



Over de werking van pilocarpine vooral bij Hydrops

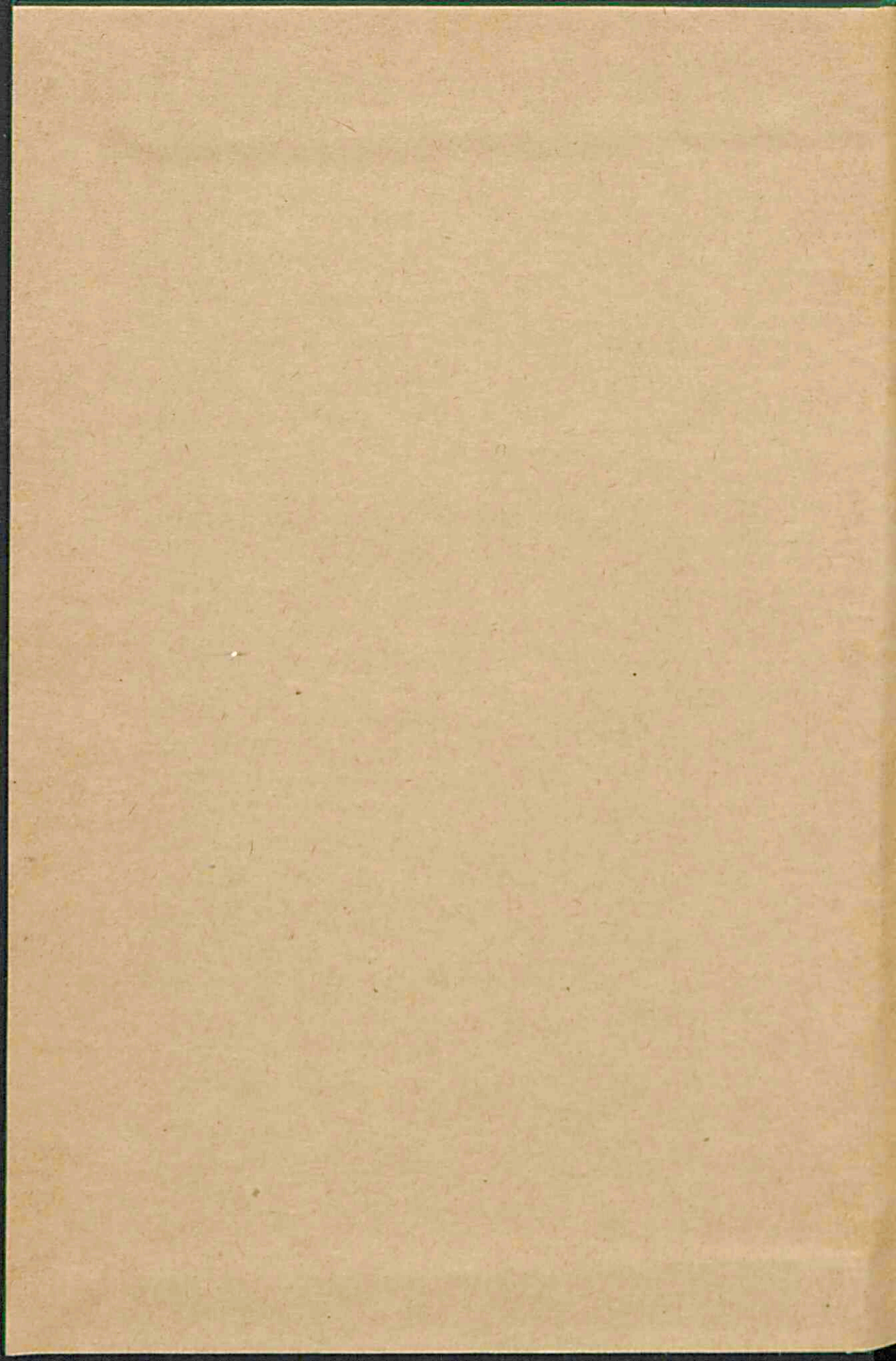
<https://hdl.handle.net/1874/242411>

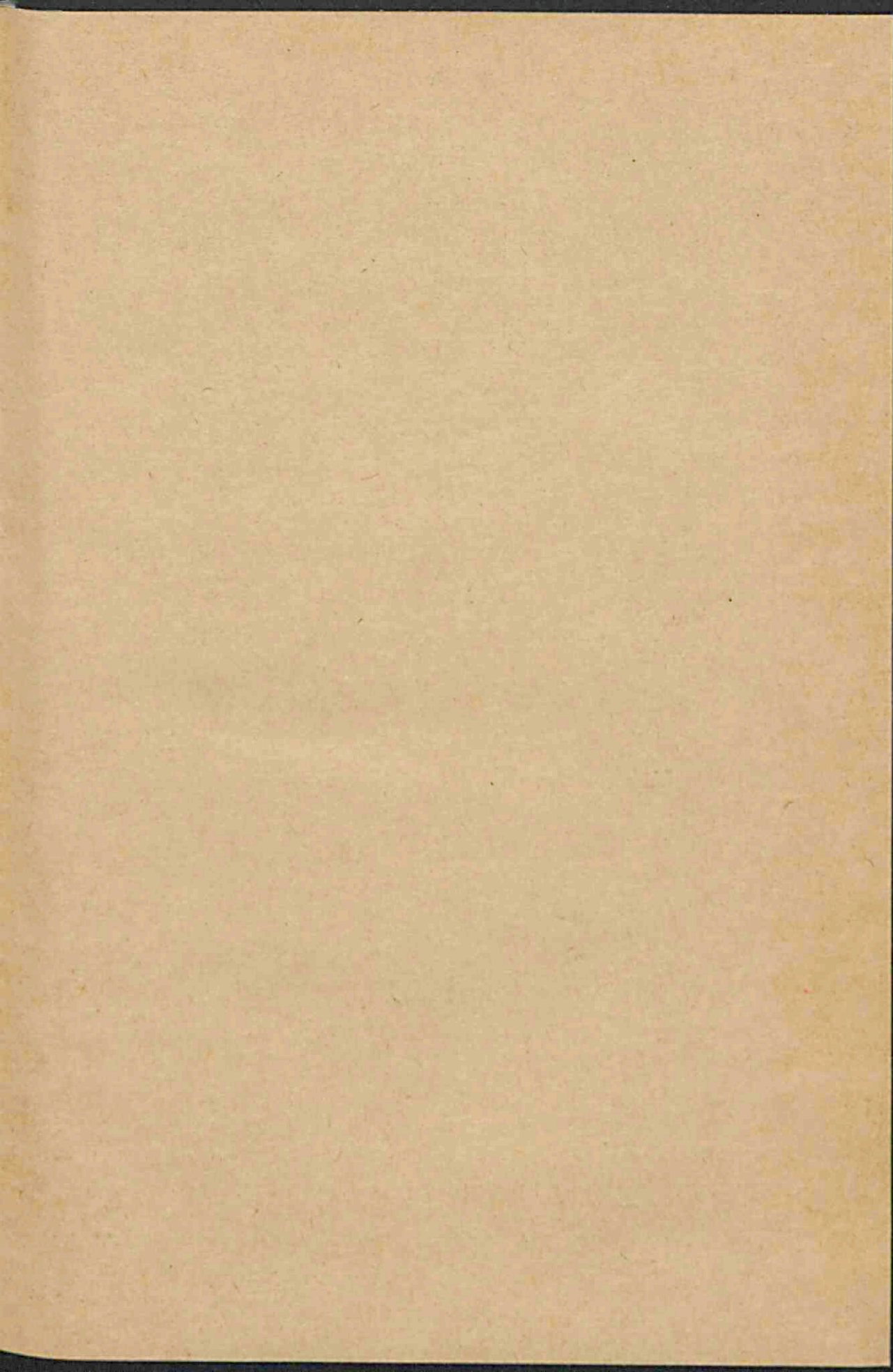
J. B O R S T.

