



De fysiologische werking van Chinamine

<https://hdl.handle.net/1874/242016>

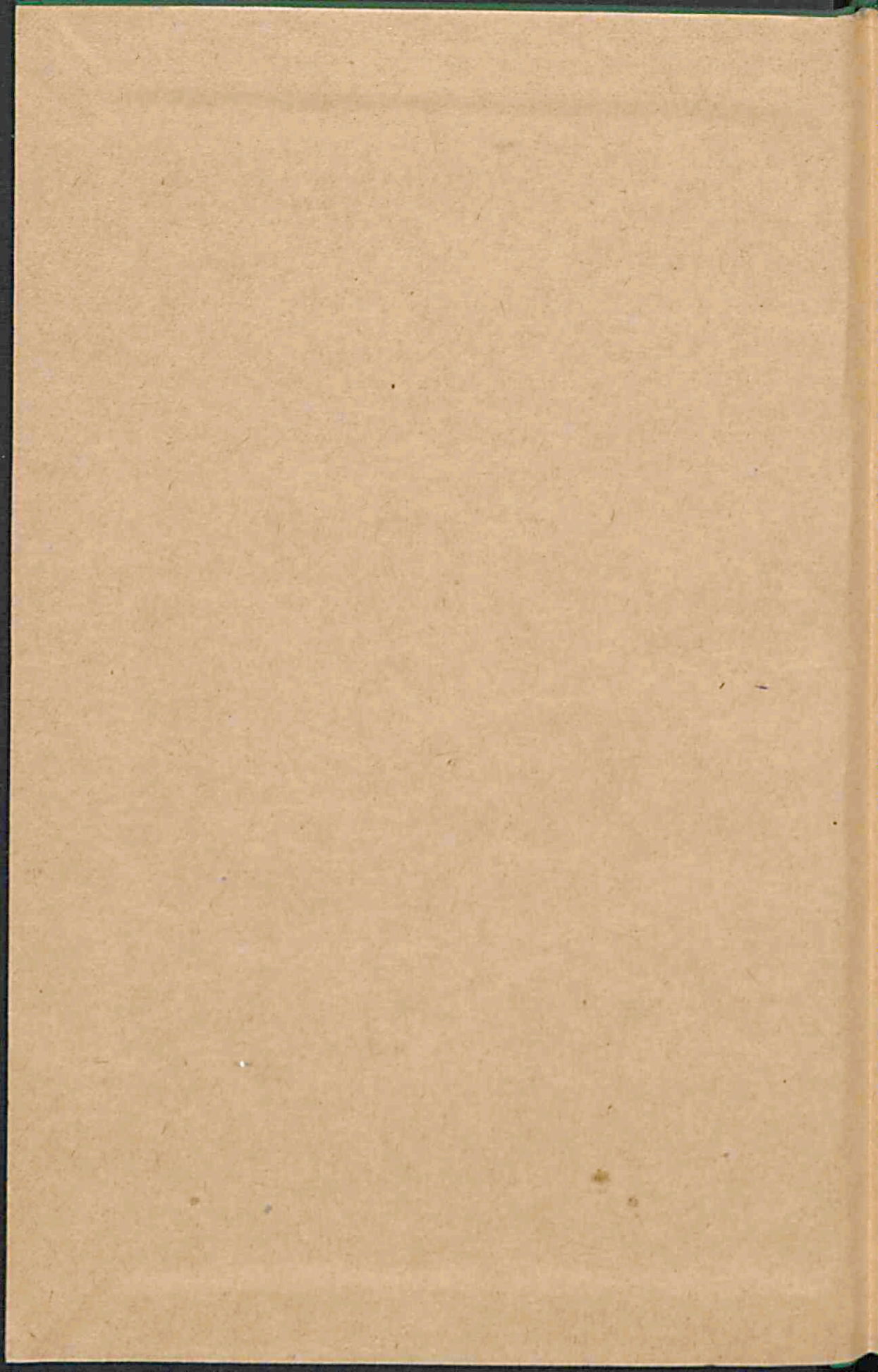
C. TEN BOSCH Az.

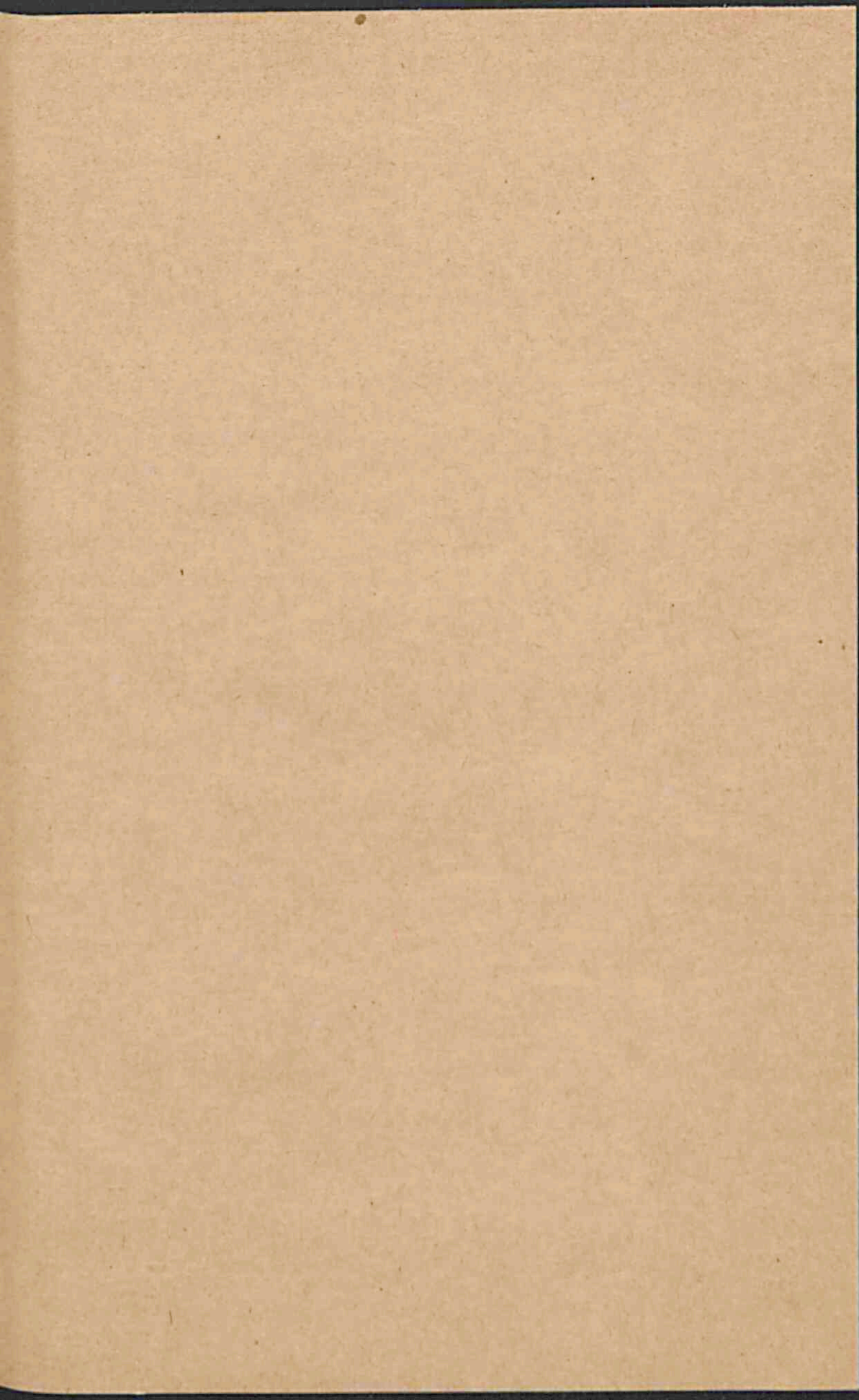
DE PHYSIOLOGISCHE WERKING

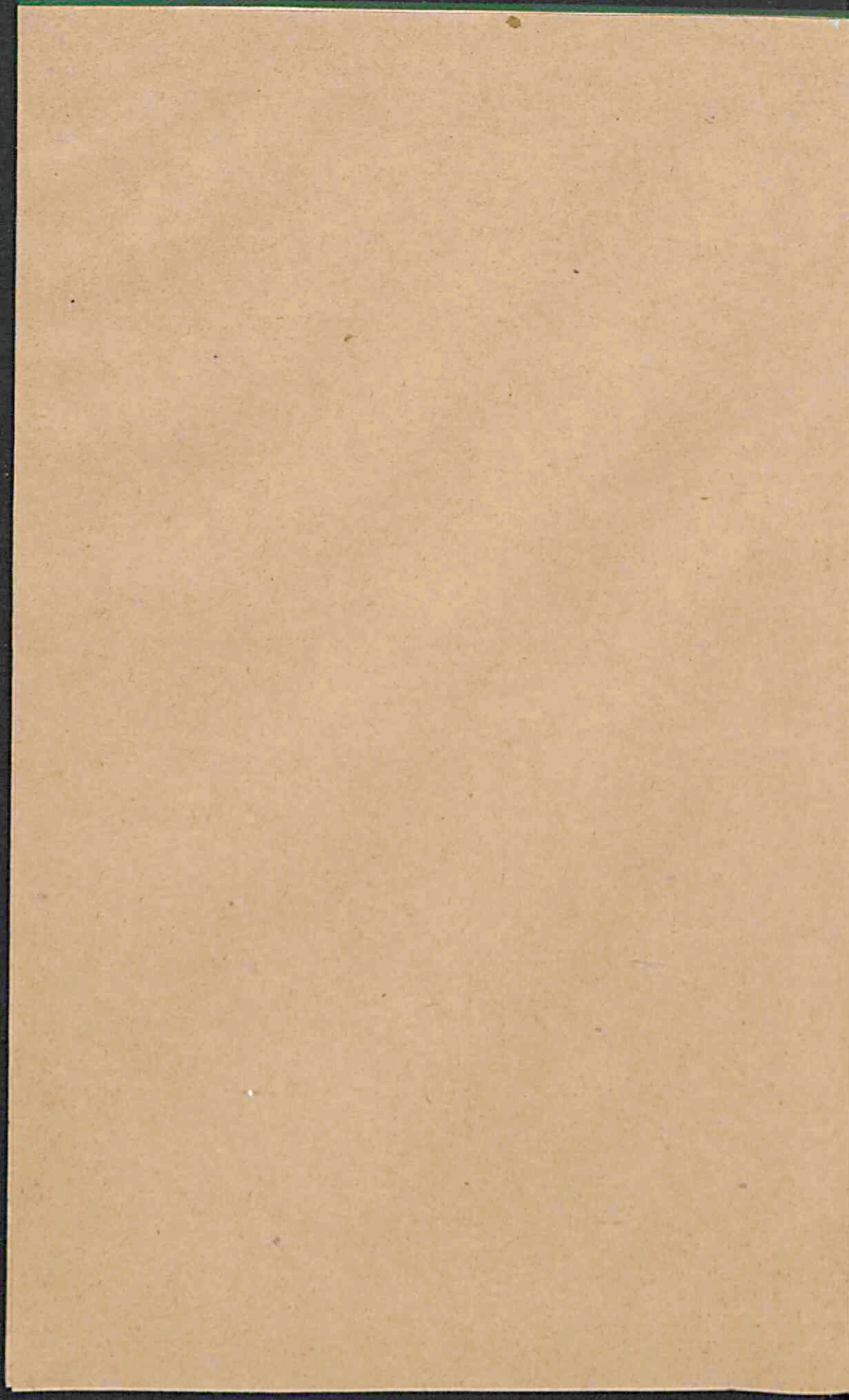
VAN

CHINAMINE.

