

De onschadelijkheid van de vervanging der suiker
IN ONS VOEDSEL
DOOR SACCHARINE.

—
ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM.

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. P. D. Chantepie de la Saussaye

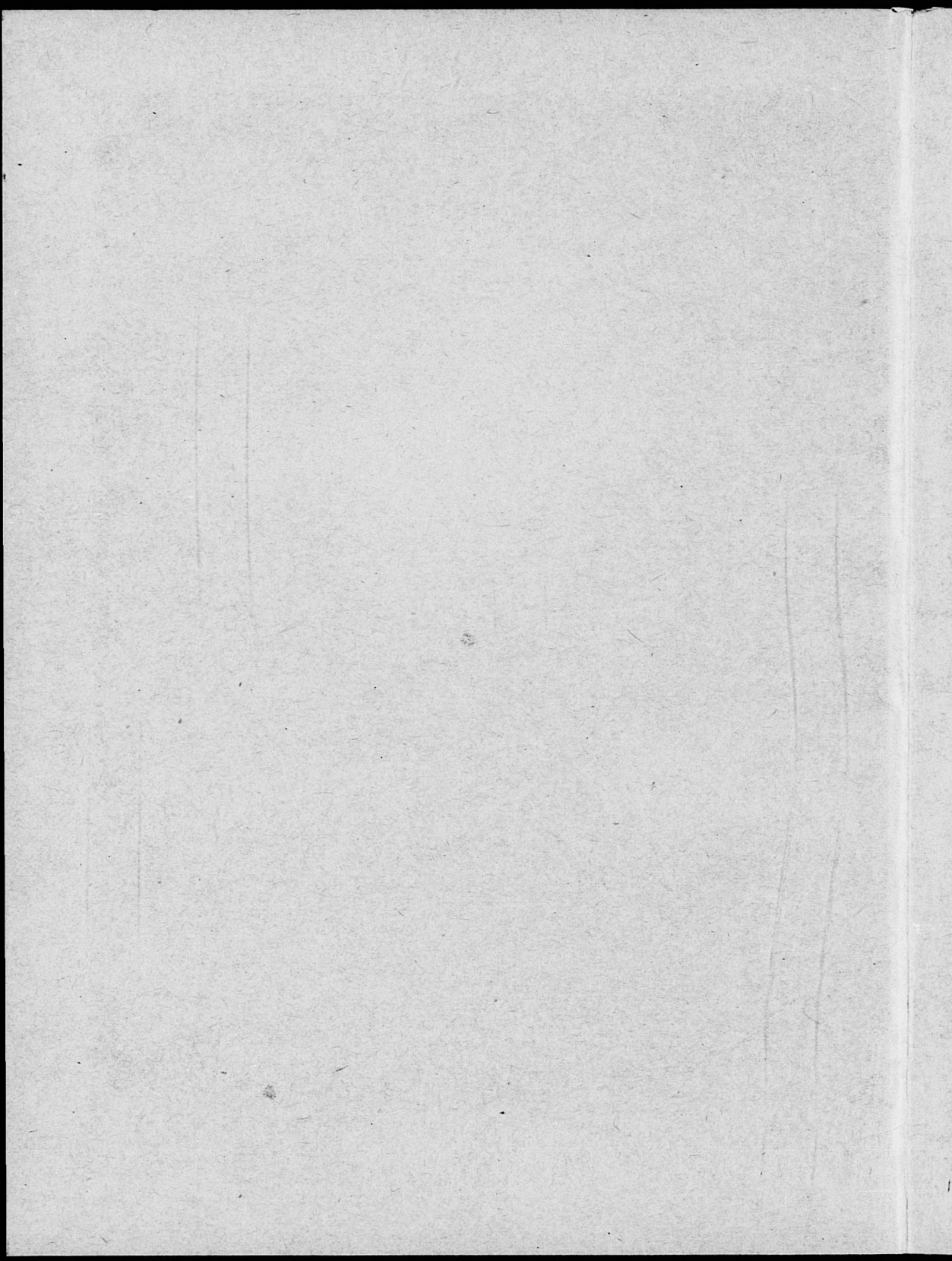
Hoogleraar

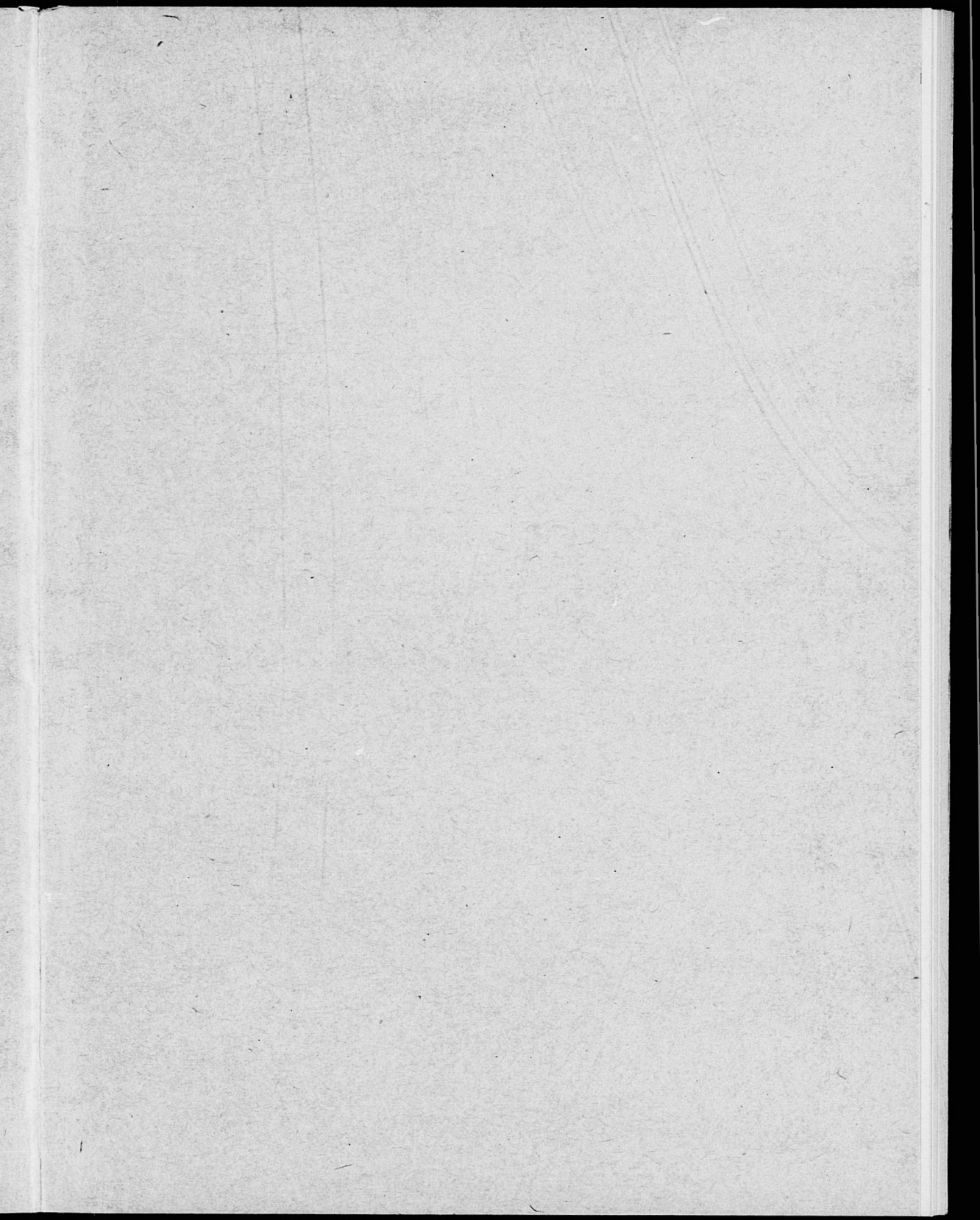
in de faculteit der Godgeleerdheid

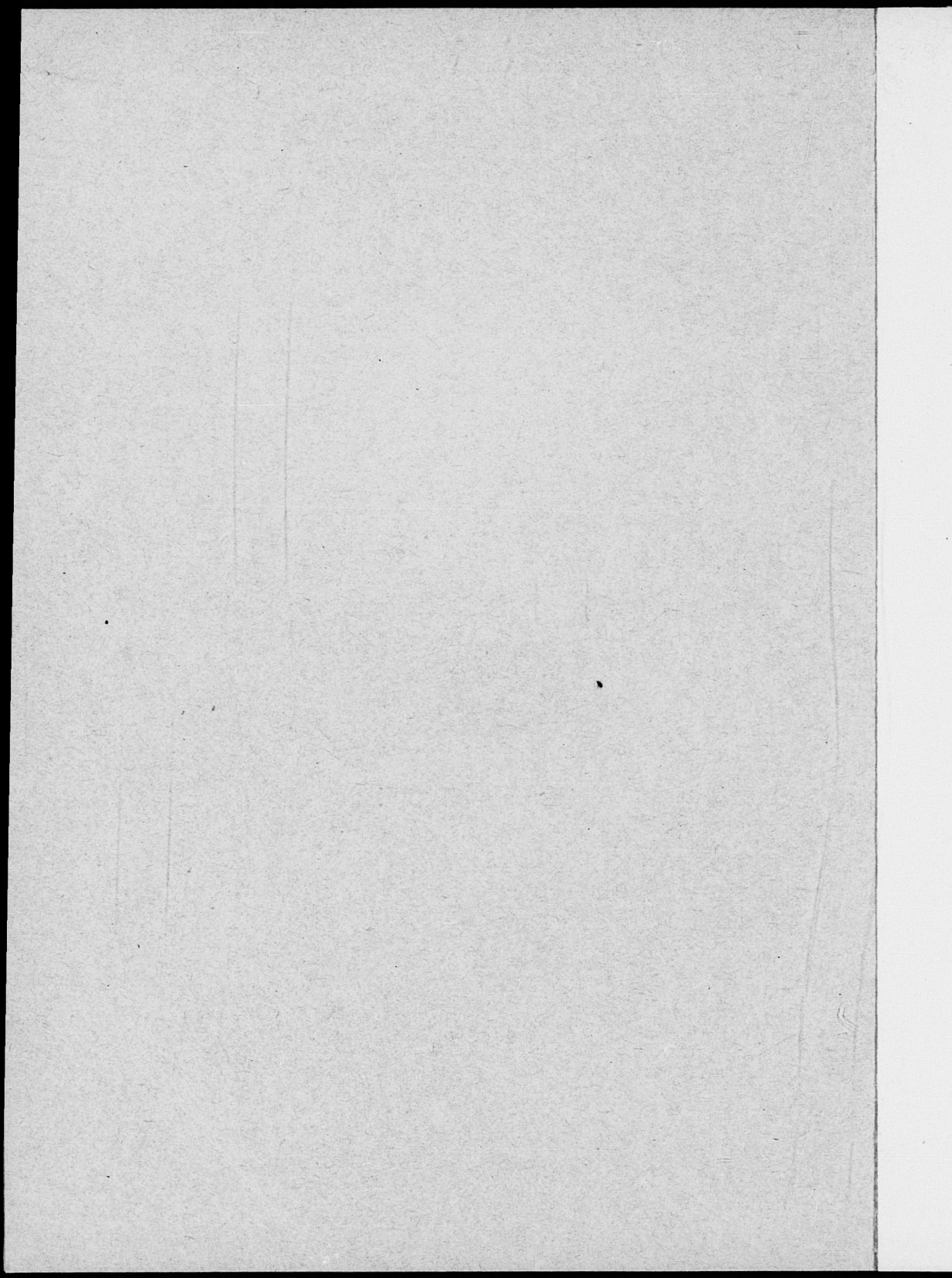
VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Dinsdag den 4en Februari 1890, des namiddags ten 4 ure

DOOR





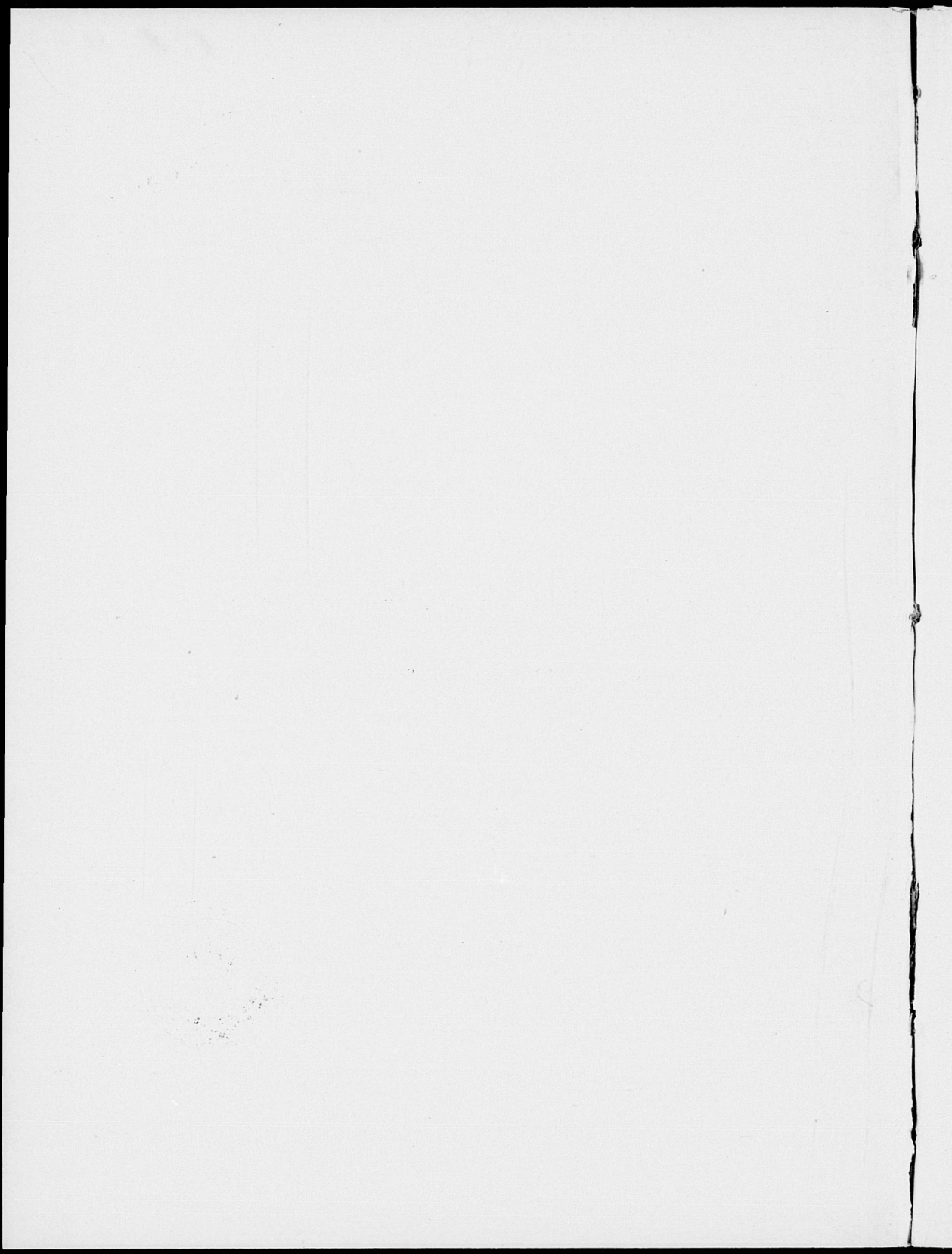


G. b. J. K. 133

INSPECTEUR
GENEESKUNDIGEDIENST
DER LANDMACT

INSPECTEUR
GENEESKUNDIGEDIENST
DER LANDMACT

De onschadelijkheid van de vervanging der suiker
in ons voedsel door saccharine.



