer; de tweede kromme de bloedstrooming in de art. carotis comm. dextra; de derde kromme de bloedstrooming in de art. femoralis dextra. De tijd is gegeven in minuten. Bij de pijn injectie van 0.3 cc. histamine 1 : 1000.

In de art. femoralis is de vermindering van den bloedstroom grooter en langer van duur.

Verschillende herhalingen van deze proef, gaven steeds eenzelfde beeld wat betreft de bloedstroomveranderingen in beide genoemde arteriën.

Tot dusverre hadden wij voor onze onderzoekingen steeds konijnen gebruikt, waarop zonder algemeene narcose kon worden geëxperimenteerd.

Om ook onze proeven bij katten en honden te kunnen verrichten was het noodzakelijk deze dieren te narcotiseeren.

Als narcoticum daarvoor is het pernocton gekozen, omdat deze narcose het voordeel had op een constante diepte te blijven.

Bovendien veroorzaakte deze narcose geen veranderingen in de uitademingslucht van het dier, welke storend of misleidend zou kunnen werken op de registratie van de stofwisseling.

Bij katten vonden wij na intraveneuze toediening van histamine dezelfde veranderingen optreden in de stofwisseling en den bloedstroom als bij konijnen. Een der proeven zullen wij nader beschrijven aan de hand van bijbehorende figuur.

Proef XXX, 13.6.'35.

Proefdier: Kat. Gewicht: 2.8 kg. Het dier wordt in narcose gebracht door subcutaan 0.8 cc. pernocton en intramusculair 1.8 cc. pernocton in te spuiten.

Als ongeveer 20 minuten later het dier in narcose is, wordt een tracheaalcanule ingebracht en de art. carotis comm. dextra en de art. femoralis dextra in een rheograaf geplaatst. De art. carotis comm. sin. en de art. femoralis sin. worden voorzien van een ligatuur, waardoor het mogelijk is deze arteriën te onderbinden. In de vena femoralis dextra wordt de canule voor de histamine-injectie aange-

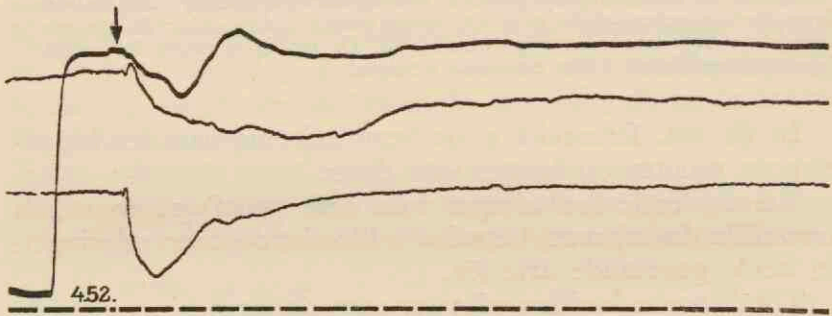


Fig. 15. De bovenste kromme duidt aan het verloop der stofwisseling; de tweede de bloedstrooming in de art. femoralis dextra; de derde de bloedstrooming in de art. carotis comm. dextra. Bij de pijl injectie van 0.5 cc histamine 1 : 1000.

bracht. Aan het dier wordt per minuut 1.2 l. CO₂-vrije lucht toegevoerd.

4 u. 52 begin der registratie van de stofwisseling en van de bloedstrooming in de bovengenoemde vaten.

4 u 53 intraveneuze toediening van 0.4 cc. histamine 1 : 1000. (Fig 15)

Er volgt nu een kortdurende daling van de stofwisseling. De bloedstroom vertoont in beide arteriën een vermindering. Hij herstelt zich in de art. carotis comm. dextra vroeger dan in de art. femoralis dextra, om in deze laatste voorloopig iets minder te blijven.

De art. carotis comm. sin. en de art. femoralis sin. wor-

den nu door middel van de aangebrachte ligatuur onderbonden.

5 u. 28 begin der registratie.

5 u. 30 intraveneuze injectie van 0.5 cc. histamine 1 : 1000.

Weer zien we een daling van de stofwisseling en een vermindering van den bloedstroom optreden. Deze laatste herstelt zich in de art. carotis comm. vlugger dan in de art. femoralis. (fig. 16)

Bij deze laatste proef konden we niet constateeren dat

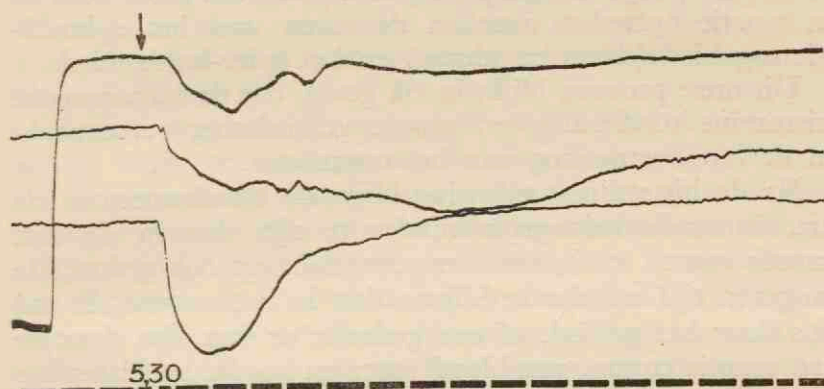


Fig. 16. De bovenste kromme duidt aan het verloop der stofwisseling; de tweede de bloedstrooming in de art. femoralis dextra; de derde de bloedstrooming in de art. carotis comm. dextra; de onderste den tijd in minuten. Bij de pijl wordt toegediend 0.4 cc. histamine 1 : 1000.

de onderbinding van de beide bovengenoemde arteriën eenigen invloed uitoefende op de werking van het histamine. Ook bij andere proeven konden we geen invloed vaststellen van de onderbinding dier arteriën.

Onze proeven bij honden betreffende den invloed van de histamine toediening op den bloedstroom in de groote vaten der extremiteiten, gaven dezelfde uitkomsten als die bij konijnen en katten.

Wij meenen uit de hierboven beschreven waarnemingen te mogen afleiden, dat de intraveneuze histamine-toediening een belangrijke verlangzaming van den bloedstroom ten gevolge heeft. Deze veranderde bloedstrooming is voor de verschillende deelen van het organisme niet gelijk.

Door zijn jongste onderzoek komt SCHNEIDER tot de conclusie dat intraveneuze en intra-arterieele injecties van acetylcholine en histamine een verwijding veroorzaken van de spier-huidvaten.

Door tonustoename van den darm zou het bloed uit de darmen geperst worden, terwijl het bloed uit de lever en de milt zou worden gemobiliseerd.

Volgens genoemde auteur zou er na intraveneuze en intra-arterieele toediening van zeer kleine hoeveelheden histamine (0.05—2 mgr. per kg lich. gew.) een groot verschil in reactie optreden tusschen de vaten van het splanchnicus-gebied (darm en nieren) en het spier-huidgebied.

Uit onze proeven blijkt in elk geval, dat de intraveneuze histamine toediening een groote verandering veroorzaakt in de bloedverdeeling van het organisme.

Na de histamine-toediening blijkt de bloedstroom in de art. femoralis belangrijk minder te zijn dan in de art. carotis comm. en in het eerstgenoemde vat ook gedurende langeren tijd minder te blijven dan in het andere. Er zal dus door het gebied, of een gedeelte er van, dat door de art. carotis comm. van bloed voorzien wordt, na histamine toediening aan het proefdier, relatief meer bloed stroomen dan door het gebied van de art. femoralis.