8.
cht



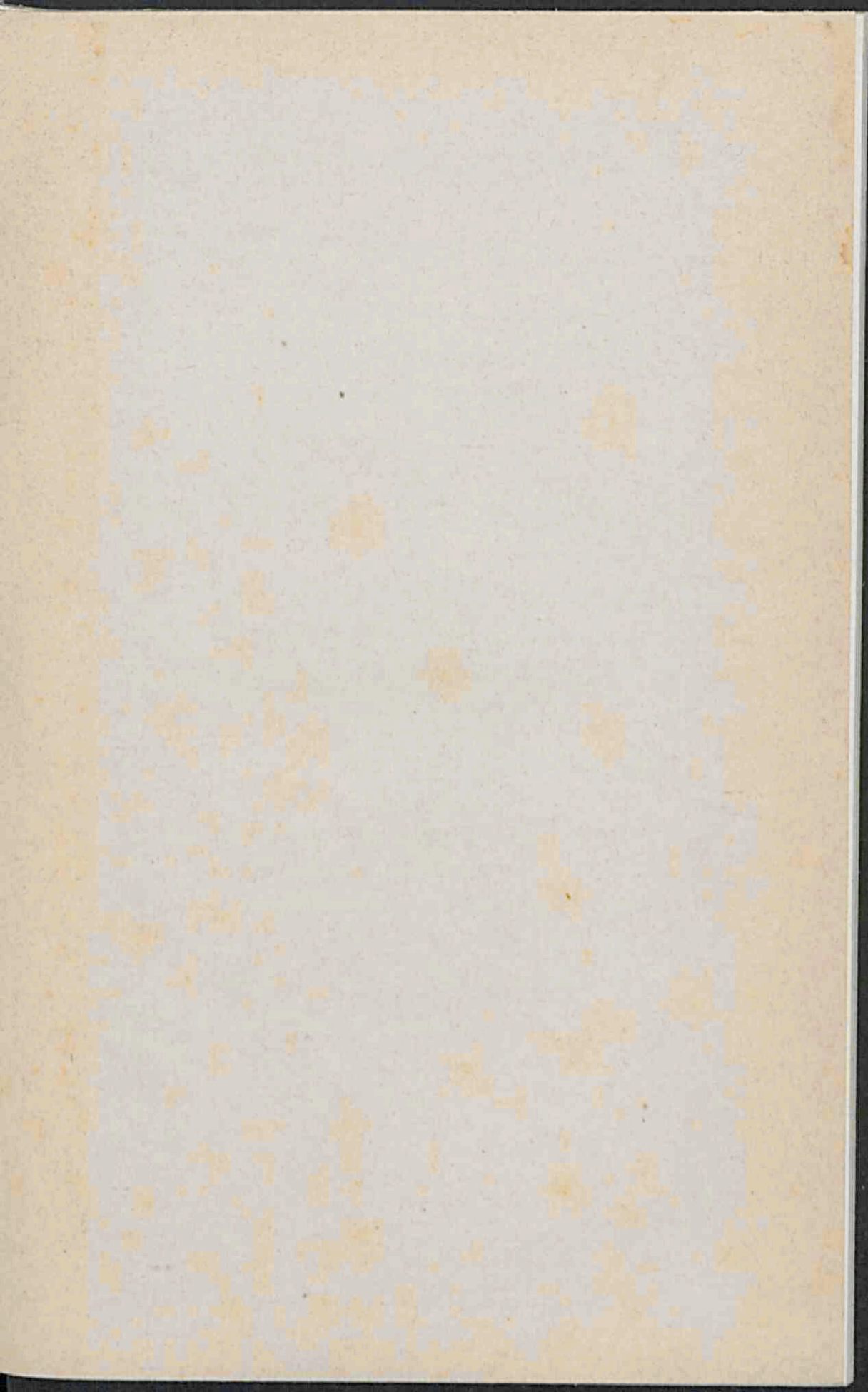


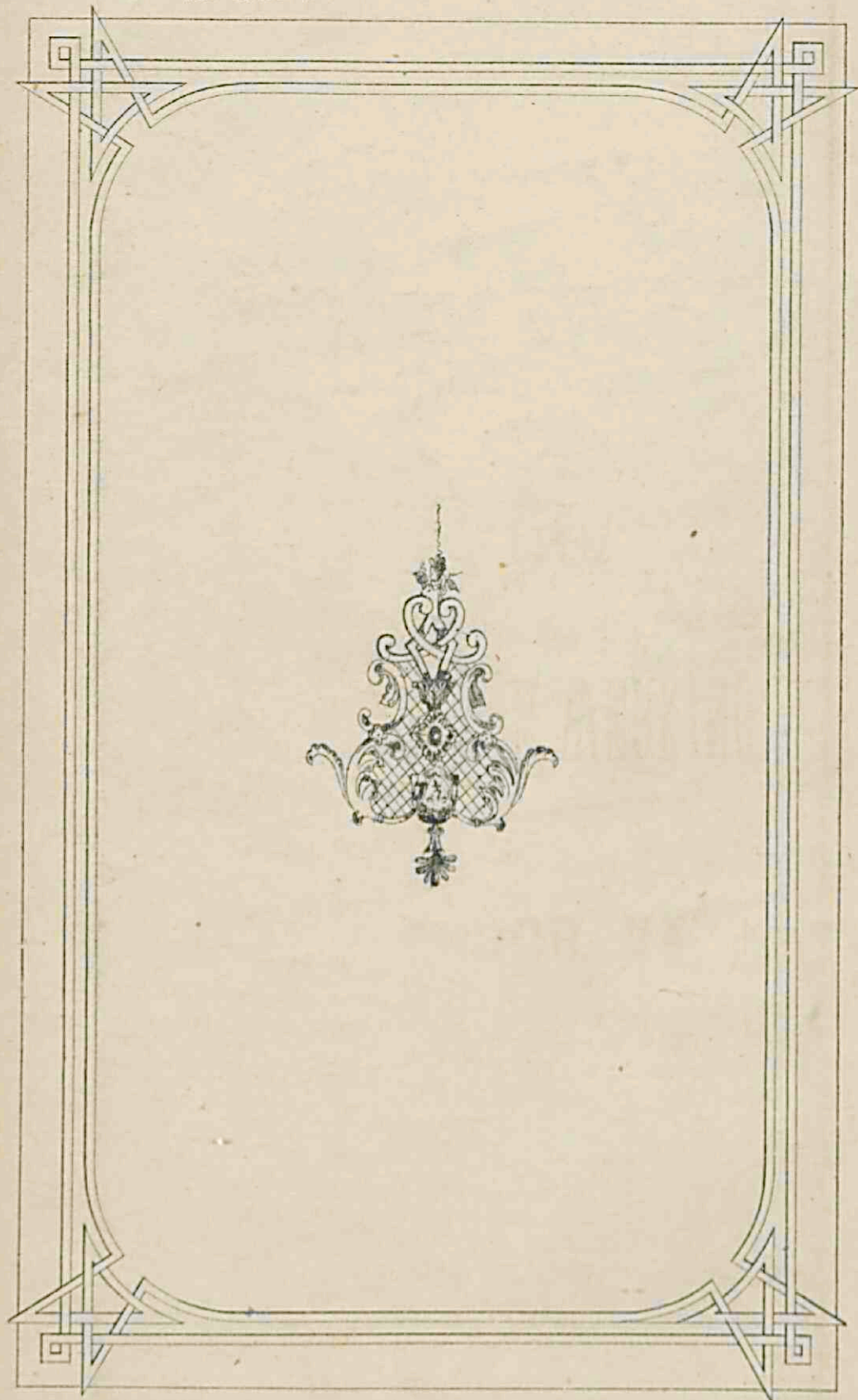


DE PHYSIOLOGISCHE WERKING

VAN

CHINAMINE.





Diss. Utrecht 1880

DE PHYSIOLOGISCHE WERKING

VAN

CHINAMINE.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. E. MULDER,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT,

EN

OP VOORDRACHT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TE VERDEDIGEN

op Vrijdag den 18 Juni 1880, des namiddags ten 6 ure

DOOR

CORNELIS TEN BOSCH AZ.

Geboren te Oostvoorne.



UTRECHT,
P. W. VAN DE WEIJER.
1880.

DE PHYSIOLOGISCHE WERKEN

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

DEEL III A 1844

AAN DE NAGEDACHTENIS

VAN

MIJNEN DIERBAREN VADER

VOORWOORD.

Alvorens tot de behandeling van mijn onderwerp over te gaan, is het mij eene behoefte U, Hoog Geleerde Professoren en Zeer Geleerde Lectoren der medische faculteit mijn' innigen dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U genoten heb; vooral ook blijf ik U ten zeerste verplicht voor de hulp en den steun, welke Gij mij in zoo ruime mate hebt geschonken.

U, hoog geachte promotor, Hoog Geleerde ENGELMANN, dank ik in 't bizonder voor de vele raadgevingen en voor de hulp, die Gij mij bij het nemen der proeven, als ook bij het bewerken van dit proefschrift, op zulk eene welwillende en vriendschappelijke wijze verleend hebt.

Veel ben ik U verplicht; wees verzekerd, dat de leerrijke uren met U doorgebracht bij mij steeds in aangename herinnering zullen blijven.

Mijne vrienden, ook U zij hier een afscheidswoord gewijd! Dat het U steeds welga!

INLEIDING.

De Chinamine werd in het jaar 1872 door O. Hesse 1) in den bast van eene te Darjeeling in Britsch Indië gekweekte *Cinchona succirubra* ontdekt en later door denzelfden scheikundige 2) en door Prof. A. C. Oudemans te Delft 3) meer uitvoerig onderzocht. Die onderzoekingen hebben ons omtrent samenstelling, physische en chemische eigenschappen van het nieuwe alcaloid nauwkeurige en uitvoerige inlichtingen gegeven. De physiologische werking bleef echter tot heden toe onbekend. Door de welwillendheid van Prof. Oudemans ontving Prof. Engelmann eene vrij aanzienlijke hoe-

1) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1872 Band V bl. 265—266.

2) Ann. der Chem. u. Pharm. 1873 Band 166 bl. 266 enz. Zie ook Ber. d.d. chem. Gesellschaft. X. bl. 2157 enz.

3) A. C. Oudemans, Verslag. en Meded. der Koninkl. Acad. van Wetensch. Afd. Natuurkunde 2^e Reeks. Twaalfde Deel blz. 257—286.

veelheid Chinamine 1), ten einde gelegenheid te hebben de physiologische werking der nieuwe kinabasis na te gaan. Gaarne volgde ik de uitnoodiging van Prof. Engelmann om onder zijne leiding in het physiologisch laboratorium alhier dit onderzoek te verrichten. De voornaamste resultaten, door ons verkregen, worden in de volgende bladzijden vermeld.

Aan de mededeeling er van moge een kort overzicht omtrent voorkomen en eigenschappen der Chinamine voorafgaan, waaraan wij de verhandelingen van Hesse en Prof. Oudemans ten grondslag leggen.

De chinamine $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 2) is niet uitsluitend aan den bast van de te Darjeeling gekweekte *Cinchona succirubra* eigen, vermits zij door de Vrij 3) in een *succirubra*-bast van Rungbee, door Howard 4) in den bast van eene uit *C. succirubra* en *C. Calisaya* gewonnen bastaardsoort aangetroffen, en door Hesse 5) niet alleen in alle door hem onderzochte *succirubra*-basten van Java en Britsch-Indië, maar ook in vele Zuid-Amerikaansche, van verschillende *Cinchona*-soorten afkomstige basten werd aangetoond: zij moet dus, ofschoon altijd slechts in geringe hoeveelheid voorkomende, toch als een vrij standvastig bestanddeel der echte kinabasten worden beschouwd.

Oudemans verkreeg uit eene hoeveelheid van onge-

1) Het preparaat werd door den Heer Oudemans bereid uit quinetum, te Darjeeling uit den bast van *Cinchona succirubra* verkregen en hem door Dr. J. E. de Vrij afgestaan.

2) Hesse, Berichte d. d. chem. Gesellschaft X Oudemans l. c.

3) Pharm. J. Trans [3] 4, p. 609.

4) Pharm. J. Trans [3] 5, p. 1.

5) Ber. d. d. Chem. Gesellschaft X. bl. 2157—2158.

veer 600 gram quinetum, volgens quantitatieve analyse bestaande uit:

Cinchonine	37,0	pct.
Chinine	6,1	"
Cinchonidine	22,9	"
<i>Chinamine</i>	4,5	"
Amorphe alcaloiden	21,1	"
Natriumcarbonaat	2,9	"
Water	2,7	"
	97,2	pct.

slechts 20 gram zuivere Chinamine.

De gezuiverde stof heeft eene witte kleur en treedt op in de gedaante van lange naalden, waaraan in den regel geene bepaalde kristalvorm te herkennen is. De kristallen bevatten geen kristalwater. — Chinamine is oplosbaar in aether, absoluten alcohol, chloroform en benzol, ongeveer in de verhouding van 2:100. In water is zij onoplosbaar. In geconcentreerd H_2SO_4 lost zij kleurloos op, in HNO_3 met een gele kleur, welke later van zelf oranje-rood wordt en eindelijk weer verbleekt. — In verdunde zure oplossing toont zij niet de minste fluorescentie. — Zij smelt bij $172^\circ C$. — De zuivere Chinamine smaakt nauwelijks bitter (buiten twijfel wegens hare onoplosbaarheid in water), in verbinding met zuren zeer bitter. Wij proefden den smaak van het nitraat nog duidelijk bij eene verdunning van 1:20000. — De zouten, welke Oudemans ook in kristallijnen vorm verkreeg, zijn het chloraat, perchloraat en nitraat, welke zeer bestendig zijn, indien zij niet aan de onmiddellijke werking van het zonlicht worden blootgesteld. — Het chloraat is een in water en alcohol gemakkelijk oplosbaar, neutraal zout; de watervrije kristallen behooren tot het rhombische stelsel.

De waterige oplossing wordt in het zonlicht of bij verwarming langzamerhand bruin rood gekleurd. Deze oplossing kleurt zich ook, na toevoeging eener chloor-kalk-oplossing, geel, terwijl eene overmaat ammoniak hierbij gevoegd een geel amorph praecipitaat doet ontstaan, doch geen groene kleur, zooals dit bij chinine en zijne isomeren plaats vindt.

De kristallen van het nitraat behooren tot het monoklinische stelsel, en lossen bij eene temp. van 15° C. in 16,53 deelen water op. Deze oplossing, evenals het droge zout, wordt in het zonlicht langzamerhand bruin geel gekleurd.

Bij het volgend physiologisch onderzoek maakten wij nagenoeg uitsluitend van de laatste oplossing gebruik.

PHYSIOLOGISCH ONDERZOEK.

Eerste Hoofdstuk.

Overzicht der voornaamste verschijnselen van vergiftiging, door Chinamine bij kikvorschen en konijnen voortgebracht.

Ten einde ons over den aard van de physiologische werking der Chinamine voorloopig te orienteeren, begonnen wij de gevolgen van subcutane injecties bij kikvorschen en konijnen na te gaan.

Reeds dadelijk bleek het, dat de Chinamine op beide diersoorten een zeer hevige vergiftige werking uitoefent.

Van al de bekende China-alkaloiden is de Chinamine verreweg het sterkste vergift: de lethale dosis bij subcutane injectie bedraagt voor konijnen van 1.8—2.0 kilogr. lichaamsgewicht ongeveer 0.11—0.12 gram. van het zuivere alkaloid, terwijl van Chinine worden vereischt 0.5—1.0 grm., van Cinchonine 1.0 grm. en meer, van Cinchonidine omstreeks 0.2 grm., van Chinoidine 1.25 grm. en meer.

Van welken aard de vergiftige werking der Chinamine zij, welke organen door haar voornamelijk worden getroffen, kon reeds na de eerste proeven niet twijfelachtig zijn. Wij beginnen daarom met die proeven eenigszins uitvoerig mede te deelen.

PROEF I.

Rana esculenta, wijfje, tamelijk groot, zeer krachtig en bewegelijk. In de minuut 130 respiratie-bewegingen, aan de huid onder de keel waargenomen.

11^u36'. Inspuiting van circa één centigram eener 2 $\frac{1}{2}$ % salpeterzure chinamine neutrale 2 $\frac{3}{8}$ % waterachtige oplossing, onder de huid van den rug.

11^u40'. Adem-frequentie ongeveer 120, (neus- en romp-respiratie 85 à 90). — Dier overigens normaal.

11^u55'. Adem-frequentie 112 (romp en neusgaten maken 45 à 50 adembewegingen); 't dier zit onbeweeglijk. Het hoofd zakt een weinig. — Houdt men het dier in de lucht, dan hangen de achterpooten slap naar beneden, worden evenwel bij mechanische prikkeling krachtig opgetrokken. — Op den rug gelegd, kan het dier zich slechts met moeite en na onzekere bewegingen omkeeren. — De reflex-gevoeligheid, onderzocht door zacht knijpen met een pincet op verschillende plaatsen van het lichaam, blijkt vrij groot te zijn.

Te 12 uren is de zwakte nog sterker: op den rug gelegd kan het dier zich niet omkeeren. Het springt bij knijpen der achterpooten nog hoogstens 35 ctm. ver, en valt daarbij plat neder.

12^u2'. Respiratie 60, zeer regelmatig, neus- en romp-respiratie eveneens gelijkmatig diep en isochroon met de adembewegingen der keel. — Reflex-prikkelbaarheid misschien iets verhoogd.

3^u15'. Het dier is zonder eenige willekeurige beweging en ligt plat op den buik. — Op den rug gelegd, blijft het onbeweeglijk liggen; bij knijpen der achterpooten worden deze aangetrokken; bij sterk knijpen volgen algemeene, korte, zwakke bewegingen van lichaam en extremiteiten. — Respiratie-bewegingen, ook van den mond, geheel opgehouden, keeren evenwel voor korten tijd terug, wanneer men het dier aanpakt of omlegt.

Pupil matig wijd.

3^u25'. Het hart, door den buikwand waargenomen, klopt 40 maal in de minuut.

3^u30'. Rechter nervus ischiadicus blootgelegd; de spieren zijn iets hyperaemisch en doorschijnend, de art. cruralis is goed gevuld met lichtrood bloed. — De nerv. ischiadicus wordt 3 ctm. boven de kniekuil doorgesneden; het dier beweegt zich eenigen tijd gedurende het prepareeren der zenuw. — Het peripherisch stuk wordt op platina-electroden geplaatst. Kleine slede-toestel van du Bois-Reymond met één kleine cel van Grennet (versch bereid).

Openings-contractie begint bij 35 ctm. rolafstand. Krachtige

tetanus bij weinig sterkere intermitteerende prikkeling; de spieren trekken zich schijnbaar normaal samen, schijnen ook niet sneller moede te worden.

3⁴⁵'. Het bovenste gedeelte van het ruggemerg wordt, door eene van uit het schedeldak ingevoerde naald, tot op ongeveer 2 mm. beneden de medulla oblongata geheel vernietigd; gedurende deze operatie hebben er krachtige contracties der achterste en voorste extremiteiten plaats.

Ten 3⁴⁸' wordt het hart blootgelegd, dat regelmatig en krachtig 36 maal in de minuut slaat.

3⁴⁹'. Bij zwakke aanraking der kamer met een stompe naald treedt er, na eene al of niet algemeene contractie der kamer, een locale idio-musculaire samentrekking op, die eerst binnen 10 tot 15 minuten allengs verdwijnt.

De spieren van buik en dij toonen, mechanisch geprikkeld, geen bijzondere neiging tot idio-musculaire contractie.