Drs Amsterdam G.U. 1890

INBESTEED
GENEESKUNDEDIENST
DER LANINGACT

**De onschadelijkheid van de vervanging der suiker
IN ONS VOEDSEL
DOOR SACCHARINE.**

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM.

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. P. J. Chantepie de la Saussaye

Hoogleraar

in de faculteit der Godgeleerdheid

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Dinsdag den 4en Februari 1890, des namiddags ten 4 ure

DOOR

JAN HUIJGENS,

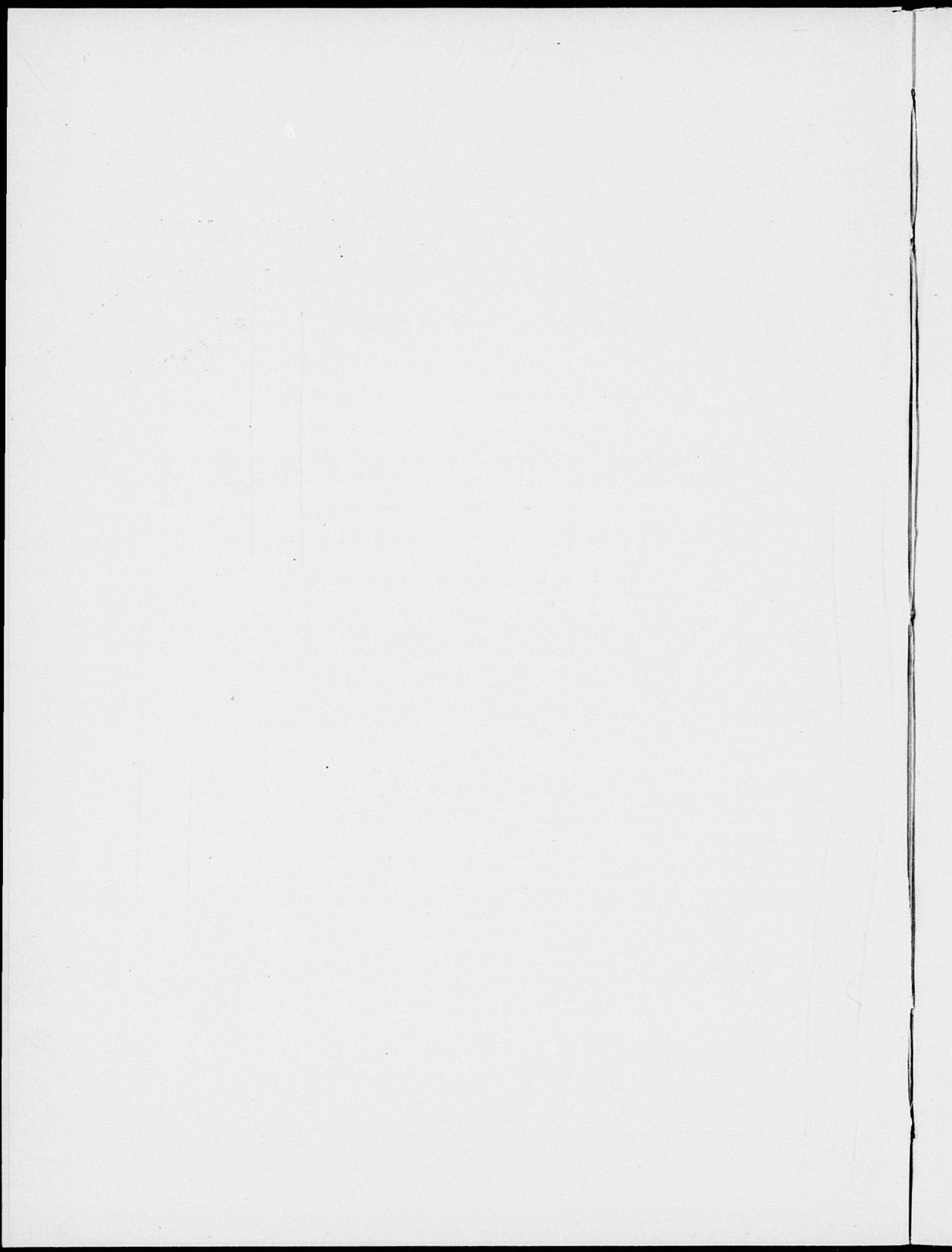
Arts, Officier van Gezondheid 2de klasse.

GEBOREN TE HARDERWIJK.

K. BLEES Gz. - ZAANDAM

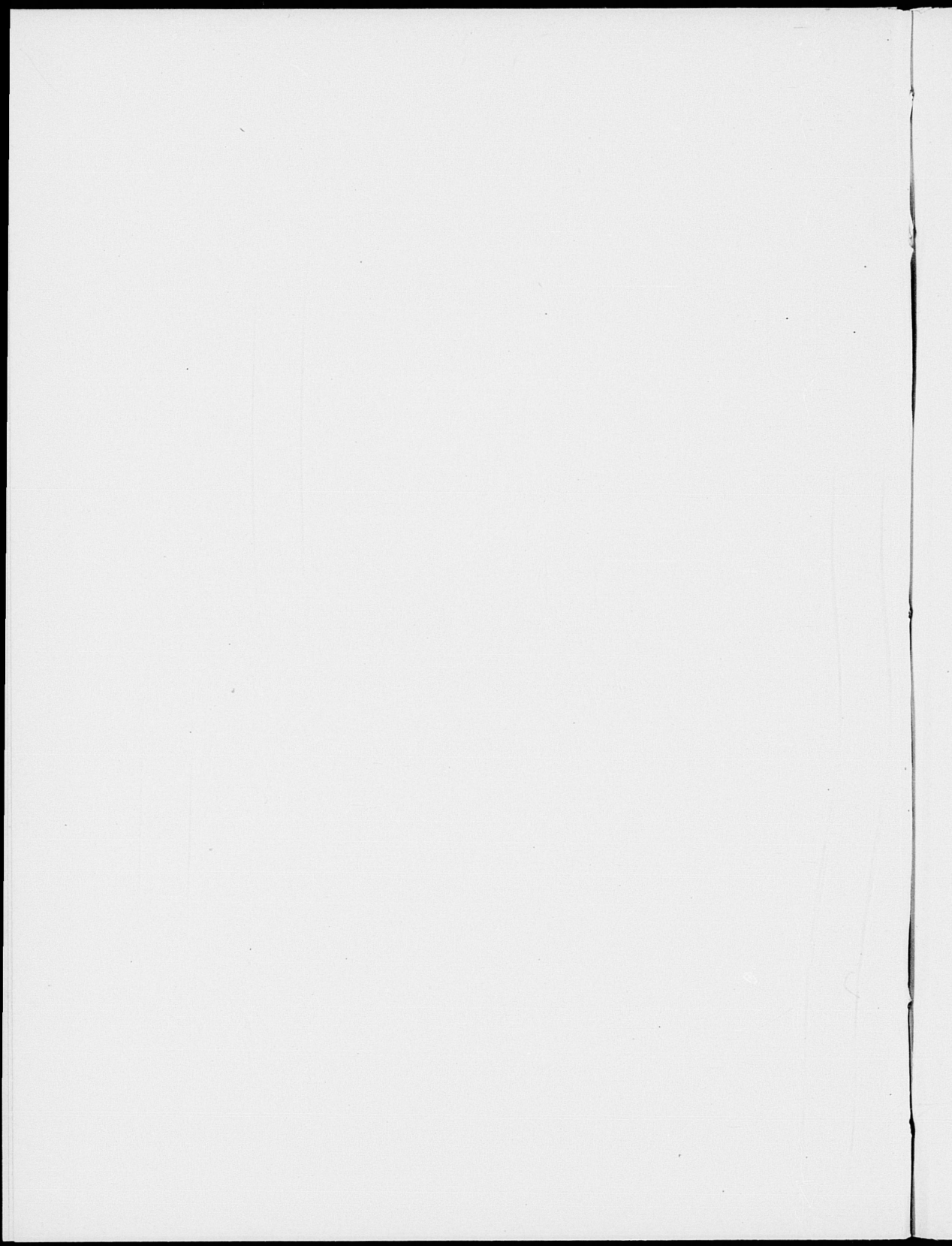
1890.





INSPICTEUR
DE
GENEESKUNDIGE DIENST
DER LANDMAAT

AAN MIJNE MOEDER.



Van de gelegenheid, welke dit proefschrift mij aanbiedt, maak ik gaarne gebruik, om U, Hoogleeraren der Medische Faculteit te UTRECHT, mijnen hartelijken dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U heb genoten.

Ook is het mij eene behoefte, een woord van dankbaarheid te richten tot U, Hooggeleerde STOKVIS, Hooggeachte Promotor, voor de groote welwillendheid en hulp, die ik van U, bij het samenstellen van dit proefschrift, mocht ondervinden.

Ook de hulp, mij door U, geachte ZEEHUISEN, verleend, stel ik ten zeerste op prijs.

HOOFDSTUK I. Inleiding.

„ II. Historisch overzicht omtrent de physiologische
 werking van het saccharine.

„ III. Eigene onderzoekingen.

§ 1. Over den invloed van het gebruik van
 kleine hoeveelheden saccharine bij den mensch.

§ 2. De toxische werking van groote doses sac-
 charine bij intraveneuse inspuiting.

§ 3. De antifermentatieve werking van saccha-
 rine bij digestie-proeven buiten het lichaam.

INSPECTEUR
VAN DE
GENEESKUNDIGE DIENST
DER LANDMACT

HOOFDSTUK I. INLEIDING.

Toen WITTING het in 1879 door ANNA WOLKOW ontdekte parakresylsulfamide door middel van kaliumbichromaat en zwavelzuur oxydeerde, ontstond als toevallig bijproduct, eene sterk zoet smakende stof, die bij 111° smolt en zich met bisulfis natricus verbond. FAHLBERG zette, met IRA REMSEN, de onderzoekingen over dit product voort, daar hij meende, dat de zoete smaak het voor handelsdoel-einden bijzonder geschikt maakte. Hij gaf er den naam aan van *saccharine*, eenen naam, die reeds door eene andere scheikundige stof werd gedragen. PELIGOT en SCHEIBLER namelijk, hadden aldus het product genoemd, dat door de inwerking van kalk, in kokende oplossing, op invertsuiker ontstaat. In weerwil van de verwarring, die hierdoor ontstond of nog ontstaan kan, weigerde FAHLBERG dien naam te veranderen of eenen anderen naam aan het saccharine te geven.

In 1884 namen FAHLBERG en LIST patent in DUITSCHLAND, voor de fabricatie op groote schaal. Zij bereiden het saccharine dan ook, in hunne fabriek te SALBKE-WESTERHÜSE A/D ELBE en verkregen voor hun praeparaat op de Hygienische Tentoonstelling te OSTENDE op den 23^{en} Augustus 1888 „un grand diplôme d' honneur”.

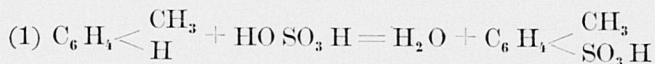
Dadelijk reeds werd het saccharine gebruikt tot het zoetmaken van verschillende handelsproducten, maar ook zeer spoedig werd de aandacht der geneeskundigen op deze stof gevestigd. Door het groote zoetmakend vermogen zou het saccharine misschien in staat zijn, de suiker te vervangen, hetgeen vooral in die gevallen van belang zou wezen, waarin suiker om de eene of andere reden schadelijk is voor het individu. Dit scheen nog meer mogelijk, toen het bleek, dat het saccharine onveranderd het lichaam verlaat. Indien dus saccharine onschadelijk was voor het lichaam, zou men een heerlijk middel

hebben, om b.v. in het zoo eentonige dieet van den diabeticus eene voor dezen zeer aangename verandering te brengen. Van verschillende zijden werden toen over de werking van saccharine onderzoeken gedaan, vooral ten opzichte van de vraag, of het al dan niet schadelijk was voor het menschelijk organisme. De resultaten dier onderzoeken liepen echter nog al uit een en daarom scheen het ons niet van belang ontbloot, door eigen onderzoek eene eigen meening omtrent deze vraag te verkrijgen, vooral omdat ook de Nederlandsche Regeering, kort te voren, aan de verschillende Geneeskundige Raden hunne meening had gevraagd, over de kwestie: of al dan niet beperkende maatregelen op den invoer van saccharine, in het belang der volksgezondheid, moesten noodzakelijk geacht worden.

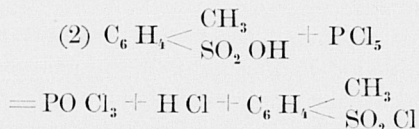
Doch vooraf eenige opmerkingen over het saccharine.

De eigentlijke chemische namen van saccharine zijn: *anhydro-ortho-sulfaminebenzöezuur* of *ortho-sulfaminebenzöezuur-anhydride* of *benzöezuur-sulfonide*.

Het saccharine wordt bereid, door Toluol, uit teer, (vandaar den naam van „sucre de houille” voor saccharine) met gewoon geconcentreerd zwavelzuur te behandelen, bij eene temperatuur, die 100° niet mag overschrijden. Het hierbij ontstane *orthotoluolsulfozuur*

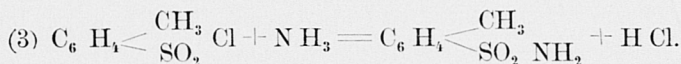


(toluol + zwavelzuur = water + toluolsulfozuur) wordt door behandeling met phosphorpentachloride omgezet in *orthotoluolsulfochloruur*.



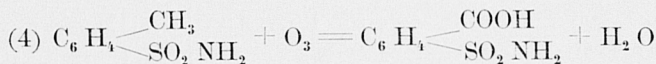
(toluolsulfozuur + phosphorpentachloride = phosphoroxychloride + zoutzuur + toluolsulfochloruur.)

Het vloeibare *orthotoluolsulfochloruur*, dat het saccharine zal geven, wordt door inwerking van droog ammoniakgas, ammoniumcarbonaat of bicarbonaat, omgezet in het *orthotoluolsulfamide*.



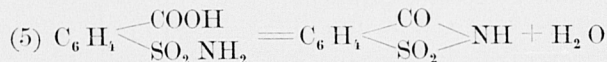
(orthotoluolsulfochloruur + ammoniak = orthotoluolsulfamide + zoutzuur.)

en vervolgens door eene steeds neutraal te houden oplossing van permanganas kalicus geoxydeerd tot *orthosulfaminebenzöezuurkalium*.



(orthotoluolsulfamide + zuurstof = orthosulfaminebenzöezuur + water.)

Uit het orthosulfaminebenzöezuurkalium wordt het kalium door zuren zeer gemakkelijk verdreven, zoodat het orthosulfaminebenzöezuur ontstaat, dat zich evenwel dadelijk splitst in anhydride (saccharine) en water.



Saccharine is een kristallijn, wit poeder, van het monoklinische systeem, moeielijk oplosbaar in koud water, gemakkelijker in warm water, evenredig aan den warmtegraad, zeer gemakkelijk in alcohol, minder gemakkelijk in aether. Wanneer men saccharine met alkaliën neutraliseert is het zeer gemakkelijk oplosbaar in koud water.

Omtrent de oplosbaarheid van saccharine in koud water zijn de verschillende onderzoekers tot verschillende getallen gekomen. Zoo beweert GÉRARD ¹⁾ dat 1 G. saccharine oplosbaar is in 648 G. water; STUTZER ²⁾ spreekt van 500 G. water, LEIGNES BAKHOVEN ³⁾ van 200 Gr., WOLF ⁴⁾ van 232.2 G. (bij 25° C.), BROUARDEL, OGIER en POUCHET ⁵⁾ van 250 G.

1) Revue scientifique No 1, 2e semestre: La saccharine ou sucre de houille

2) Über Fahlberg's Saccharin. Virchow u Hirsch 1885 (Deutsch-Amerikanische Apothekerzeitung 1884 No 14).