De verklaring van dit verschijnsel zal naar onze meening de volgende kunnen zijn:

Met de door ons gebruikte hoeveelheden histamine zal er bij het proefdier naast de capillairverwijding een algemeene contractie van de arteriolen en de grootere vaten ontstaan. Uit de jongste onderzoekingen van NOYONS en zijn medewerkers is echter gebleken, dat de hersenvaten weinig vasomotoren bezitten. De histaminewerking zal zich nu in een veel geringere mate kunnen doen gelden op de hersenvaten, waaruit zou volgen dat de bloedstroom in dit gebied minder veranderingen zal vertoonen dan in het gebied van de art. femoralis.

Alhoewel de bloedstroomvermindering en de stofwisselingsdaling in onze proeven elkaar grootendeels volgen, zijn er toch in het gedrag van beiden te veel verschillen om

daaruit te kunnen concluderen dat de stofwisselingsverandering parallel verloopt met de bloedstroomswijziging of de veranderde bloedverdeeling.

Ongetwijfeld zullen er nog andere factoren in het spel moeten zijn, welke naast de veranderde bloedstrooming hun invloed op het histamine-stofwisselingseffect doen gelden.

In verband met deze door ons waargenomen groote verandering in de bloedverdeeling over de verschillende gebieden van het lichaam, deed zich bij ons de vraag voor, of in deze veranderde bloedvoorziening niet één der oorzaken is te zien, waardoor bij den mensch het bewustzijn zoo betrekkelijk weinig gestoord wordt gedurende de histamine-shock?

Het is een veelvuldig optredend verschijnsel dat bij personen, welke ten gevolge van interne of externe letsels in een shocktoestand zijn geraakt, ondanks den gevaarlijken toestand waarin zij verkeerden, het bewustzijn zoo betrekkelijk weinig wordt beïnvloed. Indien deze shocktoestand zou berusten op een plotseling in de bloedbaan geraken van een zekere hoeveelheid histamine of histamine-achtige stoffen, dan zou dit aan de hand van onze experimenten kunnen worden toegelicht.

Uit onze proeven blijkt toch in de overgrootste meerderheid der gevallen, dat er tijdens de histamine-shock veel meer bloed in de bovenhelft van het lichaam circuleert. De eventueel voldoende of zelfs betere bloedvoorziening van de hersenen zou dan ongetwijfeld een der redenen kunnen zijn van het bewustzijnsbehoud tijdens den shocktoestand.

De ervaringen uit de oorlogschirurgie pleiten ongetwijfeld voor de opvatting dat de shocktoestand veroorzaakt zou worden door een plotselinge overstroming van het organisme met histamine of histamine-achtige stoffen. Men nam herhaalde malen waar, dat in shocktoestand verkeerende zwaargewonde soldaten een operatief ingrijpen beter konden doorstaan zonder narcose dan met narcose.

Om dit feit nader toe te lichten, zou men de volgende gedachtengang kunnen volgen.

De narcose werkt in het algemeen sensibiliseerend op het

histamine-effect; vooral bij aethernarcose wordt de histamine-reactie duidelijk sterker. Bij onze proeven zagen wij dit verschijnsel ook optreden. Voor konijnen in pernoctonnarcose was de letale dosis veel geringer dan voor de niet-genarcotiseerde dieren.

Men zou nu zich kunnen voorstellen dat onder den invloed van de door narcose versterkte werking van de histamine, een rijkelijker bloedstrooming in de hersenen zou kunnen plaats vinden. Uiteraard zijn ook aan dezen toestand ernstige gevaren verbonden, daar de versterkte histamine-werking de lager gelegen vaatgebieden nog ernstiger dan te voren zal beïnvloeden.

OVER VERHOUDINGEN VAN BLOEDDRUK, BLOEDSTROOMING
EN STOFWISSELING BIJ INTRAVENEUZE TOEDIENING VAN
HISTAMINE.

Vervolgens werd door ons nagegaan welk effect de intraveneuze histamine-toediening had op den bloeddruk van het proefdier, zulks in verband met den invloed van het histamine op de stofwisseling en den bloedstroom.

Voor de bepaling van den bloeddruk werd gebruik gemaakt van het apparaatje zooals dit onder het hoofdstuk „Techniek” is beschreven.

Ten einde te voorkomen dat de temperatuur van de te injecteeren vloeistof een storenden invloed zou kunnen uitoefenen, werd in de opstelling der apparatuur een toestel aangebracht, waardoor het mogelijk werd de intraveneuze injecties op lichaamstemperatuur te doen geschieden.

Proef XXXI, 20.6.'35.

Proefdier: Kat. Gewicht: 3.7 kg.

Het dier wordt op de gewone wijze in pernoctonnarcose gebracht en daarna worden de art. carotis comm. dextra en de art. femoralis dextra in een rheograaf geplaatst. In de vena femoralis sin. wordt de injectie-canule gebracht. Het apparaat voor de bloeddrukmeting wordt aangelegd in de art. carotis comm. sin. Aan het dier, dat van een tracheaalcanule is voorzien, wordt per minuut 1.25 l. CO₂-vrije lucht toegevoerd.

6 u. 26 registratie van de stofwisseling, bloeddruk en bloedstroom. (fig. 17)

6 u. 27 intraveneuze injectie van 0.4 cc. histamine 1 : 1000.

Er volgt een kleine daling van de stofwisseling welke zich geleidelijk weer herstelt. De bloedstroom in de art. carotis comm. dextra vermindert sterk doch neemt

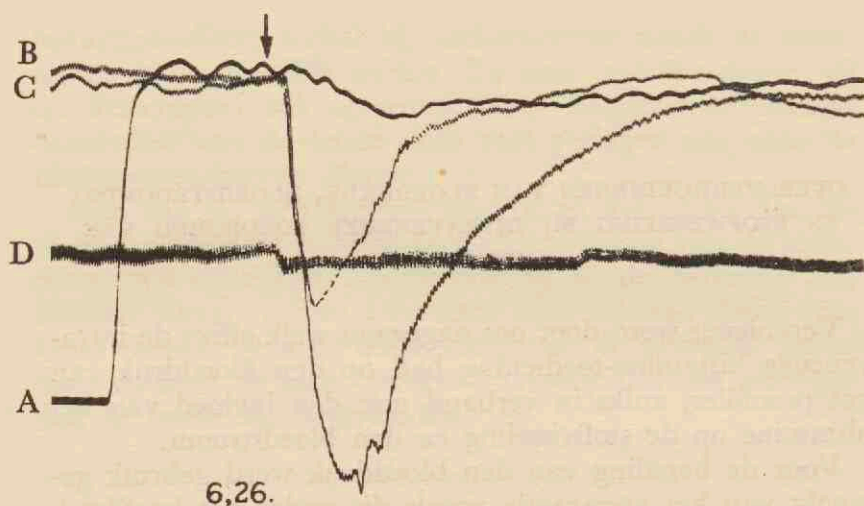


Fig. 17. De kromme A geeft aan het verloop der stofwisseling; de kromme B de bloedstrooming in de art. femoralis dextra; C. die in de art. carotis comm. dextra; D de bloeddruk in de art. carotis sin. De tijd is aangeduid in minuten. Bij de pijl injectie van 0.4 cc. histamine 1 : 1000.

spoedig daarop weer snel toe. De bloedstroom in de art. femoralis dextra neemt zeer sterk af om daarna minder snel tot het beginniveau terug te keeren.

De bloeddruk vertoont direct na de histamine-injectie een geringe daling, welke zich na korten tijd weer herstelt.

6 u. 38 einde der proef.