Ten 4¹⁰' worden maag en darmkanaal, zonder bloedverlies, blootgelegd; door beide met een pincet te knippen komen er sterke locale samensnoeringen van normaal karakter.

4⁷' 't hart bij de sinus afgeknipt.

Stannius'sche stilstand.

Iedere aanraking der kamer wekt eene enkele contractie op. — De gevoeligheid der kamer voor mechanische prikkels is zeker niet minder dan normaal; na iets sterkere aanraking der voorkamer blijven de contracties doorgaan, die na eenige minuten wederom ophouden.

Trilbeweging op het slijmvlies der mondholte niet merkbaar abnormaal, evenmin de slijmsecretie.

PROEF II.

Bij een *Rana esculenta*, gelijk de vorige, te 3¹⁰' onder de huid van rug, 0,025 grm nitras chinam. gespoten.

3¹³'. Duidelijk beginnende verlamming; het dier zit stil en begint allengs in één te zakken.

3²⁵'. Willekeurige bewegingen hebben geheel opgehouden; ook tonus bijna geheel verdwenen. Lichaam en extremiteiten liggen slap, toonen slechts bij mechanische prikkeling nog zwakke reflexbewegingen.

3³⁰'. Hart zonder opening van pericardium blootgelegd. *De kamer blijft in diastole stil staan*, is sterk met bloed gevuld. De

voorkamers trekken zich 18 maal in één minuut in regelmatige intervallen samen. — Contracties klein.

Aanraking der kamerspier met de punt van een naald wekt een enkele zwakke contractie der geheele kamer op.

3u37'. Hart (met atrium en sinus) uitgesneden, in kleine vochtige glazen kamer geplaatst, verhoudt zich als vóór het uitsnijden.

3u39'. Kamer, aan de atrioventriculair-grens afgesneden, trekt zich eenige malen zeer zwak samen.

3u40'. Voorkamers kloppen regelmatig maar zwak met eene frequentie van 18 in 1'.

3u46'. Hersenen en ruggemerg door middel van een door het schedeldak ingevoerde naald vernietigd: hierbij werden slechts weinige zwakke bewegingen aan de achterste extremiteiten waargenomen.

De spieren der achterpoot blijken bij directe en indirecte prikkeling met inductie-slagen zich normaal te gedragen. — Ook de prikkelbaarheid van den nervus ischiadicus schijnt normaal te zijn.

4 uur. — Voorkamers kloppen nog steeds 18 maal in 1'. — Ventrikel in rust, trekt zich ook bij mechanische prikkeling niet meer samen.

Uit deze beide proeven blijkt, dat de vergiftige werking der Chinamine op kikvorschen bovenal betreft *het centrale zenuwstelsel en het hart*. Op beide plaatsen is zij een verlamdende. In het centrale zenuwstelsel zijn het ontwijfelbaar de hoogere, in de groote hersenen gelegene centra, die het eerst en het sterkst worden aangetast: getuige het spoedig ophouden van de spontane bewegingen en van het vermogen om bij kunstmatige mechanische prikkeling (omleggen op den rug) normale gecoördineerde bewegingen uit te voeren, bij schijnbaar ongestoorde prikkelbaarheid en geleidingsvermogen van ruggemerg en peripherische zenuwen, en normale irritabiliteit der spieren. Al dadelijk schijnt ook het ademhalingscentrum te lijden, evenwel duurt het lang, voordat het geheel verlamd is. Later wordt het ruggemerg aangetast: getuige het allengs ophouden van den tonus der willekeurige spieren en de daling der reflexprikkel-

baarheid van de medulla spinalis, bij schijnbaar normale irritabiliteit der peripherische zenuwstammen en der spieren. De laatstgenoemde organen schijnen in 't geheel niet door het vergift te worden gewijzigd, evenmin als de gladde spiervliezen.

Des te meer verdient het de aandacht, dat de werking der Chinamine op het hart zich niet alleen op de zenuw-apparaten, maar ook op de spierzelfstandigheid uitstrekt. Het eerste blijkt uit de buitengewone vertraging der boezem-contracties en den diastolischen stilstand der kamer, het laatste uit de zwakte der door directe mechanische prikkels op te wekken kamer-contracties (Proef II). — Beide werkingen treden echter eerst bij sterkere vergiftiging op dan die op de hersenen.

Het was van belang om met deze op een koudbloedig dier verkregen resultaten de werking der Chinamine op een warmbloedig te vergelijken. Te dien einde werden de volgende proeven genomen.

PROEF III.

Groot grijs konijn, wegende ongeveer 2 kilogr.

In het laatste uur vóór de vergiftiging polsfrequentie gemiddeld 224—230, respiraties gemiddeld ongeveer 96 in 1'.

2^u48' wordt 0,1 grm nitr. chinam. (in 2 ctm. water opgelost) onder de huid van den rug gespoten. — Twee minuten na de inspuiting wordt de gang vrij waggelend, het hoofd beweegt zich op en neer en heeft neiging om te zakken. — Het dier maakt kauwbewegingen, alsof het iets proefde. Speeksel-afscheiding en reflex-prikkelbaarheid zijn niet merkbaar verhoogd.

2^u56'. Konijn kan niet meer loopen, ligt plat op de buik. Pupil niet merkbaar veranderd.

2^u59'. Hoofd wordt krampachtig achterover getrokken, de ooren zijn horizontaal naar achteren uitgestrekt, 't dier ligt op zijde.

Om de 2 à 4 sec. ongeveer ziet men krachtige isochrone strekbewegingen der voorste extremiteiten, waarbij telkens het hoofd meer naar achter en de onderkaak naar beneden getrokken worden.

3^u5'. Respiratie 56 per min.

3^u7'. *Pols* 135 *per minuut*. Matige speeksel-secretie, geringe graad van ptosis, lippen niet merkbaar cyanotisch, ooren warm, oorvaten matig sterk gevuld. — Reflex-prikkelbaarheid van cornea en conjunctiva zeer goed, die der voorste en achterste extremiteiten mischien iets verminderd.

3^u15'. De rhythmische krampen der voorste extremiteiten hebben bijna geheel opgehouden, nadat ze allengs zwakker en minder frequent geworden waren; slechts het hoofd wordt nog om de 3 à 5 seconden met een schok naar achter getrokken, zinkt daarna weer naar voren. — Het dier beproeft van tijd tot tijd, echter zonder gevolg, zich op te richten.

3^u20'. Regelmatische respiratie, 64 in de minuut.

Pols zwak, 116 *per min.* — Telkens hernieuwde pogingen om te gaan zitten. Door de buikbekleding ziet men krachtige peristaltische beweging.

3^u20'. De trekkingen van het hoofd hebben geheel opgehouden; het dier kan het zelfs eenige seconden lang opheffen en kan nu ook plat op den buik liggen; soms blijft het ook eenige seconden waggelend zitten, waarbij evenwel het hoofd nog slap voorover hangt.

3^u35'. *Respiratie* 48, *pols* 98 *en vrij krachtig*.

Konijn urineert. — Het zitten gaat beter, 't dier valt niet meer op zij; met geweld op zij gelegd, staat het onmiddellijk op en rust dan op den buik; de achterpooten zijn aangetrokken, terwijl de voorste extremiteiten zijdelings slap zijn uitgestrekt. — Het hoofd rust voorover op de tafel. — Nog steeds zwakke ptosis.

De ooren zijn koud, conjunctiva, lippen en tong niet cyanotisch, maar een weinig bleek.

3^u42'. Het dier kan het hoofd reeds gedurende een minuut opgericht houden; daarna daalt het weer langzaam.

3^u50'. *Pols* 96. *Respiratie* 50 *per min.*

't Dier blijft recht op zitten, met de voorpooten dichter bij elkaar; het kan echter nog niet loopen. Tracht het dit te doen, dan begint het te waggelen, zonder vooruit te komen, alsof het steeds gevaar liep zijn evenwicht te verliezen.

4^u5'. *Respiratie* 48, *pols* 108; temperatuur in ano boven de 37°C.

4^u25'. *Pols* 108, soms groepen van 2 of 3 slagen door een iets langere pauze van elkaar gescheiden.

De algemeene toestand is veel verbeterd, het dier waggelt bij beweging slechts weinig, terwijl 't hoofd rechtop gehouden wordt.

5^u8'. *Pols regelmatig en* 180 *per min.*, *respiratie* 96.

Het dier beweegt en gedraagt zich bijna weer geheel normaal;

slechts uiterst geringe schommelingen bij het loopen nog waar te nemen.

Den volgenden ochtend is er niets abnormaals meer te bespeuren.

PROEF IV.

Groot wit konijn, wegende 2.18 kilo, wordt 10³⁰' op Czermak's bord, de buik naar boven, vast gebonden. — Het dier is rustig; kamertemp. 15°C.

11³⁵'. Pols ongeveer 242, respiratie 32 in de minuut.

11⁴⁴'. Injectie van 0,1 gram Chinamine (opgelost in 2 ctm water en 2 druppels salpeterzuur) onder de buikhuid.

Eén minuut later is de *pols tot op 164 gedaald*, terwijl direct daarop weer versnelling is waar te nemen. — Het dier heeft lichte schokken.

Van af 11⁴⁸' tot 12⁰⁶' schommelt de pols tusschen 180 en 200 slagen in de minuut. — *Sterke peristaltische bewegingen* der darmen, door den buikwand heen zichtbaar; terwijl noch faeces noch urine worden afgescheiden.

Dier zeer onrustig, respiratie daarom niet te bepalen.

Ten 12⁰⁷' wordt het dier losgemaakt en op den grond gezet; het blijkt niet te kunnen zitten, maar valt ter zijde.

Er treden nu dezelfde krampen van hoofd en voorpooten op als bij de voorgaande proef; aan de achterpooten zijn geen strekkrampen waar te nemen. Eenige keeren rolt het dier om de lengte-as over den grond.

De adembewegingen schijnen niet abnormaal.

Reflexprikkelbaarheid ook niet merkbaar gewijzigd.

12¹⁷'. Pols 220.

12³⁰'. De strekkrampen verminderen; evenwel ligt het dier nog op de zijde.

12⁴⁵'. Pols 108 en onregelmatig. — Pupil niet veranderd.

1²⁰'. Pols 220 en regelmatig, overigens is de toestand 't zelfde.

1²⁵'. Konijn heeft zich opgericht, vertoont een schommelende beweging, terwijl de krampen minder worden.

1³⁵'. Pols 176, respiratie normaal. — Het dier begint te loopen, heeft nog lichte schokken van hoofd en romp.

2³⁰'. Pols 240. — Konijn loopt bijna volkomen normaal.

Nog slechts lichte trillingen, hoofdzakelijk van het hoofd. — Toestand wordt langzamerhand normaal.

Deze weinige proeven toonen reeds duidelijk aan, dat de werking der Chinamine op konijnen in zooverre dezelfde is als op kikvorschen, als de organen, die in de eerste plaats worden aangetast, de groote hersenen en het hart zijn. Evenwel bestaat er in meer dan één opzicht verschil. Terwijl bij kikvorschen slechts verlamningsverschijnselen werden waargenomen, traden bij konijnen, naast belemmeringen der willekeurige beweging (gestoorde coördinatie enz.) en der tonische innervatie, al spoedig verschijnselen van centrale prikkeling op, die door plaats en wijze van optreden gekenmerkt zijn: in korte perioden zich herhalende krampen, voornamelijk der strekspieren van nek en voorste extremiteiten. — Het ademhalingscentrum werd duidelijk veel minder energisch aangetast, dan bij de kikvorschen het geval was.

Een belangrijk verschil is verder gelegen in het spoedig optreden der werking op het hart. Reeds één minuut na de onderhuidsche inspuiting was de pols-frequentie in één geval (Proef IV) op $\frac{2}{3}$ der aanvankelijke hoogte gedaald. Ook verdient het opmerking, dat de centrale prikkelings- en verlamningsverschijnselen veel vroeger weder verdwijnen dan de polsvertraging.

Men ziet, het ontbreekt niet aan verschijnselen, die de belangstelling van physioloog en toxikoloog in hooge mate opwekken. Wij hebben ons voornamelijk er toe bepaald de werking der Chinamine op het hart en het vaatstelsel meer in bijzonderheden na te gaan.

De beschrijving der met dit doel verrichte proeven wordt in het volgende hoofdstuk gegeven. In een derde hoofdstuk zal de invloed der Chinamine op eenige elementaire organismen worden behandeld.

Tweede Hoofdstuk.

Nader onderzoek der werking der Chinamine op hart en vaatstelsel.

Reeds uit de voorloopige proeven moest afgeleid worden, dat de werking van ons vergift op het hart van samengestelden aard is: zoowel het spierweefsel als de zenuwtoestellen van het hart schijnen rechtstreeks te worden aangetast. Het is mogelijk, die beide momenten uit elkander te houden, elk afzonderlijk aan een onderzoek te onderwerpen.

Omtrent de werking, die het vergift op de *spierzelfstandigheid van het hart* uitoefent, beloofden proeven op het uitgesneden hart de belangrijkste uitkomsten — althans mocht dit van die op de kamerspier gelden. Het is bekend, dat deze, op geringen afstand beneden de atrio-ventriculair-grens afgesneden, zich in allen deele verhoudt als een gangliën- en zenuwvrije spiermassa: zij trekt zich niet meer spontaan samen, en de wijze van reactie op kunstmatige prikkels, de geringe voortplantingssnelheid der irritatie, alsook bijzonderheden betreffende de prikkelbaarheid (b. v. de lange duur der stroomsluiting, die tot opwekking eener sluitingscontractie vereischt wordt) komen overeen met die van zenuwvrije of van zenuw-invloed beroofde spierzelfstandigheid.

De Chinamine wijziget nu volgens onze proeven de eigenschappen der kamerspiervezelen in meer dan één opzicht.

Zij doet hare prikkelbaarheid, en tevens de kracht en snelheid der contractie dalen. Daarbij wordt de spier ook in zooverre zwakker, als elke contractie haar meer vermoeit, d. i. een langer als normaal aanhoudende daling der prikkelbaarheid ten gevolge heeft.

Ten bewijze hiervan dienen de volgende proeven.

PROEF V.

Bij een normale *Rana esculenta* (A) van middelbare grootte wordt ten 1^u43' het ruggemerg met een naald vernietigd en het hart zonder opening van het pericardium blootgelegd.

De kamer klopt regelmatig en krachtig met eene frequentie van 24 in de halve minuut.

Bij een tweeden soortgelijken kikvorsch (B) worden ten 2 ure 0,005 grm Chinamine (in 1 ctm vocht) onder de huid van den rug gespoten. — Spoedig volgt algemeene verlamming.

2^u16'. Hart van B blootgelegd: kamer klopt 13 maal in de halve minuut; om de 3 of 4 slagen een langere pauze, als of er één systole uitvalt (Luciani's phenomeen).

Hart van A 18 slagen in de halve min., regelmatig.

2^u20'. Beide hartekamers worden circa 1 mm beneden de grens der voorkamers afgeknipt en in het midden van een met NaCl-solutie van $\frac{1}{2}$ % ter hoogte van 1 ctm. gevuld glazen bakje van 95 mm. lengte en 23 mm. breedte gelegd, beiden op gelijken afstand van de elektroden: twee platina-blikjes van 22 mm. breedte, die aan elk der twee uiteinden van het bakje tot op den bodem in de vloeistof dompelen. Op die wijze wordt gelijke dichtheid der prikkelende stroomen in beide kamers verkregen. Van de elektroden gaan draden door een Pohlsche wip met ingelegd kruis en een kwikslutzel naar de secundaire spiraal van een gewoon klein slede-toestel van du Bois-Reymond wiens primaire klos door een kwikslutzel met een constante cel van Grove kan verbonden worden.