3) Mededeelingen over de saccharine van Fahlberg (aangeboden aan den voorzitter en de leden van den Geneeskundigen Raad van Overijssel en Drenthe)

4) L. WOLF. Saccharine. Virchow und Hirsch 1888 (Therap. Gazette pag. 463)

5) Annales d' Hygiène publique et de médecine légale, Tome XX, 1888 pag. 300

Saccharine heeft een sterk zoeten smaak, met eenigzins bitteren, scherpen, amandelachtigen bijmaak, die echter volgens GÉRARD ¹⁾ slechts door enkelen wordt opgemerkt. Over den graad van zoetheid loopen de meeningen zeer uiteen.

De meeste onderzoekers hebben als maat voor de zoetheid de uiterste verdunning genomen, die nog duidelijk zoet smaakt.

Zoo werd nog duidelijk zoete smaak gevonden door LEIGNES BAKHOVEN ²⁾ bij eene verdunning van 1 : 70000—100000, door WOLF ³⁾ bij 1 : 70000, evenzoo door ADUCCO en MOSO ⁴⁾, door PLUGGE ⁵⁾ bij 1 : 40000, door STUTZER ⁵⁾ en GRAVILL ⁴⁾ bij 1 : 10000, terwijl volgens Prof. STOKVIS eene saccharine-oplossing van 1 op 200000 nog zeer duidelijk van gedestilleerd water kan worden onderscheiden en eene oplossing van zuivere saccharine van 1 : 100000 duidelijk en zuiver zoet smaakt. Daar de suiker bij eene verdunning van 1 op 250 nog eenen duidelijk zoeten smaak heeft, zou de verhouding in zoetheid van suiker tot saccharine gemiddeld zijn als van 1 : 280. Evenwel is, en m. i. terecht, door PLUGGE e. a. opgemerkt, dat deze vergelijkingen de juiste verhoudingen niet behoeven aan te geven, daar het onbewezen is, of de graad van zoetheid van suiker en van saccharine in evenredigheid van de concentratie gelijkelijk toeneemt. Daarenboven zijn de smaakzenuwen van verschillende individuen ongelijk in gevoeligheid. Daarom is dan ook door CHARLES B. ALLEN niet de smaakgrens bepaald, maar de sterkte van eene saccharine-oplossing, die in zoetmakend vermogen met den sirupus simplex der Pharmacopoea Britannica overeenkomt. Op die wijze vond hij, dat het zoetmakend vermogen van suiker stond tot dat van saccharine als 1 : 130. In een rapport van de jongste „Brewer's and Mineralwater-manufacturers Exhibition of the agricultural Hall”, wordt die verhouding, volgens dezelfde methode bepaald, als 1 : 129 opgegeven. ⁶⁾ Volgens GÉRARD ⁷⁾ geeft 2 G. saccharine

¹⁾ Zie pag. 3 [1]

²⁾ Zie pag. 3 [3]

³⁾ Zie pag. 3 [4]

⁴⁾ Tijdschrift voor geneeskunde 1889 12 Januari P. C. Plugge: Beschouwingen over saccharine.

⁵⁾ Zie pag. 3 [2]

⁶⁾ Pharm. Journ. and transactions, 26 Novemb. 1887.

⁷⁾ Revue scientifique 1888 No 1 La saccharine ou sucre de houille.

per K. G. suiker dubbel „pouvoir sucrant”, zoodat der schatkist eene groote som aan invoerrechten kan worden te kort gedaan.

Saccharine smelt bij 118°—120° C. en verdampt bij 150° met een witten damp, die zich in kleine naalden verdicht, die de eigenschappen van benzöezuur bezitten en waarvan de smaak een weinig suikerachtig is, door de bijmenging van nog onontleede saccharine. Het bezit zure eigenschappen, en vormt alkali-zouten, die zeer gemakkelijk oplosbaar zijn in water. Uit deze oplossingen wordt het saccharine door anorganische zuren neergeslagen.

De overige chemische eigenschappen, en de tot herkenning van het saccharine aangegeven reacties, gaan wij stilzwijgend voorbij, maar vestigen alleen de aandacht op het volgende feit.

Als reactie op saccharine wordt o. a. ook de volgende aangegeven ¹⁾:

Men voege bij de op saccharine te onderzoeken stof eene geringe overmaat van resorcine en eenige druppels geconcentreerd zwavelzuur en verhitte dit mengsel. De oplossing kleurt zich dan achtereenvolgens geel, rood, dan donkergroen en geraakt spoedig, onder rijke ontwikkeling van zwaveldioxyde, in onstuimig koken. Nadat men de vloeistof op die wijze 1 à 2 maal heeft doen opschuimen, verdunt men haar, na bekoeeling, met water, oververzadigt met kalihydraat en de dan gevormde vloeistof vertoont, bij doervallend licht, eene roode kleur en bij opvallend licht, eene buitengewoon sterke, groene fluorescentie. Men heeft zelfs, door den graad van fluorescentie te schatten, naar dien van eene bekende hoeveelheid saccharine, de sterkte van de oplossing bij benadering willen bepalen. Deze reactie nu is, wel is waar, uiterst gevoelig, maar gelukt, gelijk wij ons bij herhaling overtuigd hebben, ook, zonder dat er een spoor saccharine aanwezig is en is dus eene reactie op resorcine en niet op saccharine.²⁾

¹⁾ IRA REMSEN. American chemical journal 1887. 372

²⁾ Uit het Jahresbericht f. Thierchemie, 1888, pag. 29 blijkt, dat door HOOKER [Ber. der Chem. Gesellsch. Bd. 21] dezelfde opmerking is gemaakt. BOERNSTEIN acht echter, des ondanks, deze reactie niet waardeloos, omdat van resorcine alleen veel grootere hoeveelheden tot het verkrijgen der fluoresceerende stof vereischt worden, dan van resorcine en saccharine samen.

In den handel komt saccharine in drie vormen voor.¹⁾

1^e als een wit, zacht, schijnbaar vormloos poeder, microscopisch duidelijk kristallijn, in kleine vlakke glaasjes, waarbij een schildpadden lepeltje of in ronde flesschen. Het heet *saccharinum purum*. Het is in koud water moeilijk oplosbaar, in warm water beter; evenzoo door toevoeging van alkaliën. Volgens onderzoekingen van SALKOWSKI²⁾ bevat echter het zoogenaamde zuivere saccharine nog bijmengselen, grootendeels parasulfaminebenzoezuur, zoodat het zelfs voor nog niet de helft uit echte saccharine bestaat.

2^e als „leicht lösliches saccharin” n.l. het natriumzout. Dit is een geelachtig, eenigzins grof poeder, zeer oplosbaar in koud water en tamelijk goed in alle verhoudingen. Het smaakt zeer aangenaam zoet en 300 mG. zijn voldoende om 300 cM³ water aangenaam zoet te maken, evenzoo een kop koffie of thee van 200—230 cM³.

3^e In tabletjes, wit, rond, van 70 mG. Deze schijnen eveneens het natriumzout te zijn. Zij maken een kop koffie even zoet als 3 à 4 stukjes zoogen. „Würfelzucker”.

Daarenboven heeft men nog tabletjes van saccharine met manniet, van 50 mG. saccharine per tablet. Een tabletje is voldoende, om een kop koffie of thee aangenaam zoet te maken.

Ook op openlijke, zoowel als op bedekte wijze, is saccharine in de plaats van suiker gebruikt. In de eerste plaats bij verschillende geneesmiddelen (vooral alkaloïden), die door hunnen eigen smaak minder aangenaam zijn voor den patiënt.

Zoo heeft men b.v. saccharinas chinini, een zwak bittersmakend poeder, bestaande uit 36% saccharine en 64% chinine. Het is, door zijne moeilijke oplosbaarheid in koud en warm water, het gemakkelijkst te gebruiken in poedervorm. Ook vindt men in de literatuur reeds tal van recepten, waarin saccharine voorkomt.

Als vervalschingsmiddel is het in vele handelsproducten aangetroffen o. a. in cacao, frambozenstroop, likeuren, confituren,

1) RÜGER: „Gesundheit”, Zeitschrift für öffentliche u. private Hygiene 1888 13ter Jahrgang.

2) VIRCHOW's archiv. 110 pag. 613 en 105 pag. 60.

in enkele waarvan saccharine, met glycese vermengd voorkwam.¹⁾

BRUIJLANTS vond in verschillende biersoorten saccharine.

Toen dan ook van verschillende kanten saccharine als schadelijk voor de gezondheid werd genoemd, meenden enkele regeeringen beperkende bepalingen op den invoer of het gebruik van saccharine te moeten maken.

In Engeland werd het gebruik van saccharine bij de bierbereiding verboden op straffe van f 600.— boete. In Frankrijk en Spanje mag saccharine alleen voor geneeskundig gebruik worden ingevoerd. In Oostenrijk is de invoer geheel vrij, mits het saccharine zuiver zij. De Portugeesche regeering verbood den invoer van saccharine, maar stond het in voorraad hebben van kleine hoeveelheden aan de pharmaceuten toe.

Ten gevolge van deze maatregelen werd ook door onzen Minister van Binnenlandsche zaken de questie van het saccharine ter hand genomen en aan de Geneeskundige Raden der verschillende provinciën de vraag voorgelegd, of het gebruik van het saccharine maatregelen in het belang der volksgezondheid noodzakelijk maakte. Door alle Raden, met uitzondering van dien van NOORD-BRABAND en LIMBURG, werd deze vraag ontkennend beantwoord.

¹⁾ Revue intern. et scientif. popul. des falsifications des denrées alimentaires 16 Mars 1888.

HOOFDSTUK II.

Historisch overzicht omtrent de physiologische werking van het saccharine.

Om over de al of niet gegrondheid der uitspraak, dat saccharine schadelijk voor de gezondheid moet heeten, te kunnen beslissen, is het noodig eerst de resultaten van vroegere onderzoekers, en de beweringen, waartoe deze hebben aanleiding gegeven, in het kort bijeen te brengen.

Vooraf echter eene opmerking.

Het doel der verschillende bestrijders van het saccharine is niet hetzelfde geweest. Terwijl sommigen het saccharine als voedingsmiddel bestrijden, hebben anderen het meer als geneesmiddel beoordeeld. Nog weer anderen hebben aan het saccharine zelfs als genotmiddel eene groote beteekenis ontzegd. Daartegenover staan echter tal van onderzoekers, die, in geene dezer drie hoedanigheden, eene nadeelige werking aan het saccharine kunnen toeschrijven.

Op zeer verschillende wijzen is geëxperimenteerd, zoo bij den levenden mensch, (SALKOWSKI, ADUCCO en MOSO), zoowel bij volwassenen als bij zuigelingen. (RÜGER), bij het levend dier, vooral honden en konijnen, hetzij door inspuiting in het bloed (STOKVIS) of door zekere hoeveelheden saccharine te vermengen onder het voedsel (SALKOWSKI) en eindelijk door middel van kunstmatige digestie-proeven.

Aan de laatste is, en vooral door PLUGGE groote beteekenis gehecht. Hij trekt uit zijne proeven ¹⁾ de conclusie, dat saccharine schadelijk voor de digestie zou zijn.

Daartoe nam hij digestie-proeven bij eene temperatuur van

¹⁾ Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde 1888 II pag. 569. Over den invloed van saccharine op de digestie.

38°—40° en bestudeerde den invloed van saccharine op de verschillende processen der spijsvertering en wel op de omzetting van amyllum door ptyaline, op die van eiwit in pepton en op de peptoniseerende en saccharificeerende eigenschappen van het pancreasferment. PLUGGE gebruikte daartoe het gewone handelssaccharine en wel onopgelost, behalve bij zijn proef op de peptoniseerende werking van het pancreasferment, waarin hij het saccharine nauwkeurig neutraliseerde met natriumcarbonaat. Hij vond, dat saccharine de omzetting in mond, maag en darm aanmerkelijk vertraagde; het minst evenwel de peptonisatie door trypsine.

SALKOWSKI¹⁾ had evenwel de opmerking gemaakt, dat deze vertraging alleen een gevolg was van de zure reactie van het saccharine en dat ze weg bleef, bij neutralisatie van het saccharine met natriumcarbonaat. Ten gevolge daarvan nam PLUGGE, nog enkele proeven ten opzichte van de amyllumomzetting door ptyaline en trypsine en vond, dat SALKOWSKI gelijk had.

De proeven van PLUGGE zijn echter niet zeer bewijzend; in de eerste plaats alleen reeds, omdat het kunstmatige digestieproeven zijn. Het is geheel iets anders, of eenige scheikundige stoffen bij eene zekere temperatuur in een bekersglasje of een reageerbuisje bij elkander gevoegd worden, dan of in het samengesteld menschelijk organisme het digestieproces, op natuurlijke wijze plaats vindt. En dat dit geen theoretisch bezwaar is, kan men voldoende afleiden uit het feit, dat verschillende stoffen, die volgens de ervaring in matige hoeveelheid de digestie niet benadeelen, bij kunstmatige digestieproeven blijken dit wel te doen; zoo b. v. amara, excitantia, alcohol enz.

Daarenboven is door PLUGGE gebruik gemaakt van verhoudingen, die waarschijnlijk meestal wel niet zullen voorkomen. FOKKER merkte in de vergadering van den Geneeskundigen Raad van FRIESLAND en GRONINGEN m. i. terecht op, dat, wanneer men onder gewone omstandigheden den inhoud van de maag op 1 L. stelt en de dosis saccharine op 50 mG., het saccharine in de maag aanwezig is in eene verhouding van 1 : 20000. De verhoudingen nu, door PLUGGE genomen, schommelen

¹⁾ VIRCHOW's Archiv 105 pag. 60.

tusschen 1 : 10000 en 1 : 200; alle zijn dus grooter dan 1 : 20000. Daarom kunnen de resultaten dezer digestieproeven, zeker niet zonder nadere toetsing aan het levend organisme als argumenten voor de schadelijkheid van saccharine gebruikt worden. Niemand toch zal durven beweren, dat het in het maagsap aanwezige zoutzuur nadeelig werkt op de digestie, ofschoon het bekend is, dat zoutzuur, bij zekere sterkte wel degelijk de digestie vertraagt. PLUGGE trouwens zelf, verklaart, dat de belemmering der trypsinewerking door saccharine zeer gering is. Verondersteld nu al, dat in mond en maag eenige „Hemmung” zou plaats vinden, dan zou deze door het pancreasferment wel weer gecompenseerd worden.

Uit de proeven van PLUGGE is dus moeielijk te bewijzen, dat de digestie door het gebruik van saccharine, in de plaats van suiker, belemmerd wordt.

Ook op digestieproeven buiten het lichaam steunt gedeeltelijk de meening van BRÔUARDEL, POUCHET en OGIER, die in een rapport, uitgebracht aan het Comité consultatif d'Hygiène publique de France, in de zitting van den 30^{en} Augustus 1888, de volgende stellingen verkondigden:

- 1^e La saccharine n'est pas un aliment et ne peut pas remplacer le sucre.
- 2^e L'emploi, dans l'alimentation, de la saccharine ou des substances saccharinées, suspend ou retarde les transformations des substances amylacées ou albumineuses, ingérées dans le tube digestif.
- 3^e Ces préparations ont donc pour effet, de troubler profondément les fonctions digestives. Elles sont de nature, à multiplier le nombre des affections, désignées sous le nom de dyspepsie.
- 4^e L'emploi de saccharine est encore trop récent, pour que les conséquences d'une alimentation, dans laquelle entrerait journellement de la saccharine, puissent être toutes bien déterminées; mais dès maintenant il est établi, que son usage a sur la digestion une influence nuisible et nous sommes en droit de conclure, que la saccharine et ses diverses préparations doivent être proscrites de l'alimentation.¹⁾

¹⁾ Annales d'Hygiène publique et de médecine légale 4e Serie, tome XX;

De eerste stelling heeft alleen op het oog de voedingswaarde van saccharine. Deze is, volgens de resultaten van bijna alle onderzoekers gelijk nul. De voedingswaarde van saccharine staat dus ver ten achter bij die van suiker. Maar eene andere vraag is, of van die voedingswaarde van suiker, in het dagelijksch leven, in die mate gebruik gemaakt wordt, dat het van betekenis is, of de suiker vervangen wordt door een product, dat geen voedingswaarde bezit. En dit is niet zoo. Hoofdzakelijk wordt suiker gebruikt als genotmiddel. Volgens Prof. SROKVIS zijn in de 400—500 G. koolhydraten, die door volwassenen dagelijks worden gebruikt, gemiddeld slechts 20 G. suiker bevat. Maar juist als genotmiddel kan saccharine, wanneer het onschadelijk blijkt, zeer goed de suiker vervangen, en niet alleen vervangen, maar zelfs overtreffen, daar het zoetmakend vermogen van saccharine zoo veel grooter is, dan dat van suiker. De eerste stelling is dus zeer onjuist en van weinig belang.