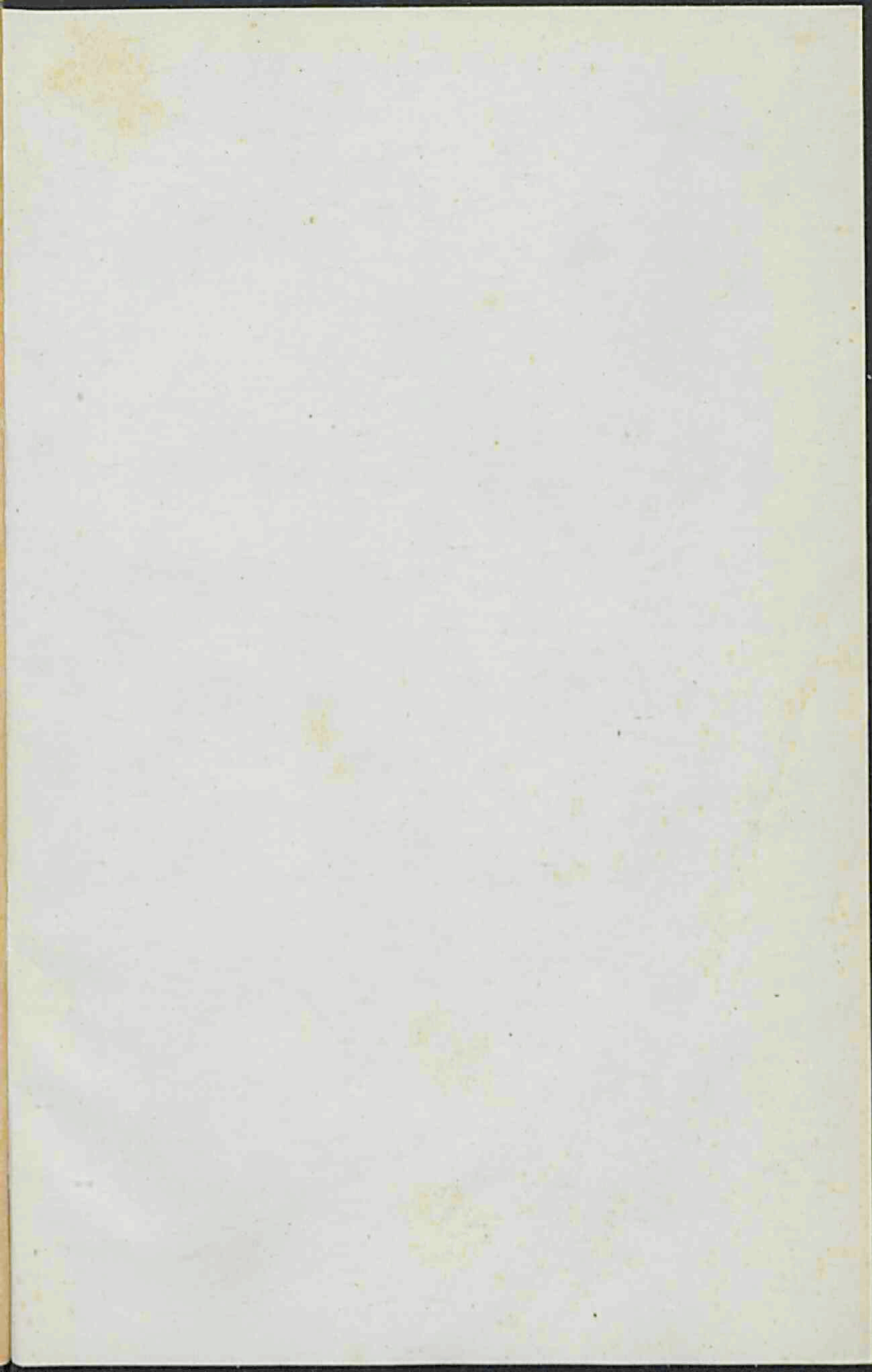
—
O V E R

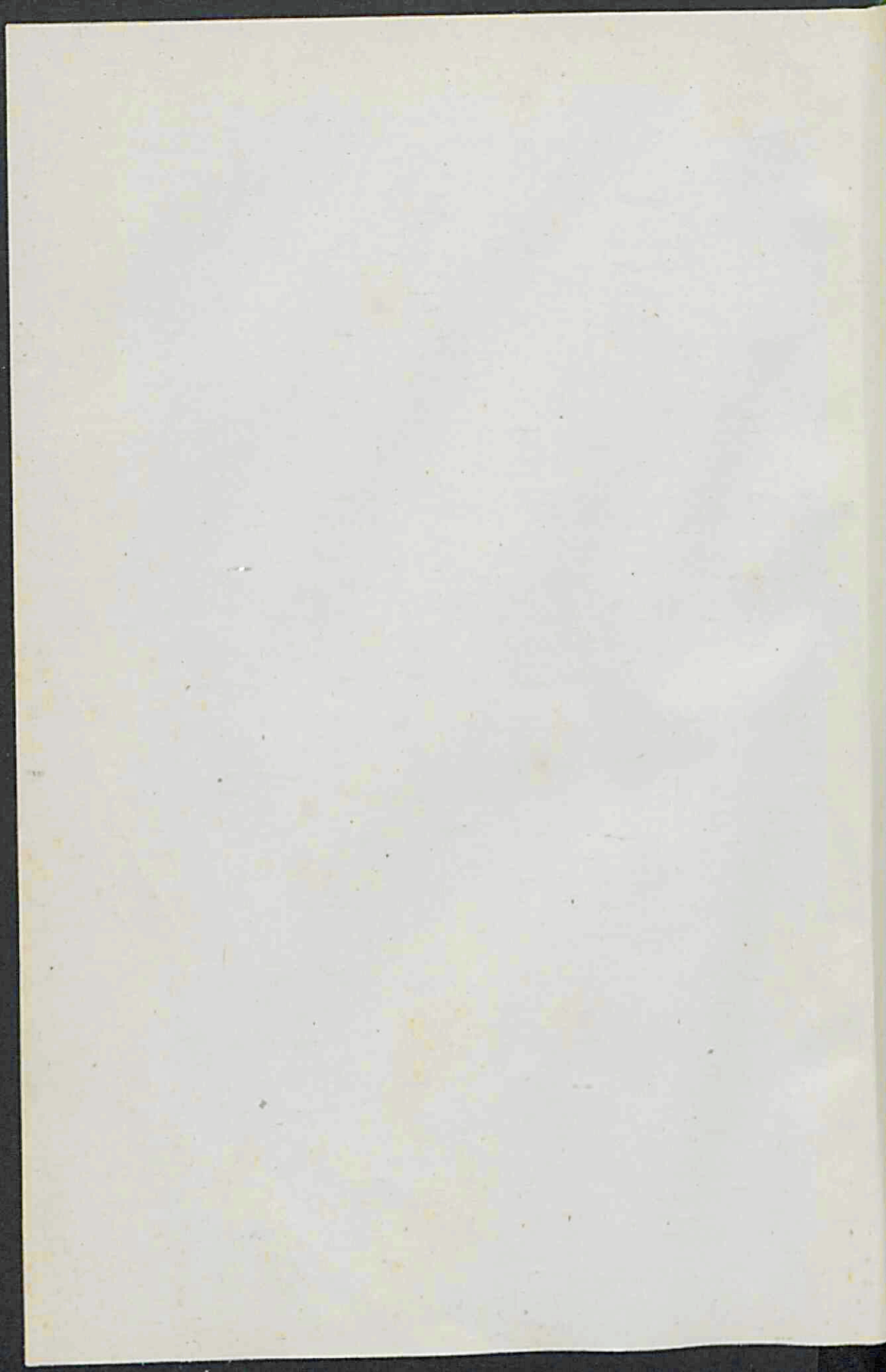
DE WERKING VAN PILOCARPINE,

VOORAL BIJ HYDROPS.









OVER DE WERKING VAN PILOCARPINE,

VOORAL BIJ HYDROPS.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY

Diss. Utrecht. 1879
OVER

DE WERKING VAN PILOCARPINE,
VOORAL BIJ HYDROPS.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACTHIGING 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 ZATERDAG 27 SEPTEMBER 1879, des namiddags te 6 uur.

DOOR

JOHANNES BORST,

geboren te ALKEMADE.



TIEL,
H. C. A. CAMPAGNE.
1879.

AAN MIJNE OUDERS.

Tegen het einde van het jaar 1873 werd, onder den naam Jaborandi, door Dr. Coutinho uit Pernambuco, een nieuw medicament in Frankrijk (Parijs) gebracht, afkomstig uit Brazilië. Volgens Dr. Coutinho was dit medicament een buitengewoon snel en zeker werkend diaphoreticum en sialogogum, en had het een eigenaardigen invloed op de oogen. Het was eene plant, die door Prof. Baillon gedetermineerd werd en behoorde tot de familie der Rutaceën, species: *Pilocarpus pinnatus*. Prof. Gubler ¹⁾ is het eerst in de gelegenheid geweest daarmede proeven te nemen. Hij gebruikte een warm infusum uit de tot poeder gewreven bladen van Jaborandus; 4—5 gram op 150 à 200 gram voor een volwassen man. Dit infusum is eenigszins aromatisch en niet onaangenaam van smaak. Zijne resultaten bevestigden den roep, dien Dr. Coutinho er van had gemaakt. De personen, die het gebruikt hadden, bemerkten spoedig steken, eerst in het gezicht dat rood wordt, en niet lang daarna over de geheele huid; waarop spoedig eene profuse zweetafscheiding

¹⁾ La Tribune medicale, 1875, 338.

volgt en zooveel speeksel uit den mond loopt, dat dit het spreken belemmert. Daarbij stijgt de lichaamstemperatuur aanmerkelijk en de intervasculaire drukking daalt. Na 1 à 2 uur verdwenen deze verschijnselen weder en er bleven slechts vermoeidheid, dorst en drooge keel over. De zweetafscheiding was altijd geringer dan de speekselaafscheiding en bleef ook soms geheel weg. In enkele gevallen ontstond diarrhoe en vermeerderde diuresis. Nog deelt Prof. Gubler mede, dat het effect bij herhaald gebruik vermindert en dat naar zijne meening het werkzame agens eene olie is, die direct prikkelend werkt op de zweet- en speekselklieren.

Na dit bericht volgden in hetzelfde en het volgende jaar onderzoekingen en mededeelingen van verschillende onderzoekers spoedig op elkander. De Franschen waren het eerst in de gelegenheid om het medicament machtig te worden; onder hen waren het Baillon, Rabuteau, Laborde, Vulpian, Carville, Robin, Dujardin-Beaumetz, Galippe, Bochefontaine, Czernicki, die hunne bevinding mededeelden. Daarop volgden weldra onderzoekingen van de Duitschers: Riegel, Löhrisch, Penzoldt, Rosenbach, Bardenhewer, Merkel, Oehme, Drasche. Iets later hielden ook de Engelschen er zich mede bezig, n.l. Wm. Martindale, S. Ringer, A. P. Could, J. Tweedy en J. Sawyer.

Omtrent de hoofdwering zijn de verschillende onderzoekers het vrij wel eens; maar omtrent vele uitwerkselen heerscht er ook verschil van meening. Ik kan

niet nalaten hier de opmerking bij te voegen, dat de praeparaten, waarmee de proeven werden gedaan, niet uit dezelfde bron afkomstig waren, gedeeltelijk waren zij direct van Dr. Coutinho, gedeeltelijk waren zij van Gehle uit Dresden, of van den apotheker Böttcher. En ook de beschrijvingen, die er van gegeven worden, stemmen niet met elkaar overeen.

Volgens Dr. Löhrisch¹⁾ zijn de bladen langwerpig elliptisch tot 15 centimeter lang, en gelijken het meest op laurier- of oleanderbladen; zij vertoonen geen specifieke reuk of smaak. In hare cellen zijn enkele groenachtig gele oliedroppels; de schors heeft een zouten smaak en bevat veel oliedroppels. Drasche²⁾, die zijn praeparaat gedeeltelijk uit Engeland, gedeeltelijk uit Frankrijk ontving, vermeldt het eerste als een mengsel van verschillende planten; het tweede houdt hij voor *Serronia Jaborandi*, familie der Piperaceën.

Omtrent het werkzame bestanddeel van de plant omhelzen de onderzoekers niet dezelfde meening als Gubler. Terwijl deze het er voor houdt, dat eene vluchtige olie het werkzame bestanddeel is, blijkt uit de proeven van Laborde³⁾ genoegzaam, dat het werkzame agens in de waterige oplossing, niet in de vluchtige

¹⁾ Berl. klinische Wochenschrift, 1875, n^o. 18.

²⁾ Wiener medizinische Wochenschrift, 1875, n^o. 39.

³⁾ La Tribune médicale, 1875, 339.

olie en ook niet in de alcoholische oplossing voorhanden is.

Volgens Galippe en Bochefontaine¹⁾ zijn de deelen der plant, die de bedoelde werking vertoonen, de bladen en de bast van den stam, niet die van den wortel; terwijl volgens Löhrisch²⁾ de werking der schors sterker is dan die van de bladen. Behalve de individueele verschillen en de verschillen, die voortspruiten uit de proefneming met niet zuivere praeparaten, komt dus nog eene bron van verschil, te weten, de verhouding van de hoeveelheid bladen en schors, die in het praeparaat aanwezig is.

Geen wonder dat de resultaten niet bij allen gelijk zijn. De hoofdwering, het zweeten, wordt algemeen erkend. Reeds $\frac{1}{4}$ uur tot 1 uur na het gebruik volgt er eene min of meer sterke zweetafscheiding, slechts bij enkele personen is die gering of ontbreekt geheel; dit is vooral het geval bij kinderen. Alleen Dr. Sydney Ringer en Alfred P. Could³⁾ deelen daaromtrent proeven mede. Zij deden 17 proeven op kinderen van 3—10 jaar en vonden dat 7 maal het zweeten geheel ontbrak, dat het 8 maal gering was en slechts 2 maal sterk. Bij volwassenen is het slechts uiterst zeldzaam voorgekomen dat in het geheel geen zweeten volgde. Dr. Drasche⁴⁾

1) Gazette méd. 1875, 20 Februari.

2) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 233.

3) The Lancet, 1875, 1, pag. 157.

4) Wiener medizinische Wochenschrift, 1875, s. 879.

vermeldt onder 12 proeven één geval hiervan; ook Dr. Riegel¹⁾ geeft een geval op, waarin patient echter later met een ander praeparaat nog tot zweeten te krijgen was. Terwijl Gubler mededeelt, dat na herhaald gebruik het zweeten minder sterk is, beweren S. Ringer en A. P. Could²⁾ dat dit niet het geval is.

De salivatie gaat meestal eenige minuten aan het zweeten vooraf en duurt gewoonlijk langer. De afscheiding is zóó sterk, dat den patienten het spreken zeer bemoeilijkt wordt. Ook zijn er enkele gevallen vermeld waarbij de salivatie uitbleef. De hoeveelheid speeksel die uitgescheiden wordt verschilt zeer, van 150 tot 700 C.C. en meer. Het speeksel is helder, dunvloeibaar volgens S. Purjesz Jun.³⁾ en Drasche⁴⁾, niet zeer dunvloeibaar volgens Löhrisch⁵⁾; de reactie is neutraal, het bevat geen rhodankalium en verandert zetmeel in suiker.