Als prikkel dient telkens een enkele openingsinductieslag. — Er wordt nu, door de secundaire spiraal allengs meer op te schuiven, de grootste rolafstand gezocht, waarbij contractie komt. — Deze rolafstand wordt gevonden voor:

A = 67 mm.

B = 51 "

De vergiftige kamer eischt dus veel sterker prikkel. — Dit blijft ook zoo na het omkeeren der stroomrichting:

A reageert bij 65 mm. rolafstand.

B " " 51 mm. "

De contracties van B zijn duidelijk minder krachtig dan die van A. — Laat men een reeks der even voldoende prikkels in pauzen van 2—4 sec. elkander opvolgen, zoo klimt de gevoeligheid van A, zoodat er dan reeds bij iets grooteren rolafstand contractie komt; bij B heeft dit niet plaats.

A reageert reeds 2 sec. na elke systole weder op denzelfden (minimalen) prikkel, B eerst na een rust van 5 en meer seconden.

Met deze uitkomsten stemmen overeen die van

PROEF VI.

Twee gelijke kikvorschen A en B, op dezelfde wijze behandeld als in de vorige proef. — Ook verdere inrichting dezelfde.

Minimale rolafstand, waarbij prikkeling effect heeft, wordt gevonden voor:

A (niet vergiftigd) 76 mm.

B (0.005 grm chinamine) 65 mm.

Na omkeeren van den stroom, voor:

A : 71 mm.

B : 64 "

De contracties van B zijn kleiner en hebben langzamer plaats dan die van A.

Stroom weder omgekeerd. — De prikkels volgen in regelmatige intervallen van omstreeks 2 seconden.

De prikkelbaarheid van A klimt duidelijk, die van B niet. — Elke prikkel geeft effect, wordt dus onfeilbaar (Ludwig en Bowditch), wanneer de rolafstand bedraagt

voor A 73 mm.

" B 60 "

Het vergiftigde hart B wordt op $2\frac{1}{2}$ cm. van de eene electrode gelegd, terwijl A midden tusschen beide electroden blijft.

Eerste werking voor

A bij 75 mm. rolafstand (tevens onfeilbaar)

B " 55 " "

Na omkeeren van den stroom voor

A bij 75 mm.

terwijl B nog maar zeer zwak en in langere intervallen reageert.

Ook door mechanische prikkeling kan men zich gemakkelijk overtuigen, dat bij eenigszins sterkere graden van vergiftiging het spierweefsel zelve aangetast wordt. Zoowel bij kikvorschen als konijnen dienen dan sterkere prikkels aangewend te worden, en zijn de contracties blijkbaar minder omvangrijk dan *ceteris paribus* bij niet vergiftigde kamers.

Een verder bewijs voor de verlamrende werking op het spierweefsel der kamer is gelegen in de daling der bloedsdrukking, waarover aanstonds meer.

De snelheid der geleiding van de irritatie in de kamer schijnt niet zeer belangrijk gewijzigd te worden. Althans was een peristaltisch voortschrijden der contractie bij hooge graden van intoxicatie niet duidelijk op te merken. De grootte der samentrekking is dan evenwel zoo gering, dat nauwkeurige waarneming moeielijk wordt. De electrische verschijnselen, die hieromtrent wel de beste inlichting zouden geven, hebben wij nog niet nagegaan. Men mag vermoeden, dat evenals de mechanische kracht der spiervezelen ook de electromotorische door het vergift verzwakt.

Oppervlakkig beschouwd schijnen de zoo even beschreven wijzigingen in de eigenschappen van de spierzelfstandigheid der kamer voldoende, om de polsvertraging te verklaren, die wij boven onder de symptomen der Chinamine-intoxicatie als een der meest voornamen hebben leeren kennen. Immers, ondersteld eens, dat de hartganglien, die den aanstoot tot de samentrekking moeten geven, op normale wijze voortgingen te werken, dan zouden toch de systolen in langere intervallen elkander op moeten volgen. Want, wegens de verminderde irritabiliteit, in verband met de langer aanhoudende vermoeienis, die elke systole nalaat, zoude de prikkel nu telkens een grootere sterkte moeten bereiken, langer

moeten aangroeien of later moeten komen, voordat hij een contractie kon uitlokken.

Ja, het is duidelijk, dat op deze wijze ook de boven beschreven intermissies en zelfs een volkomen diastolische stilstand tot stand zoude kunnen komen.

Zeër ten onrechte wordt door sommigen, b. v. door Hermann 1) beweerd, dat wijzigingen in de frequentie der hartslagen nimmer door wijzigingen der *spier*-zelfstandigheid alléén zoude kunnen voortgebracht worden.

't Is evenwel de vraag, of hetgeen mogelijk is, ook werkelijk in ons geval plaats heeft. Hierop nu kunnen we niet bevestigend antwoorden.

Veeleer kan het bewijs geleverd worden, dat ook de zenuwtoestellen, in het hart gelegen, bepaaldelijk de ganglien van boezem en atrio-ventriculair grens, door het vergif verlamd worden.

Hiervoor spreekt o. a. het feit, meer dan eens door ons waargenomen, dat er polsvertraging, ja zelfs diastolische stilstand optreden kan, voordat er nog eenige belangrijke verandering in prikkelbaarheid en kracht der kamerspier is op te merken.

Dompelt men het uitgesneden hart in een $\frac{1}{2}\%$ Chinamine-houdende, overigens indifferente, keukenzout-oplossing, dan staat het soms oogenblikkelijk stil, terwijl het zich bij aanraking aanvankelijk nog krachtig kan samen-trekken. Evenwel worden in den regel al zeer spoedig ook de contracties minder omvangrijk, dus blijkbaar het spierweefsel aangetast.

Een werkelijk afdoend bewijs is dus op dien weg, door indompelen van het geheele hart, niet te verkrijgen. Wij deelen evenwel eenige proeven mede:

1) Hermann, Experimentelle Toxicologie bl. 53.

PROEF VII.

Rana esculenta, middelbare grootte.

3^u54'. Gedecapiteerd, hart blootgelegd, juist op de grens der voorkamers afgeknipt. — Kamer blijft regelmatig kloppen.

3^u56'. 10 polsslagen in de halve minuut.

4^u0'. Kamer in $\frac{1}{2}$ ‰ NaCl geplaatst, 't welk $\frac{1}{2}$ ‰ Chinamine bevat. — Na tien krachtige slagen stilstand in diastole.

4^u1'. Hart in zuivere NaCl-solutie van $\frac{1}{2}$ ‰ overgebracht en daarin uitgespoeld.

4^u2'. Spontane contracties beginnen weder, met groote kracht en schijnbaar normaal verloop.

4^u3'. frequentie 11 in $\frac{1}{2}$ min.

4^u4'40". Op nieuw in de Chinamine-houdende keukenzoutsolutie geplaatst.

4^u5'2". Laatste contractie. — Stilstand in diastole.

4^u5'45". Weder in zuivere NaCl-solutie teruggebracht.

Binnen een minuut keeren de spontane samentrekkingen terug.

PROEF VIII.

Matig groote *R. exculenta*; 3^u33' gedecapiteerd, naald in ruggerg, hart blootgelegd, klopt 44 maal in de minuut.

3^u40' Hart (met sinus en voorkamers) uitgesneden heeft eene frequentie van 28 in de minuut.

3^u42'. Frequentie 30 in de min.

3^u43'. Hart in een glazen bakje gelegd, dat 15 ccm. eener $\frac{1}{2}$ ‰ Chinamine houdende keukenzout-solutie bevat.

3^u43'10" Stilstand in diastole.

3^u43'50". Hart verplaatst in zuivere keukenzout-solutie van $\frac{1}{2}$ ‰. Bij aanraking met een naald trekt zich de kamer vrij krachtig en snel éénmaal samen.

3^u45'. Nog geen spontane contracties.

3^u47'. Hart in versche NaCl-solutie verplaatst.

3^u48' Steeds diastolische stilstand. — Voorkamers en sinus worden afgeknipt: er volgt één systole, daarna weder stilstand. — Van 3^u50' af komen er weder ongeveer om de 10—12 sec. zeer zwakke spontane kamer-contracties.

PROEF IX.

Kikvorsch als de vorige behandeld.

3u5' Hart uitgesneden, in NaCl-solutie van $\frac{1}{2}$ % geplaatst: 28 polsslagen in $\frac{1}{2}$ '.

3u10'. Frequentie 28 in de halve minuut.

3u14' " 22 " " " "

3u15'. Overgebracht in $\frac{1}{2}$ % Chinamine houdende keukenzout-solutie: stilstand volgt binnen 20 seconden.

3u16'. Overgeplaatst in zuivere NaCl-solutie.

3u17'30". Wederom optreden van spontane contracties der *kamer* in een tempo van 8 per halve minuut.

De voorkamers blijven in rust.

De frequentie neemt toe. — De perioden worden evenwel niet allen gelijkmatig korter, maar op enkele kortere volgt een langere pauze (Luciani's phenomeen). — Allengs komen de lange perioden zeldzamer.

3u25'. frequentie 14—15 in $\frac{1}{2}$ min. — Perioden even lang in duur. — Voorkamers nog stil.

Voor al de snelheid, waarmede in de zooeven aangehaalde proeven de diastolische stilstand intreedt, pleiten voor een werking van het vergift op de nerveuse centra. Om hieromtrent meerdere zekerheid te verkrijgen, trachtten wij de proef zoo in te richten, *dat het gif wel de ganglien buiten de kamer in het hart gelegen, maar niet de kamerspier zelve kon bereiken*. Te dien einde werd het hart uitgesneden en de uiterste punt der kamer met eene serre fine gepakt, die aan een dunnen 20 cm. langen zijden draad was bevestigd; de draad was aan een in alle richtingen gemakkelijk verplaatsbare klem opgehangen. Het hart zweefde dus, de punt naar boven, voorkamers en sinus naar beneden, vrij in de lucht en kon gemakkelijk meer of minder diep in de oplossing van het vergift ingedompeld worden. Een opzuigen van de oplossing bij de diastole der voorkamer of kamer, of een opstijgen door capillariteit heeft hierbij niet plaats,

zooals door controleproeven met intensief gekleurde vochten (oplosbaar berlijnsch blauw b. v.) gemakkelijk geconstateerd worden kon. Het vergift kan alleen door imbitie allengs verder naar boven dringen, waartoe natuurlijk betrekkelijk langen tijd vereischt wordt.

De verschijnselen verschillen nu inderdaad ook opmerkelijk van hetgeen gezien wordt bij rechtstreeksche inwerking van het vergift gelijktijdig op het geheele hart. Proef X en XI toonen dit ten duidelijkste.

PROEF X.

Groote *Rana esculenta*. — 3u9' gedecapiteerd, hart met voorkamers en sinus uitgesneden, opgehangen, klopt regelmatig met eene frequentie van:

3u13'	23	slagen in één minuut.
3u16'	24	" " " "
19'	24	" " " "
22'	24	" " " "

3u23'. Sinus en voorkamers tot op ongeveer 2 mm. afstand van de kamergrens in $\frac{1}{2}$ % Chinamine-oplossing gedompeld. — De frequentie wordt dadelijk grooter:

3u24'	29	slagen in één minuut.
3u25'	29	" " " "
3u28'	28	" " " "

De contracties der kamer zijn groot, krachtig, en van normalen duur. — Die van de voorkamers misschien zwakker.

3u30'. Voorkamers nog dieper ingedompeld, tot nabij de grens der kamer.

3u31' . —	28	slagen in één minuut.
3u38' . —	26	" " " "
3u39' . —	23	" " " "
3u40' . —	18	" " " "

Enkele pauzen zijn langer dan de anderen.

De voorkamers trekken zich met dezelfde frequentie samen als de kamer. — Het tijdsinterval tusschen begin der voorkamer en der kamer-systole is niet merkbaar gewijzigd, zeker minder dan $\frac{1}{3}$ seconde.

Kamercontracties in grootte, vorm en duur eveneens normaal.

3^u43'. — 18 slagen in één minuut.

3^u44'. — Hart geheel ingedompeld.

3^u45'. — 14 slagen in één minuut.

3^u46'. — Hart uit de solutie getrokken, hangt geheel vrij in de lucht.

3^u48'. Stilstand in diastole. — Bij knijpen der kamer met een fijn pincet volgt een krachtige, algemeene contractie. — Evenzoo bij knijpen der voorkamer een systole der kamer.

3^u49'. Voorkamer in het midden doorgesneden, zonder de kamer te raken. — Het doorsnijden wekt een krachtige kamersystole op.

3^u50'. Voorkamer nog eens, dicht bij de ventrikel doorgesneden. — Weder een flinke kamersystole.

Later volgen nog eenige kloppingen met tusschenpauzen van 8—12 seconden.

3^u56'. Doorsnede in de Chinamine-solutie gedompeld.

Binnen eenige minuten stilstand.

In deze proef is de eerste werking eene niet onbelangrijke *verkorting der hartsperioden*, die buiten twijfel op eene wijziging der centra in den sinus of in de voorkamers berust. Wij durven niet beslissen, of prikkeling van de exciteerende, of verlamming van „Hemmungscentra” de oorzaak is. De bij dieper indompelen spoedig volgende *verlenging der pauzen* schijnt op verlamming van excitomotorische apparaten te berusten, want zij blijft ook aanhouden na afknippen van den sinus venosus en van de daaraan grenzende helft der voorkamers.

Noch de zenuwen, die naar de kamer gaan, noch de kamerspier zelve zijn aangetast op het oogenblik, dat het hart in diastole stilstaat (3^u48'). Anders zoude mechanische prikkeling der voorkamer niet in staat geweest zijn een schijnbaar normale samentrekking des ventrikels op te wekken. Geheel overeenkomstige resultaten leverde

PROEF XI.

Groote *Rana esculenta*. — Gedecapiteerd.

4^u1'. Hart uitgesneden en opgehangen.

4u2'. 36 slagen in één minuut.

4u3'. 22 " " " "

" 5'. 25 " " " "

" 6'. 27 " " " "

" 8'. 28 " " " "

4u9'. Sinus tot aan de voorkamer in neutrale Chinamine-solutie van $\frac{1}{2}$ ‰ gedompeld.

4u10'. 32—33 slagen in 1 min.

" 11'. 34 " " " "

" 12'. 34 " " " "

4u9'. Voorkamer ingedompeld tot op ca 1 mm. afstand van de kamer.

4u14'. 30 slagen in de minuut.

4u15'. 25 " " " " Perioden ongeveer gelijk van duur.

4u16'. De perioden worden zeer ongelijk (Luciani's phenomenon).

4u17'. 12 slagen in één min. — Enkele zeer lange pauzen.

4u18'. Stilstand van voorkamers en kamer in diastole.

Prikken der voorkamer of kamer met de punt eener naald wekt één enkele krachtige kamer-systole op.

Latente werking schijnt van normalen duur.

4u22'. Sinus afgesneden. — Er volgt een enkele normale kamer-contractie. — Daarna weder diastolische stilstand.

4u24'. Voorkamers op één mm. afstand van de kamer afgesneden. — Weder één schijnbaar normale kamersystole. — Daarna blijvende diastolische stilstand.

Elke mechanische prikkeling van de rest der voorkamers of van de kamer wekt een krachtige kamersystole op.

Proef X en XI toonen, dat ook de eigenaardige intermissies van den pols, overeenstemmende met het door Luciani beschreven verschijnsel, door stoornissen uitsluitend van de werking der buiten de kamer gelegen centra kunnen worden veroorzaakt. Deze intermissies werden ook na subcutane injecties, zoowel bij kikvorschen als bij konijnen, door ons opgemerkt (zie o. a. Proef III 4u25' en IV 12u45'). Zij komen zoowel in het begin der vergiftwerking als bij het verdwijnen er van voor.