De andere stellingen, door deze commissie verdedigd, steunen m. i. op zeer zwakke gronden. Dat het saccharine niet geheel en al indifferent is, wordt genoegzaam verklaarbaar uit zijne, hoewel dan ook geringe antiseptische eigenschappen. Maar deze geven niet het recht, om het saccharine zoo vreeselijk zwart te maken, als de genoemde commissie doet en vooral niet op grond van de proeven, door hen genomen. In de eerste plaats hebben de proeven van dr. LOVE omtrent het ontkiemen van waterkers al zeer weinig waarde. Het valt niet te betwijfelen, dat die zaden zich eveneens minder goed zouden ontwikkeld hebben in nog een groot aantal andere vloeistoffen en daaronder zouden er vele geweest zijn, die door den mensch al eeuwen lang zonder nadeel gebruikt zijn. Uit zijne proeven met biergist blijkt overigens weder, dat de verminderde gisting hier niet op rekening komt van het saccharine als zoodanig, maar van zijne zure reactie, daar het bij neutralisatie met natriumcarbonaat, de intensiteit der gisting deed toenemen. Daarenboven geldt voor alle proeven, in het rapport vermeld, hetzelfde wat reeds van de proeven van PLUGGE gezegd is nl. dat saccharine beproefd is in oplossingen, veel geconcentreerder, dan ooit in het

dagelijksch leven zullen worden aangewend. De grootste verdunning is nl. van 1 : 2200, terwijl daarenboven is gebruik gemaakt van verhoudingen van 1 : 1000—100.

Ook geeft de wijze, waarop het saccharine bij de proefvloei-stoffen gevoegd is, aanleiding tot onjuiste gevolgtrekkingen. De moeilijke oplosbaarheid van het saccharine maakt, dat in weerwil van herhaaldelijk doorenmengen, het saccharine grootendeels in de vloeistoffen gesuspendeerd blijft, zoodat de oplossing in de verschillende vloeistoffen niet van gelijke sterkte is. POUCHET, die digestieproeven nam, ten opzichte van de inwerking van saccharine op de peptonisatie van eiwit, in verhoudingen van 1 : 2200, 1100, 730, 550, 440 en 220, deelt zelf dienaangaande het volgende mede:

„Il est à remarquer que, pour les mélanges, renformant une „assez forte proportion de saccharine, cette substance, inso- „luble dans le vehicule, dont la quantité se trouvait insuffi- „sante en égard à sa solubilité, était déposée à la surface de „l' albumine et adhérente aux fragments, ce qui a dû proba- „blement influencer davantage l' empêchement à la peptonisation”

Hier kan dus zoowel de plaatselijke sterke concentratie, als de inhullende werking van het saccharine de slechte vertering van het eiwit in de hand hebben gewerkt.

Toch vinden de commissieleden op dergelijke gronden, dat „la saccharine et ses diverses préparations doivent être proscrites de l' alimentation”. Hoe weinig trouwens door hen gevolg wordt gegeven aan het „audi et alteram partem” blijkt uit de volgende zinsnede: „Les experiences, citées par M. C. PAUL, par tous les auteurs, celles, que nous avons nous-mêmes instituées sont concordantes”. Al de auteurs, die ooit het saccharine verdedigd of tenminste de nadeelige werking daarvan tegengesproken hebben, (en er zijn er velen), worden in deze zinsnede stilzwijgend voorbijgegaan.

Op eene bijna even bevooroordeelde wijze, wordt melding gemaakt van de resultaten van verschillende schrijvers, die het saccharine bestudeerd hebben bij den gezonden of zieken mensch.

Op pag. 309 leest men o. a. het volgende:

„Cette experience (directe, faite sur l' homme) a donné des „résultats, que faisait prévoir l' étude de la saccharine dans le „laboratoire. STADELMANN, HEDLEY ont noté chez quelques

„malades des symptômes défavorables. M. WORMS, à l'académie, a insisté sur les troubles digestifs, qui survenaient chez „*quelques uns* des malades, soumis à ce régime. Dans trois cas „sur quatre l'administration de la saccharine a dû être suspendue, à la suite de symptômes fâcheux: nausées, perte de l'appetit, goût sucré insupportable dans la bouche, pression „sourde à l'épigastre, anorexie. Quelques semaines plus tard, „M. WORMS a ajouté que le Dr. PAVY, de Londres, qui a une „clientèle très répandue et qui soigne plus particulièrement les „personnes, atteintes de diabète, avait observé des troubles „dyspeptiques chez un certain nombre d'entre elles après l'ingestion de la saccharine". En daarop volgt dan de korte „mededeeling: „D'autre part, M. M. LEYDEN, GERHARDT, „POLLASTCHEK d'autres encore, ont prescrit la saccharine sans „observer d'effets fâcheux".

Daarenboven, wat beteekenen de „symptomes fâcheux", in dit citaat genoemd? Dezelfde verschijnselen kunnen bij gebruik of misbruik van volkomen onschuldige stoffen optreden, zoo o. a. bij misbruik van met suiker zoetgemaakte spijzen, hetgeen velen onzer zich nog wel uit de kinderjaren zullen herinneren.

Ook is er in het citaat sprake van *quelques* en *quelques uns* des malades, die deze verschijnselen hebben vertoond. Mag nu, omdat enkele menschen het saccharine niet kunnen verdragen, daaruit tot verbanning van het saccharine geconcludeerd worden?

Voornamelijk steunt de groote kracht van de bewijsvoering op 3 van de 4 gevallen van WORMS, hetgeen een lid van een der Geneeskundige Raden het recht gaf, het oordeel der commissie lichtvaardig te noemen.

De aanhaling van Dr. PAVY, bleek trouwens later op een misverstand te berusten. WORMS nl., die een bezoek aflegde bij PAVY, vroeg aan dezen, of hij bij zijne diabetici nadeelige gevolgen had ondervonden van saccharine. PAVY antwoordde, dat hij nooit eenige andere klacht uit den mond zijner patienten over het saccharine had gehoord, dan over eene niet aangename nasmaak, maar dat dit toch niet als eene digestiestoornis kon aangemerkt worden. Kort daarna werd het hierboven aangehaalde door WORMS aan de Académie medegedeeld. Toen PAVY dit las, gaf hij oogenblikkelijk daarvan kennis aan

Worms, met de mededeeling, dat hij aan dezen juist het tegenovergestelde had geantwoord.

Hij verzocht daarom Worms, deze mededeeling aan de Académie in te trekken en meer overeenkomstig de waarheid te veranderen. Worms beloofde dit, maar toch stond later nog in een Parijsch dagblad: „Le Dr. PAVY estime, „que les diabétiques, soumis à la saccharine, paient bientôt par „des maux d'estomac et des troubles intestinaux le léger adoucissement, apporté à leur dur régime.”

PAVY vindt juist het saccharine een der meest heilaanbrengende middelen voor de diabetici, maar zoekt de oorzaak van het misverstand in de zucht der Franschen, om aan het Duitsehe saccharine eene goede toekomst te ontrooven.¹⁾

Ook door proeven op dieren hebben BROUARDEL e. s. getracht te bewijzen, dat het saccharine nadeelig werkt op de gezondheid. In de eerste plaats hebben zij geëxperimenteerd op honden en kwamen tot het resultaat dat „on ne peut dire que ces „expériences démontrent l'innocuité absolue de l'usage de la „saccharine pour les chiens”. Zij namen in twee seriëen proeven en wel gezamentlijk op zeven honden. Bij vier vonden zij bij de sectie, gezonde organen en de digestie van den maaginhoud evenver gevorderd als die van een contrôlehond, die geen saccharine had gebruikt. Bij een vijfde hond, wiens dieet geregeld was, vonden zij na 6 weken gebruik van 300 mG. saccharine d. d. het lichaamsgewicht onveranderd, maar bij twee anderen die niet op dieet waren gesteld en waarvan een d. d. 300 mG. saccharine, de tweede 1500 mG. „saccharine soluble de Mercier” ontving, was het lichaamsgewicht met resp. $\frac{1}{5}$ en $\frac{1}{7}$ verminderd. Terwijl dus bij vijf, onder goede voorzorgen gevoede proefdieren het saccharine absoluut onschadelijk blijkt, maar bij twee anderen, op wier voeding geen contrôle wordt gehouden, vermagering optreedt, wordt besloten, dat saccharine eene schadelijke stof is!

Ook vond POUCHET, dat na intraveneuse inspuiting van 10 G. saccharine tegelijk, het bloed de reactie van methaemoglobine vertoonde. Het is een belangrijk feit, maar dat met betrekking tot de schadelijkheid van saccharine voor de volksgezondheid al zeer weinig afdoet. Het gebruik van saccharine zal waarschijnlijk

¹⁾ Mil. Geneesk. Archief 1888 pag. 740.

wel nooit zoo groot worden, dat er 10 G. tegelijk in het aders-
lijk bloed zullen aanwezig zijn.

Wanneer we dus resumeeren, komen we tot de conclusie, dat de eerste stelling onjuist en van weinig waarde is en dat de overige stellingen voornamelijk moeten steunen op de door genoemde commissie genomen kunstmatige digestie-proeven en proeven op levende dieren, die deels niets bewijzen, deels eigenlijk het tegenovergestelde, van wat de commissie wenschte aan te toonen.

BRUIJLANTS¹⁾ beweerde, op grond van zijne onderzoekingen, dat het saccharine niet indifferent kon zijn, daar hij soms tot 20 % van het gebruikte saccharine niet in de urine terugvond. Ook vond hij in tegenstelling met Aducco en Mosso e. a., bij een melkgevend schaap, na het gebruik van 2 G. saccharine sporen, na 5 G. aanzienlijke hoeveelheden in de melk.

KOHLSCHÜTTER en ELSASSER²⁾ schreven, bij eene proefreeks met saccharine op een diabeticus, de door hen daarbij waargenomen vermindering der urine en van het suikergehalte, niet toe aan een gunstigen invloed van het saccharine als zoodanig, maar aan de door het saccharine veroorzaakte slechte digestie en vermindering van den eetlust. Hiermede is echter wel eenigzins in tegenspraak het door hen vermelde feit, dat het lichaams-
gewicht van den patient, dat te voren steeds afnam, na het saccharinegebruik constant bleef.

Tegenover deze mededeelingen staan echter die van andere onderzoekers, die in hunne proeven juist bewijzen voor de onschadelijkheid van het saccharine hebben meenen te vinden. Zij leerd, zoowel bij digestie-proeven, als bij proeven op dieren en op zichzelf, het saccharine als eene vrij indifferente stof kennen.

Zoo SALKOWSKI³⁾, die ook eene zwak antiseptische werking waarnam, tengevolge waarvan de darmrotting afnam, merkbaar aan de vermindering der gepaarde zwavelzuren in de urine; Aducco en Mosso⁴⁾ die na saccharine-gebruik eene vermeerdering

1) Bulletin de l'académie royale de médecine de Belgique 1888 No. 6, pag. 495

2) Deutsches archiv f. klin. Medicin. Bd. 41 Heft 1 u 2 pag. 178, 1887.

3) Wiener medic. Wochenschrift 1887 No. 24 p. 790.

4) Virchow's archiv. 110, pag. 613 en 105 pag. 60.

der chloriden in de urine opmerkten, maar zoowel bij honden (één daarvan gebruikte 37 G. saccharine in 10 dagen) als bij zich zelve (zij namen lang 2 G., later 5 G. d. d.) geene nadeelige gevolgen zagen optreden. Verder STUTZER ¹⁾, STADELMANN ²⁾, die overigens bij de behandeling van 2 gevallen van cystitis met saccharine geen succès had, VAN DER HEURCK ³⁾, die het saccharine een machtig antiseptisch middel noemt en ten zeerste de verbetering roemt van eenen hem bekenden diabeticus, door het saccharinegebruik; RÜGER ⁴⁾, wiens proeven op een knaapje van 3½ jaar en 2 zuigelingen m. i. van zeer groote bewijskracht zijn voor de onschadelijkheid van het saccharine, al is het dan ook waar, dat hij waarschijnlijk het natriumzout en niet het zuivere saccharine daarvoor gebezigd heeft.

Dan nog PETSCHKE en ZERNER ⁵⁾, die eene snelle vermindering van het suikergehalte bij diabetes vonden, na gebruik van saccharine. Zij pasten het op verschillende andere ziekten toe. Geen specifieke werking werd door hen waargenomen. Wel werden 2 gevallen van otitis media purulenta, die hardnekkig bleken tegenover boorzuur, zeer spoedig genezen, na eenige dagen behandeling met saccharine. Het meeste succes met saccharine hadden zij bij de behandeling van abnormale gistingen in den tractus gastro-intestinalis. Verder GANS ⁶⁾, LEYDEN ⁷⁾, die zonder hinder aan diabetici zeer lang 150—200 mG. saccharine d. d. gaf; ABELES ⁸⁾, PAUL ⁹⁾ e. a.

De door verschillende onderzoekers (PAUL, v. D. HEURCK, MAIFON, RÜGER, ADUCCO, MOSO enz.) gevonden antiseptische werking is ook reeds bij vele ziekten toegepast en met verschillende resultaten.

¹⁾ VIRCHOW u HIRSCH's Jahresberichte 1885.

²⁾ Wiener medic. Wochenschrift 1887, No. 24 pag. 790.

³⁾ Über die saccharine von FAHLBERG. Antwerpen 1887.

⁴⁾ „Gesundheit“. Zeitschrift für öffentliche und private Hygiene No. 16 1888 13ter Jahrgang.

⁵⁾ Semaine medicale 1889, No. 27.

⁶⁾ Centralblatt f. d. gesammte Therapie, VIIe Jahrg. 1889 VIIe Heft pag. 420.

⁷⁾ Berichte des Vereins f. innere Medizin, 1886 pag. 292.

⁸⁾ Wiener medic. Wochenschrift 1887, No. 24 pag. 790.

⁹⁾ Geneeskundige Courant No. 34, 19 Aug. 1888.

Reeds vermeld zijn die bij diabetes, bij otitis media en die bij cystitis van STADELMANN. Tegenover de laatste staan twee van CLEMENS¹⁾, die bij cystitis meer succes heeft gehad van saccharine. PAUL²⁾ noemt het saccharine een uitstekend antisepticum voor de mondholte. In eene latere mededeeling³⁾, verkondigt hij de gunstige resultaten der aanwending van saccharine als oogantisepticum. Bijzonder gunstig schijnt die werking bij conjunctivitides echter niet te zijn. Ook bezigde hij saccharine als verbandmiddel bij verschillende oogoperatiën. De genezing volgde zonder irritatieverschijnselen. Hij vermeldt evenwel niet, of hij bij die operatiën ook nog andere antiseptica gebruikte. Het aantal door hem medegedeelde gevallen is trouwens gering.