Terwijl Dr. Giegensohn⁶⁾ en Dr. Löhrisch⁷⁾ beweren geene verandering aan den pols te kunnen waarnemen, zijn de meeste onderzoekers het daarover eens dat de

1) Berliner klinische Wochenschrift, 1875, n^o. 46, s. 622.

2) The Lancet, 1875, 1, pag. 158.

3) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 467.

4) Wiener klinische Wochenschrift, 1875, s. 879.

5) Berl. klinische Wochenschrift, 1875, s. 233.

6) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 522.

7) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 234.

polsslagen spoedig vermeederen en dat die vermeeder-
ing dobert tusschen 12 en 40 slagen. Als verdere
veranderingen worden nog vermeld verminderde spanning
van den arteriewand en versterkte hartswerking (sphyg-
mographisch aangetoond door Drasche ¹⁾ en Riegel ²⁾). In
het vervolg der werking gaat de polsfrequentie weer
dalen, terwijl hij ook in grootte en volheid vermindert.

Omtrent de verhouding der temperatuur zijn de
berichten al zeer uiteenlopend. De meesten zijn het
daarover eens, dat de temperatuur onder het zweeten
daalt, terwijl enkelen aangeven dat er vóór die daling
eene stijging heeft plaats gehad: Robin ³⁾, Dujardin-Beau-
metz ⁴⁾, Purgesz jun. ⁵⁾, Drasche ⁶⁾). De stijging variëert
van 0,1°C tot 0,5°C. De daling bedraagt 0,2 tot 0,7°C.
Die lage temperatuur duurt uren lang, volgens Robin ⁷⁾
zelfs nog den volgenden dag, hetgeen door S. Ringer en
A. P. Could ⁸⁾ weder uitdrukkelijk wordt verworpen. Deze
spreken alleen van eene daling en hebben slechts één-
maal eene voorafgaande stijging waargenomen; zij ap-

¹⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1875, s. 902.

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 87.

³⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, 2, pag. 475.

⁴⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, 2, pag. 558.

⁵⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 466.

⁶⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1875, s. 902.

⁷⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, 2, pag. 475.

⁸⁾ The Lancet, 1875, 1 pag. 158.

pliceerden den thermometer onder de tong. Dr. Löhrish¹⁾ en Giegensohn²⁾ zagen geene merkbare veranderingen. Terwijl al deze onderzoekers den thermometer onder den oksel hebben aangelegd, vermeldt von Penzoldt³⁾ dat hij den thermometer in den anus heeft gelegd en dat hij alleen eene daling gedurende het zweeten, geen voorafgaande stijging heeft waargenomen.

Wm. Martindale⁴⁾ heeft bij eene proef op zich zelf bemerkt, dat Jaborandi zijn gezichtsvermogen zóódanig veranderde dat hij alleen in de nabijheid duidelijk kon zien. Daarna hebben S. Ringer en A. P. Could⁵⁾ nog in 3 gevallen na inwendig gebruik dergelijke veranderingen gezien; de grootte van de pupil bleef echter onveranderd; zij deden toen bij het verder onderzoek een extract van Jab. in glycerine in de conjunctivaalzak van het eene oog bij 31 personen. In 19 van deze gevallen werd de pupil werkelijk gecontraheerd; dit duurde eenige uren, in één geval zelfs 20 uren. Ook door J. Tweedy⁶⁾ zijn dergelijke proeven gedaan. Hij concludeert dat het resultaat is als volgt: 1° contractie van de pupil, 2° spanning van het accomodatie-apparaat met

1) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 234.

2) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 522.

3) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 236.

4) Pharmaceutical Journal, Jan. 16, 1875.

5) The Lancet, 1875, 1, pag. 158.

6) The Lancet, 1875, 1, pag. 159.

nadering van het verste en naaste punt tot het oog, en 3° verminderde gevoeligheid der retina.

De ademhaling wordt door Jaborandi niet merkbaar veranderd.

Behalve de vermeerderde afscheiding van zweet- en speekselklieren, is in bijna alle gevallen ook de traansecretie sterk vermeerderd, terwijl door enkele waarnemers gevallen vermeld zijn waar de zogsecretie zeer vermeerderde na het gebruik van Jaborandi. (S. Ringer en A. P. Could¹⁾, Drasche²⁾). Nog heeft Drasche³⁾ aangetoond, dat bij honden eene grootere secretie van pancreassap en maagslijm plaats heeft. Ook vermeerderde bronchiaalsecretie, diarrhoe en vroegtijdige menstruatie hebben sommigen na het gebruik gezien.

Het spreekt van zelf dat een diaphoreticum, zoo voortreffelijk in zijne uitwerkingen, voor de therapie groote verwachtingen opwekte. Vertrouwbare diaphoretica waren tot nog toe niet bekend, zoodat men zijne toevlucht moest nemen tot warme baden, die echter door de omslachtigheid en de moeite aan het aanwenden verbonden, maar bovenal door den last, die het den patienten veroorzaakte, in vele gevallen niet konden worden toegepast. Niets is dus natuurlijker dan de gretigheid, waarmee de

1) The Lancet, 1875, 1, pag. 158.

2) Wiener med. Wochenschrift, 1875, s. 914 u. 915.

3) Wiener med. Wochenschrift, 1875, s. 982.

Jab. werd onderzocht in de gevallen van hydrops door nier-, hart- of long-ziekten, of ter resorptie van pleurische exsudaten. Behalve de bekende werking deed zich nu nog de vraag op, welke invloed heeft Jab. op de urineafscheiding bij gezonde en zieke nieren? De resultaten der proeven ter beantwoording dezer vraag zijn nog niet beslissend geweest en geven niet veel moed op bevredigenden uitslag.

De hoeveelheid urine is gedurende de eerste 24 uren na het gebruik van het middel verminderd, maar den volgenden dag is er eene kleine vermeerdering of hetzelfde cijfer.

Bij albuminurie komt er gedurende de eerste 24 uren na de proef minder albumen, maar den volgenden dag is er weer meer, zelfs nog meer dan vóór de proef. Dit zijn de resultaten van Robin ¹⁾ en Dujardin-Beaumetz ²⁾. Volgens Riegel ³⁾ is bij nierziekten het urinequantum in de eerste 4 uren vermeerderd, maar in de eerste 24 uren verminderd; zijne zieken, die allen hevige oedemen hadden, verdroegen het slecht. S. Purjesz jun. ⁴⁾ beweert echter weder, dat bij nierziekten in de eerste 24 uren het urinequantum is toegenomen, maar meer nog in de tweede 24 uren, terwijl bovendien het eiwit ver-

¹⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, pag. 474.

²⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, pag. 558.

³⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 637.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 479.

meerderd is. Terwijl Drasche¹⁾ niet kon uitmaken welke de invloed op de urine was, zegt Löhrisch²⁾ dat bij hydrops door long-, hart- of nierziekten de urine verminderde, dat het zweeten gering, de salivatie sterk was, en dat er veelvuldig braken ontstond. Ottomar Rosenbach³⁾ ondervond, dat bij hart- en nier-hydrops geene vermindering van den hydrops ontstond, maar wel onaangename complicaties, n.l. hartklopping, angstgevoel, flikkeren voor de oogen en braken.

Met hoeveel enthousiasme het nieuwe middel ook werd ontvangen, en hoe groot de verwachtingen ook waren die daaromtrent werden gekoesterd, toch vond het geen ingang in de praktijk. De reden daarvoor lag in verschillende omstandigheden; het middel had namelijk ook lastige nevenwerkingen, behalve dat het inconstant werkte, vermoedelijk door de verschillende samenstelling der planten die in gebruik werden gegeven. De lastigste en veelvuldigste complicatie was wel het braken en de misselijkheid, die het in vele gevallen onmogelijk maakten het gebruik voort te zetten. Alle onderzoekers geven dit nadeel echter niet even hoog op. Terwijl Giegensohn⁴⁾, die op robuste individuen proeven deed, in 't geheel

¹⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1857, s. 901.

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 234.

³⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 316.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 523.

geen lastige complicaties waarnam, zegt Riegel¹⁾ dat de last niet zoo hevig was of zijne patienten wilden de proef op nieuw nemen. Behalve misselijkheid en braken wordt nog vermeld oprispen, singultus, lichte duizeligheid, voorbijgaand flikkeren voor de oogen, geringe kortdurende gezichtsstoornissen, vermeerderde drang tot urineloozen, pijn in de urethra, buikpijn, hoofdpijn, vermoeidheid, slaapzucht en collapsus. De misselijkheid en het braken kunnen niet ontstaan zijn door den invloed van het medicament op het maagslijmvlies, want von Penzoldt²⁾ heeft aangetoond, dat het evenzoo voorkomt, wanneer het medicament in een clyσμα was gegeven.

Geen wonder dat voortdurend pogingen in het werk werden gesteld om het werkende bestanddeel uit de plant daar te stellen, zoo door Buisson³⁾, Hardi⁴⁾, Duquesnel in Frankrijk, door Gerrard in Engeland en door Drasche te Weenen. Die praeparaten maakten evenwel niet veel opgang. Eindelijk verscheen eene mededeeling van A. Weber⁵⁾ uit Darmstadt over een alcaloïd door Merk uit Jaborandi bereid, welk alcaloïd alle hoofdwerkingen

1) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 87.

2) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 236.

3) Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 197.

4) Bulletin de thérapeutique, 1875, pag. 479.

5) Centrallblatt für die medicinische Wissenschaften, 1876, n^o. 44.

der Jaborandi zou vertoonen zonder de onaangename nevenwerkingen. Merk noemde het praeparaat »Pilocarpium muriaticum.» Het bestaat uit witte doorzichtige kristallen, die gemakkelijk en helder in gelijke deelen water oplosbaar zijn; eene karakteristieke reactie is er niet voor gevonden; het vertoont de eigenschappen der overige alcaloïden. Weber gebruikte, van eene oplossing ter sterkte van 2 op 100, 1 gram ter injectie en vond dat dit in werking gelijk stond met een infusum van 5 gram folia Jaborandi. Kort na de mededeeling van A. Weber hielden ook anderen zich bezig met het nagaan der werking van Pilocarpine. Er verschenen berichten van Scotti ¹⁾, Bardenhewer ²⁾, Curschman ³⁾, Challand en Rabow ⁴⁾ en van Leyden ⁵⁾, die in hoofdzaak de mededeeling van A. Weber bevestigden.

Het begin der Pilocarpine-werking verschilde van 1½ tot 10 minuten, al naar de individualiteit en de plaats van injectie. Het vroegste was er effect merkbaar als de inspuiting in de slaapstreek gedaan werd, het laatste als het aan de buitenzijde van het onderbeen geschiedde.

Terwijl het zweeten bij Jaborandi wel eens achterwege bleef, is het met Pilocarpine constant en rijkelijk

1) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 141.

2) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 7.

3) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 355.

4) Bulletin de la société médicale de la Suisse romane de 1877, n°. 283.

5) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, n°. 27.

te verkrijgen. Bij enkele gevoelige individuën reeds door 10 milligram; bij het gebruik van 20 milligram bleef het onder alle proeven slechts éénmaal weg; maar als de dosis 30 milligram bedroeg ontbrak het nooit en was altijd zeer sterk. Bij volle werking duurde het zweeten van 1½ tot 2 uur; de reactie van het zweet was zwak zuur of alcalisch.

De salivatie gaat meestal korten tijd aan het zweeten vooraf, bereikt in ongeveer 20 minuten haar toppunt, blijft daarop gedurende één uur, om dan langzaam te verminderen; nog 5 uur na de injectie is zij merkbaar.