Zelden hebben wij ze geheel gemist. Zij ontstaan evenwel niet altijd op de zooeven vermelde wijze. Wij hebben gevallen gezien, waarin men wel niet anders kon als ze uit wijzigingen alléén der kamerspierzelfstandigheid te verklaren. Een voorbeeld van zoodanig geval levert:

PROEF XII.

Klein, bont konijn, van 1,18 kilo gewicht.

10^u28'. Hartsfrequentie (door auscultatie bepaald) ca 300 per minuut.

10^u32'. Subcutane injectie (op den rug) van 0,125 gram Chinamine in 5 ctm. vloeistof.

10^u35'. Dier begint bij 't zitten te waggelen.

10^u37'. Dier ligt plat op den buik, voorpooten ter zijde gestrekt. Zoodra het tracht het hoofd op te lichten, schommelt dit heen en weder.

10^u39'. Algemeene strekkrampen van alle extremiteiten.

Opisthotonus; konijn ligt op zijde.

Adembewegingen tamelijk regelmatig, niet bijzonder diep, ongeveer 120 in de minuut. — Hevige peristaltische bewegingen door den buikwand zichtbaar.

10^u45'. Respiratie minder regelmatig, ongeveer 60 in de minuut. — Hart niet hoorbaar. — Krampen minder hevig.

10^u55'. Canule in luchtpijp gebracht. — Kunstmatige respiratie.

Hart blootgelegd, zonder opening van het pericardium. Zeer gevuld, vooral de voorkamers. — Kamer en voorkamers trekken zich nog samen, maar niet krachtig.

De contracties der voorkamers volgen elkander in regelmatige intervallen op, met eene frequentie van ongeveer 60 in de min. — *Soms blijft, na een systole der boezems, de corresponderende kamercontractie uit.*

11^u2'. Frequentie der voorkamercontracties 56 in één min.

„ „ kamercontracties 28 „ „ „

Er blijft na telkens de tweede voorkamercontractie één kamer-systole uit. — Deze toestand houdt aan.

11^u15'. Voorkamer klopt 40, kamer 20 maal in één min.

Ook de perioden der voorkamercontracties zijn ongelijk in duur geworden. Maar er is geen regel in te bespeuren. Ook bedragen de verschillen in duur in maximo zeker nog niet de helft van dien der gewone perioden.

Het geregeld uitblijven der tweede kamersystolen bij regelmatig doorkloppen der boezems kan, naar ons dunkt, niet anders verklaard worden dan door aan te nemen dat de vergiftigde kamerspier door iedere systole dermate vermoeid werd, dat hare prikkelbaarheid nog niet voldoende hersteld was, toen de tweede van de voorkamer uitgaande prikkel haar bereikte. Eerst bij het aankomen van den derden prikkel was de gevoeligheid teruggekeerd. — De onregelmatigheden aan het slot der proef, ook in den duur der voorkamer-perioden waargenomen, moeten op de in proef X en XI duidelijk gebleken stoornissen in de werking der ganglia van de voorkamers teruggebracht worden.

In het begin der vergif-werking hebben wij in sommige proeven op konijnen *periodieke schommelingen der pols-frequentie* waargenomen, die oppervlakkig beschouwd met de *respiratie-phases* schenen samen te hangen. Eenige dezer gevallen hebben wij in Fig. 1—4 (zie de plaat) afgebeeld. Zij hebben betrekking tot een konijn, waarbij de invloed der Chinamine op hartslag, bloeddrukking en ademhaling volgens de graphische methode onderzocht werd. De onderste der drie krommen is telkens geteekend door een stemvork van 120 trillingen in een minuut. De middelste is de ademhalingslijn, geregistreerd door een met een gewoon Marey's schrijftoestel verbonden groot luchtkussen, dat op den buik geplaatst was. De opstijgende beweging dezer lijn beantwoordt aan de inspiratie, de neerdalende aan de expiratie. De krommen moeten van rechts naar links afgelezen worden. De bovenste lijn is die der bloedsdrukking, geregistreerd door middel van een nieuwen kwik-manometer van Ludwig, die met de rechter carotis verbonden was. Men ziet de schommelingen, die aan de polsslagen beantwoorden. In fig. 3 zijn ze zwakker, omdat de canule een weinig ver-

stopt was. Na verwijdering van het beletsel (door herhaaldelijk drukken op de caoutchouc-buis, die de canule met de looden buis van den manometer verbond) verschenen de polsschommelingen weder duidelijk, zooals Fig. 4 toont, die ongeveer 2 minuten na Fig. 3 geteekend is.

Het konijn was te 9^u30' op Czermak's bord gebonden. Ten 10 ure werd de carotis met den manometer in verbinding gebracht, en bedroeg de polsfrequentie 48 in 10 seconden, de bloedsdrukking gemiddeld 121 mm. kwik, de ademprequentie 6,3 in 10 sec.

Daar het dier zeer onrustig was, werd een tijdlang met het toedienen der Chinamine gewacht en ondertusschen van tijd tot tijd geregistreerd.

Allengs bedaarde het dier. De frequentie van pols en adembeweging bleven ongeveer op de oude hoogte, de drukking was allengs tot 133 mm. gestegen. Toen te 11^u1' het dier eene subcutane injectie van 0,05 gram Chinamine kreeg, bedroeg de frequentie van den pols 46, die der respiratie 6,5 in 10 sec., de drukking 133 mm. Hg. Binnen 5 min. daalde de polsfrequentie op 19 in 10 sec. Daarbij waren de perioden *gelijk in duur*, de schommelingen zeer groot. Van 11^u5' tot 11^u11' was de frequentie allengs weder gestegen tot 30 in 10 sec. Maar nog steeds waren de perioden *gelijk in duur*. Plotseling, tegen het eind eener inspiratie, kwam er een lange pauze (2½ trill.), gevolgd door eene reeks telkens minder vertraagde hartslagen. Hetzelfde verschijnsel herhaalde zich na 5, daarna na 4, verder telkens na ongeveer 2 of 3 adembewegingen.

In fig. 1 zijn de 6^{de} tot 10^{de} dier intermissies afgebeeld. Duidelijk valt de meest verlengde pauze (waarin de drukking telkens circa 15—25 mm. Hg. daalt) onge-

veer in dezelfde phase der adembewegingen, namelijk tegen het eind der inspiratie.

De gedachte aan centrale vagusprikkeling, geassocieerd aan innervatie der ademspieren, lag dus voor de hand. Ook fig. 2 te 11^u13', fig. 3 te 11^u24', fig. 4 te 11^u26' geregistreerd, schijnen dit vermoeden te bevestigen. In de beide laatste correspondeert met iedere ademperiode één periode der polsvertraging. Nader onderzoek doet evenwel gewichtige bezwaren rijzen.

Reeds in fig. 1 valt een der grootste pauzen (9) niet aan het eind, maar in het begin der inspiratie.

Ook in fig. 2 en 4 komen soortgelijke verschillen voor.

In fig. 3 komen de pauzen No. 1 tot 10 telkens in een iets vroegere ademhalingsphase, 11 tot 15 telkens in een latere, zoodat in de extreme gevallen de langste pauze coïncideert ééns met het begin der expiratie (4) en ééns met het begin der inspiratie (10).

Een ander feit schijnt ons eveneens tegen de vermoedde geassocieerde centrale vagusprikkeling te pleiten. Het is de ongestoorde voortgang der periodieke polsvertragingen bij de hevigste stoornissen der respiratie-bewegingen. Onmiddellijk na fig. 4 traden hevige, krampachtige in- en expiraties van zeer ongelijken duur op. Zij hielden omstreeks 14 sec. aan.

Gedurende dien tijd traden de polsvertragingen geheel op dezelfde wijze, in dezelfde tijds-intervallen en met dezelfde grootte, te voorschijn als onmiddellijk van te voren, toen de adembewegingen nog rustig en van constanten duur waren.

Het laatste feit maakt ook het vermoeden hoogst onwaarschijnlijk, dat het verschijnsel zoude afhangen van wijzigingen van het gasgehalte van het bloed, die op den vagus-oorsprong in de medulla oblongata zouden werken.

Neemt men verder in aanmerking, dat in sommige proeven, ook na doorsijding der vagi, periodieke vertragingen van den pols werden gezien, die dan evenwel geen relatie hoegenaamd tot de ademphase lieten erkennen, dan zal men nog minder neiging gevoelen, om centrale vagus-prikkeling in verband met ademperioden te onderstellen.

Daarbij komt eindelijk nog, dat de chinamine zeer spoedig *verlammend op de hartsvézelen van den nervus vagus* werkt. Reeds weinig minuten na toediening van een matige dosis chinamine (circa 0.05 gram voor een konijn van 1.5—2 kilogr. lichaamsgewicht), pleegt electrische prikkeling der vagus-stammen aan den hals, slechts weinig effect op den duur der hartperioden te hebben.

Ten bewijze hiervan mogen de volgende proeven dienen :

PROEF XIII.

Matig groot wit konijn. — 9^u20' opgebonden.

Canulen in carotis en luchtpijp. — 9^u40' subcutane injectie van 0,004 gram Curare. — 9^u43'. Nogmaals 0,004 gram Curare. — 9^u50'. Duidelijke verlammingsverschijnselen. — Begin der kunstmatige respiratie.

Tijd, bloedsdrukking en respiratie als vroeger geregistreerd. — Prikkeling door korte tetanisatie met Ludwig's elektroden, sledetoestel, 1 Grove.

Aantal hartslagen in 5 seconden.		
Tijd	Rolafstand	Onmiddellijk gedurende prikkeling kort na vóór
10 ^u 17'	—	17
10 ^u 20'	—	16
10 ^u 25'	Rechter vagus doorgesneden.	
10 ^u 26'	Linker	" "
10 ^u 26'30"	—	17
10 ^u 40'	—	16
10 ^u 43'	Subcutane injectie van 0,025 grm. Chinamine.	
10 ^u 48'	—	15.5

Tijd	Rolafstand	Aantal hartslagen in 5 seconden.		
		Onmiddellijk gedurende prikkeling kort na vóór		
10u49'	—	14.5		
11u2'	—	14.0		
11u15'	—	12.5		
11u20'	—	12.5		
11u32'	8 ctm.	12.5	13.0	13.0
11u43'	4 ctm.	12.7	12.5	12.5
11u48'	3 ctm.	12.5	12.5	12.5
11u49'	3 ctm.	12.5	12.8	12.5

Om de verdenking te wederleggen, dat in de voorgaande proef niet zoozeer de Chinamine als wel de curare de vagus-verlamming had voortgebracht, — een verdenking, die met het oog op de geringe dosis curare, door ons gebruikt, a priori weinig gegrond schijnt, hebben wij nog de volgende proef genomen, waarbij het voortbestaan der gevoeligheid van den vagus, ook na vergiftiging met curare, vooraf werd geconstateerd. De verlamrende werking der Chinamine trad ook hierin volkomen duidelijk te voorschijn.

PROEF XIV.

Matig groot bont konijn. 9u45 opgebonden. Vagi blootgelegd. Canulen in rechter carotis en in trachea. Bloedsdrukking en adem-bewegingen op de gewone wijze geregistreerd.

10u5'. Subcutane injectie van 0,005 grm curare.

10u15' Begin der verlamming. Kunstmatige respiratie. Tijd ($\frac{1}{2}$ sec.).

10u34'. Beide vagi doorgesneden. Pols-frequentie 38 in 10 Sec. Bloedsdrukking gem. 118 mm. Hg.

Er wordt nu de grootste rolafstand opgezocht, waarbij prikkeling (korte tetanisatie) van één vagus begint de hartswerking te vertragen. Het verder verloop der proef zal uit de volgende tabel voldoende blijken.

Tijd	Rolafstand	Aantal polsslagen in 5 seconden.		
		Onmiddellijk voor	gedurende de prikkeling	kort na
10u44'	15 ctm.	19	18.5	18.5
	12 "	18.5	8.0	18.5
45'	13 "	18.5	12.0	18.5
46'	13.5	19.0	14.0	17.5
50'	13.5	19.0	16.5	19.0
52'	13.0	19.5	14.0	19.5
54'	Subcutane injectie van 0.95 grms Chinamine.			
55'	—	16.0		
57'	—	13.5		
58'	12.0	11.0	10.0	10.5
	11.0	10.5	9.0	10.5
	10.0	10.5	9.0	10.5
11u7' .	10.0	8.8	7.0	8.0
	12.0	8.8	7.2	7.8
" 10' .	6.0	8.1	6.7	8.0
	2.0	7.8	6.6	8.0

Ten overvloede hebben wij ook bij niet gecurariseerde konijnen met de registratie-methode het ongevoelig worden van den N. vagus, reeds na matige Chinamine-vergiftiging, kunnen constateeren. Zelfs wanneer de frequentie der hartslagen onmiddellijk vóór de prikkeling nog vrij groot was, b. v. 24—26 in 10 sec., en de prikkelende stroomen zeer sterk waren (4—8 cm. rolafstand, 1 Grove, platina elektroden) kon de vertragende werking geheel uitblijven. Daarbij scheen het ons meer dan eens, dat op hetzelfde tijdstip de vagusvezelen nog in staat waren *peristaltische beweging der darmen* uit te lokken. Door den buikwand heen werden na prikkeling levendige darmbewegingen waargenomen, die zich ook bij registratie der adembewegingen door middel van een op den buik geplaatst luchtkussen, in de respiratie-lijn, en verder ook in de kromme der bloedsdrukking als langer aanhoudende, soms zeer belangrijke (20—30 mm. Hg.) groote verheffingen der gemiddelde drukking kenbaar maakten.

De eindigingen van den n. vagus in de darmen schijnen dus door Chinamine niet of althans veel minder dan die in het hart te worden aangetast.

Hoogst opmerkelijk is het, dat er bij een konijn prikkeling van het peripherisch stuk van den N. vagus niet alleen geen vertraging, maar een hoogst *belangrijke versnelling van den pols* ten gevolge had.

Het konijn had in den loop van twee uren achtereenvolgens drie subcutane injecties van 0.05 grm, 0.075 grm. en 0.025 grm. Chinamine gekregen.

De pols was diensgevolge van 230 (in de minuut) tot op 80 à 72 gedaald. Doorsnijding van beide vagi was daarop zonder gevolg gebleven.

1.30' later bedroeg de frequentie nog steeds 72.

Toen werd het peripherisch stuk van den rechter vagus ongeveer twee seconden lang met matig sterke inductiestroom (12 ctm. rolafstand, 1 Grove) geprikkeld. Er volgt, na een niet duidelijke vertraging, die zich hoogstens over 1—2 sec. uitstrekt, een *rapide versnelling van den pols tot op de dubbele frequentie* (150 in de minuut.)

Op die hoogte houdt zich voortaan de pols. Herhaalde korte tetanisatie van den rechter vagus bij 15, 11, 8, 6, 5, 4, 3, 2 ctm. rolafstand blijft geheel zonder invloed. Geen versnelling noch vertraging der hartsperioden wordt waargenomen. Eerst eene nieuwe dosis van 0.05 grm. Chinamine, één uur na de prikkeling, die de plotselinge polsversnelling ten gevolge had gehad, doet de frequentie weder dalen, en wel binnen 20 minuten tot 60 slagen in de minuut. Herhaalde prikkeling van den rechter vagus, 2 en 3 cm. dicht bij het hart, bij 3, 2 en 0 cm. rolafstand, hebben geen uitwerking.