Uit dit experiment zien wij dat de bloeddruk zich vlugger herstelt dan de stofwisseling en de bloedstroom.

Verder werden door ons verschillende proeven gedaan, waarbij gelijktijdig het effect van de intraveneuze histamine injectie op den bloeddruk in de art. carotis comm. en de art. femoralis werd nagegaan.

Zooals in bijbehorende fig. 18 van proef XXXIV is te zien, treedt in beide arteriën een geringe bloeddrukdaling op. Na korten tijd bereikt de bloeddruk in de art. femoralis weer de beginhoogte, doch in de art. carotis comm. blijft de druk geruimen tijd lager. De bloedstroom ondergaat in de art. femoralis wederom de grootste verandering, ze

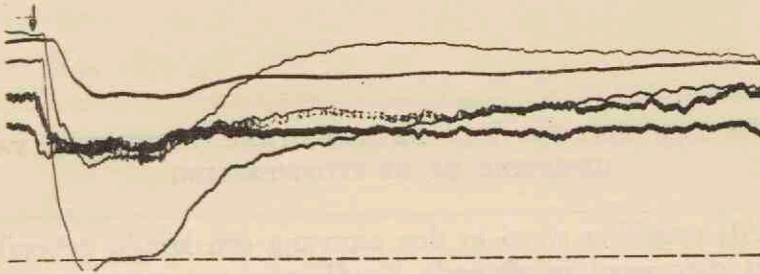


Fig. 18. Van links gezien geeft de kromme direkt onder de pijl de bloedstrooming in de art. carotis comm. weer; de daaropvolgende kromme het verloop der stofwisseling; de derde kromme de bloedstrooming in de art. femoralis de vierde den bloeddruk in de art. carotis comm, de vijfde den bloeddruk in de art. femoralis. De tijd is gegeven in minuten. Bij de pijl injectie van 0,8 cc. histamine 1 : 1000.

blijft echter in beide bloedvaten langen tijd langzamer dan vóór de histamine injectie. De stofwisseling vertoont na de histamine-toediening de bekende daling en blijft een weinig lager.

Niet altijd kregen wij bij onze proeven dezelfde veranderingen in het verloop van den bloeddruk te zien. Steeds reageerde het proefdier dadelijk na de injectie met een bloeddrukdaling in beide vaten; het verdere verloop van den bloeddruk vertoonde echter bij meerdere proeven groote verschillen. Bij eenige proeven konden wij een verhoogde bloeddruk waarnemen in de art. carotis comm. naast een bloeddrukverlaging in de art. femoralis.

Van een zuiver paralellisme tusschen bloeddruk en stofwisseling en tusschen bloeddruk en bloedstroom was volgens onze proeven geen sprake.

OVER DEN INVLOED VAN DE SUBCUTANE TOEDIENING VAN
HISTAMINE OP DE STOFWISSELING.

Als proefdier werd in den aanvang een konijn gebruikt. Het dier werd in zittende houding in een nauwpassende kooi van metaalgaas geplaatst, van een tracheaalcanule voorzien en van een injectiecanule in de vena jugularis comm. dextra. Door middel van een zuigperspompje werd aan het dier 1 l. CO₂-vrije lucht per 43 sec. toegevoerd.

Eerst werd gedurende eenigen tijd (\pm 10 min.) de stofwisseling geregistreerd, waarna het dier subcutaan histamine werd ingespoten.

Bij toediening van 5 mgr histamine zagen wij slechts onbeduidende veranderingen in de stofwisseling in den aanvang optreden, welke in het verdere verloop der proef verdwenen. Werd echter de dosis verhoogd tot 10 mgr histamine dan trad na ongeveer 1/4 uur een verhooging van de stofwisseling op, welke geruimen tijd aanhield.

Van deze stofwisselingsproeven werden door ons geen continue proeven gemaakt, doch slechts van tijd tot tijd een gedeelte der kromme geregistreerd. Van de verschillende registratieperioden werd door ons de hoogte van de stofwisselingslijn ten opzichte van de nullijn gemeten en deze werden in een tabel gerangschikt.

Teneinde een overzicht te kunnen geven van het stofwisselingsverloop gedurende een der experimenten, hebben we onderstaande tabel opgemaakt.

Konijn:

Proef XL, 28.2.'36.

TIJD	HOOGTE VAN DE STOFWISSELINGSLIJN
3.31 ½	7.6
3.33 ½	7.4
	subcut. inj. 5 cc. H. 1:1000
3.43	7.2
3.45	7.1
4.—	7.1 ½
4.05	6.8
4.14	6.9
4.16	6.9
4.19	6.8 ½
	subcut. inj. 10 cc. H. 1 : 1000
4.21	6.7 ½
4.25	7.1
4.31	7.3
4.35	8.6 ½
4.48	8.6
4.52	8.6 ½
4.55	8.6
5.01	8.5
5.05	8.5

Daar de niet-genarcotiseerde proefdieren door de subcutane histamine-injectie in den beginne wat onrustig werden, waren deze proeven voor ons niet overtuigend genoeg om daaruit definitieve conclusies te trekken aangaande de werking van histamine op de stofwisseling.

Daarom werd door ons een andere diersoort gekozen voor de voortzetting der proeven.

Een hond werd nu gebruikt en deze werd door dressuur

gedurende \pm 3 maanden geleerd urenlang onbeweeglijk stil te liggen op een kleedje zonder eenige bevestiging, met het stofwisselingsmasker op den kop.

Aanvankelijk werd alleen de stofwisseling van het dier bepaald om het dier te gewennen aan het apparaat.

Toen het dier volkomen vertrouwd was geraakt met al deze manipulaties, werd overgegaan tot stofwisselingsbepalingen voor en na onderhuidsche injecties met physiologische zoutsolutie.

Als deze proeven na eenigen tijd ook rustig verliepen, werd in plaats van de physiologische zoutsolutie de histamine oplossing toegediend (20 mgr histamine in 20 cc. oplossing).

Door de histamine inspuiting werd het proefdier echter zeer onrustig. De ademhaling werd veel sneller en het dier begon te rillen. Meestentijds duurde deze onrust ongeveer $\frac{1}{2}$ uur, gedurende welken tijd het vrijwel ondoenlijk was het dier te stofwisselen.

Na ongeveer 1 uur waren in den regel alle onrustverschijnselen verdwenen en lag het dier dan tijdens het verdere verloop der proef meestal roerloos. Gedurende deze tweede phase konden wij een duidelijk verhoogde stofwisseling waarnemen.

Beschrijving van proef L. 2.9.'36.

2.00 het stofwisselingsapparaat wordt in bedrijf gesteld. Ondertusschen is de hond op het matje gelegd en rustig gehouden.

2.20 hond krijgt het masker op.

2.21 de nullijn van het stofwisselingsapparaat wordt geregistreerd.

2.22 aanvang van de registratie der stofwisseling van het dier.

Deze blijft constant tot 2.56 u. Hierna vertoont zich een verhooging, veroorzaakt door het onrustig worden van het dier ten gevolge van het rinkelen der telefoonbel.

2.58 $\frac{1}{2}$ opnieuw terugkeer naar de nullijn.

De hond krijgt nu de onderhuidsche histamine-inspui-

ting van 20 mgr op 20 cc. verdunningsvloeistof. Tijdens de injectie bleef het dier zeer rustig.

3.15 nullijnregistratie.

3.17 stop.

De hond wordt nu zonder enige uitwendige oorzaak onrustig en deze toestand duurt tot ongeveer 3.55 u. Daarna wordt het dier langzamerhand weer rustiger.