De hoeveelheid speeksel, die afgescheiden wordt, bedraagt van ¼ tot ¾ liter; het is dunvloeibaar, arm aan specifieke bestanddeelen volgens Scotti¹⁾; volgens Curschmann²⁾ is het spec. gew. 1004—1010, het speeksel zelf waterhelder, zelden lichttroebel, alcalisch, bijna altijd taai, dikwijls zoo dik als kippeneiwit, dus volstrekt niet verdund. Het gewichtsverlies na de werking van eene volle dosis Pilocarpine bedraagt 1 à 2 kilogram.

Omtrent het vaatstelsel zijn belangrijke onderzoekingen gedaan door Leyden³⁾. Hieruit is gebleken, dat de eerste werking van Pilocarpine bestaat in eene geringe vermeerdering van de polsfrequentie en gering dalen

1) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 141.

2) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 355.

3) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 387.

van den bloeddruk; door grootere giften daalt dan de polsfrequentie tot 30 à 32 slagen in de minuut, terwijl de bloeddruk een weinig stijgt; door nog grootere giften daalt het aantal polsslagen tot 12 à 8 en daalt ook de bloeddruk duidelijk. Dit wijst dus duidelijk op eene prikkeling van den vagus. Al snijdt men beide vagi door, dan blijft die vagusprikkeling toch bestaan en zij verandert ook niet als de vagusuiteinden worden geprikkeld. Hieruit volgt dat de in het hart zelf gelegen hemmingsvezelen van den vagus geprikkeld zijn en er is volgens Leyden geen reden om eenige werking op de hartspier zelf aan te nemen.

Nog een ander verschijnsel is door Leyden ¹⁾ duidelijk aangetoond, namelijk de verwijding der vaten en de zwelling der weefsels. Terwijl dadelijk na Pilocarpine-injectie in het gezicht opvulling van de kleinste huidvaten door de roodheid merkbaar wordt, zijn ook de aderen aan het voorhoofd duidelijk gezwollen. Aan de arteria temporalis heeft Leyden gemeten dat de middellijn toenam van 1½ tot 3 millimeter. Het duidelijkst is de zwelling der weefsels door die vaatverwijding aangetoond, door de Plethysmograaph van Mosso. Het armvolumen, dat hierdoor gemeten wordt, neemt na de injectie snel en beduidend toe, bereikt in 20 minuten zijn toppunt om dan langzaam te dalen. In een geval waar het arm-

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 405.

volumen reeds zijn maximum bereikt had, ontstond er misselijkheid en onder den invloed daarvan daalde het volumen onder de norm. Het zweeten bleef echter voortbestaan, waaruit blijkt dat de vaatverwijding en de groote bloedtoevoer naar de peripherie niet toereikende zijn om de sterke zweetafscheiding te verklaren, dat daartoe veelmeer een invloed van Pilocarpine op de secretorische zenuwen moet worden aangenomen.

Met den sphygmograaf van Marey zijn de volgende veranderingen aan den pols geconstateerd: hij wordt frequenter, hooger, iets celer, soms duidelijk dirotisch. De frequentie gaat van 80 tot 84 of 88 als minimum, in den regel tot 100 soms zelfs tot 120.

De verandering der temperatuur is nu zoodanig vastgesteld, dat onder den oksel in het begin eene geringe stijging van $0,1^{\circ}\text{C}$ tot $0,5^{\circ}\text{C}$ merkbaar is, in den anus echter niet. Gedurende het zweeten komt spoedig eene geringe daling van $0,5^{\circ}\text{C}$ tot $0,6^{\circ}\text{C}$, die in enkele gevallen tot den volgenden dag aanhoudt.

Bij de gewone dosis, die ter injectie wordt aangewend, is geen pupilvernauwing waar te nemen. Scotti¹⁾ vermeldt een geval van atrophia nervi optici, waar zij wegens voorhanden mydriasis licht waar te nemen was; zij duurde dan 24 uren. Ook de refractie is bij de gewone dosis zelden veranderd. Na indropping van de gewone oplossing

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 142.

(2 op 100) in den conjunctivaalzak ontstaat er duidelijke pupilvernauwing en refractieverandering. Door atropine wordt de werking van *Pilocarpium muriaticum* opgeheven.

Hoewel de misselijkheid en het braken na *Pilocarpine*-injectie niet zoo hevig zijn als na het gebruik van een *Jaborandi*-infusum, zijn zij toch niet geheel verdwenen. Terwijl Bardenhewer beweert¹⁾, dat bij *P.* injectie zich geen braken en zelfs geen misselijkheid vertoont, geeft Dr. Scotti²⁾ op dat zij zeldzaam voorkomen en Curshman³⁾ en Leyden⁴⁾ zagen het wel dikwijls, maar konden het voorkomen door vermindering der doses, hoewel Curshman bekent dat bij enkelen wegens het braken het middel geheel achterwege moest worden gelaten. Buitendien zijn ook van *Pilocarpine* nog als complicaties vermeld, de collapsus en pijn in de urethra.

Bijna toevallig werd door Dr. Franz Massman⁵⁾ een invloed van *P. m.* op den zwangeren uterus geconstateerd. Bij eene vrouw met sterke oedemen en albuminurie, waar hij het tegen de oedemen aanwendde, traden na eenige uren de weeën op en verliep de geboorte spoedig. In een tweede dergelijk geval probeerde hij het nu ook

1) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 8.

2) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 142.

3) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 356.

4) Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 386.

5) Centrallblatt. f. Gynäkologie, 1878, 9.

en verkreeg hetzelfde resultaat. Dr. Felssenreich ¹⁾ onderzocht of het bij kraamvrouwen ook invloed had op atonie van den uterus, maar bevond dat de werking niet snel en niet zeker genoeg was om er op te kunnen vertrouwen. Dr. Fehling ²⁾ en Prochownick ³⁾ zagen beide zeer gunstige resultaten van P.m. bij puerperale eklampsie. Terwijl Dr. Fr. Nauta ⁴⁾ de ondervinding van Massman nog met een voorbeeld komt staven, verwerpt Prof. Lehman ⁵⁾ op grond van zijne onderzoekingen de zaak geheel.

Bovendien is deze kwestie in den laatsten tijd door zoovelen onderzocht en besproken, dat zij ter volledige vermelding eene zeer uitgebreide behandeling zou vereischen, die ik hier zal achterwege laten, omdat zij te veel van het hoofddoel van dit proefschrift zou afleiden.

Over den invloed van *Pilocarpium muriaticum* op de hydrops bij long-, hart- of nier-ziekten is het oordeel gunstiger dan vóór de ontdekking van het alcaloïd.

Het gunstigste zijn de berichten over de acute nephritis, waar de P.m. de oedemen en de bezwaren der geringe urine-loozing verminderde en de genezing tamelijk snel plaats had.

Omtrent de invloed op de urine bij nierziekten is men echter nog niet zeker. Het blijft nog onbekend of de

¹⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1878, 22.

²⁾ Centrallblatt f. Gynäkologie, 1877, 9.

³⁾ Centrallblatt f. Gynäkologie, 1878, 12.

⁴⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1878, 19.

⁵⁾ Nederl. Tijdschrift voor geneeskunde, bl. 585.

hoeveelheid urine in de eerste 4 uur na de injectie verminderd is, zooals Riegel ¹⁾ beweert. Ook is de kwestie over het toenemen of verminderen van het eiwit nog niet beslist. Leyden ²⁾ en Bardenhewer ³⁾ hebben geen toename daarvan kunnen constateeren. Alleen Badt ⁴⁾ deelt een geval van chronische nephritis mede, waar na het aanwenden van Pilocarpine-injecties de oedemen verdwenen zonder onaangename nevenwerkingen te veroorzaken; omtrent het eiwit deelt hij niets mede. Omtrent het gebruik van P. injecties bij hydrops door hartgebreken worden nog al gunstige berichten gegeven; de collapsus, die hierbij zoozeer gevreesd werd, zag Leyden niet veelvuldiger optreden dan bij andere ziekten; alleen dient men op zijn hoede te zijn bij te zeer verzwakte individuën.

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1875, s. 637.

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 407.

³⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 8.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 622.

Om den invloed na te gaan, die P. injecties hebben op het verloop der chronische parenchymateuse nephritis, heb ik die behandeling in drie gevallen eenigen tijd toegepast. Het was mijn doel door deze proeven in de eerste plaats een antwoord te ontvangen op de vraag, of het eiwit in de urine na P. injecties vermeerderd of niet, of met andere woorden van de behandeling met P. een gunstige invloed op deze ziekte te wachten is. Zal dat zoo zijn, dan moet P. evenzoo werken als de warme baden en de warme inpakkingen, het moet dan alleen als diaphoreticum werken en daardoor aan de nieren afleiding bezorgen. De toename of afname van de kwantiteit der urine zal daarbij van zelf blijken. De gevallen, waarin ik in de gelegenheid geweest ben het middel toe te passen, zijn de volgende:

Geval I. Patient is een frisch gebouwd man van 49 jaar, sedert eenige maanden onder mijne behandeling. Hij klaagt over vermoeidheid bij den arbeid en vertoont een licht oedeem om de enkels en tot op de helft van de onderbeenen. Overigens is de man zeer bleek, de slijmvliezen van conjunctiva, lippen en tandvlesch zijn anaemisch. De percussie en auscultatie van den thorax leveren geen abnormale resultaten, behalve lichte dem-

ping aan den linker longtop en een verscherpt respiratiegeruisch aldaar. De harttonen zijn normaal. Aan den buik is bij percussie en palpatie ook niets abnormaals waarneembaar. De urine is helder, lichtgeel van kleur, sterk schuimend; de reactie is licht alcalisch, het specifiek gewicht 1012, de kwantiteit in 24 uren ruim 1900 C. C. Het bezinksel, dat na eenige uren ontstaat, bevat enkele vettig gedegeneerde epitheliumcellen. Bij het koken van de urine met eenige droppels salpeterzuur ontstaat een sterk eiwit-precipitaat. Uit al deze feiten is het duidelijk, dat patient lijdt aan chronische parenchymateuse nephritis.

De eerste P. injectie geschiedde den 3^{den} Augustus des namiddags ten zes ure. Vóór de proef telde de pols 92, de temperatuur onder den oksel gemeten 38° C. en waren de ademhalingen 28 in de minuut. De temperatuur van de kamer waarin patient zich bevond bedroeg 78° F en patient was door eene wandeling van een uur op dien heeten zomerdag geheel bezweet; onder zulke omstandigheden is het middel wellicht nooit toegepast. Gedurende 2 uren na de injectie heb ik den man kunnen observeeren; de resultaten waren de volgende:

Na 3 minuten verklaart hij duizeligheid te gevoelen en een vreemden flauwen smaak in den mond te hebben.

Na 4 minuten ontstaat er een begin van salivatie; patient spreekt van een gevoel van vermoeidheid, vooral in de beenen en wel meest aan de buitenkant.

Na 7 minuten neemt het zweeten, dat patient reeds voor de proef deed, merkbaar toe; de thermometer, die voortdurend onder den oksel is blijven liggen, wijst nog 38° C. aan, de pols is vermeerderd tot 95 slagen in de minuut, de vermoeidheid in de beenen vermindert. Patient wordt misselijk.

Na 10 minuten. De misselijkheid is weer over; de oogen beginnen te tranen, uit den neus loopt voortdurend eene waterige vloeistof; de salivatie is zeer sterk, patient spuwt zooveel mogelijk alles uit in een maatglas. De zweetafscheiding is buitengewoon hevig, voortdurend loopen droppels zweet langs voorhoofd en aangezicht. De ademhaling is nog 28 in de minuut, dieper dan vóór de proef, hetgeen wel toe te schrijven is aan de moeite, die patient heeft met het uitspuwen van speeksel. Aan zijn gezichtsvermogen bemerkt hij geene stoornis.