¹⁾ LEIGNES BAKHOVEN. Mededeelingen over het saccharine van Fahlberg pag. 25.

²⁾ Semaine medicale 1888, pag. 311.

³⁾ Schmidt's Jahrbücher 223, 8, 165, 1889.

HOOFDSTUK III.

EIGEN ONDERZOEKINGEN.

§ I. Over den invloed van het gebruik van kleine hoeveelheden saccharine bij den mensch.

Bij het verschil van meening, dat omtrent de al of niet schadelijkheid van het saccharine heerscht, scheen het ons belangwekkend genoeg, door eigen proeven zoo mogelijk een eigen oordeel daaromtrent te verkrijgen. Daar wij echter aan kunstmatige digestieproeven geen groot gewicht hechten, werd reeds dadelijk aan proeven op den mensch de voorkeur gegeven.

Door BROUARDEL c. s. is in hun rapport ¹⁾ de opmerking gemaakt, dat het saccharine misschien, evenals lood en kwik, bij het voortgezet gebruik van kleine doses schadelijker werkt, dan in eens in grootere dosis gebruikt. Daarom werd besloten, de proef met kleine doses te nemen, en (met het oog op het gebruik van saccharine in het dagelijksch leven) met doses, die voldoende zouden blijken, om aan verschillende dranken en spijsen, denzelfden graad van zoetheid te verschaffen, als zij door de dagelijks gebruikte hoeveelheid suiker verkrijgen. Het saccharine zou dus geheel in de plaats treden van de suiker.

Daar het onderzoek naar de al of niet schadelijke werking van het saccharine in het dagelijksch leven de hoofdzaak was, scheen het ons toe, dat het antwoord op deze vraag des te zuiverder zou zijn, naarmate in de levenswijze minder van bestaande gewoonten werd afgeweken. De proefnemer ging dus in alles zijnen gewonen weg; alleen gebruikte hij telkens, als hij vroeger suiker gebruikte, nu saccharine.

Daar, zooals reeds vroeger vermeld is, SALKOWSKI ²⁾ echter

¹⁾ Zie pag. 10 1]

²⁾ Virchow's Archiv 110, pag. 613.

gevonden had, dat het gewone handelssaccharine voor nog niet de helft uit zuivere saccharine bestaat, maar grootendeels vermengd is, met parasulfamine-benzöezuur, scheen het ons noodzakelijk toe met saccharine te experimenteeren, dat zoo zuiver mogelijk was.

Ter verkrijging van zuivere saccharine werd de volgende weg ingeslagen:

Eene zekere hoeveelheid handels-saccharine werd in zoo weinig mogelijk natronloog opgelost en de oplossing nauwkeurig geneutraliseerd met zwavelzuur. Hierbij werd azijnzuur van 25 % gevoegd, tot het mengsel sterk zuur reageerde. Na 24 uren had zich een vrij volumineus, wit praecipitaat (A) afgezet, dat op een filter verzameld en herhaaldelijk met koud water uitgewaschen werd, totdat de doorlopende vloeistof niet meer zoet smaakte. Het praecipitaat A bleek volkomen smakeloos te zijn.

Werd het filtraat nogmaals 24 uur aan zichzelf overgelaten, dan ontstond soms wel, soms niet, een gering neerslag (B), dat, na verzameling op een filter en behandeling als A, eveneens volkomen smakeloos en waarschijnlijk identisch was met praecipitaat A.

Bij het filtraat van B werd nu eene overmaat van geconcentreerd zwavelzuur gevoegd en het mengsel eenigen tijd [24—72 uren] aan zich zelf overgelaten. Bij flink omroeren ontstond reeds spoedig een in sneeuw witte vlokken neerdalend praecipitaat [C] van duidelijk kristallijnen aard. Ook dit praecipitaat werd afgefiltreerd en op het filtrum zoolang doorgespoeld met koud water, als dit doorlopende water nog zure reactie of een neerslag met baryumchloride gaf. Het praecipitaat C smaakte intensief zoet en was veel aangenamer van smaak, dan het oorspronkelijke handelssaccharine; de onaangename bitterzoete en scherpe bijmaak van het handels-saccharine was daaraan bijna niet waar te nemen.

In het laatste filtraat C bevonden zich, zooals uit den zoeten smaak bleek, nog restes saccharine. Daarom werd het behandeld met calciumcarbonaat, tot volkomen neutralisatie, het praecipitaat van calciumsulfaat afgefiltreerd en doorgespoeld met kokend water. Het hierdoor ontstane filtraat werd tot droog uitgedampt en het residu met alcohol van 95 % uitgetrokken.

Deze alcoholische oplossing werd weder tot droog uitgedampt

en gaf toen een zeer zoet residu. Dit scheen echter niet zuiver te zijn, daar het geel van kleur was en een vrij bittere bijmaak had, zoodat dit gedeelte voor latere proeven niet gebruikt werd.

Om eenigszins nader bekend te worden met de stoffen, die wij uit het handels-saccharine verkregen hadden, werden van praecipitaat A, zoowel als van C eenige stikstofbepalingen gedaan. De daarbij gevolgde methode van HEINTZ en BAGSKY, gewijzigd door KJELDAHL, was de volgende: 1 G. van de te onderzoeken, goed gedroogde stof werd, met behulp van een weinig natronloog, opgelost in eene zoo klein mogelijke hoeveelheid water, zoodat het volumen van de oplossing 15 cM³ niet overschreed. Bij deze oplossing werd nu eerst voorzichtig 20 cM³ geconcentreerd zwavelzuur en daarna 15 cM³ Nordhauser zwavelzuur gevoegd. Dit mengsel werd op een zandbad zoo lang gekookt, totdat er geen waterdamp meer werd ontwikkeld [ongeveer 6—8 uur] en daarna met 200 cM³ aqua destillata in eene destilleerkolf gebracht. Hierbij werd nu zooveel natronloog, van een specifiek gewicht van 1.3 gevoegd, tot geene opbruising meer volgde. Van te voren hadden wij ons overtuigd, dat de toestel overal zoo goed afgesloten was, dat de geheele hoeveelheid ammoniak, die reeds dadelijk en later gedurende de destillatie overging, door een kolfje moest gaan, waarin zich 15 cM³ half normaal zwavelzuur bevond, en waaraan, door middel van eene dubbel doorboorde kurk, eene zoogenaamde „Vorlage” bevestigd was, die 5 cM³ half normaal zwavelzuur bevatte. Het destilleeren, dat wegens het hevige stooten der vloeistof, niet dan uiterst voorzichtig en na toevoeging van eenige stukjes metallisch zink kon geschieden, werd voortgezet, totdat de gedestilleerde damp geene alkalische reactie meer vertoonde. Dan werd door titreeren met half normaal natronloog, waarbij lakmoestinctuur als indicator werd gebezigd, de hoeveelheid van het niet door ammoniak gebonden zwavelzuur bepaald, deze van de totale hoeveelheid half normaal zwavelzuur [20 cM³] afgetrokken en hieruit de hoeveelheid gebonden ammoniak, resp. stikstof berekend.

Bij drie dergelijke bepalingen werd voor 1 G. van ons praecipitaat C, achtereenvolgens als hoeveelheid stikstof gevonden: 77, 79.8 en 71.6 mG., dus gemiddeld 76.1 mG. Aangezien nu de berekende hoeveelheid stikstof voor zuivere saccharine, vol-

gens de scheikundige formule, zou moeten geweest zijn 76.67 mG., meenden wij wel eenig recht te hebben, ons praecipitaat C te houden voor zuivere saccharine.

De stikstofbepalingen, van praecipitaat A, hetwelk wij geneigd waren voor parasulfaminebenzöezuur te houden, hadden, door het hevige stooten der vloeistof, een zeer gering succes. Slechts éénmaal kon eene eenigzins betrouwbare uitkomst verkregen worden. Wij vonden toen in 1 G. 60.2 mG. stikstof, terwijl de uit de formule berekende hoeveelheid voor parasulfaminebenzöezuur 69.8 mG. moet zijn.

Omtrent de hoeveelheden van praecipitaat A en C [het praecipitaat B was zoo gering, dat het buiten rekening kan worden gelaten], welke wij uit het handelssaccharine verkregen, vermelden wij het volgende:

Uit 50 G. handelssaccharine verkregen wij van praecipitaat A 17.714 G. en van praecipitaat C 29.439 G. De aan het gewicht van 50 G. ontbrekende hoeveelheid wordt waarschijnlijk verantwoord door het, uit het alcoholische extract verkregen, zoetsmakend, maar niet gebruikte product. (zie pag. 19)

Later werden uit 40 G. handelssaccharine verkregen van de praecipitaten A en C resp. 13.606 G. en 22.63 G. Deze hoeveelheden komen in verhouding ongeveer met de vroeger gevonden getallen overeen. Percentsgewijze uitgedrukt verkregen wij:

de eerste maal van praecip. A 35.4^o/_o, van praec. C 58.878^o/_o
 „ tweede „ „ „ „ 34.015^o/_o, „ „ „ 56.575^o/_o

Ook werden van beide stoffen nog zwavelbepalingen gedaan, maar deze mislukten door de vrij hevige ontploffing, die wel scheen te kunnen worden vertraagd, maar niet vermeden.

Toen dus de onzuiverheden uit het handelssaccharine zooveel mogelijk verwijderd waren, werd een begin gemaakt, met het gebruik van dit gezuiverde saccharine door den proefnemer, in alle die spijzen of dranken, waarin vroeger door hem suiker was gebruikt. Om digestiestoornissen, door te groote zoetheid alleen, te vermijden, werd het saccharine niet in groote doses gebruikt, maar de hoeveelheid saccharine beperkt tot zooveel, als blijken zou, denzelfden graad van zoetheid te verschaffen, als de vroeger gebruikte suiker. Suiker zelf en met suiker zoetgemaakte stoffen werden zoo streng mogelijk uitgesloten.

Op den 9^{en} Mei begon het saccharine-gebruik, in koffie, thee, melk en andere levensbehoeften.

Reeds spoedig bleek, dat wanneer saccharine op vaste voedingsmiddelen moest gestrooid worden, de gelijkmatige verdeling zeer moeilijk was, uit hoofde van de kleine hoeveelheid saccharine, die daarvoor gewoonlijk noodig was. In weerwil van vele pogingen tot gelijkmatige verdeling van het saccharine, waren sommige gedeelten van de spijs bijna niet zoetsmakend, terwijl andere gedeelten weezin wekten, door den overmatig zoeten smaak. Daarom werd ten gebruike bij vaste voedingsmiddelen een mengsel gemaakt van 1 deel saccharine en 29 deelen inuline, dat echter later, wegens de onaangename kleverigheid der inuline, door een mengsel van 1 deel saccharine en 19 deelen saccharum lactis vervangen werd. In dezen laatsten vorm was het saccharine uitstekend te gebruiken.

Overigens werd in niets van bestaande gewoonten, ten opzichte der voeding, afgeweken.

Vóór het begin van het saccharinegebruik werd het lichaamsgewicht bepaald, zijnde 68.5 K. G. Daarna werden van 9 Mei tot 6 Juli de volgende hoeveelheden saccharine gebruikt:

Data.	Gebruikte hoeveelheden in Grammen	Data.	Gebruikte hoeveelheden in Grammen	Data.	Gebruikte hoeveelheden in Grammen
9—11 Mei.	0.640	28—29 Mei.	0.471	17—19 Juni.	0.400
11—14 "	0.810	29 Mei—1 Juni.	0.980	19—20 "	0.120
14—15 "	0.180	1—3 Juni.	0.510	20—22 "	0.420
15—16 "	0.520	3—5 "	0.310	22—24 "	0.800
16—20 "	2.224	5—8 "	0.806	24—27 "	0.510
20—21 "	0.247	8—11 "	0.585	27 Juni—2 Juli	1.400
21—24 "	1.386	11—12 "	0.180	2—4 Juli.	0.540
24—25 "	0.383	12—13 "	0.210	4—6 "	0.360
25—27 "	0.771	13—15 "	0.600		4.550
27—28 "	0.208	15—17 "	0.800		5.452
	7.369		5.452		7.369
					17.371

In 58 dagen werd dus 17.4 G. per dag dus gemiddeld 0.300 G. gebruikt. Hoewel steeds getracht werd, zooveel saccharine, als op de voorgestelde wijze mogelijk was, te gebruiken, kon toch nimmer een hooger gemiddeld dagelijksch maximum worden bereikt.

Daarenboven werd op den 11^m Juli nog in eens een dosis van 2 G. saccharine genomen.

Gedurende het saccharinegebruik was van vermindering van den eetlust of eenige andere afwijking der spijsvertering niet het minste te bespeuren. Ondanks de vermenging met saccharine smaakten alle spijzen volkomen als gewoonlijk. De eenige verandering, die de proefnemer opmerkte, was hierin gelegen, dat zijn trek naar zoete spijzen en dranken gaandeweg toenam. Vroeger een vrij matig gebruiker van suiker en zoetsmakende stoffen, maakt hij daarvan tegenwoordig een rijkelijker gebruik dan voor de proef.

Zowel tijdens, als na het ophouden van het saccharinegebruik bleef het lichaamsgewicht steeds 68.5 K. G. en ook nu nog, eenige maanden daarna, is het onveranderd.

Eénmaal per week, zooveel mogelijk op denzelfden dag, werd de urine kwalitatief en quantitatief onderzocht.

De ureumbepaling werd verricht volgens de LIEBIG'sche titreermethode; die van het phosphorzuur met salpeterzuur uraan-oxyde. De chloriden werden volgens VOLHARD bepaald, de gezamentlijke en de gepaarde zwavelzuren volgens SALKOWSKI [kurzes Lehrbuch der Analyse des Harns van Dr. C. SCHOTTEN, pag. 27, 76, 68 en 73].

De resultaten van dit urineonderzoek zijn vermeld in de tabel, op de volgende pag. Het zwavelzuur is daarbij als zoodanig, de chloriden als natriumchloride berekend.

De vermeerdering der chloriden in de urine, die ADUCCO en MOSO [zie pag. 15] bij hunne onderzoekingen na het gebruik van saccharine zagen optreden, is ook hier niet weg te cijferen. Wel verminderde de hoeveelheid later weder, maar zij bleef toch aanmerkelijk grooter, dan bij het begin van het saccharine-gebruik.

Van eene vermindering der gepaarde zwavelzuren, waarvan SALKOWSKI [zie pag 15] melding maakt, is niets te bespeuren. Eerder valt eene kleine vermeerdering in het oog, die ook a priori aanwezig moet zijn, daar bij koken met zoutzuur een deel van het saccharine allicht ontleed zal worden.

In de urine was altijd saccharine aan te toonen. De hoeveelheid daarvan is echter niet bepaald.

Suiker en eiwit bleven voortdurend afwezig.

Het saccharine is dus bij den proefnemer, die het in de genoemde doses acht weken lang gebruikte, geheel onschadelijk gebleken. Van walgelijken smaak was geen sprake. Soms bleef de zoete smaak van het saccharine lang na.

Door KOHLSCHÜTTER en ELSAESSER¹⁾ was beweerd, dat saccharine in het speeksel overging en wel op grond van den walgelijken zoeten smaak, die hun patiënt²⁾ ondervond, bij het gebruik van saccharine, ook wanneer hij het in capsules of pillen nam. Bij ons onderzoek was altijd de oorzaak van den zoeten nasmaak te vinden, in het eene of andere aan lippen enz. klevende kristalletje saccharine.

Ook de walging van den patiënt van HEDLEY³⁾, wiens pijp tabak zelfs naar saccharine smaakte, werd nooit door den proefnemer ondervonden.