4.26 begin der stofwisselingsregistratie.

Het dier blijft nu verder zeer rustig liggen; men krijgt den indruk als voelde het zich zeer behaaglijk.

5.15 nullijnregistratie.

De door registratie der stofwisseling verkregen krommen werden planimetrisch uitgemeten. Hierbij bleek dat na de injectie een duidelijke vermeerdering der stofwisseling aan den dag trad.

Zoo konden wij bij proef XLVIII (28.8.'36) een stofwisselingsverhooging constateeren van 10—15 % en bij proef L. (2.9.'36) vonden wij een verhooging van 30 %.

Nog op een andere manier werd door ons getracht de stofwisselingsverandering na te gaan, na een subcutane injectie bij de hond.

Het dier werd daartoe in een metalen gesloten kist geplaatst. Door waterkoeling werd de temperatuur in de kist op dezelfde hoogte gehouden. Door een ruitje in het deksel van de kist was de hond te observeeren. De lucht uit de kist werd door het stofwisselingsapparaat gezogen volgens de gewone methode.

Ook bij deze proeven vertoonde de stofwisseling na de onderhuidsche injectie van 20 mgr histamine een belangrijke verhooging.

Bij de planimetrische berekening van proef LI (8.9.'36) bleek de stofwisseling na de subcutane histamine-injectie een verhooging van 28 % te vertoonen.

Proeven met honden in pernocton narcose.

Tenslotte werden door ons eenige proeven gedaan met honden in pernocton-narcose.

Zooals wij hiervoor mededeelden waren de honden na de

subcutane histamine-injectie geruimen tijd onrustig. Het zou mogelijk kunnen zijn dat deze onrust oorzaak was van de optredende stofwisselingsverhooging. Om deze onrust te kunnen vermijden werden de honden in pernocton narcose gebracht.

Het dier werd bij deze proeven van een tracheaalcanule voorzien, en de luchttoevoer met de zuigerspomp geregeld.

De pernocton-narcose geschiedde steeds volgens hetzelfde schema, de hoeveelheden pernocton berekend volgens het lichaamsgewicht van het proefdier.

Eén gedeelte werd intraperitoneaal ingespoten, een tweede gedeelte intra-musculair en een derde gedeelte intracutaan.

Op deze wijze meenden wij de narcose gedurende de proefnemingen op constante diepte te kunnen houden.

Het resultaat van deze proeven was hetzelfde als bij de niet genarcotiseerde dieren, n.l. na de onderhuidsche toediening van 20 mgr histamine ontstond een verhoogde stofwisseling.

Een korte beschrijving van een der proeven moge hier volgen:

Proef LIX, 19.10. '36.

1.00 u. de hond wordt in narcose gebracht door een injectie van 9 cc. pernocton intra-musculair- 2.5 cc. intraperitoneaal en 2.5 cc. intracutaan.

De tracheaal-canule wordt daarna ingebracht en het dier op de verwarmde tafel gelegd.

De ademhaling is wat onregelmatig, met intervallen van rust.

3.10 nullijn registratie.

3.12 stofwisselingsregistratie.

3.44 subcutane injectie van 20 cc. histamine.

5.08 nullijn registratie.

Uit de planimetrische berekening der curve blijkt dat er na de histamine-toediening aan het dier een stofwisselingsverhooging optreedt ten bedrage van 60 %. Gedurende de

verdere duur der proef blijft deze verhooging bestaan.

Tevens valt 't op dat de ademhaling van het dier eenigen tijd na de histamine-toediening rustiger en gelijkmatiger geworden is.

Terwijl vóór de histamine-injectie de respiratie met intervallen van rust geschiedde en ook de grootte der afzonderlijke ademhalingen nog al ongelijk was, bleek na de histamine-toediening de ademhaling veel regelmatiger en gelijkmatiger te zijn geworden.

Wij meenden uit deze proeven te mogen opmaken, dat de subcutane toediening van histamine een verhooging van de stofwisseling veroorzaakt, althans bij de door ons gebruikte proefdieren.

Het heeft ons getroffen, dat bij deze proeven de genarco-tiseerde proefdieren een veel sterkere stofwisselings-verhooging te zien gaven dan de dieren zonder narcose.

Gezien de vroeger reeds vermelde sensibiliseerende werking van de narcose op het histamine-effect, zou ook deze sterkere stofwisselings-verhooging daarmede in verband kunnen worden gebracht.

Bij onze proeven met intraveneuze histamine-injecties zagen wij steeds een belangrijke daling van de stofwisseling optreden. Wij meenen deze stofwisselingsverlaging grootendeels te moeten toeschrijven aan de ernstige stoornissen welke in het circulatiesysteem optreden, waardoor de stofwisseling der weefsels vrijwel in het algemeen op een ongunstige wijze zal worden beïnvloed.

Bij de subcutane toediening van histamine blijven, zelfs bij 50—100 maal grootere doses, deze ernstige circulatiestoornissen uit. De verandering welke in de stofwisseling onder deze omstandigheden optreedt is dan ook veel minder heftig en van geheel anderen aard. In plaats van een vermindering valt er zelfs een vermeerdering van de stofwisseling waar te nemen.

Wij zien dus uit onze proeven, dat histamine twee tegen-gestelde werkingen op de stofwisseling van het organisme kan uitoefenen, al naar gelang de wijze van toediening geschiedt.

Mogelijk is nog, dat ook de intraveneuze histamine-injectie een stofwisselingsverhooging geeft, welke echter door de hevige stoornissen in het circulatieapparaat wordt verdekt.

Bij onze proeven met intraveneuze histamine-injecties zagen we wel dikwijls op de acute daling een geringe stofwisselingsverhooging volgen, doch het was ons niet mogelijk deze met zekerheid toe te schrijven aan de histamine-werking.

Wij meenen dat de stofwisselingsdaling bij de intraveneuze histamine-toediening een secundair gevolg is van het histamine-effect.

Bij de subcutane histamine-stofwisselingsreactie spelen de circulatiestoornissen geen voorname rol.

SCHENK kon bij konijnen, na onderhuidsche toediening van 10—20 mgr histamine, geen veranderingen in het electrocardiogram waarnemen. Evenwel meent hij een belangrijke toename van de hartfrequentie te constateeren. Ook bij den mensch vonden verschillende auteurs een vermeerdering van de hartfrequentie na subcutane histamine-toediening.

Wij konden in de literatuur geen gegevens vinden omtrent den invloed van het subcutaan toegediende histamine op de hartfrequentie bij de hond. Het is zeer waarschijnlijk dat ook bij deze diersoort een vermeerderde hartfrequentie zal optreden na onderhuidsche histamine-toediening. Deze vermeerderde hartactie, welke verband kan houden met het door histamine verwijde capillairnet, zal een der oorzaken kunnen zijn van de optredende stofwisselingsverhooging.

Histamine zou nog langs andere wegen tot een verhooging van de stofwisseling kunnen voeren. Het zou direct kunnen werken op de cel-stofwisseling, doch ook zou de stofwisselingstoename langs secundairen weg kunnen tot stand komen.

Zooals uit de onderzoeken van BURN en DALE blijkt, veroorzaken intraveneuze injecties van 0.01—0.1 mgr histamine een uitstorting van adrenaline in de bloedbaan. KELLAWAY en COWELL constateerden dat het bijniermerg

na intraveneuze injectie van een kleine dosis histamine een verhoogde adrenaline-secretie vertoonde.

Men zou nu kunnen veronderstellen, dat het subcutaan toegediende histamine een verhoogde adrenaline-uitstorting in het bloed ten gevolge zou hebben, waardoor een stofwisselingsverhoging zou optreden.