Na 15 minuten telt de pols 96 slagen, de thermometer wijst 38.1° C., de salivatie is iets minder, het zweeten nog niet.

Na 30 minuten telt de pols 100 slagen, de temperatuur 38.1° C.

Na 1 uur is de pols weer 92, de temperatuur 38° C.; het zweeten en de salivatie zijn veel verminderd, evenzoo het tranen en het loopen van vocht uit den neus.

Na $1\frac{1}{4}$ uur is de pols 90, de temperatuur 37.9° C., het zweeten gering, de salivatie evenzoo.

Na $1\frac{3}{4}$ uur is de pols 88, de temperatuur 37.8° C., het zweeten heeft bijna opgehouden, de salivatie is gering.

Na 2 uur is de pols 88, de temperatuur 37.7°C .

Na dezen tijd onttrok patient zich aan mijne controle. Braking was niet ontstaan; de hoeveelheid speeksel in die 2 uur afgescheiden bedroeg 245 C.C. Drang tot urineloozen had hij niet gehad noch andere nadeelen onderzonden. Van vermeerderde bronchiaalsecretie heb ik niets bemerkt, patient hoestte niet en ook door auscultatie was daarvan niets te bemerken.

De hoeveelheid hydrochloras Pilocarpini, voor deze inspuiting gebruikt, bedroeg 20 milligram.

Den volgenden dag op hetzelfde uur onderging de patient eene tweede injectie van dezelfde hoeveelheid Pilocarpine.

Vóór de inspuiting telde de pols 80 slagen in de minuut; de temperatuur bedroeg 37°C ., de ademhaling geschiedde 28 maal in de minuut.

Na 2 minuten ontstond er een gevoel van warmte in het aangezicht en vermoeidheid over het geheele lichaam.

Na 4 minuten begint de salivatie en het zweeten op voorhoofd en borst.

Na 10 minuten zijn de salivatie en het zweeten sterk, de oogen beginnen te tranen en er loopt dun vocht uit den neus; pols 80, temperatuur 37°C ., misselijkheid.

Na 12 minuten. Patient gevoelt zich weê, krijgt oprispingen en koude rillingen, de misselijkheid is weêr over.

Na 15 minuten is de pols 80, de temperatuur 37.1°C . de oprispingen duren voort. De salivatie en het zweeten zijn hevig.

Na 25 minuten ontstaat er braken, maar in geringe mate, pols 80, temperatuur 36.6° C.

Na 35 minuten. Patient beweert, dat zijn gezicht be-neveld is; hij kan de menschen, die dicht bij de ramen voorbijgaan, wel zien maar niet meer onderscheiden; in de nabijheid ziet hij duidelijk. De pupillen zijn niet veranderd.

Na 45 minuten telt de pols 76 slagen, de temperatuur is 36.6° C. Het zweeten en de salivatie beginnen te verminderen.

Na 1 uur telt de pols nog 76 slagen en de temperatuur is 36.6° C. gebleven; het zweeten en de salivatie zijn veel verminderd, evenzoo het tranen.

Na $1\frac{1}{4}$ uur: pols 74, temperatuur 36.5° C.

Na $1\frac{1}{2}$ uur: pols 74, temperatuur 36.4° C.

Na 2 uur: pols 74, temperatuur 36.4° C.

Het zweeten heeft opgehouden, de salivatie is zeer gering. De hoeveelheid speeksel die afgescheiden is bedraagt 218 C. C. Het is vloeibaar, iets draderig, van alcalische reactie, met een specifiek gewicht van 1004. Andere nadeelen dan een weinig braken kwamen ook nu niet voor.

Den 7^{den} Augustus werd de subcutane injectie van Pilocarpine op hetzelfde uur herhaald. De werking was in het algemeen als in de beide voorgaande gevallen; alleen was het braken hevig. Den 9^{den} Augustus werd nogmaals eene injectie gedaan; de kwantiteit werd geringer genomen, namelijk 16 milligram, om de braking te voorkomen.

De salivatie en het zweeten waren hierna wel iets geringer, terwijl het braken achterwege bleef. Omtrent de verdere injecties valt niets bijzonders op te merken.

De veranderingen der urine zijn uit de bijgevoegde tabel zichtbaar. De kwantitatieve analyse van het albumen heb ik verricht volgens de methode van Charles Tarnet, medegedeeld in het Bulletin de thérapeutique van 1877, pag. 311. Volgens deze methode wordt van 10 C.C. urine, die door 2 C.C. azijnzuur zuur gemaakt is, het eiwit geprecipiteerd met het volgende titreervocht:

Jodetum kalicum pur. 3.22 gram.

Chloretum hydrargyricum 1.35 gram.

Aqua destillata 100 C.C.

Zoodra door dit titreervocht al het eiwit geprecipiteerd is, zal een droppel van de aldus behandelde urine een geel neerslag geven met het volgende proefvocht:

Chloretum hydrargyricum 1 gram.

Aqua destillata 100 C.C.

Van dit proefvocht moet zoo weinig mogelijk genomen worden, want door een overvloed daarvan verdwijnt het gele neerslag weder. Van het aantal droppels, dat men noodig had om de verkleuring duidelijk te doen worden, trekt men er 3 af en de rest vertegenwoordigt even zooveel halve grammen eiwit per liter. Die 3 droppels waren, na het precipiteeren van al het eiwit, noodig om het precipitaat duidelijk te maken.

HOEVEELHEID DER URINE in 24 uren.		Spec. Gewicht.	Kwantiteit albumen in 1 liter urine, in grammen.	Kwantiteit albumen in grammen.	OPMERKINGEN.
Subcut. injectie van 0,02 gr. P.	4925	1012	6 $\frac{1}{2}$	12,5125	
Subcut. injectie van 0,02 gr. P.	4525	1014	8 $\frac{1}{2}$	12,9625	
Geen inspuiting	4450	1014	9	13,05	
Geen inspuiting	4520	1012	9	13,68	Patient heeft den 7den Aug. diarrhoe gehad.
Subcut. injectie van 0,02 gr. P.	4610	1012	7	11,27	
Geen inspuiting	4570	1012	7 $\frac{1}{2}$	14,77	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4900	1013	9	17,1	Patient heeft den 8sten en 9den Aug. veel jenever gedronken.
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4935	1014	8 $\frac{1}{2}$	16,4475	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4660	1015	11 $\frac{1}{2}$	19,09	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4640	1018	13 $\frac{1}{2}$	22,14	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4740	1013	7 $\frac{1}{2}$	13,05	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4810	1012	7	13,575	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4730	1011	8	13,840	
Geen injectie	4800	1013	11 $\frac{1}{2}$	20,7	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4870	1013	10	18,7	
Subcut. injectie van 0,016 gr. P.	4570	1015	12	18,84	
Subcut. injectie van 0,018 gr. P.	4590	1015	11 $\frac{1}{2}$	18,0195	
Geen inspuiting	4760	1013	9 $\frac{1}{2}$	16,72	
Geen inspuiting	4800	1010	7 $\frac{1}{2}$	13,5	
Geen inspuiting	4820	1010	6 $\frac{1}{2}$	11,83	
Geen inspuiting	4795	1010	6 $\frac{1}{2}$	11,6675	

Geval II. De tweede patient is eene vrouw van 35 jaar, die vóór 9 jaren telkens gedurende langen tijd leed aan hardnekkige intermittens. Door die met lange vrije tusschenpoozen zich telkens weder vertoonende intermittens was patiente verzwakt, van welke zwakte zij nooit weder hersteld is; ook niet toen de intermittens wegbleef, hetgeen ongeveer 6 jaar is geleden. In die laatste 6 jaren is de vrouw wegens hare zwakte voortdurend onder geneeskundige behandeling geweest; volgens de bewering van den geneesheer, die haar toen behandelde, had zij steeds eiwit in de urine. Voor twee jaar heeft zij gedurende een geheelen winter geleden aan oedeem van de onderste extremiteiten en ascites; in den daaropvolgenden zomer verdween dat evenwel weder. Tegenwoordig heeft zij weder oedemen van de onderste extremiteiten en ascites, benevens oedeem van den buikwand en van den linker voorarm.

Het gezicht is zeer vermagerd, de slijmvliezen zijn zeer bleek. Op ongeregelde tijden krijgt patiente een gevoel van doofheid en zwakte in den linkerarm, zoo erg dat zij dien arm niet meer kan omhoog tillen, maar nog wel andere bewegingen maken. Terzelfder tijd lijdt zij dan aan doofheid; soms ook aan trekkingen in den arm. Eenmaal hebben in de laatste dagen die trekkingen eene grootere uitbreiding gekregen; zij begonnen aan de voeten en zetten zich van daaruit over het geheele lichaam voort. Zij gingen gepaard met bewusteloosheid. De auscultatie

en percussie van den thorax leveren de volgende resultaten: alleen boven aan den achterwand van den thorax is aan beide zijden de percussietoon mat en het respiratiegeruisch zeer zwak vesiculair; in het bovenste gedeelte voor en achter is het ademhalingsgeruisch verscherpt, met een droog fijnblozig reutelgeluid vermengd.

De harttonen en de hartdemping zijn normaal. Aan den buik zijn door de ascites de verschillende organen niet duidelijk te onderzoeken. De urine is zeer weinig geel gekleurd, schuimt, is licht alcalisch, heeft een specifiek van 1001 en bevat eiwit. De kwantiteit urine in 24 uren is groot en bedraagt 6000 C.C. of meer. Uit deze gegevens besluit ik dat patiente lijdt aan chronische parenchymateuse nephritis in het laatste stadium (Schrumpfungsniere).

De injecties van hydrochl. Pilocarpini werden bij haar des namiddags om 5 uur gedaan en de kwantiteit der urine iedere 4 uur gemeten. Vóór de injectie bedroeg de temperatuur 36.4° C., de pols telde 84 slagen.

Na verloop van 3 minuten komt er eene roodheid op de wang met gevoel van warmte over het geheele lichaam.

Na 5 minuten begint de salivatie, het zweet breekt uit op de borst. Na 10 minuten zijn zij beide sterk en begint ook de traansecretie te vermeerderen; pols 84, temperatuur 36.6° C. Na 15 minuten pols 88, temperatuur 36.8° C. Na 20 minuten pols 88, temperatuur 37.1° C., de salivatie is sterk; het zweeten is niet zeer hevig. Patiente wordt plotseling misselijk en braakt groote

hoeveelheden slijm. Na 30 minuten braakt zij nog eens. Met tusschenpoozen bleef dat braken aanhouden tot 's nachts 2 uur. Bij de volgende injectie, na 3 dagen, herhaalde zich dat braken; daarom verminderde ik toen de dosis tot 15 milligram. Hierna duurden de misselijkheid en het braken nog tot 's avonds 9 uur. Patient kreeg daardoor zooveel tegenzin in de injecties en voelde zich daarna zoo afgemat, dat ik er meê moest ophouden, te meer daar ik bij geringere giften van het zweeten weinig verwachtte, omdat het bij injectie van 15 milligram reeds gering was. Het resultaat der urineverandering is uit de volgende tabel zichtbaar.

HOEVEELHEID DER URINE,
IN KUBIEKE CENTIMETERS, VAN 4—4 UUR GEMETEN;
De P. injectie geschiedde om 5 uur des namiddags.