Nog één uur na de laatste inspuiting van Chinamine bedraagt de frequentie 60. Nu wordt de *linker vagus* 5

secunden lang peripherisch geprikkeld, bij 2 ctm. rolafstand. Na vier slagen, afwisselend van den aanvankeijken en van iets korteren duur, neemt de duur der perioden snel en vrij gelijkmatig af, zoodat hij reeds in de laatste beide secunden der prikkeling op de helft gedaald is. *De frequentie blijft nu ook verder weder 120 in de minuut!*

Wij hebben dit hoogst opmerkelijk verschijnsel niet verder nagegaan. De aanwezigheid van hartsversnellende vezelen in de baan van den vagusstem schijnt daardoor duidelijker dan door andere tot dusverre gepubliceerde proeven te worden bewezen.

Evenwel wijkt de waargenomen versnelling daardoor zeer belangrijk van het effect der acceleratorische zenuwen, en in 't algemeen van andere gevolgen van zenuwprikkeling, af, dat zij na ophouden der prikkeling niet weder verdwijnt maar *blijft bestaan*. De prikkeling heeft dus een blijvende verandering in het hart voortgebracht. Van welken aard deze zij, durven wij bij de duisternis, die nog op het verband der zenuwwerkingen in het hart rust, niet beslissen.

De vertraging der hartsperioden, door Chinamine voortgebracht, langs andere wegen te doen opheffen wilde ons niet gelukken.

Uitgaande van het denkbeeld, dat er misschien een prikkeling van Hemmungscentra in het hart mede oorzaak der vertraging ware, hebben wij atropine ingespoten, dat volgens sommigen deze centra verlamt, in elk geval de polsfrequentie zeer belangrijk pleegt te verhoogen. We hebben evenwel, noch bij kikvorschen, noch bij konijnen een eenigszins belangrijke antagonistische werking der atropine kunnen bemerken. De eenmaal door Chinamine vertraagde pols begon ook na

toediening van groote giften sulphas atropini in den regel niet sneller te kloppen.

Aan den anderen kant werd door voorafgaande atropine-inspuiting de hartsverlammende werking der Chinamine niet belet.

Een paar proeven mogen het bovengezegde aantoonen.

PROEF XV.

Klein, licht bruin konijn, ter zwaarte van 1,05 kilogr.
10u30' opgebonden.

Tijd	Aantal hartslagen in $\frac{1}{2}$ minuut.	Aanmerkingen.
10u35'	150	
10u40'	150	
" 44'	150	10u44': 0,05 grm. Chinamine
" 45'	136	subcutaan ingespoten.
" 47'	128	
" 50'	126	10u51'. Injectie van 0,025 grm.
" 53'	122	Chinamine.
" 56'	112	
" 57'	109	
" 59'	104	11u2'. 0,01 grm. sulph. atro-
11u0'	102	pini onder de huid van den tho-
" 1'	101	rax gespoten.
" 3'	102	11u26'. Injectie van 0,01 grm.
" 5'	106	sulph. atropini.
" 8'	106	
11u12'	112	11u33'. Subcutane injectie van
" 18'	127	0,075 grm. Chinamine.
" 20'	132	
" 24'	131	11u42'. Adembewegingen staan
" 27'	130	stil.
" 28'	129	Thorax geopend. — Hart, ka-
" 32'	129	mers en voorkamers kloppen nog
" 34'	127	met gelijke frequentie, maar zeer
" 36'	63	zwak.
" 37'	59	
" 40'	57	

In deze proef schijnt de atropine eenigszins antagonistisch te hebben gewerkt. Althans stijgt de polsfrequentie, die onder den invloed der Chinamine tot op 202 in de minuut gedaald was, na toediening van 0,01 grm. sulph. atropini binnen 20 min. weder op 264. De mogelijkheid is evenwel niet uitgesloten, dat deze versnelling ook zonder inspuiting van atropine zoude gevolgd zijn. Werkelijk hebben wij meermalen den pols, na een aanvankelijke, zeer belangrijke vertraging, binnen 15—30 min. na de injectie der Chinamine weder tamelijk veel sneller zien worden. In de volgende proef blijkt dan ook niets van een herstellenden invloed der atropine.

PROEF XVI.

Zwart konijn van 0,88 kilo ten 12 ure opgebonden.

Tijd	Aantal hartslagen in $\frac{1}{2}$ min.	Aanmerkingen.
12a1'	150	
" 10'	150	12a22'. Subcutane injectie van
" 14'	140	0,05 grm. Chinamine.
" 16'	134	
" 20'	120	
" 24'	74	
12a25'	70	12a27'. Injectie van 0,01 grm.
" 28'	68	sulph. atropini.
" 30'	68	
" 32'	65	
" 35'	62	
" 40'	62	12a48'. Injectie van 0,01 grm.
" 47'	59	sulph. atropini. .
" 50'	59	
" 55'	58	2 uur 46 hartslagen in de $\frac{1}{2}$ min.
1 uur	58	

Werking der Chinamine op de bloedsdrukking.

De wijzigingen, door de Chinamine in de frequentie en kracht der kamercontracties voortgebracht, moeten, zoo er geen compenseerende momenten in 't spel treden, eene daling der arteriële bloedsdrukking ten gevolge hebben. De uitkomsten van proeven op konijnen, waarin de bloedsdrukking in de carotis geregistreerd werd, toonen inderdaad een dalen der bloedsdrukking na de vergiftiging, en wel een dalen, dat over 't algemeen zoozeer gelijken tred houdt met de vergiftige werking op het hart, dat men het in hoofdzaak uit de laatste voldoende kan verklaren. Soms wordt het parallelisme, dat in 't bijzonder de krommen van bloedsdrukking en polsfrequentie over 't algemeen toonen, voorbijgaande gestoord. Tijdelijk komen er zelfs niet onaanzienlijke stijgingen der drukking bij afnemende of aanhoudend lage pols-frequentie voor; evenzoo ook het omgekeerde. Hoogstwaarschijnlijk zijn die wijzingen en dalingen veroorzaakt door contracties, resp. verslapping van darmen. Wij merkten reeds meer-malen op, dat na toediening der Chinamine levendige peristaltische bewegingen werden waargenomen, die zich ook bij de door ons gevolgde methode van registreren in de respiratie-kromme te kennen geven. Inderdaad vielen soms minuten achtereen de voorbijgaande wijzigingen der bloedsdrukking meer of minder nauwkeurig samen met de golfbewegingen, door de peristaltiek in de respiratie-kromme geteekend.

Een rechtstreeksche invloed der Chinamine op de vasomotorische centra in de medulla schijnt niet, of althans in geringe mate te bestaan. Ook hebben wij bij konijnen na matige giften nog daling der bloedsdrukking tengevolge van prikkeling van het centrale

stuk van den n. depressor, alsook van het centrale stuk van den n. vagus, waargenomen. Zoowel de vaatspieren als de vaso-motorische zenuwen en de centrale geleidingsbanen der vaatzenuwen moeten dus in die gevallen nog prikkelbaar zijn geweest.

Ter nadere toelichting van den invloed der Chinamine op de bloedsdrukking moge hier op Fig. 5 der plaat verwezen worden, waarin de uitkomsten eener op een konijn genomen proef graphisch zijn voorgesteld. Het is dezelfde proef die op blz. 30 en 31 gedeeltelijk reeds werd beschreven. Men ziet al dadelijk dat de kromme der bloedsdrukking (D) in 't algemeen nagenoeg hetzelfde verloop heeft als die der pols-frequentie (H). Na elke inspuiting van Chinamine volgt een naar de grootte der dosis meer of minder sterke daling, die na eenigen tijd (10—20 minuten), ongeveer op hetzelfde tijdstip als de daling der polsfrequentie, haar maximum bereikt. Daarna verheft zich de drukking allengs weder tot nabij de aanvankelijke hoogte, en wel begint de verheffing (vooral duidelijk na de derde en vierde inspuiting), terwijl de polsfrequentie nog op hare normale hoogte blijft. De verklaring van het laatste feit kan in verschillende omstandigheden zijn gelegen. Misschien neemt de kracht der contracties vroeger weder toe dan de frequentie. Misschien ook is er een rechtstreeksche invloed op het vaso-motorisch centrum of op de vaatspieren (zie beneden), of op beide in 't spel. Na prikkeling van het peripherisch stuk van den rechter vagus (te 2^u8') volgt tegelijk met de merkwaardige boven behandelde polsversnelling een flinke stijging der arteriële drukking. Evenzoo na prikkeling van den linker vagus (te 4^u2').

Wij volstaan met de mededeeling dezer enkele proef,

aangezien de andere door ons genomen proeven dezelfde uitkomsten hebben opgeleverd (afgezien van de exciteerende werking der vagus-prikkeling, die slechts in dit ééne geval werden gezien) en buitendien niets nieuws hebben geleerd.

Om vast te stellen, of de *Chinamine rechtstreeks op de vaatwanden werkt*, hebben wij bij zwak gecurariseerde kikvorschen (R. temporaria) soluties van het vergift op de onder het mikroskoop uitgebreide zwemvliesen geapliceerd. De wijdde der vaten werd op bepaalde plaatsen vóór en na de vergiftiging met den oculair-mikrometer gemeten. De door ons gebezigde soluties bevatten 1 en $2\frac{1}{2}$ % van de zuivere Chinamine, in HCl-houdend water opgelost. Wanneer de solutie volkomen neutraal was, gelukte het ons niet eenigen invloed er van te constateeren. De van te voren in een matige tonische contractie verkeerende kleine arteries werden noch merkbaar wijder noch nauwer, zelfs niet bij langer dan een half uur voortgezette bespoeling van het vlies met de oplossing van het vergift. Kwamen er vóór het aanbrengen van het vergift van tijd tot tijd „spontane” contracties voor, zoo werden die ook na de applicatie van de Chinamine waargenomen. Noch hare frequentie, noch hare grootte of duur schenen gewijzigd te zijn. Langs reflectorischen weg kon ook na locale vergiftiging contractie der kleine arteries worden opgewekt, b. v. door mechanische prikkeling (knijpen met een pincet) van de meeste plaatsen der huid van romp, hoofd en extremiteiten.

Had de gebruikte solutie een zeer zwak zure reactie, dan had er na het aanbrengen van eenige droppels er van op het zwemvlies binnen weinig minuten een zeer merkbare uitzetting der kleine arteries plaats, die na afspoelen met zuiver water weder week, na aanbrengen van nieuw

vergift op nieuw te voorschijn kwam, enz. Duidelijke veranderingen in de optische eigenschappen der weefsel-elementen waren niet te bespeuren; alleen in de diepere lagen der epidermis werden de celkernen wel eenigszins duidelijker, evenals na applicatie van zeer verdund zuiver zoutzuur. Wij meenen daarom de waargenomen verslapping der kleine arteries tot de werking van het zuur, niet tot die der Chinamine te mogen terugbrengen.

Derde Hoofdstuk.

Werking der Chinamine op eenige elementaire organismen.

De in de vorige hoofdstukken medegedeelde onderzoeken hebben geleerd, dat de physiologische werking der Chinamine op konijnen en kikvorschen op vele punten overeenkomst toont met die van andere China-alkaloiden, bepaaldelijk met die van Chinine, Cinchonine, Cinchonidine en Chinoidine. Immers ook deze tasten voornamelijk het centrale zenuwstelsel en het hart aan, en wel in 't algemeen op analoge wijze als de Chinamine, hoewel veel minder hevig. Het kwam ons belangrijk voor na te gaan, of ook ten aanzien der werking op elementaire organismen van de Chinamine hetzelfde zoude gelden. De bekende onderzoeken van Binz en diens leerlingen hebben bewezen, dat de chinine, en, hoewel over 't algemeen in minderen graad, ook de andere tot dusverre daarop onderzochte Kinabases, een betrekkelijk zeer sterk vergiftige werking uitoefenen op vele eenvoudige organismen, als witte bloedlichaampjes, Amoeben, Infusorien, Bacterien en dergelijke. De dosis, waarin de chinine de bewegingen dezer mikro-organismen vernietigt, is zoo uitermate gering, dat, vergeleken met andere alkaloiden, b. v. strychnine, atropine, digitaline, de overige effecten van de chinine (op zenuwstelsel, hart enz.) daarbij geheel in

de schaduw komen te staan. Terecht mag de chinine daarom met Binz voornamelijk als een protoplasma-vergift worden beschouwd. Mag dit nu ook van de Chinamine worden gezegd? Overtreft zij misschien ook als protoplasma-vergift de Chinine zoo ver als zij dit ten opzichte van hare werking op het centraal zenuwstelsel en het hart doet?

Ten einde deze vragen te beantwoorden, hebben wij de hieronder volgende proeven genomen. Zij betreffen drie klassen van mikro-organismen. In de eerste plaats de contractile witte bloedlichaampjes, ten tweede Bacterien, ten derde Infusoria ciliata en Amoeben uit zoet water.

a.) *Proeven op witte bloedlichaampjes.*

PROEF XVII.

17 Jan. '80. *Rana esculenta*. Te 10u centraal zenuwstelsel met naald verbrijzeld. Hart blootgelegd, kamerpunt afgeknipt, bloed in glas opgevangen en onmiddellijk met een gelijke kwantiteit NaCl-solutie van 0.8 % verdund en geschud. Kamertemperatuur varieerde tusschen 15 en 20° C. 10u15' twee druppels *a* en *b* van het verdunde bloed in twee vochtige kamers geplaatst: toonen vele witte lichaampjes in levendige beweging.

10u29'. In beide druppels bewegingen der witte lichaampjes niet zwakker geworden.

10u30'. Druppel *a* wordt met een gelijk grooten druppel eener salpeterzure Chinamine-oplossing van 0.1 % gemengd, de verdunning van het vergift is dus 1 : 2000.

10u32'. *De witte lichaampjes* in druppel *a* zijn bijna alleen sphaerisch geworden, maar niet troebel. Enkele hebben nog zeer kleine puntige uitsteeksels, een enkele nog een korte vliesachtige uitlooper. *Bewegingen* (vormveranderingen) zijn niet meer te constateeren, keeren ook later niet terug. — In druppel *b* (zonder vergift) bewegen de lichaampjes met dezelfde levendigheid als te 10u15'.

10u48'. Een derde druppel *c* wordt met een even grooten druppel eener $\frac{1}{50}$ % oplossing van ntras Chinamini gemengd. Het preparaat bevat dus Chinamine in de verdunning van 1 : 5000.

10u52'. Witte lichaampjes schijnbaar normaal, met groote bestendig veranderende uitloopers. Ook na verdere 10' geen verandering. Lichaampjes in preparaat *b* eveneens nog normaal bewegelijk.

PROEF XVIII.

Groote *R. esculenta*. Bloed op dezelfde wijze opgevangen als in de vorige proef en met NaCl 0.8 % gemengd. 4 Ccm. NaCl van 0.8 % worden met één ccm eener 0.1 % oplossing van nitr. Chinamini gemengd. Verdunning van het vergift dus 1:5000. Van dit vocht (Ch.) worden gevoegd

a) 1 druppel Ch. bij 1 druppel van het bloedvocht. Verdunning dus 1:10000. — Binnen 10' geen verandering merkbaar: de witte lichaampjes gaan op de gewone wijze voort van vorm te veranderen en uitloopers te vormen.

b) 5 druppels Ch. bij 1 druppel bloedvocht. Verdunning dus 1:6000. — De meeste bloedlichaampjes blijven normale uitloopers vormen.

Er wordt een mengsel (Ch.) gemaakt van 2 deelen eener 0.1 % waterachtige oplossing van nitr. Chinamini en 3 deelen NaCl van 0.8 %. In het mengsel is dus het gehalte aan vergift 1:2500.

c) 5 druppels Ch. met een druppel bloedvocht gemengd (verdunning 1:3000). Binnen 5 minuten hebben alle bewegingen opgehouden en zijn de witte lichaampjes sphaerisch geworden. Zij vormen ook later geen uitsteeksels meer.