Een andere verklaring zou nog kunnen zijn, dat het histamine direct prikkelend zou werken op het warmtecentrum in de hersenen en daardoor een stofwisselingsverhoging veroorzaken. Een vermeerderde bloedstrooming in de hersenen na histamine-toediening is volgens onze waarnemingen zeer waarschijnlijk, waardoor dan secundair het warmtecentrum zou kunnen worden geprikkeld.

Als verdere verklaring voor de stofwisselingsverhoging zou men nog kunnen aangeven, dat de optredende algemeene capillairverwijding een grooter warmteverlies veroorzaakt, waardoor het organisme gedwongen wordt tot een stofwisselingsverhoging over te gaan, teneinde de lichaamstemperatuur op het gewenschte niveau te kunnen houden.

Uit de ons door dit onderzoek ter beschikking staande gegevens, is het ons niet mogelijk uit te maken of histamine langs directen of indirecten weg verhoogend werkt op de stofwisseling.

SLOTBESCHOUWING EN CONCLUSIES.

Uit onze proeven is het volgende gebleken:

Intraveneuze injectie van histamine geeft een acute daling van de stofwisseling welke eenigen tijd later weer terugkeert tot de norm, soms echter treedt na de daling een lichte verhooging op of vertoont de stofwisseling dan zelfs een lager niveau.

Uit de bestudeering der hartfrequentie en der doorstroming der bloedvaten blijkt, dat met de sterke stofwisselingsverlaging in het algemeen gepaard gaat:

vermindering der hartfrequentie,
verminderde doorstroming der bloedvaten en
verlaagde bloeddruk.

Het maakt dus sterk den indruk, dat de stofwisselingsverlaging hier samenhangt met de veranderingen in de circulatie, zoodat de stofwisselingsverandering mogelijk niet primair door histamine wordt veroorzaakt, maar secundair als gevolg van de circulatieveranderingen ontstaat. Hiervoor pleit: hoe grooter de circulatieverandering, des te sterker de stofwisselingsvermindering, en ook, dat wanneer de circulatieveranderingen lang aanhouden na de acute stofwisselingsverandering de normale waarde niet opnieuw wordt bereikt, doch soms integendeel boven die waarde uitkomt.

Ook pleit voor deze opvatting het feit, dat bij subcutane histamine-toediening steeds een stofwisselingsverhooging werd gevonden.

Ongetwijfeld staan de effecten der subcutane toediening van histamine nader tot de physiologische werking van histamine, dan die verkregen na intraveneuze inspuiting. Het is dus niet ongemotiveerd om de physiologische invloed van histamine op de stofwisseling als een *aanzettende* te beschouwen.

De uitkomsten bij de intraveneuze toediening verkregen, zijn hiermede slechts schijnbaar in tegenspraak. Bij deze wijze van toediening toch, kan het primaire histamine-effect (verhooging) bedekt worden door de gevolgen der gestoorde circulatie-verhoudingen.

Na vagotomie bleken de konijnen na intraveneuze toediening als regel een grootere gevoeligheid voor histamine te bezitten, zoodat reeds na een kleine dosis histamine de dood volgde.

Een verklaring voor dit feit ligt niet voor de hand; mogelijk moet hierbij gedacht worden aan een deletaire invloed van histamine op het door de vagotomie in zijn werking onbeteugelde hart.

In dat geval zou de dood van het dier dus een hartdood moeten zijn. Hiervoor pleit de toestand van het hart, zooals die steeds bij sectie werd gevonden, n.l. een hart met een gedilateerde, gevulde rechter kamer.

Wij ontveinzen ons echter niet, dat belemmering van de longcirculatie hierbij ook een rol zou kunnen spelen. Uitgaande van het feit, dat histamine subcutaan toegediend de stofwisseling verhoogt, dus een *sympathisch effect* heeft, kan in het algemeen een sterker histamine-effect na vagusuitschakeling hierdoor verklaard worden.

De normale rem toch tegen het sympathisch effect is weggevallen, zoodat dit effect zich nu ten volle kan doen gelden.

In het algemeen zou men na vagotomie een verhooging van de stofwisseling mogen verwachten, gelijk CHAHOVITZ die ook inderdaad vond. Waarom bij onze proeven na vagotomie een neiging tot stofwisselingverlaging optrad, kunnen we niet nader verklaren.

Bij sterke vagusprikkeling vonden wij duidelijk een daling van de stofwisseling, zooals te verwachten was. Belangrijk is, dat de hierbij optredende circulatie-stoornissen parallel gingen met de stofwisselingsveranderingen.

Onze proeven met adrenaline-injectie gepaard met histamine-injectie leverden geen duidelijk inzicht op in de onderlinge beïnvloeding dezer stoffen.

Van belang zijn de resultaten der proeven met betrekking tot de doorstroming der bloedvaten. Hierbij bleek, dat histamine invloed heeft op de bloedsverdeeling in het organisme, gelijk dat vroeger uitvoeriger is besproken. De hersendoorstroming wordt door histamine minder ongunstig beïnvloed, dan die der onderste extremiteiten. De laatste vertoont na histamine-injectie een vrij langdurige vermindering.

Bij verschillende onzer proeven bleek het subcutaan toegediende histamine aanzettend op de respiratie te werken.

Als belangrijkste slotconclusie meenen wij uit het voorgaande te mogen besluiten:

dat histamine, subcutaan toegediend, de stofwisseling aanzet, maar dat door de werking van zelfs betrekkelijk kleine hoeveelheden histamine bij intraveneuze toediening het stofwisselingsbeeld vertroebeld wordt door de optredende circulatieveranderingen.

dat voorts de invloed van het histamine op de bloedcirculatie in het algemeen remmend is, waarbij echter de invloed op de circulatie van het proximale deel duidelijk geringer is dan op die van het meer distale gedeelte van het lichaam.

CONCLUSIONS

L'ensemble de nos expériences nous permet de conclure : que l'injection intraveineuse d'histamine fait diminuer d'abord le métabolisme d'une façon aiguë ; peu après le métabolisme se normalise de nouveau, parfois l'on constate après la diminution une légère augmentation du métabolisme. Il arrive même que le métabolisme se maintient à un niveau plus bas.

L'examen de la fréquence cardiaque et du débit vasculaire nous apprend que synchroniquement à la diminution accusée du métabolisme se joignent presque toujours :

- une diminution de la fréquence cardiaque
- une circulation moins intense des vaisseaux
- une pression sanguine diminuée.

On acquiert donc l'impression nette que la diminution du métabolisme résulte des changements survenus dans la circulation. Ainsi le changement du métabolisme n'est pas à considérer comme un effet primaire de l'histamine, mais plutôt à envisager comme une influence secondaire par suite des changements dans le débit circulatoire.

A l'appui de cette conception nous avons constaté : plus la circulation change, plus le métabolisme va en diminuant. De même le métabolisme ne revient à sa hauteur normale aussi longtemps que la circulation sanguine reste influencée.

Le fait que nous observons toujours une augmentation du métabolisme après une injection souscutanée d'histamine, vient à confirmer cette manière de voir.

Il est sans doute, que les effets de l'injection souscutanée d'histamine se rapprochent davantage à l'action physiologique d'histamine, que ceux obtenus par l'injection intraveineuse.

Il nous semble donc justifié d'attribuer à l'histamine

un rôle excitateur concernant le métabolisme pour-autant qu'il s'agit des doses physiologiques.