	P. injectie 0,02.			P. injectie 0,02.			P. injectie 0,015.		
5—9 uur 's namiddags	1000	940	500	1400	740	900	1100	960	
9—1 uur	1140	700	880	1500	1396	840	880	1640	
1—5 uur	600	420	900	760	800	840	1020	1200	
5—9 uur 's morgens	1060	580	1000	1340	925	1100	1100	1280	
9—1 uur	1080	640	1160	1120	860	1300	1000	960	
1—5 uur 's namiddags	1240	960	1080	1080	1060	1260	580	1120	
	6120	4240	5520	7200	5781	6240	5680	7160	
Kwantiteit albumen in grammen.	9,18	10,6	13,8	10,785	11,562	12,480	11,36	14,32	
Specifiek gewicht	1001	1002	1002	1001	1001	1001	1001	1001	

De oedemen waren na die injecties niet veranderd. Nog op een verschijnsel wenschte ik opmerkzaam te maken, namelijk dat patiente na eene P. injectie meer hoest en gemakkelijker slijm opgeeft dan gewoonlijk.

Geval III. Patient is een tengere man van 48 jaar, sedert 4 jaar lijdende, zeer mager en bleek. Hij gevoelt zich zoo zwak dat hij nauwelijks een half uur zeer langzaam kan loopen. In het verlopen voorjaar had hij oedeem aan de onderste extremiteiten; dit is na de aanwending van Priestney'sche inwikkelingen, over het geheele lichaam dagelijks eenige uren herhaald, in 14 dagen weder verdwenen. De auscultatie en percussie van hart en longen leveren geene abnormale gegevens, behalve versterkte harttonen aan de punt van het hart en boven de aorta, op welke laatste plaats de tweede toon versterkt is. De buikorganen vertoonen bij het onderzoek niets abnormaals. De urine bedraagt 1775 C. C. in de 24 uren, is helder lichtgeel van kleur, licht alcalisch, schuimt sterk; het specifiek gewicht bedraagt 1013; de urine bevat veel eiwit en in het sediment zijn vettig gedegenerende epitheliën. Wij hebben hier dus wederom te doen met een geval van chronische parenchymateuse nephritis.

Den 9^{den} Augustus des morgens ten 9 ure werd de eerste P. injectie gedaan ter sterkte van 15 milligram. De uitwerking was sterk; binnen 10 minuten was de salivatie sterk, het zweeten zoo hevig dat het langs

voorhoofd en aangezicht droppelde, de traansecretie zoodanig dat voortdurend een straaltje uit den neus liep. De pols was van 80 op 92 slagen gestegen, de temperatuur van 37° C. op 37,1° C. Na ½ uur telt de pols 88 slagen, de temperatuur 36,9° C. Patient wordt erg misselijk en begint te braken, hetgeen een half uur aanhoudt.

Na 1 uur telt de pols 74 slagen, de temperatuur 36,8° C.

Nog 3maal, telkens op den 2^{den} dag, werd dezelfde hoeveelheid Pilocarpine geïnjecteerd en toen nog eens 4 dagen later. De uitwerking bleef in alle gevallen even sterk als de eerste maal; alleen het braken bleef weg. Wel ontstond er misselijkheid en gevoelde patient zich afgemat.

In de volgende tabel zijn de veranderingen der urine aangegeven.

HOEVEELHEID DER URINE
in 24 uren,
van 'smorgens 9 uur tot 'smorgens 9 uur.

		Spec. gewicht.	Kwantiteit albumen in 1 liter urine in grammen.	Totale kwantiteit albumen in grammen.
Subcut. injectie van P. 0,016 gr.	1775 CC.	1013	9 $\frac{1}{2}$	16,8625
	<u>1520</u> »	1013	10 $\frac{1}{2}$	15,960
Subcut. injectie van P. 0,016 gr.	2500 »	1013	8 $\frac{1}{2}$	21,250
	<u>2235</u> »	1011	8 $\frac{1}{2}$	18,9975
Subcut. injectie van P. 0,016 gr.	<u>2485</u> »	1009	9	22,365
	<u>2025</u> »	1011	9	18,225
Subcut. injectie van P. 0,016 gr.	2995 »	1010	7 $\frac{1}{2}$	23,96
	<u>1990</u> »	1013	10	19,90
Subcut. injectie van P. 0,016 gr.	2040 »	1013	10 $\frac{1}{2}$	21,42
	<u>2250</u> »	1012	11	24,75
	<u>2430</u> »	1010	7 $\frac{1}{2}$	18,225
	<u>2600</u> »	1010	10	26,09
	3230 »	1010	8 $\frac{1}{2}$	27,455

Uit deze proeven blijkt omtrent de urineverandering na P. injectie het volgende:

De hoeveelheid urine in de eerste 4 uren na de P. injectie is slechts driemaal genoteerd kunnen worden, n. l. in Geval II. Daarvan is de kwantiteit tweemaal verminderd, éénmaal vermeerderd, zoodat daardoor de kwestie niet is beslist. Let men evenwel daarop, dat in het geval waar zij vermeerderd was, de P. injectie spoediger op de voorafgaande gevolgd was, dan kan men het voor mogelijk houden, dat die verhooging van de kwantiteit nog onder den invloed staat van de vroegere injectie, dat met andere woorden de vroegere injectie nog niet uitgewerkt had. Den derden dag na de injectie was immers in dit geval de kwantiteit urine het grootste en met den derden dag na de tweede injectie valt de eerste dag na de derde injectie samen. De hoeveelheid urine in de eerste 24 uren na de P. injectie is verminderd, alle keeren in geval II en van de 5 keer 4 maal in geval III; deze 5^{de} keer viel samen met een dag waarop patient zeer dorstig was geweest, zoodat aan het vele drinken de verhooging wel is toe te schrijven. De hoeveelheid urine in de tweede 24 uren is hooger dan in de eerste 24 uren na de injectie bij alle proeven van geval II en III. In geval III is zij zelfs hooger dan vóór de injectie in 3 proeven, terwijl zij in de beide andere proeven daaronder blijft. In geval II is zij van de 3 proeven éénmaal hooger dan vóór de proef. In geval I

is bij de eerste drie proeven insgelijks de hoeveelheid der eerste 24 uren verminderd en die der tweede 24 uur verhoogd. Nadat er echter meer injecties hebben plaats gehad en deze dagelijks geschieden, blijft de hoeveelheid urine niet voortdurend verminderen. De resultaten van geval I zijn evenwel niet in tegenspraak met die van de beide andere gevallen; alleen zijn de proeven niet zoodanig genomen dat zij op dezelfde vragen kunnen antwoorden.

Gedurende de eerste 24 uren na de injectie is in geval III onder de 5 proeven 4 maal de kwantiteit eiwit verminderd, éénmaal verhoogd; in geval II tweemaal verhoogd en eenmaal verminderd; deze verhouding is dus niet constant. Wel constant is evenwel de verhouding van de kwantiteit eiwit gedurende de tweede 24 uren; zij is dan niet alleen hooger dan de eerste 24 uren, maar in de gevallen, waarin die hoeveelheid verminderd was, is zij ook hooger dan vóór de injectie. In geval I, waar de injecties spoediger op elkaar volgen, is geen uitsluitsel te vinden op de vraag of de kwantiteit eiwit in de tweede 24 uren vermeerderd is. Uit die proeven kan men echter wel zien, dat het eiwitgehalte der urine bij voortgezet gebruik steeds vermeerderd is, maar toch niet in eene bepaalde verhouding blijft toenemen. Gedurende de 14 dagen der P. injectie was de kwantiteit van het eiwit, twee dagen uitgezonderd, steeds hooger dan voor de proeven en ook hooger dan eenige dagen na de proeven. Gedurende de twee dagen, dat het eiwitgehalte minder

was dan vóór de injecties, had patient diarrhoe gehad en daaraan schrijf ik het verminderen van het eiwit toe, in weerwil van de P. injecties.

Voor de behandeling der nierziekten zouden deze proeven dus de volgende gegevens aan de hand doen.

Hydrochloras Pilocarpini werkt bij chronische parenchymateuse nephritis niet alleen als diaphoreticum, maar vermeerdert tegelijk het eiwit. Het kan dus nooit resultaten opleveren als het gebruikt wordt om door zijne diaphoretische werking gunstigen invloed op het ontstekingsproces uit te oefenen. Daar evenwel bij dagelijksch gebruik het eiwitgehalte niet regelmatig blijft stijgen, is het niet onmogelijk dat de oedemen er door kunnen verdreven worden. De dagelijksche zweetafscheiding zou die kunnen verminderen, in geval de krachten van den lijder de niet zeer sterke eiwitvermeerdering in de urine nog kunnen verdragen. Daartoe moet dan de P. dagelijks worden aangewend om zodoende het voordeel van het zweeten dagelijks te verkrijgen, terwijl het eiwitgehalte daardoor niet meer stijgt dan wanneer het om de 2 dagen wordt aangewend.

Hierdoor zou het ook verklaarbaar zijn, waarom bij zeer verzwakte zieken de P. injecties de oedemen niet kunnen verdrijven, bij krachtigere wel.

Bij deze laatsten zou het dan palliatief nuttig kunnen zijn. Een voorbeeld hiervan is het volgende :

Geval IV. Patiente is eene vrouw van 46 jaren, aan chronische parenchymateuse nephritis lijdende; zij heeft oedemen aan de onderste extremiteiten, aan den buikwand, in het aangezicht en aan de eene hand, bovendien ascites. Toen zij twee dagen onder mijne behandeling was, kreeg zij onverwachts een aanval van uraemische eclampsie; die aanval werd binnen een uur door vier andere gevolgd. Tusschen de convulsies was patiente zeer slaperig. Na den 5^{den} aanval deed ik, gedachtig aan de berichten van Fehling over puerperale eclampsie, eene P. injectie van 0.02 gram. Spoedig daarop volgde een zesde aanval van convulsies. Na eenige minuten kwam ook de salivatie en het zweeten; beide werden hevig. Het speeksel liep uit den eenen mondhoek voortdurend op het kussen. De pols, die vóór de injectie 120 slagen telde, verminderde binnen een kwartier tot 110.

Des namiddags ten 6 ure was de injectie verricht en tot 9 uur bleef patiente sterk zweeten. Convulsies kwamen niet weder terug vóór den volgenden morgen 7 uur, toen binnen een uur tijds weêr twee aanvallen voorkwamen. Om 8 uur deed ik op nieuw eene P. injectie, de pols verminderde tot 108, het zweeten en de salivatie waren weer hevig, er ontstond geen braken. Patiente, die den vorigen nacht en gedurende den volgenden dag zeer slaperig was, kreeg nu geen convulsies weer. Ik injicieerde des namiddags ten 4 ure op nieuw 0.02 op P. De pols, die nu 90 slagen telde, steeg in een half uur tot 100. Het

zweeten en de salivatie was ten derden male sterk gedurende twee uren. Den volgenden dag was de vrouw weêr bij bewustzijn. In verloop van 6 dagen zijn in 't geheel 12 P. injecties gedaan; de laatste twee dagen was echter het braken zoo hevig, dat het middel moest achterwege gelaten worden. In die 6 dagen waren nu de oedemen en de ascites totaal verdwenen.

Patiënte is echter niet weder in krachten toegenomen, haar eetlust bleef slecht en na drie dagen, gedurende welke patiënte steeds in krachten afnam en de oedemen terugkeerden, stierf zij aan oedema pulmonum. Op dit laatste oedema had Pilocarpine geen invloed meer; het werd slecht verdragen en verminderde het oedeem niet. De urine heb ik van deze patiënte niet voortdurend kunnen krijgen, omdat zij die veelal in bed liet loopen.

Geval V. Ook in een geval van hydrops door hartziekte heb ik gelegenheid gehad de hydrochl: Pilocarpini te onderzoeken.

Patiënte is eene sterkgebouwde vrouw van 53 jaar, sedert 6 jaar lijdende aan hoest en kortademigheid.