Naar aanleiding dus van dit onderzoek op den levenden mensch, waaraan wij meer gewicht hechten, dan aan kunstmatige digestieproeven of proeven op dieren, meenen wij het recht te hebben tot de bewering, dat het saccharine de suiker in het voedsel zonder nadeel vervangen kan en niet schadelijker werkt, dan alle andere in het dagelijksch leven gebruikte genotmiddelen.

¹⁾ Deutsches Archiv. f. klin. Med. 1886, Bd. 41, Heft 1 u 2 pag. 178.

²⁾ Zie pag. 15

³⁾ Therapeutische Monatshefte 1888 § 144.

§ 2. De toxische werking van groote doses saccharine bij intraveneuse inspuiting.

Ten einde na te gaan, of bij intraveneuse inspuiting bijzondere toxische eigenschappen aan het saccharine toekomen, werden eenige proeven gedaan, waarin eene grootere dosis in eens in het bloed werd gebracht.

Reeds vroeger had Prof. Stokvis, bij het inspuiten van 2 G. handelssaccharine per K.G. dier, in het bloed van konijnen, hypnotische werking waargenomen. Het kwam er nu op aan, dit feit nog nader vast te stellen en uit te maken of deze werking aan het zuivere saccharine, dan wel aan het smakelooze product te wijten was.

In de eerste plaats vermelden wij de proeven met handels-saccharine.

PROEF I.

3 Juli 1889. 2.6 G. handelssaccharine worden in zoo weinig mogelijk natronloog opgelost, met zoutzuur nauwkeurig geneutraliseerd en met gedestilleerd water tot eene hoeveelheid van 50 cM³ gebracht. In deze oplossing was dus ook chloornatrium bevat.

2 cM³ dezer oplossing d.i. dus 2.18 G. handelssaccharine, worden bij een konijn van 1100 G. in de vena jugularis dextra geïnjecteerd, dus 2 G. per K.G. dier. De injectie geschiedde steeds zoo, dat de vloeistof uit eene met de oplossing gevulde burette, onder eene bepaalde drukking in de blootgelegde vena stroomde. Deze injectie duurt van 2 u. 40 m. tot 2 u. 55 m. Na de injectie duidelijke katalepsie. Verlamming der extremiteiten, vooral der voorste. Trage reactie der corneae. Het dier blijft onbewegeijk in de verschillende poses, waarin het gebracht wordt, en is verdoofd en slaperig.

Ten 3 u. 30 m. is het dier geheel normaal.

PROEF II.

11 Juli. Bij een konijn van 1600 G., worden 60 cM³ eener 5 proc. oplossing handelssaccharine, op de gewone wijze toebereid, dus bijna 2 G. per K.G. dier, in de vena jugularis geïnjecteerd. De injectie duurt van 3 u. 45 m tot 4 uur.

3 u. 5 m.	18 hartslagen per 5 sec.,	23 ademhalingen per 15 sec.
3 „ 55 „ 17 „	„ 5 „ 23 „	„ 15 „
4 uur 17 „	„ 5 „ 23 „	„ 15 „

Ten 3 u. 50 m. trage corneareflex. Geen krampen. Het dier verkeert na de injectie in eenen somnolenten, kataleptischen toestand, behoudt verschillende ongewone posities, waarin het gebracht wordt, ligt b. v. op den rug, met de pooten in de lucht, om zich eerst na eenige minuten op te richten, vooral wanneer het b. v. door een trap op den grond, aan het schrikken gebracht wordt.

Ten 4 u. 45 is het dier langzamerhand bijgekomen en weder normaal.

Uit deze proeven blijkt duidelijk de min of meer hypnotische werking van het handelssaccharine, in groote doses in eens in het bloed gebracht. Het meest herinnert deze werking, althans bij konijnen, aan die van het paraldehyde.

Naast deze proeven plaatsen wij nu in de eerste plaats, diegene, die op de werking van het smakelooze product betrekking hebben.

Daartoe werd ook het smakelooze product in zoo weinig mogelijk natronloog opgelost, geneutraliseerd met zoutzuur, en met eene zekere hoeveelheid gedestilleerd water vermengd.

PROEF III.

25 Mei. Bij een krachtig, mannelijk konijn van 1950 G. worden 50 cM³ eener 4 proc. oplossing van het smakelooze product [dus $\pm$ 1 G. per K. G. dier] in de V. jugularis geïnjecteerd. De injectie duurt van 3 uur 35 m. tot 3 uur 48 m. Ten 3 uur 44 m. ontstaat eene kleine afbreking van de injectie, doordat de canule uit de vena raakt. Hierbij gaan echter slechts weinige [$\pm$ 2 cM³] verloren, die later weder aangevuld worden.

3 uur 0 m. 29 hartslagen per 5 sec., 15 ademhalingen per 15 sec.

3 „ 50 „ 23 „ „ 5 „ 15 „ „ 15 „

4 „ 30 „ 22 „ „ 5 „ 14 „ „ 15 „

Het dier vertoont vóór en na de proef geen krampen en blijft, schoon eenigzins traag in zijne bewegingen, volkomen normaal.

Pupillen middelwijd, corneareflex normaal; alleen heeft het dier.

PROEF IV.

11 Juni. Injectie van 52 cM³ eener 5 proc. oplossing van het smakelooze product bij een konijn van 1300 G. [dus 2 G. per K. G. dier].

De injectie duurt van 3 uur 32 m. tot 3 uur 46 m.

3 uur 30 m. 19 hartsslagen per 5 sec., 18 ademhalingen per 15 sec.

3 „ 40 „ 19 „ „ 5 „ 12 „ „ 15 „

4 „ 18 „ 18 „ „ 5 „ 16 „ „ 15 „

Na de proef zeer geringe parese. Het dier urineert, wil niet vreten. Cornea reageert iets trager. Pupil normaal. Eenige krampen.

PROEF V.

17 Juli. Injectie van 65 cM³ eener 5 proc. oplossing van het smakelooze product bij een konijn van 1300 G. [dus 2 G. per K. G. dier].

De injectie duurt van 4 uur 48 m. tot 5 uur 5 m. Onder de injectie krampen en totale ongevoeligheid van de cornea. Na de proef totale paralyse.

- 5 u. 10 m. De paralyse gedeeltelijk verdwenen.
 5 „ 15 „ Corneae reageeren normaal
 5 „ 20 „ Voorpooten nog uiteenwijkend.
 5 „ 40 „ Dier normaal.

Terwijl dus kleine doses van het smakelooze product vrij wel onschadelijk zijn, heeft injectie van grootere hoeveelheden krampen en vooral paralyse en vermindering van de reflex-prikkelbaarheid ten gevolge.

Thans volgen de proeven met saccharinum purum, bij konijnen genomen.

PROEF VI.

5 Juni. Injectie van 44 cM³ eener, op de gewone wijze bereide, 5 proc. oplossing van saccharinum purum bij het konijn van proef III. Het dier weegt thans 1750 G. Er wordt dus 1 G. per K. G. dier ingespoten.

De injectie duurt van 3 u. 52 m. tot 4 u. 6 m.

3 uur 53 m. 18—19 hartslagen per 5 sec., 14 ademhalingen per 15 sec.

3 „ 57 „ 19 „ „ 5 „ 13 „ „ 15 „

4 „ 10 „ 22 „ „ 5 „ 17 „ „ 15 „

4 „ 42 „ 18 „ „ 5 „ 14 „ „ 15 „

Na de injectie bestaat verminderde corneareflex, duidelijke verlamming van voor en achterpooten, verminderde pupilreflex, geen krampen. Ten 4 uur 15 m. zijn de bewegingen nog wel onvast, maar de parese is nagenoeg geweken. Het dier vreet met graagte.

PROEF VII.

6 Juni. Bij een konijn van 1750 G. wordt 65 cM³ eener 4 proc. oplossing van saccharinum purum geïnjecteerd (dus 1.5 G. per K. G. dier).

De injectie duurt van 2 u. 35 m. tot 2 u. 48 m.

2 uur 35 m. 19 hartslagen per 5 sec., 18 ademhalingen per 15 sec.

2 „ 40 „ 19 „ „ 5 „ 18 „ „ 15 „

2 „ 50 „ 20 „ „ 5 „ 20 „ „ 15 „

Na de injectie verlamming der achterpooten, uiteenwijken der voorpooten, ademhalings- en polsfrequentie onveranderd, tremor over het geheele lichaam, sufheid, hyperaemie der ooren en oogen.

3 uur 11 m. Nog tremor en hyperaemie van ooren en oogen. 22 hartslagen per 5 seconden, 27 ademhalingen per 15 seconden. Corneareflex traag. Zet men het dier op den grond of op de tafel, dan glijden de voorpooten uit en wijken uiteen.

3 uur 20 m. Hyperaemie van ooren en oogen bijna verdwenen. Tremor duurt voort. Extremiteten zijn meer actief bewegelijk. 32 hartslagen per 5 seconden, 28 ademhalingen per 15 seconden.

4 uur 11 m. Bewegelijkheid der extremiteten is veel verbeterd. Het dier heeft reeds ± 100 cM³ urine ontlast. Pols- en respiratiefrequentie als voren.

4 uur 30 m. Hyperaemie der ooren terugkeerend.

5 uur 30 m. Polsfrequentie 23 per 5 seconden, respiratie zeer frequent. Motiliteit en reflex normaal. Den volgende dag was aan het dier niets meer te bespeuren.

PROEF VIII.

2 Juli. Bij een konijn van 1700 G. worden 51 cM³ eener 5 proc. oplossing van saccharinum purum (dus 1.5 G. per K.G. dier) ingespoten.

De injectie duurt van 4 uur 40 m. tot 4 uur 52 m.

4 uur 40 m. 21 polsslagen per 5 sec., 15 ademhalingen per 15 sec.

4 „ 50 „ 24 „ „ 5 „ 16 „ „ 15 „

Na de injectie weinig parese, corneareflex trager dan gewoonlijk. Iets of wat verdooving.

5 uur 30 m. Het dier is geheel normaal.

PROEF IX.

Bij een konijn van 1500 G. worden 60 cM³ eener op de gewone wijze bereide 5 proc. oplossing van saccharinum purum ingespoten [dus 2 G. per K.G. dier].

De injectie duurt van 3 uur 15 m. tot 3 uur 35 m.

Gedurende de injectie geraakte eene luchtbel in de V. jugularis, waardoor het dier zeer dyspnoëisch werd en heftige krampen vertoonde. Het kwam echter weer geheel bij.

3 uur 15 m. 22—23 polsslagen per 5 sec., 16 ademhalingen per 15 sec.

3 „ 35 „ 14 „ „ 5 „ 21 „ „ 15 „

Na de injectie [3 uur 35 m.] is het dier comateus en verkeert in sterken kataleptischen toestand. Ten 3 uur 40 m. gilte het plotseling tweemaal en viel dood neder.

Waarschijnlijk was de luchtembolie de oorzaak van den dood. Immers noch het volumen, noch de concentratie der ingebrachte zoutoplossing, kon voor het letaal effect verantwoordelijk worden gesteld, gelijk uit eene controleproef bleek, waarin 80 cM³ eener 2 proc. oplossing van chloornatrium ingespoten werd bij een konijn van 1600 G. Dat de ingebrachte dosis saccharine op zichzelf volstrekt geene letale is, wordt bewezen uit

PROEF X.

16 Juli. Bij een konijn van 1600 G. [waarbij den vorigen dag eene zoutoplossing was geïnjecteerd] worden 64 cM³ eener 5 proc. oplossing van saccharinum purum ingespoten [dus 2 G. per K.G. dier].

De injectie duurt van 3 uur 35 m. tot 3 uur 50 m.

3 uur 35 m. 23 polsslagen per 5 sec., 14 ademhalingen per 15 sec.

3 „ 55 „ 28 „ „ 5 „ 24—25 „ „ 15 „

Onder en ook na de injectie hevige krampen, gepaard met paresen. Pupillen en corneae reageren traag. Er is ook eenige katalepsie aanwezig, maar in

zeer geringe mate. Het dier is soms sterk dyspnoeisch. Ten 4 uur is de katalapsie sterk vermeerderd en kan het dier in allerlei ongewone posities worden gebracht, zonder die uit zichzelf te veranderen.

Na eenige uren is het dier weer normaal.

Aan al de beproefde stoffen, zoowel aan het saccharinum purum, als aan de smakelooze stof en het handelsproduct komt dus eene werking op het centrale zenuwstelsel toe. Maar daartoe zijn groote, zeer groote doses noodig; bij het saccharinum purum minstens 1 G., bij het handelssaccharine en het smakelooze product minstens 2 G.

Het spreekt wel van zelf, dat deze werking hoegenaamd geene beteekenis heeft voor het gebruik van het saccharine in het dagelijksch leven. Immers bij volwassenen zouden daartoe niet minder dan 100—120 G. handelssaccharine vereischt worden, indien de werking van de maag uit met die bij intraveneuse inspuiting zou gelijk staan en daarvoor dezelfde dosis zou noodig zijn.

Uit de proeven, door Prof. STOKVIS genomen, blijkt, dat saccharine, althans bij konijnen, in zeer groote doses, van de maag uit, dezelfde werkingen als bij intraveneuse inspuiting uitoeft; maar bij honden verwekt het inbrengen van zulk eene groote hoeveelheid in de maag, vrij spoedig heftige braking en ook bij den mensch zal dit wel niet anders zijn, mocht — hetgeen bijna ondenkbaar moet heeten, — ooit zulk eene groote hoeveelheid in eens bij toeval of met opzet in de maag gebracht worden.

Vergelijkt men de werking van het handelssaccharine, het smakelooze product en het zuivere saccharine onderling, dan blijkt in de eerste plaats het zuivere saccharine het meest vergiftig. Reeds in doses van 1 G. per KG. dier verwekt het duidelijke verlamningsverschijnselen en vermindert het de reflex-prikkelbaarheid, terwijl handelssaccharine en het smakelooze product in die doses zoo goed als onwerkzaam zijn.

Verder blijkt, dat de hypnotische werking, die met duidelijke katalapsie gepaard gaat, alleen aan het handelssaccharine en het zuivere saccharine toekomt, zie'n althans bij het smakelooze product niet voordoet in die doses, die daarvoor bij de andere stoffen voldoende zijn. Deze dosis is al weder eene

betrekkelijk groote, want zij moet 2 G. per KG. dier bedragen.

Eindelijk blijkt, dat een letaal effect bij geen der stoffen te bereiken was en dat alle dieren spoedig na de proef weder bijkwamen, waarschijnlijk, omdat de verschillende stoffen spoedig en gemakkelijk uit het lichaam verwijderd worden. In de urine na de proef was immers altijd zeer spoedig saccharine aan te toonen.

Van eenen duidelijken invloed op pols- of ademhalingsfrequentie schijnt bij deze proeven geen sprake. De waargenomen veranderingen toch laten zich uiterst gemakkelijk of uit de krampen of uit de slaperigheid verklaren. Gaat men nu, voor zoover dit mogelijk is, uit deze reeks van proeven, de werking der twee verschillende bestanddeelen van het handelssaccharine na, dan blijkt het smakelooze product niet werkeloos. Het verwekt bevingen en krampen en in tweede instantie ook paralyzen en vermindering der reflexprikkelbaarheid. (Zie proef III, IV en V).

**§ 3. De antifermentatieve werking van saccharine en het
smakelooze product bij digestieproeven
buiten het lichaam.**

Ofschoon aan digestieproeven buiten het lichaam door ons betrekkelijk minder gewicht wordt gehecht, werd toch, met het oog op de vroeger door Prof. PLUGGE verkregen resultaten, in verband met de bij onszelfen gebleken volkomen onschadelijkheid van het saccharine, ook deze wijze van proefneming te baat genomen.

In de eerste plaats kwam de werking van het zuivere saccharine op de diastatische werking van het speeksel tot onderzoek.