Les résultats obtenus par l'injection intraveineuse n'ont que l'apparence d'être en contradiction avec ce qui précède. En administrant l'histamine par voie intraveineuse l'effet primaire (augmentation) peut être masqué par les troubles provoqués dans la circulation sanguine.

Après la vagotomie, les lapins semblent avoir une sensibilité plus grande pour l'histamine; la mort succédait à des injections intraveineuses même minimales.

Nous ne pouvons donner une interprétation de ce phénomène. On pourrait songer ici à une influence délétère de l'histamine sur le coeur, privé de son frein par la vagotomie.

En ce cas, la mort de l'animal serait due à l'arrêt du coeur. L'état du coeur tel que nous le trouvions à l'autopsie, plaide en faveur de cette supposition, le ventricule droit étant fortement dilaté et rempli de sang. Il est admissible aussi que la circulation sanguine pulmonaire obstruée jouerait un rôle ici.

En admettant que l'injection souscutanée d'histamine fait augmenter le métabolisme, ce qui ressemble à un effet sympathique, on pourrait attribuer en général cet effet augmentateur de la vagotomie à la prédominance d'ordre sympathique. Le frein normal contre l'influence du sympathique est absent, de sorte que l'action du dernier se fait valoir entièrement. En général on pourrait s'attendre, après le sectionnement du nerf vague, à une augmentation du métabolisme comme Chahovitz l'a constaté. Nous ne pouvons expliquer pour quelles raisons, dans nos expériences, la vagotomie donna lieu à une tendance de diminution du métabolisme.

Après une forte excitation du nerf vague, nous constatons une diminution nette du métabolisme, ainsi que l'on pouvait prévoir. Il est important de signaler que les troubles circulatoires, se produisant en même temps, allaient de pair avec les changements du métabolisme.

Nos recherches sur l'influence d'une injection d'adrénaline

combinée à une injection d'histamine, n'ont pas élargi notre point de vue au sujet de l'influence que ces deux corps exercent l'un sur l'autre.

Les résultats des expériences concernant le débit vasculaire ne sont pas sans importance. Il en résulte que l'histamine exerce une influence sur la répartition sanguine dans l'organisme, tel que nous l'avons décrit amplement dans ce qui précède.

Cette influence est moins défavorable sur le débit circulatoire du cerveau que sur le débit des extrémités postérieures. Le débit des extrémités postérieures reste, après l'injection d'histamine, assez longtemps diminué.

Dans plusieurs de nos recherches l'injection souscutanée d'histamine donna lieu à une augmentation de la respiration.

De ce qui précède nous voudrions tirer comme la plus importante conclusion finale :

que l'injection souscutanée d'histamine stimule en réalité le métabolisme, mais que par l'action, même de relativement petites quantités d'histamine, données par voie intraveineuse, la circulation sanguine est fortement modifiée, ce qui est capable de troubler la véritable action de l'histamine sur le métabolisme; en outre il en résulte que l'histamine exerce en général un rôle inhibiteur sur le débit circulatoire sanguin de telle façon, que l'influence exercée sur la circulation de la partie proximale du corps est beaucoup plus accentuée que sur la partie distale de l'être vivant.

SCHLUSSBETRACHTUNG UND FOLGERUNGEN.

Aus unseren Versuchen ergab sich folgendes:

Intravenöse Histamininjektion bewirkt eine akute Stoffwechselverminderung, die nach einiger Zeit wieder zur Norm zurückkehrt; manchmal jedoch tritt nach der Verminderung eine leichte Erhöhung ein oder der Stoffwechsel bleibt auf einem niedrigeren Niveau.

Aus der Beobachtung von Herzfrequenz und Blutgefässdurchströmung geht hervor, dass die starke Stoffwechselsenkung im allgemeinen gepaart geht mit

Verminderung der Herzfrequenz,
Geringerer Durchströmung der Blutgefässe,
Blutdrucksenkung.

Man gewinnt also den starken Eindruck, dass hier die Stoffwechselverminderung mit den Kreislaufveränderungen zusammenhängt, derart dass möglicherweise die Stoffwechselveränderung nicht primär durch das Histamin hervorgerufen wird, sondern erst sekundär infolge der Kreislaufveränderungen entsteht. Dafür spricht: je grösser die Kreislaufänderung, desto stärker die Stoffwechselverminderung, und auch, dass, wenn die Kreislaufveränderungen lange anhalten, nach der akuten Stoffwechselveränderung nicht der normale, sondern im Gegenteil manchmal ein höherer Wert erreicht wird.

Für diese Auffassung spricht auch die Tatsache, dass bei subkutaner Histaminverabfolgung stets eine Stoffwechselerhöhung gefunden wird.

Zweifellos ähneln die Ergebnisse der subkutanen Histamininjektion der physiologischen Wirkungsweise des Histamins mehr als die der intravenösen Injektion. Es ist also nicht unberechtigt, den physiologischen Einfluss des Histamins auf den Stoffwechsel als *a n r e g e n d* aufzufassen.

Die bei der intravenösen Darreichung erhaltenen Er-

gebnisse widersprechen dem nur scheinbar. Denn bei dieser Art der Einverleibung kann der primäre Histamineffekt (Stoffwechselerhöhung) von den Folgen der gestörten Kreislaufverhältnisse überdeckt werden.

Nach Vagotomie schienen die Kaninchen in der Regel eine grössere Empfindlichkeit für Histamin bei intravenöser Injektion zu besitzen, so dass bereits nach einer kleinen Dosis Histamin der Tod eintrat.

Eine Erklärung für diese Tatsache zu geben, ist nicht einfach; möglicherweise muss man hierbei an einen deletären Einfluss des Histamins auf das durch die Vagotomie hemmungslos gewordene Herz denken.

In diesem Fall wäre der Tod des Tieres also ein Herztod. Dafür spricht der Herzbefund, wie er sich bei der Sektion stets ergab, nämlich ein Herz mit erweiterter, überfüllter rechter Kammer.

Wir verkennen jedoch nicht, dass hierbei auch eine Behinderung des Lungenkreislaufs mit im Spiele sein könnte. Ausgehend von der Tatsache, dass Histamin, subkutan injiziert, den Stoffwechsel erhöht, also eine sympathische Wirkung hat, kann im allgemeinen ein stärkerer Histamineffekt nach Vagusausschaltung hierdurch erklärt werden.

Denn die normale Bremsung des sympathischen Effekts ist fortgefallen, so dass dieser sich nunmehr voll auswirken kann.

Im allgemeinen dürfte man nach Vagotomie eine Stoffwechselerhöhung erwarten, wie CHAHOVITZ sie auch tatsächlich gefunden hat. Warum bei unseren Versuchen nach Vagotomie eine Neigung zu Stoffwechselverminderung aufgetreten ist, vermögen wir nicht näher zu erklären.

Bei starker Vagusreizung fanden wir — wie zu erwarten — eine deutliche Stoffwechselerniedrigung. Wichtig ist, dass die hierbei auftretenden Kreislaufstörungen parallel mit den Stoffwechselveränderungen verliefen.

Unsere Versuche mit Adrenalininjektion, verbunden mit Histamininjektion, ermöglichten keine deutliche Einsicht in die wechselseitige Wirkung dieser Stoffe.

Von Belang sind die Ergebnisse der Versuche in Hinsicht

auf die Durchströmung der Blutgefäße. Hierbei stellte sich heraus, dass Histamin Einfluss auf die Blutverteilung im Organismus hat, wie dies oben ausführlich besprochen wurde. Die Gehirndurchströmung wird durch Histamin weniger ungünstig beeinflusst als die der unteren Extremitäten. Diese zeigt nach Histamininjektion eine ziemlich langanhaltende Verschlechterung.