Gedurende de laatste 3 jaren lijdt zij telkens aan oedeem van de onderste extremiteiten en ascites, benevens aanvallen van kortademigheid in de avonduren.

Het physisch onderzoek van den thorax levert de volgende gegevens op: de percussietoon van den thorax is helder, rechts in de mammillairlijn tot aan de 7^{de} rib; links van het sternum en daaraan grenzende is eene

kleine ruimte tusschen de 3^{de} en 4^{de} rib, waar de percussietoon niet zoo helder is als aan de andere zijde van het sternum. Aan de achtervlakte strekt zich de heldere percussie tot de 11^{de} rib uit. De hartstoot is versterkt, de plaats onduidelijk te bepalen, zij is vrij uitgebreid. De eerste toon aan de punt van het hart is in een sterk geruisch veranderd, de tweede in een zachter geruisch van korteren duur. Aan het rechter hart zijn de tonen eveneens versterkt, maar door geen geruisch vervangen. De tonen boven de aorta zijn bijna onhoorbaar rechts in de tweede tusschenribbenruimte; de tweede pulmonaaltoon is versterkt. Over den geheelen thorax hoort men een fijnblazig reutelgeluid en sterk vesiculair-ademen; het reutelgeluid is reeds op een afstand hoorbaar. De buik is opgezet door ascites in het onderste gedeelte. Patiente is voortdurend kortademig, vooral bij beweging; zij hoest en geeft weinig schuimende sputa op, die van tijd tot tijd met bloed zijn vermengd. Uit deze gegevens meen ik te kunnen concludeeren tot het bestaan van insufficiëtie en stenose der valvula mitralis, benevens emphyseem en bronchiaal-katarrh tengevolge van Stauung. De urine bevat geen eiwit.

De eerste P. injectie van 0,02 gram geschiedde den 11^{den} Aug., des morgens ten 11 uur. De verschijnselen na de injectie waren de gewone, salivatie, sterk zweeten, stijgen van de polsfrequentie van 68 op 84; dalen van de temperatuur. Na 20 minuten wordt patiente

misselijk en begint te braken, tegelijk wordt het reutelgeruisch in de bronchi, dat te voren fijnblazig was, nu grofblazig, vochtig, en heeft er eene rijkelijke expectoratie plaats. Door deze injectie waren de oedemen en de ascites veel verminderd. De injectie werd na 2 dagen herhaald, de dosis echter verminderd tot 0.015 gram, om het braken tegen te gaan. Dit bleef nu ook bijna geheel weg. Gedurende 9 dagen werd nu dagelijks op hetzelfde uur de injectie herhaald. De oedemen bleven gedurende dien tijd op dezelfde hoogte. Een ander bezwaar, dat patiente in den laatsten tijd had als de oedemen erg waren, was hevige kortademigheid in de avonduren met droog fijnblazig reutelen op de borst; na de eerste P. injectie bleef dit 's avonds weg en is niet weder teruggekomen. De veranderingen der urine zijn in de volgende tabel weergegeven.

Ook hier is bij voortgezet gebruik de verandering van de hoeveelheid urine na iedere injectie niet constant.

Het schijnt dat door eene sterke injectie (de eerste en de laatste) de hoeveelheid urine toeneemt.

De dagelijks herhaalde injecties hebben de patient niet gebaat.

HOEVEELHEID DER URINE		Spec.
in kubieke centimeters,		gewicht.
van 's morgens 11 uur tot 's morgens 11 uur.		
Injectie van 0,02 gr. P.	1460 11 Aug.	1010
	2788 12 Aug.	1006
Injectie van 0,015 gr. P.	525 13 Aug.	1015
	770 14 Aug.	1014
Injectie van 0,015 gr. P.	665 15 Aug.	1015
	400 16 Aug.	1019
Injectie van 0,015 gr. P.	630 17 Aug.	1015
	540 18 Aug.	1017
Injectie van 0,015 gr. P.	517 19 Aug.	1017
	590 20 Aug.	1015
Injectie van 0,015 gr. P.	490 21 Aug.	1016
	425 22 Aug.	1016
Injectie van 0,018 gr. P.	390 23 Aug.	1017
	585 24 Aug.	1015
Injectie van 0,02 gr. P.	750 25 Aug.	1015
	945 26 Aug.	1011

Als men op ééne proevenreeks kon afgaan, dan zou dit geval leeren, dat men bij hartziekten ter verdrijving van hydrops, de P. injecties met tusschenpoozen van eenige dagen moet verrichten en niet dagelijks; want

ofschoon de patienten door dagelijksche aanwending wel telkens zweeten, is daarbij de kwantiteit urine zeer gering en de invloed op de oedemen nul. Bij eene enkele injectie was behalve het zweeten ook nog de urine vermeerderd. Wel is waar was de injectie sterker, maar het verlies aan vochten ook buitengewoon groot. Stel, dat patiente door de salivatie en het zweeten 1 liter vocht verloor, wat stellig niet te hoog gerekend is, dan komt daarbij voor de toename der urine nog 1328 C. C. dus totaal 2328 C. C. in 24 uren. Het is dus niet te verwonderen, dat dit aan de oedemen merkbaar was.

De beide laatste sterkere injecties veroorzaakten ook toename der urine, maar lang niet zoo sterk als de eersten; daaruit zou men tot de gedachte kunnen komen, dat de gevoeligheid van de nieren voor de P. injecties bij herhaalde aanwending vermindert; vooral nu wij hetzelfde verschijnsel ook bij albuminurie aan het eiwitgehalte en aan het urine-kwantum hebben opgemerkt.

Het resultaat mijner proefnemingen is meer in overeenstemming met dat, hetwelk vroeger uit de onderzoekingen met Jaborandi werd verkregen, dan met de bewering van hen die met Pilocarpine hebben geëxperimenteerd. Ik heb met Pilocarpine evenwel in de litteratuur geene proeven medegedeeld gevonden, die op de toename of afname

van het eiwit betrekking hadden. Alleen Leyden beweert ¹⁾ dat P. bij nierziekten het ontstekingsproces niet verergert, zonder daarvoor bewijzen aan te voeren.

Het duidelijkst toont S. Purjesz jun. ²⁾ door de vermelding van een geval aan, dat bij chron. parenchymateuse nephritis de Jaborandi het eiwit doet toenemen.

Robin ³⁾ en Dujardin-Beaumetz ⁴⁾ vonden het de eerste 24 uur na de inname van Jab. verminderd, de tweede 24 uur echter vermeerderd, soms zelfs meer dan vóór de proef. Van andere onderzoekers heb ik geen proeven of beweringen omtrent deze vraag in de literatuur gevonden.

In hoofdzaak komen mijne resultaten dus overeen met die van S. Purjesz jun., n.l. in de toename van het eiwit; zijne verdere resultaten stemmen echter niet geheel overeen; hij beweert n.l. dat de kwantiteit urine reeds in de eerste 24 uren vermeerderd is en meer nog in de tweede 24 uur, en dat het eiwit reeds in de eerste 24 uur is toegenomen. Nu zijn echter zijne proeven zoodanig genomen, dat zijne resultaten, wat deze punten betreft, niet te vertrouwen zijn. Hij gaf de Jab. n.l. niet aan het begin van de 24 uren, die hij als de eerste

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 409.

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1877, s. 479.

³⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, 2, pag. 475.

⁴⁾ Bulletin de thérapeutique, 1874, 2, pag. 558.

24 uur betitelt, maar 8 uur na het begin daarvan, zoodat gedurende die 24 uur de Jab. hoogstens 16 uur heeft kunnen werken. Met Robin en Dujardin-Beaumetz stem ik geheel overeen, 1° dat het eiwit in eerste 24 uren vermindert en 2° dat het de tweede 24 uren meestal sterk toeneemt. Geen van allen heeft echter de proeven zoo lang achtereen op denzelfden persoon en dagelijks gedaan als ik in geval I, en nergens heb ik dan ook vermeld gevonden het resultaat, dat uit mijn geval I is af te leiden, dat bij dagelijks voortgezet gebruik het eiwit niet in een bepaalde verhouding blijft toenemen.

Noodzakelijk moeten er 'nog vele proeven genomen worden om met zekerheid te zeggen of de kwantiteit urine in de eerste 24 uur vermeerderd of afgenomen is bij de chron. parenchymateuse nephritis na het gebruik van Pilocarpine.

Bij hartgebreken heb ik in de litteratuur geen waarnemingen opgeteekend gevonden omtrent de kwantiteitsverandering der urine en dit geval V zou nog door meerdere moeten worden gestaafd, om er zekere conclusies voor het algemeen uit te kunnen trekken.

The first part of the book is devoted to a general
 introduction of the subject. The author discusses the
 history of the subject and the various methods
 which have been employed for its study. He also
 points out the importance of the subject in the
 present day and the need for a more systematic
 treatment of it. The second part of the book
 is devoted to a detailed study of the subject
 and is divided into several chapters. The first
 chapter deals with the general principles of the
 subject and the second chapter deals with the
 various methods which have been employed for
 its study. The third chapter deals with the
 history of the subject and the fourth chapter
 deals with the various methods which have been
 employed for its study. The fifth chapter
 deals with the history of the subject and the
 sixth chapter deals with the various methods
 which have been employed for its study.

The third part of the book is devoted to a
 detailed study of the subject and is divided
 into several chapters. The first chapter deals
 with the general principles of the subject and
 the second chapter deals with the various
 methods which have been employed for its
 study. The third chapter deals with the
 history of the subject and the fourth chapter
 deals with the various methods which have
 been employed for its study. The fifth
 chapter deals with the history of the subject
 and the sixth chapter deals with the various
 methods which have been employed for its
 study. The seventh chapter deals with the
 history of the subject and the eighth chapter
 deals with the various methods which have
 been employed for its study. The ninth
 chapter deals with the history of the subject
 and the tenth chapter deals with the various
 methods which have been employed for its
 study.

STELLINGEN.

I.

Bij chronische parenchymateuse nephritis werkt Pilocarpine nadeelig op het ziekteverloop.

II.

Het zweeten na Pilocarpine-injectie ontstaat niet door den vermeerderden bloedtoevoer naar de huid.

III.

De methode van Tarnet, tot kwantitatieve eiwitbepaling, is aan het ziekbed voldoende.

IV.

Bright'sche nierziekte is veelal een secundair ziekteproces.

V.

Tot uitdrijving van den lintworm verdient de looizure verbinding van Pelletièrene de voorkeur boven de andere bekende zouten van dit alcaloïd.

VI.

Bij hardnekkige constipatie is het trechter-apparaat van Hegar aan te bevelen.

VII.

Variolae en varicellen zijn twee geheel verschillende ziekteprocessen.

VIII.

Bij het hardnekkig braken van zwangeren dient de methode van Copemans te worden toegepast.

IX.

Onder de haemostatica post partum verdient de warmwater-injectie in den uterus eene eerste plaats.

X.

Als geen infectie te vreezen is, behoeft bij tweelinggeboorten de uitdrijving van de tweede vrucht niet te worden afgewacht; daar extractie, des noods na voorafgaande keering, meer is aan te bevelen.

XI.

Bij gecompliceerde fracturen zijn die wijzigingen van het Lister'sch verband aan te bevelen, waardoor het eerste verband zooveel mogelijk lang kan blijven liggen.

XII.

Bij verkromming van de wervelkolom is Sayre's jak aan te bevelen boven de meeste andere methoden.

XIII.