In den kortst mogelijken tijd werd menschelijk speeksel verzameld, eerst door gaas en vervolgens door een gevouwen filter gefiltreerd. Op deze wijze werd een helder dun-vloeibaar vocht verkregen. Verder werd 5 G. zuivere saccharine opgelost in zoo weinig mogelijk (80 cm^3) half normaal natronloog, geneutraliseerd met half normaal zoutzuur (15 cm^3) en met aqua destillata aangevuld tot 100 cm^3 , zoodat eene 5 proc. neutrale saccharine-oplossing werd verkregen, vermengd met eene zeer verdunde oplossing van chloornatrium.

In 6 proefglasjes (1, 2, 3, 4, 5 en 6) werden nu samengebracht 20 cm^3 eener amyllum-oplossing van 12 op 1800 met eene in de tabellen nader te vermelden hoeveelheid saccharine; bij deze mengsels werd 5 cm^3 van het gefiltreerde speeksel gevoegd en de in ieder beker glasje bevatte vloeistof goed dooreen gemengd. Deze mengsels werden nu in eene broeistoof gezet, die al eenigen tijd op $36-37^\circ$ stond en daarop gehouden werd.

De inhoud der proefglasjes 1, 3 en 5, die resp. in samenstelling gelijk was aan dien van 2, 4 en 6, werd alle vijf minuten onderzocht, met het oog op het tijdstip, waarop reductie aantoonbaar was met Fehling's proefvocht, en de amyllum-reactie ontbrak. Deze proefjes dienden dus om de snelheid van de amyllum-omzetting na te gaan.

Ten einde de intensiteit der omzetting te onderzoeken, werden de beker glaasjes 2, 4 en 6, gedurende 24 uren in de op 37° gehouden broeistoof gelaten. De hoeveelheid gevormde suiker werd daarna, zoowel door titrage met Fehling's proefvocht als door middel van den saccharimeter bepaald.

Later werd met het smakelooze product op volkomen dezelfde wijze geëxperimenteerd. Ter bevordering van een beter vergelijkend overzicht, zullen wij de resultaten der beide proefseriën onder elkander plaatsen en wel zoo, dat diegene, waarbij intensiteit der omzetting doel was, bij elkaar geplaatst zijn, evenals die, waarbij wij de snelheid van die omzetting op het oog hadden.

Allereerst volgen nu de proefjes met saccharinum purum, waarbij de snelheid der omzetting wordt nagegaan.

TABEL I.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Saccharine in proc.	reductie na	geen amyllum meer aan te toon na
1.	20 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel . . .	0	10 min.	17 min.
3.	20 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel . . .	$\frac{1}{50}$	10 „	17 „
5.	20 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel . . .	$\frac{1}{20}$	10 „	17 „

Daar deze proeven genomen waren met kleine hoeveelheden, werd eenige dagen later met grootere hoeveelheden amyllum geëxperimenteerd.

TABEL II.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Saccharine in proc.	reductie na	geen amyllum meer aan te toon na
1.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	0	5 min.	12 min.
3.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{50}$ proc.	5 „	12 „
5.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{20}$ „	5 „	12 „
7.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{10}$ „	5 „	12 „

De resultaten van gelijksoortige proeven met het smakelooze product zijn vervat in

TABEL III.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Smakeloos product.	reductie na	geen amyllum meer aan te toon na
1.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	0	5 min.	15 min.
3.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{50}$ proc.	5 „	15 „
5.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{20}$ „	5 „	15 „
7.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{10}$ „	5 „	15 „

Uit de drie volgende tabellen blijkt de *intensiteit* der omzetting onder invloed van het saccharine en het smakeloos product.

TABEL IV.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Saccharine	Duur der proef.	Suiker in G. bepaald met	
				Fehling's proefvocht.	den saccharimeter.
2.	20 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	0	24 uur.	0.100	0.350
4.	20 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{50}$ proc.	24 uur.	0.125	0.350
6.	20 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{20}$ „	24 uur.	0.080	0.350

TABEL V.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Saccharine	Duur der proef.	Suiker in G. bepaald met	
				Fehling's proefvocht.	den saccharimeter.
2.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	0	24 uur.	0.277	0.750
4.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{50}$ proc.	24 uur.	0.3125	0.900
6.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{20}$ „	24 uur.	0.357	1.—
8.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{10}$ „	24 uur.	0.3125	0.800

TABEL VI.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Smakeloos product.	Duur der proef.	Suiker in G. bepaald met	
				Fehling's proefvocht.	den saccha- rimeter.
2.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	0	24 uur.	0.250	0.850
4.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{50}$ proc.	24 uur.	0.162	0.900
6.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{20}$ „	24 uur.	0.158	0.900
8.	50 cM ³ amyllum ($\frac{1}{300}$) + 5 cM ³ speeksel. . . .	$\frac{1}{10}$ „	24 uur.	0.1447	0.750

In deze proeven valt eene vermeerdering van de amyllumomzetting in de saccharinehoudende vloeistoffen niet te miskennen, tenminste in die, waarin het saccharine voorkomt in verhouding van 1 : 5000 en 1 : 2000. Deze vermeerdering kon echter een gevolg zijn, van de werking van het in de saccharine-oplossing aanwezige keukenzout. Volgens PFEIFFER ¹⁾ en CHITTENDEN ²⁾ althans, wordt de diastatische werking van het speeksel, door keukenzoutoplossingen beneden 2 procent, niet onbelangrijk verhoogd.

Daarom werden den volgenden dag nogmaals 3 proeven genomen en wel 1^e een contrôleproef, 2^e een proef met eene bepaalde hoeveelheid chloornatrium en 3^e een proef met saccharine, maar waarin het saccharine in onopgelosten staat werd aangewend en goed werd doorengemengd.

¹⁾ Jahresbericht für Thierchemie 1884, pag. 289.

²⁾ Ibid. pag. 216.

TABEL VII.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Suiker in G. bepaald met	
		Fehling's proefvocht.	den saccharimeter.
1.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel	0.416	1.7
2.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel + 1 proc. chloornatrium	0.3125	1.8
3.	45 cM ³ amyllum ($\frac{1}{150}$) + 5 cM ³ speeksel + $\frac{1}{20}$ proc. saccharine	0.357	1.5

De diastatische werking van het speeksel onder den invloed van chloornatrium is hier eenigzins verminderd. Evenzeer is èn uit de getallen bij reductie, èn uit die bij polarisatie verkregen eene geringe elimmerende werking van het *vrije* saccharine op de omzetting van het amyllum door het speeksel niet te miskennen.

Later werd nog eene digestieproef gedaan met vrije saccharine in sterker verhouding, om den invloed daarvan op de snelheid der omzetting na te gaan; zie

TABEL VIII.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	saccharine in proc.	reductie na	geen amyllum meer aan te toonen na
1.	95 cM ³ amyllum ($\frac{1}{200}$) + 2.5 cM ³ speeksel. . .	$\frac{1}{2}$ proc.	5 min.	15 min.
2.	95 cM ³ amyllum ($\frac{1}{200}$) + 2.5 cM ³ speeksel. . .	$\frac{1}{5}$ „	5 „	15 „

Uit al deze proeven blijkt, dat de diastatische werking van het speeksel al zeer weinig belemmering door het saccharine ondervindt, en dat deze uitsluitend aan de zure reactie te wijten is. Geneutraliseerd met alkaliën heeft het eerder eene vermeerdering, dan eene vermindering van de omzetting ten gevolge.

Ten opzichte der saccharificeerende werking van het speeksel, blijkt dus het saccharine volkomen onschadelijk. Vooreerst zijn de doses saccharine, die in het dagelijksch leven gebruikt worden, al zeer klein en ten andere vindt het niet geneutraliseerde saccharine reeds in de mondholte gelegenheid, om zich met koolzure alkaliën tot een zout te verbinden.

De belemmerende invloed van het smakelooze product (Tabel VI) schijnt eenigzins grooter en hangt niet van de zure reactie af. In alle proefjes toch neemt de absolute hoeveelheid reducerende stoffen af, terwijl de verhouding tusschen reducerende en optisch werkzame stoffen ten gunste der laatste toeneemt. Het laatste wijst op vorming van veel maltose en derhalve op eene geringe beperking der fermentatie. In geen geval ondervindt echter de snelheid der ptyaline-werking — waarop het in hoofdzaak in vivo aankomt — eenige vermindering.

Ten einde den invloed van het saccharinum purum en later ook van het smakelooze product op de peptonisatie van het eiwit door kunstmatig maagsap na te gaan, werden in 5 beerglasjes bijeengevoegd 50 cM³ $\frac{1}{4}$ proc. zoutzuur, 0.100 G. pepsinum in lamellis en de in de tabellen nader te vermelden hoeveelheid geneutraliseerd saccharine of smakeloos product. In deze vloeistof werd dan 2 G. hard gekookt eiwit gebracht, in zeer kleine stukjes gesneden.

De mengsels werden dan 24 uren in de broeistoof op 37° gehouden en toen even gekookt (ten einde de verdere omzetting te doen ophouden) en afgefiltreerd. Het op het filtrum teruggeblevene (praecipitaat I) werd gedroogd en gewogen, ter bepaling van het onopgelost gebleven eiwit. Het overgebleven filtraat I werd met natronloog nauwkeurig geneutraliseerd en het hierbij ontstaande praecipitaat II (*acidalbumine*) gedroogd en gewogen. Het filtraat II werd behandeld met een gelijk volumen alcohol van 95 proc., waardoor alcohol van 50 proc. ontstond. Dit mengsel werd tot kookhitte verwarmd en gefiltreerd door eenen trechter, in wiens dubbelen wand voortdurend water kokende werd gehouden. In de doorgelopen vloeistof ontstond na bekoeling een praecipitaat, dat volgens de onderzoeken van

STRAUB¹⁾), als *hemialbumose* mocht worden beschouwd. Dit praecipitaat werd na 24 uren afgefiltreerd en uitgewassen met alcohol van 50 proc. om het pepton (dat daarin volkomen oplosbaar is) te verzamelen. Deze alcoholische oplossing werd tot stroopdikte ingedampt, het residu in water opgelost en uit deze waterige oplossing werd nu het pepton door tannine neergeslagen. Het praecipitaat werd op een filter verzameld en de tannine daaruit verwijderd door uitwassen met alcohol van 95 proc., waarin pepton niet, tannine wel oplost. Het praecipitaat werd gedroogd, gewogen en als pepton in rekening gebracht.

TABEL IX.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Saccharine	onopgelost droog eiwit.	acidalbumine	hemialbumose	pepton
1.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zoutzuur + 0.100 G. pepsine + 2 G. eiwit.	0	sporen	sporen	0.009 G	niet bepaald.
2.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zoutzuur + 0.100 G. pepsine + 2 G. eiwit.	$\frac{1}{50}$ proc.	sporen	sporen	sporen	
3.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zoutzuur + 0.100 G. pepsine + 2 G. eiwit.	$\frac{1}{20}$ „	sporen	sporen	sporen	
4.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zoutzuur + 0.100 G. pepsine + 2 G. eiwit.	$\frac{1}{10}$ „	0.080 G.	sporen	0.020 G	
5.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zoutzuur + 0.100 G. pepsine + 2 G. eiwit.	$\frac{1}{2}$ „	0.252 G.	sporen	0.014 G	

¹⁾ Bijdrage tot de kennis der hemialbumose. Ned. tijdschrift v. Geneeskunde 1884, pag. 194.

TABEL X.

No.	Samenstelling der vloeistoffen.	Smakeloos product.	onopgelost droog eiwit.	acidal- bumine.	hemial- bumose	pepton
1.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zout- zuur + 0.100 G. pepsine + 267 mG gedroogd eiwit ¹⁾	0	0.028 G.	0.002 G	0.015 G	0.161
2.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zout- zuur + 0.100 G. pepsine + 267 mG gedroogd eiwit.	$\frac{1}{50}$ proc.	0.031 G.	0.027 G	0.016 G	0.180
3.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zout- zuur + 0.100 G. pepsine + 267 mG gedroogd eiwit.	$\frac{1}{20}$ „	0.048 G.	0	0.020 G	0.141
4.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zout- zuur + 0.100 G. pepsine + 267 mG gedroogd eiwit.	$\frac{1}{10}$ „	0.073 G.	0.030 G	0.020 G	0.154
5.	50 cM ³ $\frac{1}{4}$ proc. zout- zuur + 0.100 G. pepsine + 267 mG gedroogd eiwit.	$\frac{1}{2}$ „	0.244 G.	0	0.010 G	0.037

In eene concentratie van 1 op 5000 en 1 op 2000 blijkt dus de invloed van saccharine op de digestie van eiwit door kunstmatig maagsap gelijk nul; in eene concentratie van 1 op 1000 is eene zeer geringe, in eene van 1 op 200 eene duidelijke beperking der eiwit-omzetting op te merken. Wat het smake-looze product betreft, zoo is, wanneer men de hoeveelheid

¹⁾ Deze waarde vertegenwoordigt 2 G. gekookt kippen-eiwit na het droogen, hetgeen vrij wel overeenkomt met de opgave van prof. PLUGGE, dat gekookt eiwit 85 procent water bevat.

gevormd pepton tot maatstaf neemt, de invloed daarvan in concentraties van 1 op 5000, 1 op 2000, 1 op 1000 evenzeer gelijk nul. In eene concentratie van 1 op 200 oefent echter dit product op de peptonisatie van het eiwit door kunstmatig maagsap eene duidelijke belemmering uit.

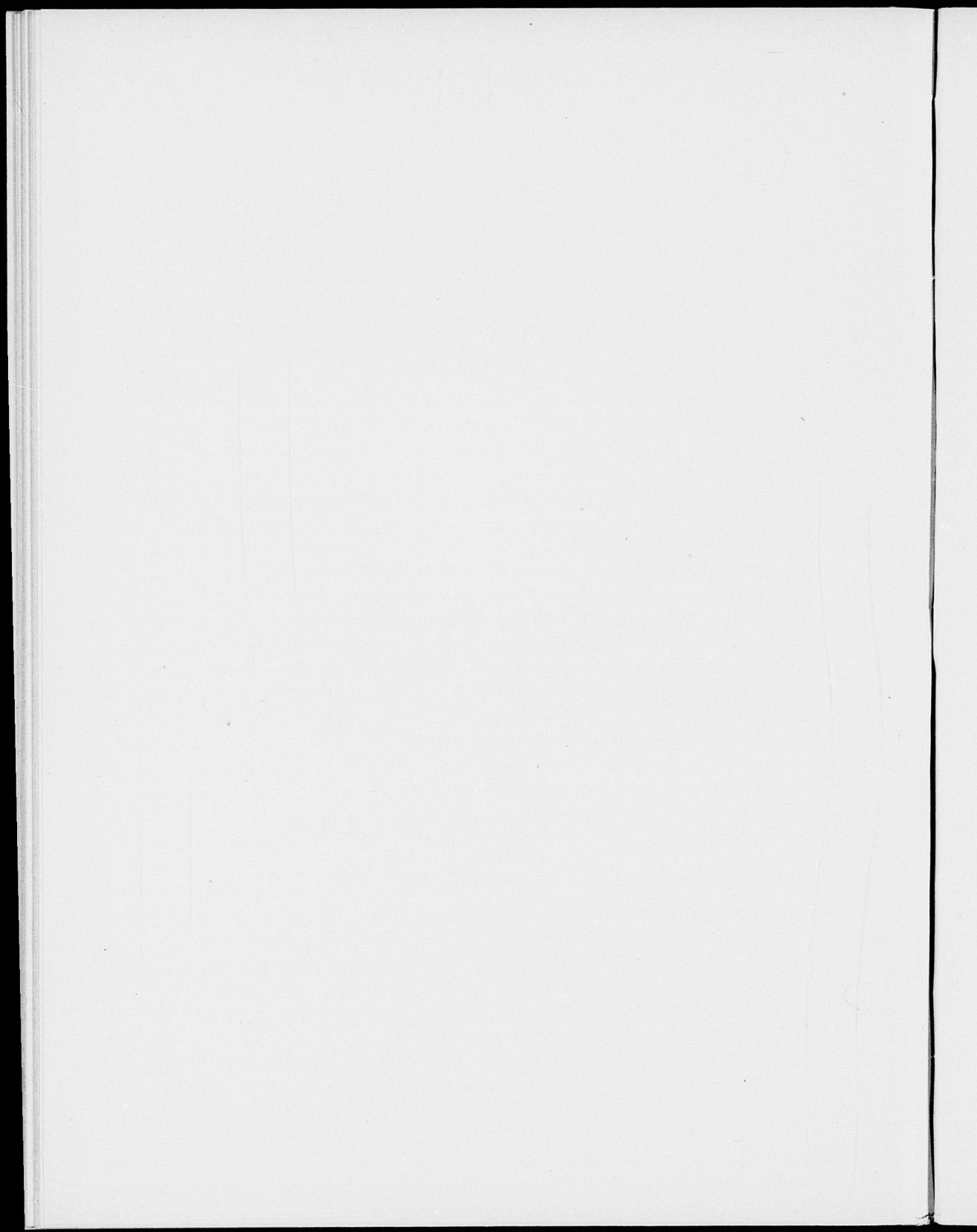
Van veel invloed op de digestie door maagsap kan deze belemmering *in vivo* niet zijn, daar onder gewone omstandigheden de in de maag bevatte vloeistof nimmer $\frac{1}{2}$ % saccharine zal bevatten.