Bei verschiedenen unserer Versuche ergab sich, dass das subkutan eingebrachte Histamin stimulierend auf die Atmung wirkt.

Als wichtigsten Schluss meinen wir, aus dem Vorhergehenden folgern zu dürfen:

dass Histamin, subkutan injiziert, den Stoffwechsel anregt, doch dass durch die Wirkung selbst beträchtlich kleiner Mengen Histamin bei intravenöser Injektion das Stoffwechselbild durch die auftretenden Kreislaufveränderungen alteriert wird,

dass weiterhin der Einfluss des Histamins auf den Blutumlauf in allgemeinen hemmend ist, wobei jedoch der Einfluss auf den Kreislauf der proximalen Teile bedeutend geringer ist als auf den der mehr distalen Teile des Körpers.

LITERATUUROVERZICHT.

- ABE, K.: Tohoku J. exper. med. 1. 398 (1920).
ABELIN, J.: Biochem. Zschr. 1. 129, (1922).
ACKERMANN, D. und F. KUTCHER: Zschr. f. Biol. 54. 387
(1910).
BAER, R. und R. RÖSSLER: Arch. f. exper. Path. 119. 204
(1926).
BESREDKA: Le choc anaphylactique (1930).
BEST, DALE, DUDLEY and THORPE: J. of Physiol. 62. 397
(1927).
BREINL.: Med. Klin. (1930).
BURNE, J. H. and H. H. DALE: J. of Physiol. 61. 185 (1926).
BURTON—OPITZ, T. R.: Quart. J. exper. Physiol. 3. 300
(1910).
CARRIER, E. B.: Americ. J. Physiol. 61. 528 (1922).
CRUICKSHANK, E. W. H. and A.S. RAU: J. of Physiol. 64.
65 (1928).
DALE, H. H. and P. P. LAIDLAW: J. of Physiol. 41. 318
(1910/11).
—: J. of Physiol. 52. 355 (1918/19).
DALE, H. H.: Brit. J. exper. med. 1. 103 (1920).
DALE, H. H. and A. N. RICHARDS: J. of Physiol. 52. 110
(1918); 52. 119 (1919).
DAUTREBANDE, Z.: Arch. des malad. Appar. digest. 16,
273 (1926).
DOLD und RHEIN: zie Suranyi und Jarno.
DRESEL—STERNHEIMER: vide: Dzsiniich und Pély, Arch. f.
exper. Path. u. Pharmakol. 175. 359 (1934).
DZSINICH, A. und M. PÉLY: Klin. Wschr. 19 (1934).
EINIS, W.: Biochem. Zschr. 52. 96 (1913).
EPPINGER, H. und A. SCHÜRMEYER: Klin. Wschr. 7. 777
(1928).
FELDBERG, W.: J. of Physiol. 63. 211 (1927).
FELDBERG, W. und E. SCHILF: Histamin 218 (1930).

- FELDBERG, W. und E. Schilf: Histamin 239 (1930).
 — und H. ZERNIK: Pflügers Arch. 220. 738 (1928).
 FLATOW, E.: Klin. Wschr. 8. 569 (1929).
 FLOREY, H. W. and H. M. CARLETON: Proc. Soc. exper. Biol. a. med. 100. 23 (1926).
 FRANKLIN, K. J.: J. of Pharmacol. 26. 215 (1925).
 FORBES, H. S., H. G. WOLFF and ST. COBB: Americ. J. Physiol. 89. 266 (1929).
 FORNET—PAUL—DZSINICH: Orvosi Hetilap (1929).
 GANTER, G. und A. SCHRETZENMAYR: Arch. f. exp. Path. 147. 128 (1929).
 GOLLWITZER-MEIER, K. und E. GELHAAR: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 161. 325 (1931).
 GRAB, W.: Zschr. f. exper. med. 63. 360 (1928).
 GUGGENHEIM und LÖFFLER: Bioch. Zschr. 72. 325 (1916).
 GUNN, J. A.: J. of Pharmacol. 29. 325 (1926).
 HAJOS, K. und L. NÉMETH: Orvosi Hetilap (1926).
 HANKE: J. of biol. Chem. 66. 489 (1925).
 HARMER, J. H. and K. E. HARRIS: Heart 13. 381 (1926).
 HARRIS, K. E.: Heart 14. 161 (1927).
 HARTMAN, F. A., J. J. EVANS and H. G. WALKER: Americ. J. Physiol. 90. 668 (1929).
 HASHIMOTOH: Arch. int. med. 35. 609 (1925).
 HOGBEN, T. L., W. SCHLAPP and A. D. MAC DONALD: Quart. J. exper. Physiol. 14. 301 (1924).
 HOOKER, D. R.: Americ. J. Physiol. 54. 30 (1920).
 INCHLEY, O.: J. of Physiol. 61. 282 (1926).
 JAHN, D.: Arch. Klin. Med. 159. 335 (1928).
 JARISCH, A. und W. LUDWIG: Arch. f. exper. Path. 124. 102 (1927).
 KEETON, R. W., F. C. KOCH and A. B. LUCKHARDT: Americ. J. Physiol. 51. 475 (1920).
 KELLAWAY, C. H. and S. J. COWELL: J. of Physiol. 52. 355 (1918/1919).
 KERN und TELLER: Kongrbl. inn. med. 66 (1932).
 KISCH, FR.: Klin. Wschr. 8. 1535 (1929); Zschr. exper. med. 66. 799 (1929).

- KNIPPING, H. W. und J. STEIGER: *Zschr exper. med.* 64. 594 (1929).
- KOESSLER, K. K. and M. T. HANKE: *J. of biol. Chem.* 59. 889 (1924).
- KOSKOWSKI, W.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 95. 509 (1926).
- KÜPPER, A.: *Klin. Wschr.* 2137. (1930).
- LAMSON, R. W.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 26. 612 (1929).
- LEE, F. C.: *Americ J. Physiol.* 74. 817 (1925).
- LEWIN, H. und E. SCHILF: *Arch. f. exper. Path.* 142. 70 (1929).
- LEWIS, TH.: *Die Blutgefäße* (1928).
- LEWIS, TH. and R. T. GRANT: *Heart* 11. 209 (1924).
- LEY, J. et B. C. DE LA FONTAINE—VERWEY: *C. r. Soc. Biol. Paris* 101. 478 (1929).
- LUMIÈRE: *Le problème de l'anaphylaxie* (1924).
- MANWARING: *zie Kämmerer: Allergische Erkrankungen* (1934).
- MANWARING, W. H., R. E. MONACO and H. D. MARINO: *J. of Immun.* 8. 217 (1923).
- MAUTNER, H. und E. P. PICK: *Münsch. med. Wschr.* 1141. (1915); *Arch. f. exper. Path.* 142. 217 (1929).
- MEAKINS, J. and C. R. HARRINGTON: *J. of Pharmacol.* 20. 45 (1923).
- MELLANBY, E.: *Quart. J. Med.* 9. 165 (1915/16).
- MÜLLER, E. A., H. SALOMON und G. ZUELZER: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* 164 (1932).
- MEYER, F.: *Arch. f. Anat.* 223. (1912).
- MOGENA, H. G. und A. L. FERNANDEZ: *Arch. Verdgskrh.* 42. 104 (1922).
- MOOG, O.: *Zschr. exper. med.* 42. 6. 449 (1924).
- MORIMOTO, M.: *Arch. f. exper. Path.* 135. 194 (1928).
- NOYONS, A. K. M.: *Acta Brevia Neerl. Vol. V* 1/2 23.
 —: *Acta Brevia Neerl. Vol. VI* 7/8.
 —, N. E. van WESTENRIJK en J. JONGBLOED: *Arch. de Physiol.* XXI (1936).
- OSAWA, Y., FELDBERG und SCHILF: *Histamin* 301. (1930)
- PAUL: *Orvosi Hetilap* (1933).