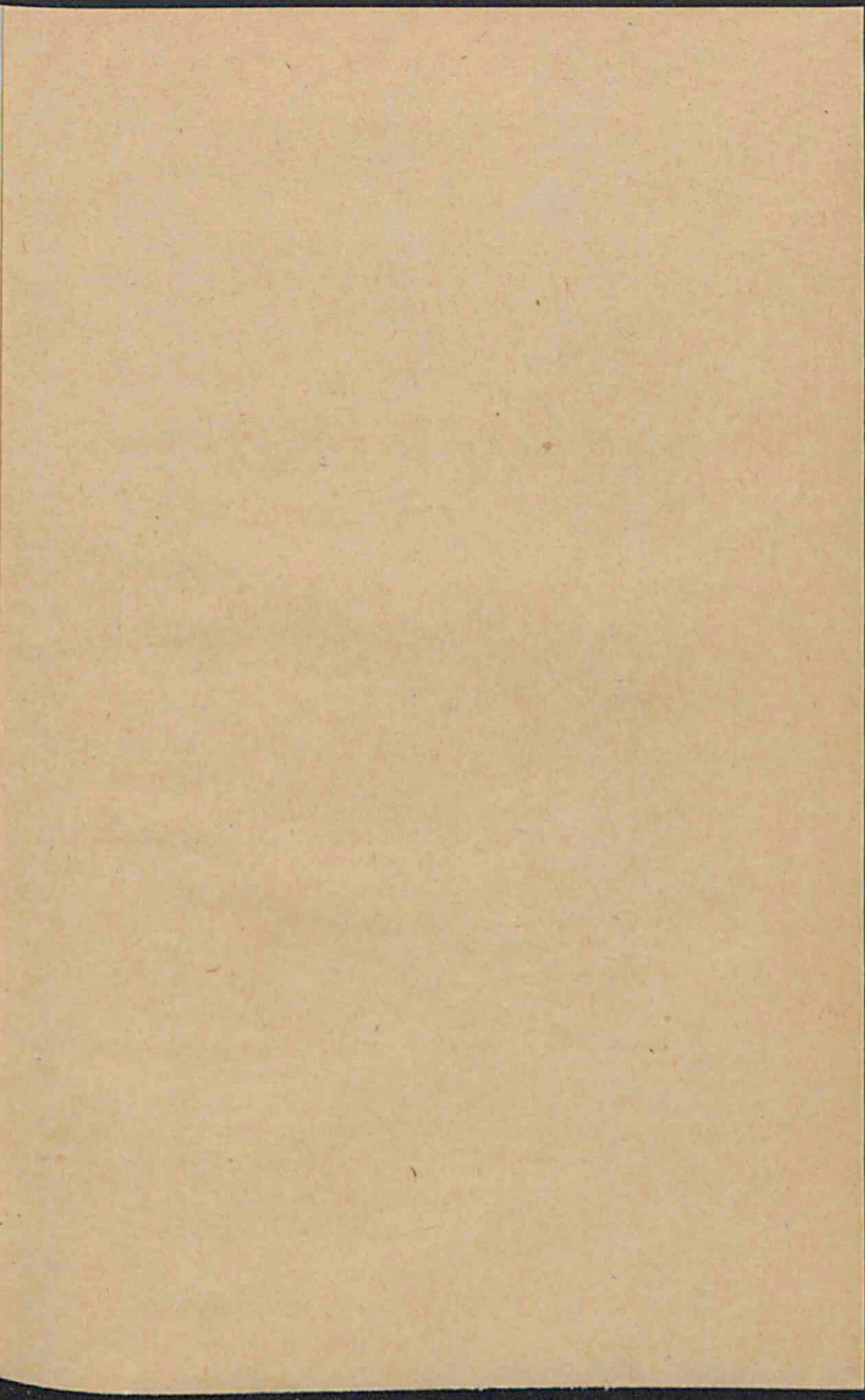
Het nut der Carbolspray in de operatieve chirurgie is zeer problematisch.

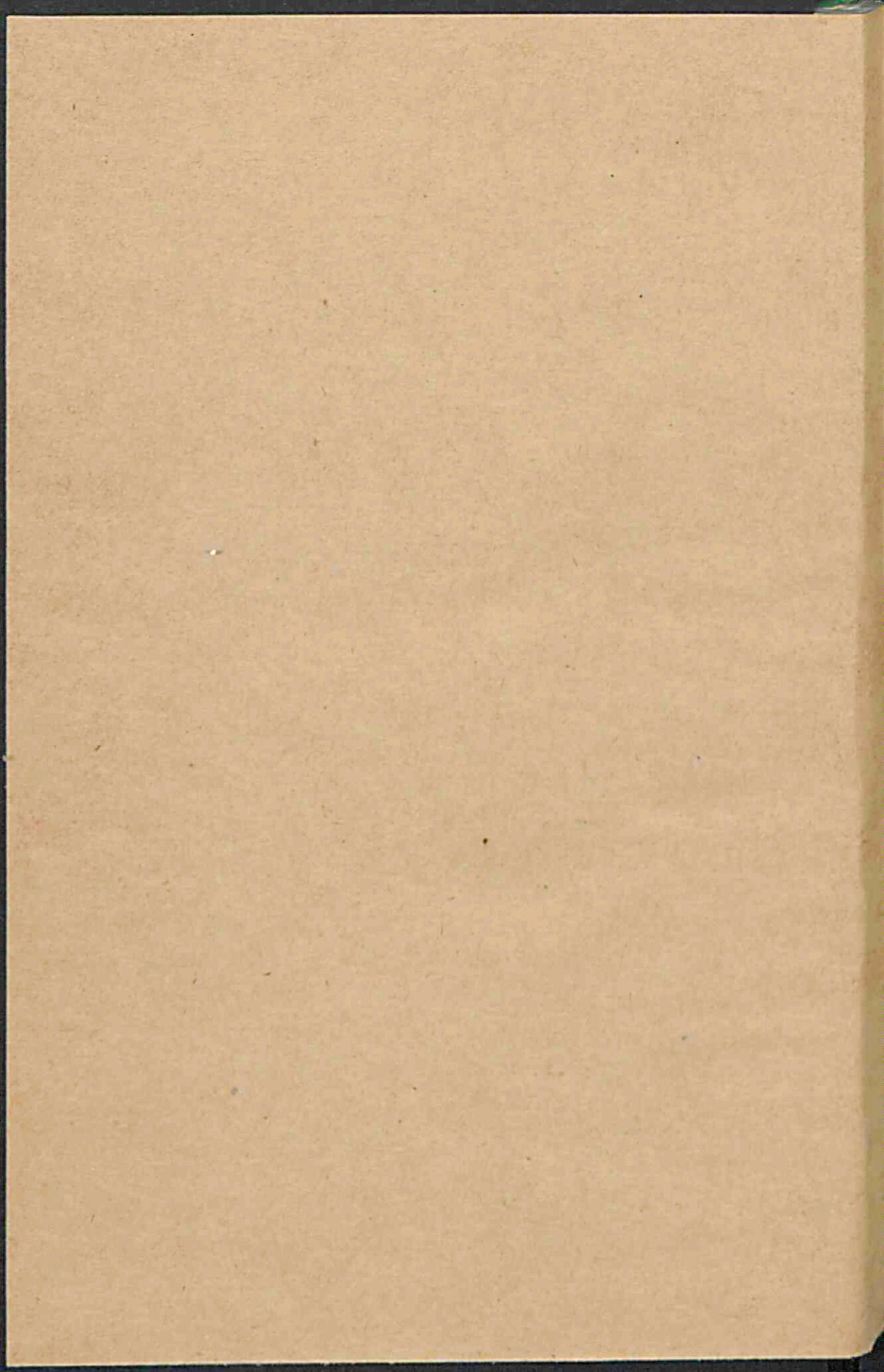
XIV.

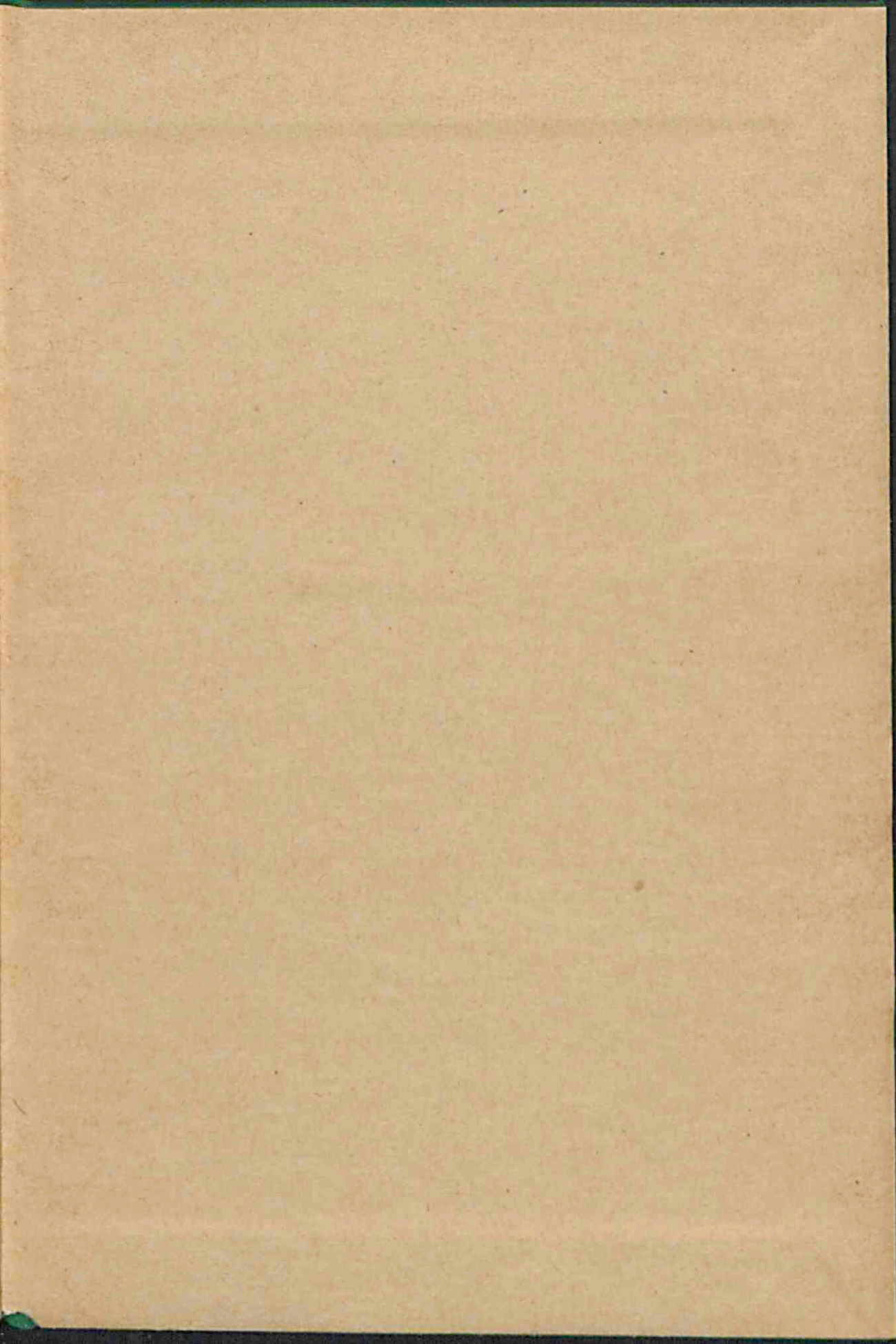
Bij rabies canina behoort de subcutane injectie van curare beproefd te worden.

XV.

De visiteerende Commissiën van den geneeskundigen Raad moesten verplicht zijn de apotheehoudende geneeskundigen van hunne komst te verwittigen.







D
ut
18