Er blijkt dus, dat het Chinamine-nitraat in een verdunning van 1:3000 zeer duidelijk verlamdend op de witte lichaampjes van den kikvorsch werkt, niet meer echter bij een concentratie van 1:5000.

Hierna kan het niet twijfelachtig zijn of ook de Chinamine is een vrij sterk vergift voor de contractiele bloedcellen. Maar hare werking schijnt minder hevig te zijn dan die der Chinine. Wij overtuigden ons hiervan nader door de volgende controle-proef, die geheel onder dezelfde voorwaarden als de beide voorafgaande werd verricht.

PROEF XIX.

Rana esculenta. Bloed als in de vorige proeven opgevangen en met NaCl 0.8 % vermengd. Van een mengsel eener 0.1 % oplossing

van murias chinicus met 4 deelen eener NaCl oplossing van 0.8 % (verdunning van het vergift dus 1:5000) wordt gevoegd in de vochtige kamer:

a) 1 droppel bij 1 droppel bloedvocht (1:10000). Alle witte lichaampjes onmiddellijk rond, onbewegelijk, evenwel niet troebel. Zij blijven verder absoluut stil.

b) 2 droppels bij 1 droppel bloedvocht (1:15000). Verreweg de meeste binnen twee à drie minuten rond en onbewegelijk geworden. Slechts bij sommigen hier en daar kleine hyaline parelachtige uitsteeksels, die weder verdwijnen om voor anderen plaats te maken.

c) 3 droppels bij 1 droppel bloedvocht (1:20000). Na 5 minuten toonen enkelen nog spitse of vliezige uitsteeksels, die zeer langzaam van vorm veranderen. De meesten geheel rond en onbewegelijk; $\frac{1}{2}$ uur later schijnen meer lichaampjes bewegelijk te zijn. De meesten evenwel rond en stil, hoogstens met zeer kleine hyaline parelvormige uitsteeksels voorzien.

d) 5 droppels op 1 droppel bloedvocht (1:30000). De meeste witte lichaampjes nog na 10 minuten schijnbaar normaal van vorm en beweging. Veranderen ook duidelijk van plaats.

e) Verschillende droppels van het bloedvocht met verschillende hoeveelheden NaCl 0.8 % gemengd, toonen na 1 uur de witte lichaampjes geheel normaal.

Het resultaat van proef XIX is zoo sprekend mogelijk. Het blijkt dat de Chinine nog in een verdunning van 1:20000 duidelijk verlamdend werkt, dus als vergif voor de witte bloedlichaampjes meer dan 6 maal sterker is dan Chinanime. De gevoeligheid der witte lichaampjes voor chinine schijnt dus volgens deze proef nog grooter dan zelfs de ontdekker dier werking, Binz, en zijne discipelen opgeven. Misschien is de omstandigheid van eenig gewicht, dat wij de chinine gebruikten in een indifferente keukenzoutsolutie opgelost. Ook schijnen Binz en zijne volgelingen meer de snelle ontwikkeling van hogere graden van vergiftiging tot maatstaf te hebben genomen. Hoe dit ook wezen moge, buiten twijfel werkt de Chinamine, hoewel in zijn werking op centraal zenuwstelsel en hart de chinine verre overtreffende, op de

contractiele bloedlichaampjes aanmerkelijk zwakker dan de chinine.

Is het waar, dat de bekende gunstige therapeutische werking der chinine in sommige ziekteprocessen in hoofdzaak mede op hare protoplasma-verlammende werking berust, dan zal men van de Chinamine in die zelfde ziekteprocessen geen nut mogen verwachten. De dosis daartoe benodigd zoude niet mogen gegeven worden. Lang vóór dat de verlammende werking op de witte bloedlichaampjes zich zoude kunnen uiten, zou het organisme door verlamming van hart en zenuwcentra te gronde zijn gegaan.

Wij willen evenwel door deze opmerkingen niets omtrent de mogelijke therapeutische werking der Chinamine praejudiciëren.

b.) *Proeven op Bacteriën.*

Wij hebben verschillende soorten van bacteriën tot onze proeven gebezigd, zonder belangrijke verschillen in de werking der Chinamine waar te nemen. Wij volstaan daarom met mededeeling van

PROEF XX.

Bacteriën uit water, waarin sedert eenige dagen een kikvorsch-ovarium ligt. Men onderscheidt kleine rondachtige en iets grootere meer langwerpige vormen, beiden meestal in levendige voortschrijdende beweging; de rustende toonen alle fasen van verdeeling. Buitendien ronde monaden (van ongeveer 0.005—0.01 mm.) en enkele spirillumdraden, tevens in flinke beweging, vooral de monaden.

Een druppel bacteriënvocht wordt nu gevoegd bij

a) een druppel nitr. Chinamini van $\frac{1}{2}$ ‰. (Verdunning dus 1:400). Binnen weinig seconden is alle beweging volkomen uitgedoofd. De monaden beginnen uitéén te vallen.

b) een druppel nitr. Chinam. van $\frac{1}{16}$ ‰ (verdunning dus 1:3200). Binnen 20 seconden is de beweging der kleinste Bacteriënsoort

sterk verminderd; de grootere zijn allen in rust. Ook de beweging der monaden merkbaar vertraagd.

c) een droppel nitras Chinam. van 20 ‰ (1:4000). Na tien minuten zijn de langere Bacterien in volkomen rust. De kleine ronde vormen voeren nog slechts roteerende bewegingen uit. Monaden schijnbaar normaal.

Een oplossing van 1:4000 werkt dus op Bacterien blijkbaar nog schadelijk. De gevoeligheid onzer Bacteriën tegenover Chinamine staat dus nagenoeg gelijk met die der witte bloedlichaampjes van den kikvorsch in proef XVIII.

Opmerkelijk is het, dat dit niet geldt ten aanzien van de chinine. Deze stof werkt volgens eenige door ons bij die gelegenheid genomen proeven op Bacteriën niet zoo sterk in als op witte bloedlichaampjes en wel niet of nauwelijks sterker dan de Chinamine. In droppels, die murias chinicus in de verhouding van 1:4000 bevatten, werden nog na 10 minuten vele kleine en enkele der grootere Bacteriën in vrij snelle voortschrijdende beweging gevonden. Ook 5 minuten later bewogen er nog velen, hoewel minder snel. — Bij een gehalte aan mur. chinini van 1:10000 kon in de eerste 15 minuten geen duidelijke verandering worden bespeurd. Daarentegen waren bij een concentratie van 1:2000 binnen drie minuten alle individus tot blijvende rust gekomen.

c.) *Proeven op Infusoria.*

Al de door ons onderzochte Infusoria ciliata worden door de Chinamine reeds bij veel geringere graden van concentratie merkbaar aangetast dan de Bacteriën en de witte bloedlichaampjes. Soluties van 1:50000 brachten binnen 15 minuten nog zeer duidelijke stoornis voort in de beweging en het uitzien van Paramaecium Aurelia, Colpidium colpoda, Glaucoma scintillans, Oxytricha pel-

lionella, *Stylonychia pustulata*, *Halteria grandinella*, *Vorticella Campanula*. Na eenige uren lang aanhoudende inwerking waren de meeste individus meer of minder verlamd, velen dood. Het eerste effect uit zich gewoonlijk in wijziging van het karakter der normale bewegingen. *Stylonychia pustulata* b. v. begint meer schommelend, met oscillaties om de lengteas, te bewegen; de bewegingen van *Paramecium Aurelia* worden insgelijks schommelend, met neiging tot rotatie om de lengteas enz. Bij de laatste soort vooral vergrooten zich zeer spoedig de twee contractiele vacuolen, die ten slotte wel tot op 10—20 maal het gewone volumen kunnen aanzwellen. De systolen volgen elkander in langere intervallen, ten slotte blijven ze geheel uit; blijkbaar dus verlamming van de contractiele wanden der vacuolen 1). *Chilodon Cucullulus* (kleine exemplaren) boden meer wederstand. Soluties van 1:10000 werkten op alle soorten reeds binnen de eerste 5—10 minuten zeer storend in. In een oplossing van 1:1000 waren alle vormen binnen weinige minuten gedood, in soluties van 1:200 binnen eenige seconden. Vormveranderingen hadden in het laatste geval bij de meer vormbestendige soorten, als b. v. *Paramecium Aurelia*, *Colpidium colpoda* niet plaats, althans niet in de eerste minuten. De nucleus werd ondoorschijnend en er ontstond een lichte zone omheen, verschijnselen dus, die op coagulatie van eiwitachtige stoffen in nucleus en protoplasma wijzen.

1) Vergelijke omtrent deze verschijnselen, die ook door vele andere vergiften worden voortgebracht, vooral het aan nauwkeurige waarnemingen rijke onderzoek van M. S. Rossbach: Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen und ihr Verhalten gegen physikalische Agentien und Arzneimittel. Verh. d. Würzburger phys. med. Gesellschaft. N. F. II Bd. 1872.

Ook *Amoeba diffluens*, waarvan wij evenwel slechts betrekkelijk kleine individus ter beschikking hadden, werd door soluties van 1 : 200—300 onmiddellijk en zonder vormverandering gedood. De lijkjes toonden nog na minuten den onregelmatigen vorm, de konische of platte uitloopers, die ze vóór de inwerking van het vergif hadden bezeten. Als prikkel voor de contractiele stof werkt dus in dit geval de Chinamine niet, of zoo een dergelijke werking mocht plaats hebben, kan zij zich toch niet uiten, omdat het protoplasma verstijfd is vóór het tijd heeft een anderen vorm aan te nemen. — In zwakkere soluties van het vergift (1 : 800 b. v.) werden de amoeben binnen eenige minuten stil. In plaats der gewone uitloopers toonden ze dan onbewegelijke hyaline parelvormige verheffingen aan de oppervlakte. — Concentraties van 1 : 10000 en minder schenen ze niet aan te tasten, althans werden nog na 3—4 uren velen in schijnbaar normale beweging gevonden. De gevoeligheid der amoeben voor Chinamine is dus opmerkelijk geringer dan die der meeste infusoria ciliata, en schijnt die der witte bloedlichaampjes nabij te komen.

Ook hier hebben wij eenige vergelijkende proeven met chinine (neutrale soluties van murias chinicus) genomen, om ons te vergewissen, of misschien ook bij infusoria ciliata de werking van de chinine die der chinamine in intensiteit overtreft.

Dit bleek nu inderdaad het geval te zijn: evenwel werkt de chinine op de door ons onderzochte infusoria (*Paramecium Aurelia*, *Colpidium*, *Vorticella Campanula*) niet in die mate sterker dan Chinamine, als bij de witte bloedlichaampjes het geval is. Bij een verdunning van 1 : 200000 werd ook na 24 uren nog geen wijziging in beweging, vorm enz. der diertjes waargenomen. In-

soluties van 1 : 100000 waren de contractiele vacuolen van *Paramaecium Aurelia* reeds na één uur zeer merkbaar grooter dan van te voren. Eenige uren later toonden velen de karakteristieke schommelende en stootende beweging, die bij iets sterkere dosen zeer spoedig bij alle individus werd waargenomen; bij soluties van 1 : 60000 b. v. binnen 10 minuten: bij zulke van 1 : 40000 reeds binnen 5 minuten. In oplossingen van 1 : 40000 waren na 4 uren de meeste exemplaren dood, na voorafgaande enorme uitzetting en verlamming der contractiele vacuolen en uittreden van groote hyaline blazen voornamelijk uit de voorhelft van het lichaam. — In concentraties van 1 : 20000 werd na 2 uren, in zulke van 1 : 10000 na 1 uur 15 minuten geen levend *Paramaecium* meer aangetroffen. Ook de kleine *Chilodon Cucullulus*, die het langst weerstand scheen te kunnen bieden, leefde in soluties van 1 : 10000 niet langer dan ongeveer 2 uren.

Gaarne hadden wij nog de werking der Chinamine op laagste plantaardige organismen, alsook op processen van fermentatie, gisting, rotting, verder de lotgevallen van het vergif in het organisme, de vraag naar vorm, plaats en snelheid van uitscheiding en andere hiermede samenhangende vragen onderzocht. Tijd en gelegenheid daartoe hebben ons evenwel tot dusverre ontbroken. Wij hopen later die leemten te kunnen aanvullen.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Chinamine heeft waarschijnlijk voor de therapie geene waarde.

II.

Ten onrechte zegt Hermann:

Vor allen Dingen ist festzuhalten, dass alle Einflüsse auf die Herzmusculatur, zwar die Stärke der Contractionen, nie aber deren Rhythmus verändern können.

III.

Er bestaan hartsversnellende vezelen in de baan van den vagusstam.

IV.

Croupeuse pneumonie behoort onder de infectieziekten te worden gerangschikt.

V.

Bij emphysema pulmonis hangt de vergrooting van het rechterhart niet af van de atrophie der capillaria.

VI.

De diagnose van acute miliair tuberculose is alleen door middel van den oogspiegel te maken.

VII.

Om een gif uit de maag te verwijderen is het aanwenden van den maaghevel de beste therapie.

VIII.

Na iedere belangrijke operatie, zoo deze zelve geen contraindicatie is, geve men een catharticum.

IX.

De zoogenaamde „snelmethode” bij resectie van het caput humeri is af te keuren.

X.

De injectie van alcohol bij beweegbare breuken verdient meer in toepassing gebracht te worden.

XI.

De oorzaak van den spoedigen dood na verbranding moet toegeschreven worden aan verandering van het bloed.

XII.

Bij parturientes zijn subcutane injecties van ergotine verre te verkiezen boven toediening van secale cornutum per os.

XIII.

Extra peritoneale behandeling van den steel bij ovariectomie is zeer aan te bevelen.

XIV.

Waar geen contra-indicatie voor iridectomie bestaat, wende men bij chronisch glaucoma op den duur geen eserine aan.

XV.

Art. 11 n°. 189 (Reglement op het Geneesk. onderzoek omtrent de geschiktheid voor de dienst bij de zee- en landmacht, vastgesteld bij koninklijk besluit van 3 Maart 1871, Staatsblad n°. 9) is blijkbaar vastgesteld, zonder kennis van hetgeen voor de gezichtsscherpte van een soldaat vereischt wordt.

XVI.

De wet van 5 Juni 1875 (Stbl. n°. 110), tot vaststelling van bepalingen bij het voorkomen van hondsdoelheid, geeft geen waarborg tegen gevaar voor infectie.

Fig. 3.

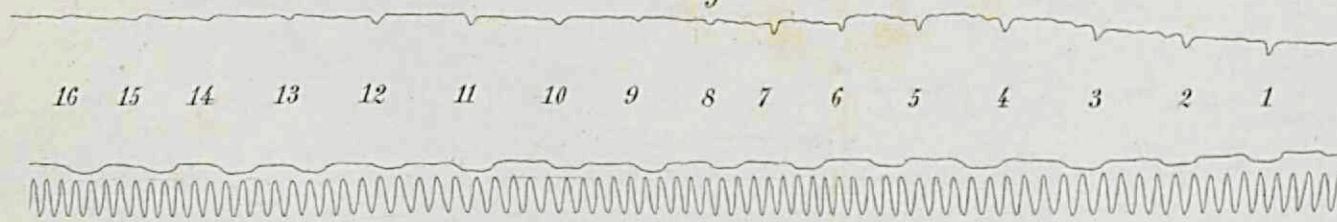


Fig. 2.



Fig. 1.