- POPIELSKI, L.: Pflügers Arch. 178. 214 (1920).
- RICH, A. R.: J. of exper. med. 33. 287 (1922).
- ROTHLIN, E. R., H. A. HUSBAND, and A. D. PLUMMER:
Biochem. J. 16. 3 (1921).
- RÜHL, A.: Arch. f. exper. Path. 145. 255 (1929).
- SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. 89. 332 (1921).
- SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. 92.34 (1922).
- SCHKAWERA, G. L. und A. J. KUSMETZOW: Zschr. exper.
med. 38. 37 (1923).
- SCHMIDT, G. W. und A. STÄHELIN: Zschr. f. Immun.-
forschg. 60. 222 (1928).
- SCHNEIDER, M.: Ber. ü. d. ges. Physiol. 96 (1936).
- SOLLMANN, T. and J. D. PILCHER: J. of pharmacol. 6.
385 (1914).
- : — —: J. of Pharmacol. 9. 309 (1916).
- SURANYI und JARNO: Magyar Orvosi Archivum (1927).
- TSUJI, K.: Acta Scholae med. Kioto 12. 119 (1929).
- TAKENAGA, K.: Pflügers Arch. 205. 284 (1924).
- TONIETTI: Zschr. f. exp. med. 45 (1925).
- WEISS, S., L. B. ELLIS and J. T. KOB: Americ. J. Physiol.
90. 551 (1929).
- WEISS, S., W. G. LENNOX and G. P. ROBB: Proc. Soc. exper.
Biol. a. Med. 26. 706 (1929).
- ZUNZ und LA BARRE: Kongrbl. inn. Med. 43 (1926).

STELLINGEN.

I.

De invloed van histamine op de stofwisseling is in hooge mate afhankelijk van de wijze van toediening.

II.

Ter bestrijding der verschijnselen bij de hoogteziekte is supplementaire toediening van zuurstof, ook in kleine hoeveelheden, verre te verkiezen boven het toevoegen van koolzuur aan de ademplucht.

III.

Bij de zware gevallen van angina pectoris, waarbij iedere interne behandeling heeft gefaald en het leven ondraaglijk is geworden, is als regel de totale thyreoïdectomie geïndiceerd.

IV.

Voor het uitvoeren der operatieve behandeling van de mediale dijhalubreuk met de pen van Sven Johansson, is een goed richtapparaat noodzakelijk.

V.

Bij klinisch gezonde vrouwen, met oogenschijnlijk normale menses, komen betrekkelijk dikwijls pseudo-menstruaties voor; d.w.z. uterus-bloedingen onafhankelijk van ovulatie en corpus luteumvorming.

II

VI.

Bij de behandeling van de encephalitis epidemica chronica verdient de Bulgaarsche kuur de voorkeur boven de atropine-kuur.

VII.

De korte golfbestraling bij de behandeling van infectieuze oogandoeningen, verdient meerdere toepassing.

VIII.

Bij angina's, welke na endonasale operaties optreden, spelen atmosferische invloeden een rol.

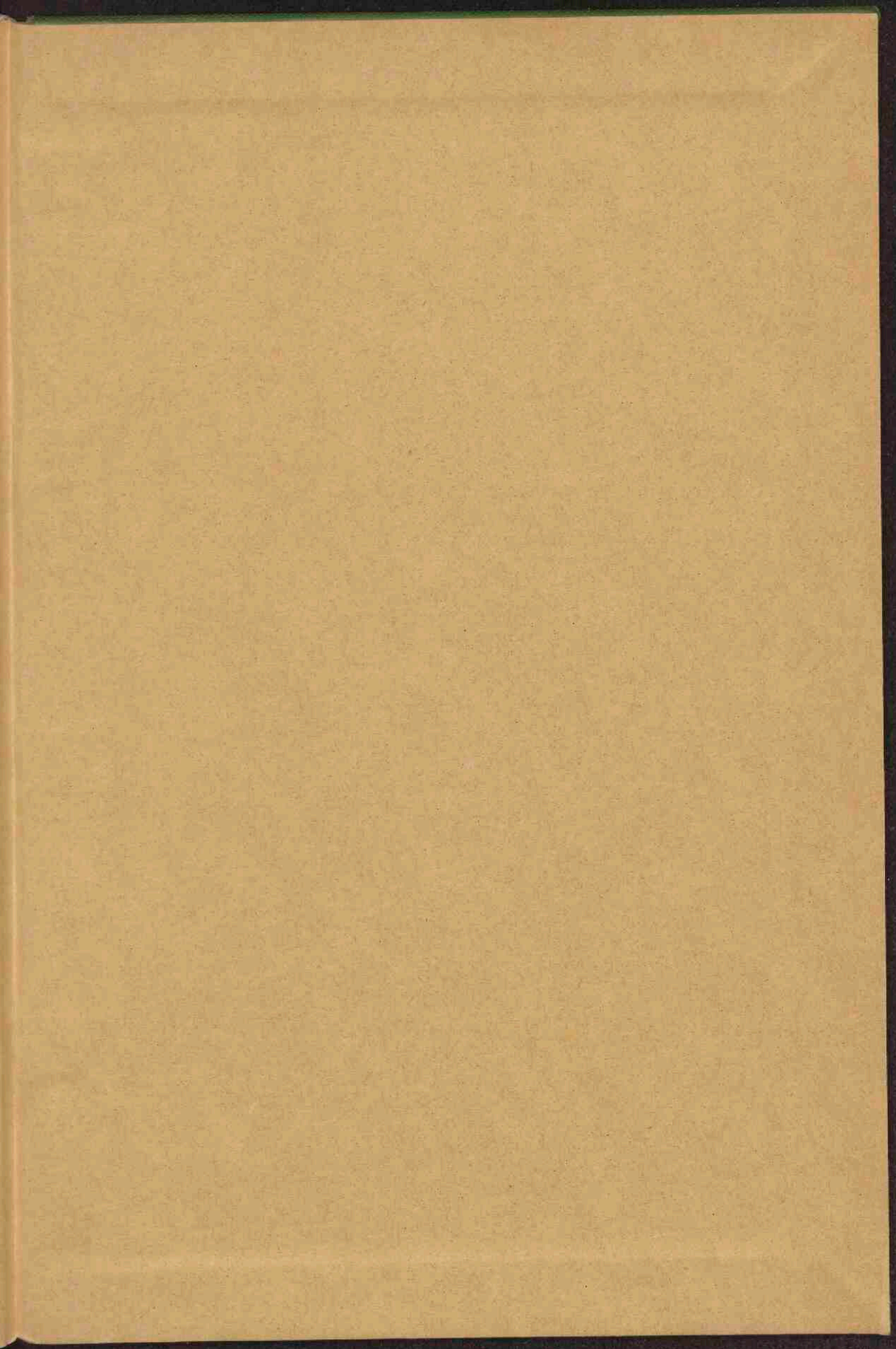
IX.

Bij zuigelingen met voedingsstoornissen, welke ondanks een zorgvuldige dietetische behandeling verergeren, zonder dat hiervoor een oorzaak kan worden gevonden, is een proefparacentese geïndiceerd.

X.

Het is noodzakelijk, dat het technisch personeel van waterleidingsbedrijven op geregelde tijden wordt gecontroleerd op typhus en paratyphus.





18