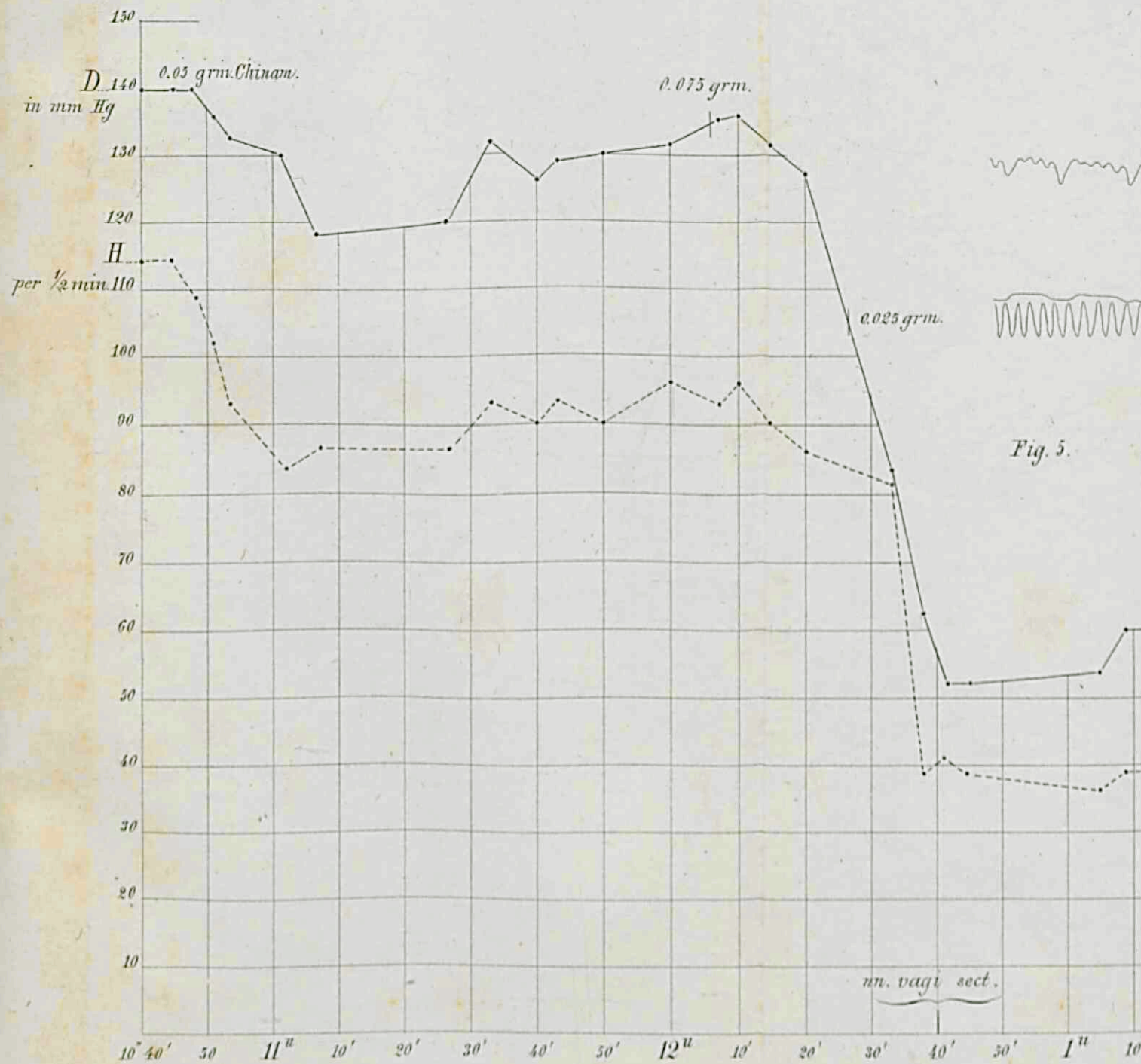


Fig. 4.

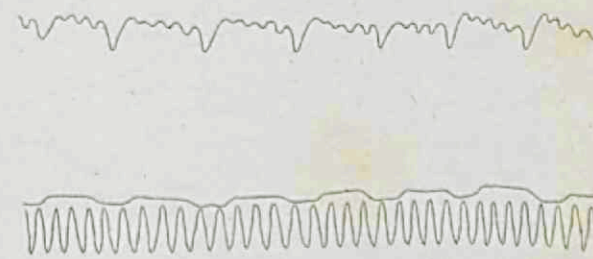
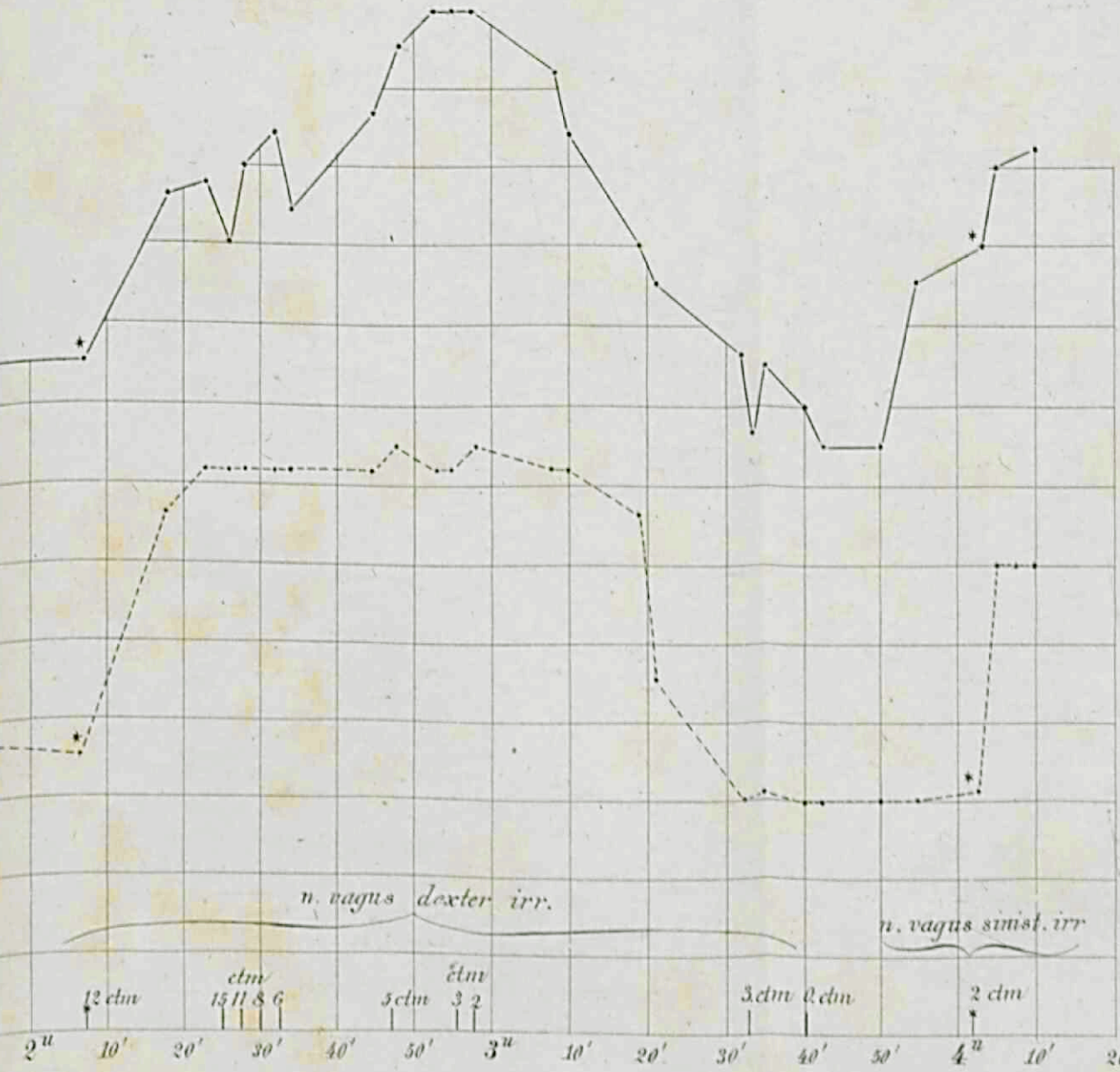
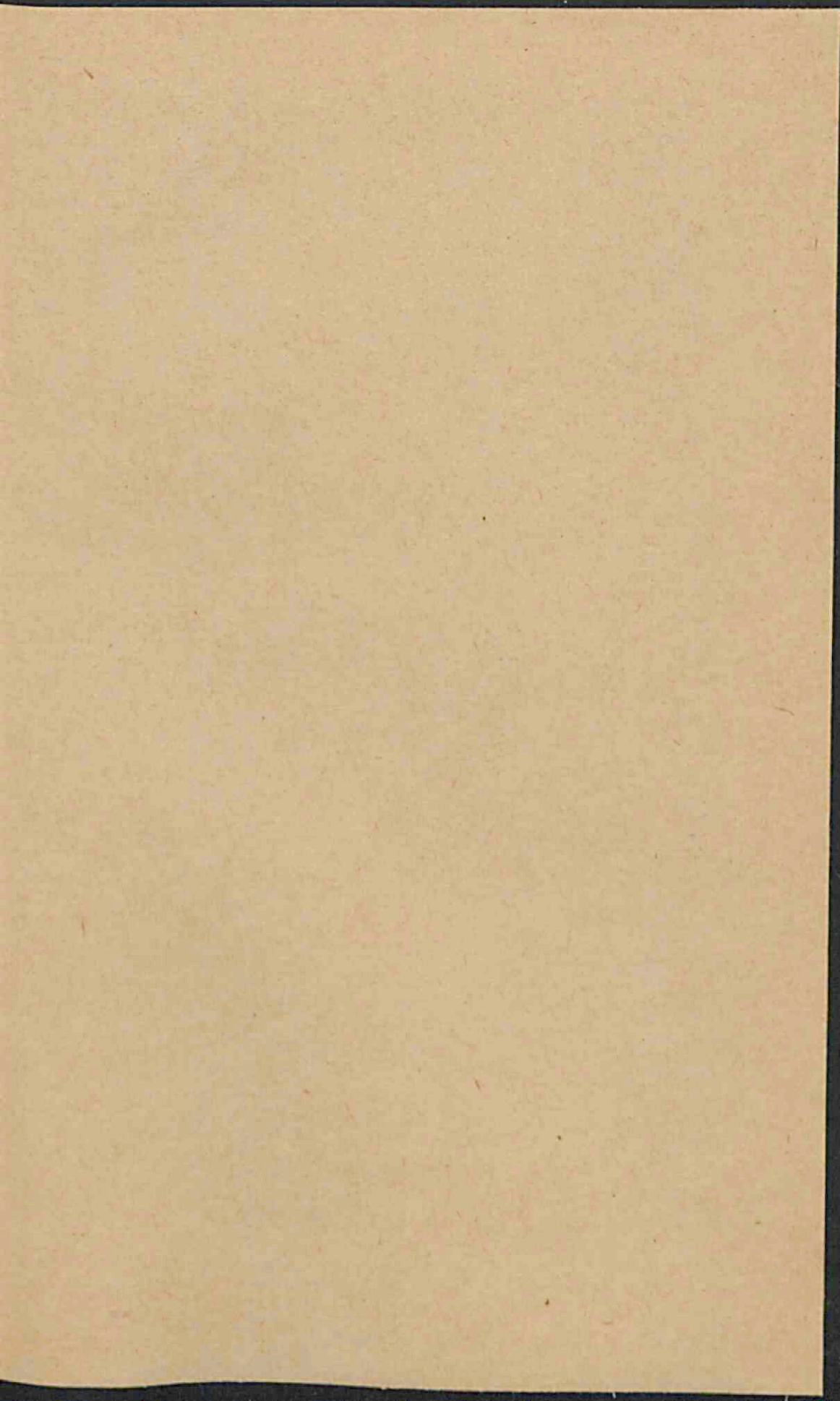
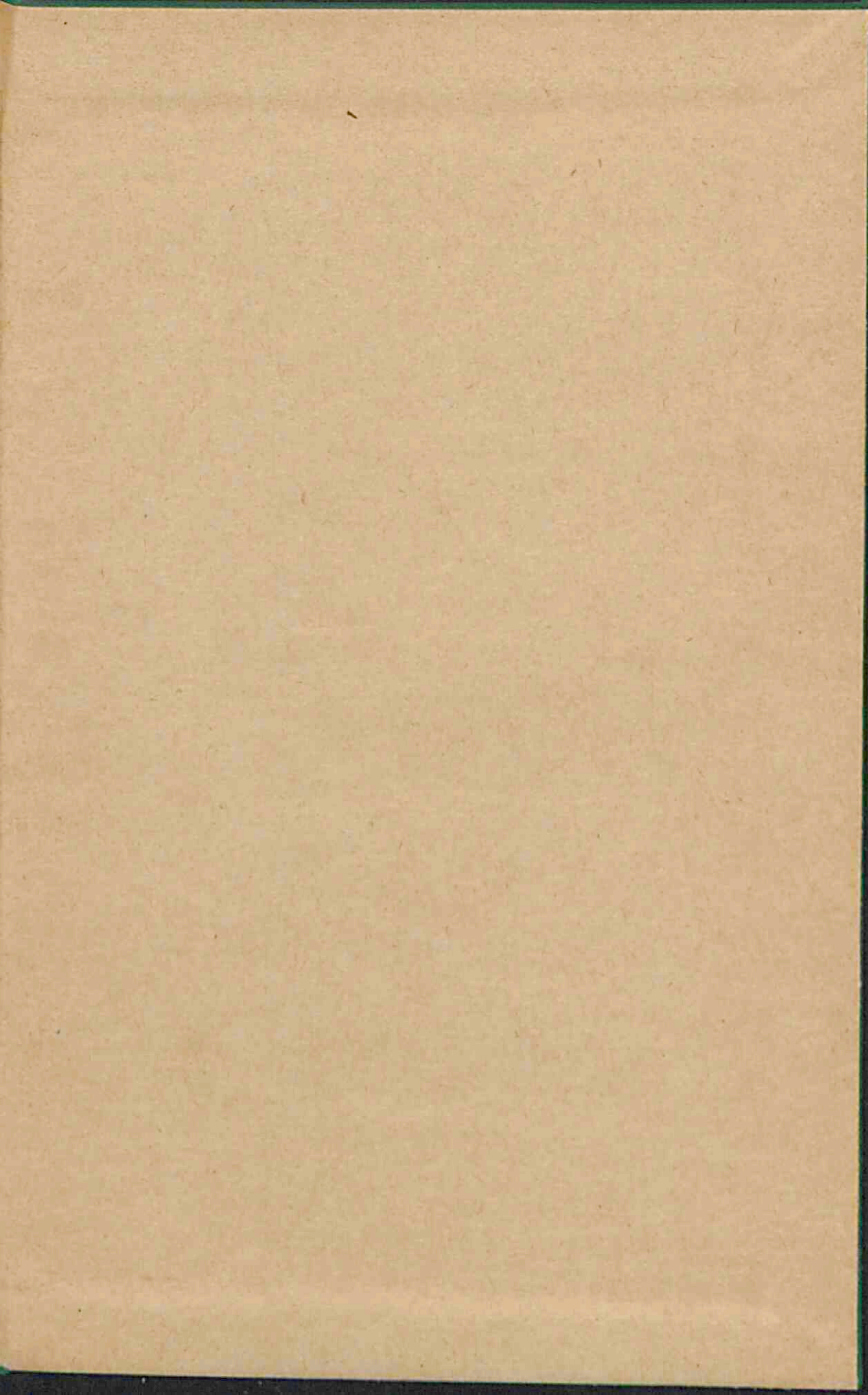


Fig. 5.







U
18