Resumeeren wij dus de resultaten onzer proeven, dan komen wij tot de volgende conclusies:

- 1° Het gebruik van kleine doses zuiver saccharine, gedurende langen tijd, heeft bij den gezonden mensch hoegenaamd geene nadeelige gevolgen.
- 2° Uit onze dierproeven blijkt, dat de toxische dosis van zuiver saccharine bij intraveneuse inspuiting 1 tot 2 gram per kilogram dier (konijn) bedraagt, terwijl eene letale dosis niet kon gevonden worden. Deze hooge doses, en het feit, dat het aanwenden daarvan per os noodzakelijk bij den mensch tot braking zal leiden, geven het recht om zelfs aan veel grootere doses saccharine, dan voor het zoetmaken der spijsen noodig zijn, elke verwijderde vergiftige werking te onzeggen.
- 3° De digestie-proeven bewijzen, dat de hoeveelheden zuiver saccharine, die noodig zijn om aan spijsen en dranken den gewonen graad van zoetheid te geven, ook buiten het lichaam, niet in staat zijn, de diastatische werking van speeksel of de peptoniseerende werking van maagsap te benadeelen.

Veilig mogen wij dus tot de onschadelijkheid der vervanging van suiker in ons voedsel door saccharine besluiten.

STELLINGEN.



STELLINGEN.

I.

Het ontstaan van carcinoma na langdurige inwerking van chemische of mechanische prikkels is van beteekenis voor de aetiologie der carcinomata.

II.

Gonorrhoea is voor de vrouw in hare gevolgen dikwijls nadeeliger dan lues.

III.

De smeerkuur is bij de behandeling van lues universalis te verkiezen boven intramusculaire of subcutane kwikinjecties.

IV.

Bij laryngostenose, ten gevolge van croup, verdient de tracheotomie nog altijd de voorkeur boven de intubatie.

V.

Wanneer door middel van eene proefpunctie een absces in de convexiteit van de lever is aangetoond, opene men het absces langs den kortst mogelijken weg.

VI.

Bij hoogzittend carcinoma van het rectum verdient de operatie van KRASKE de voorkeur boven colotomia.

VII.

De WAGNER'sche temporaire resectie van den schedel verdient aanbeveling, in de plaats van trepanatie.

VIII.

Bij ileus late men het gunstige oogenblik voor opereeren niet voorbijgaan, door het te lang beproeven van interne middelen.

IX.

De permanente drainage van BÜLAU, bij empyema, verdient, vooral ten platten lande, ruimere aanwending.

X.

De OERTEL'sche kuur is bij lijden van de hartspier af te raden.

XI.

Iedere myopie is, als zoodanig, als progressief te beschouwen.

XII.

Kleurenblindheid heeft eene phylogenetische beteekenis.

XIII.

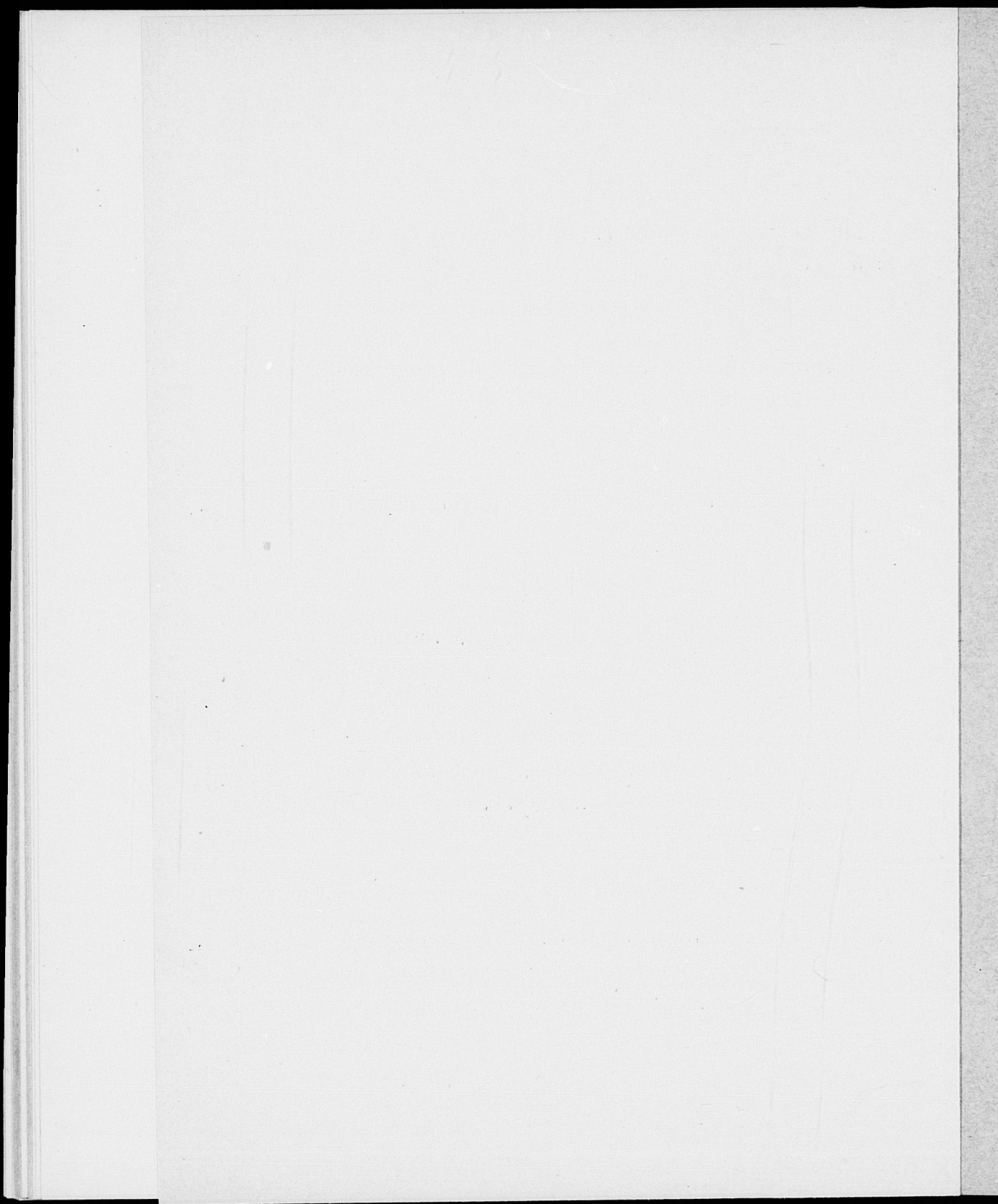
Bij iederen normalen partus moet de vagina als aseptisch beschouwd worden.

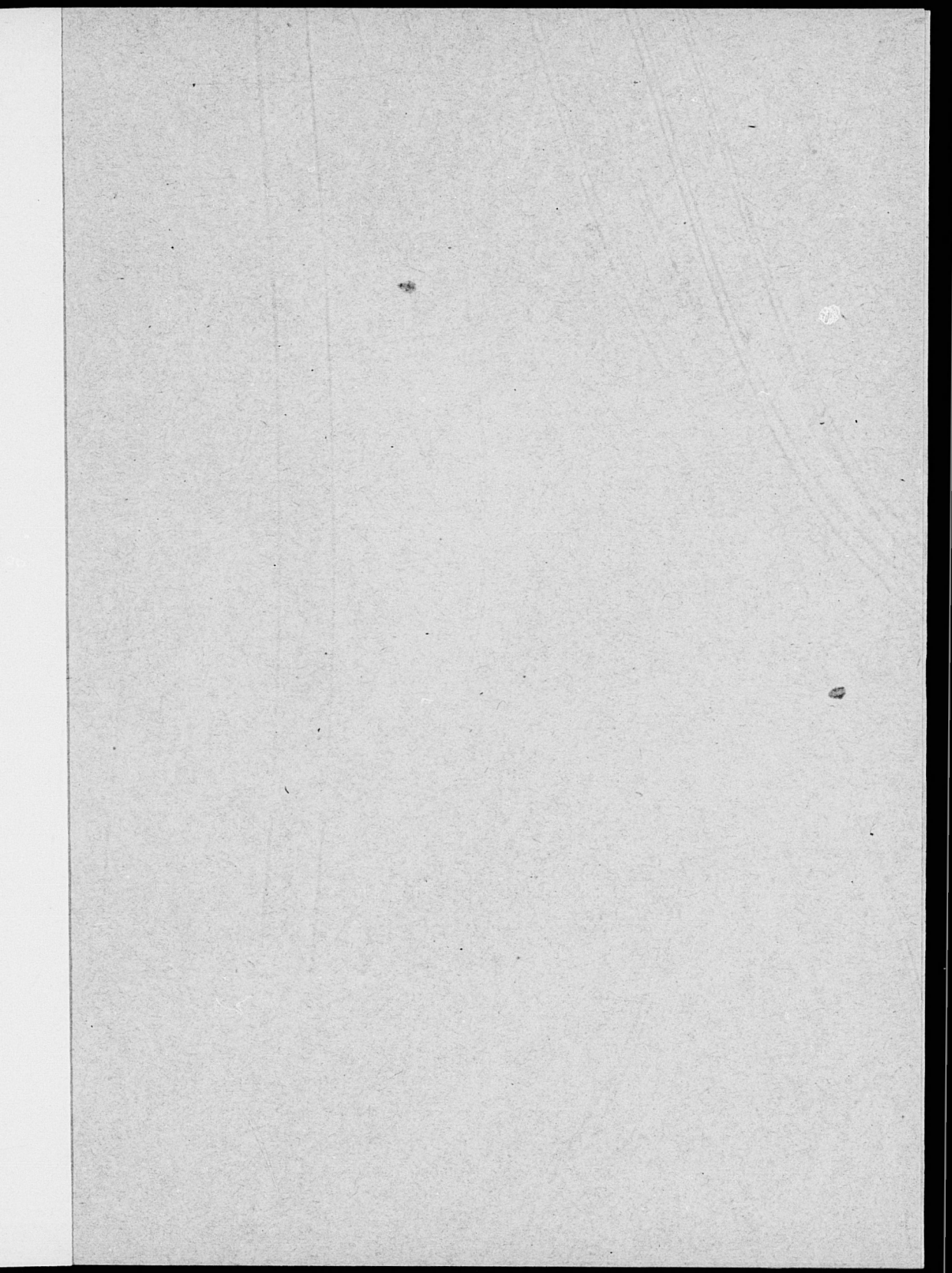
XIV.

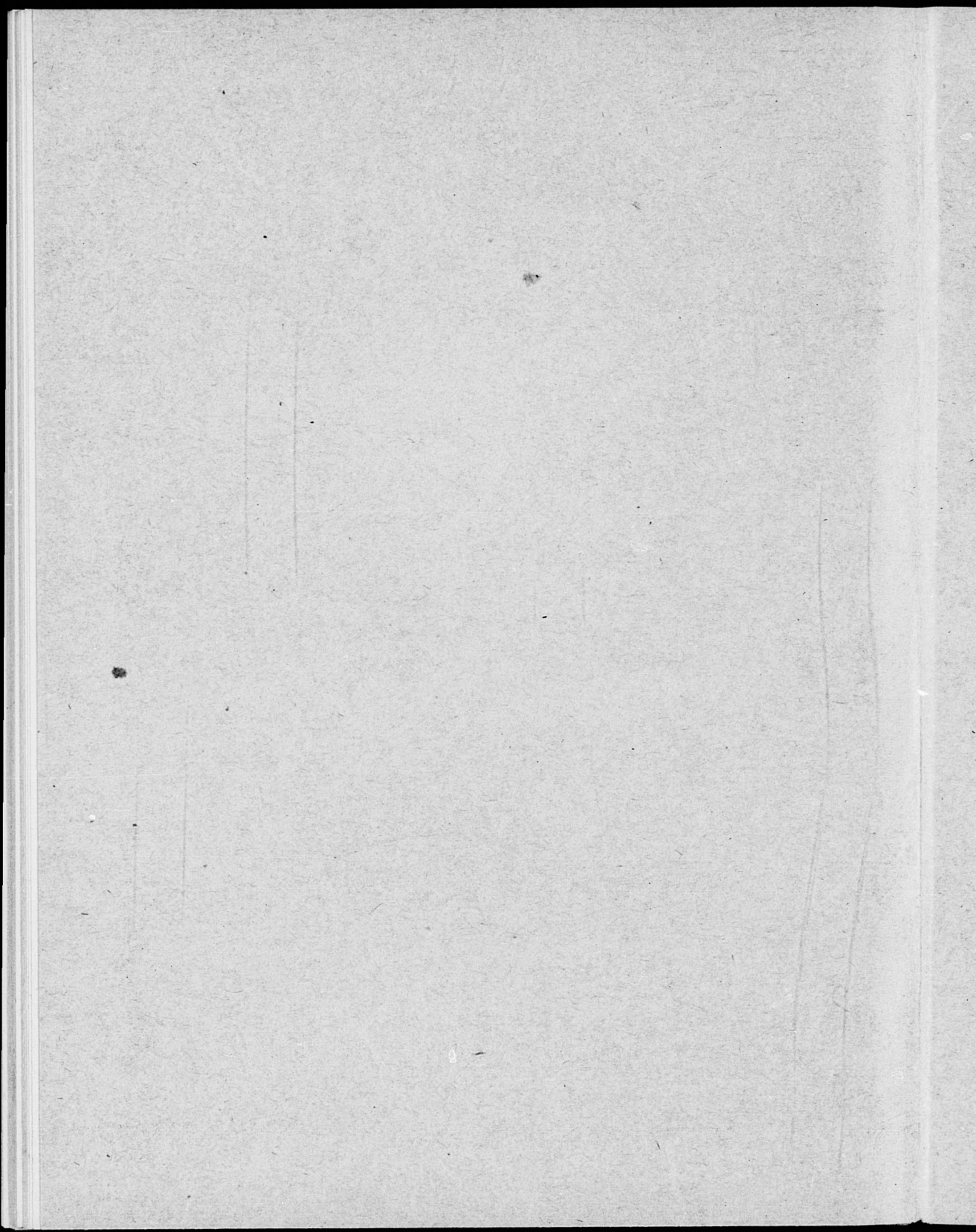
Bij bloedingen, post partum, door atonie van den uterus, gebruike men de tamponnade niet als laatste middel.

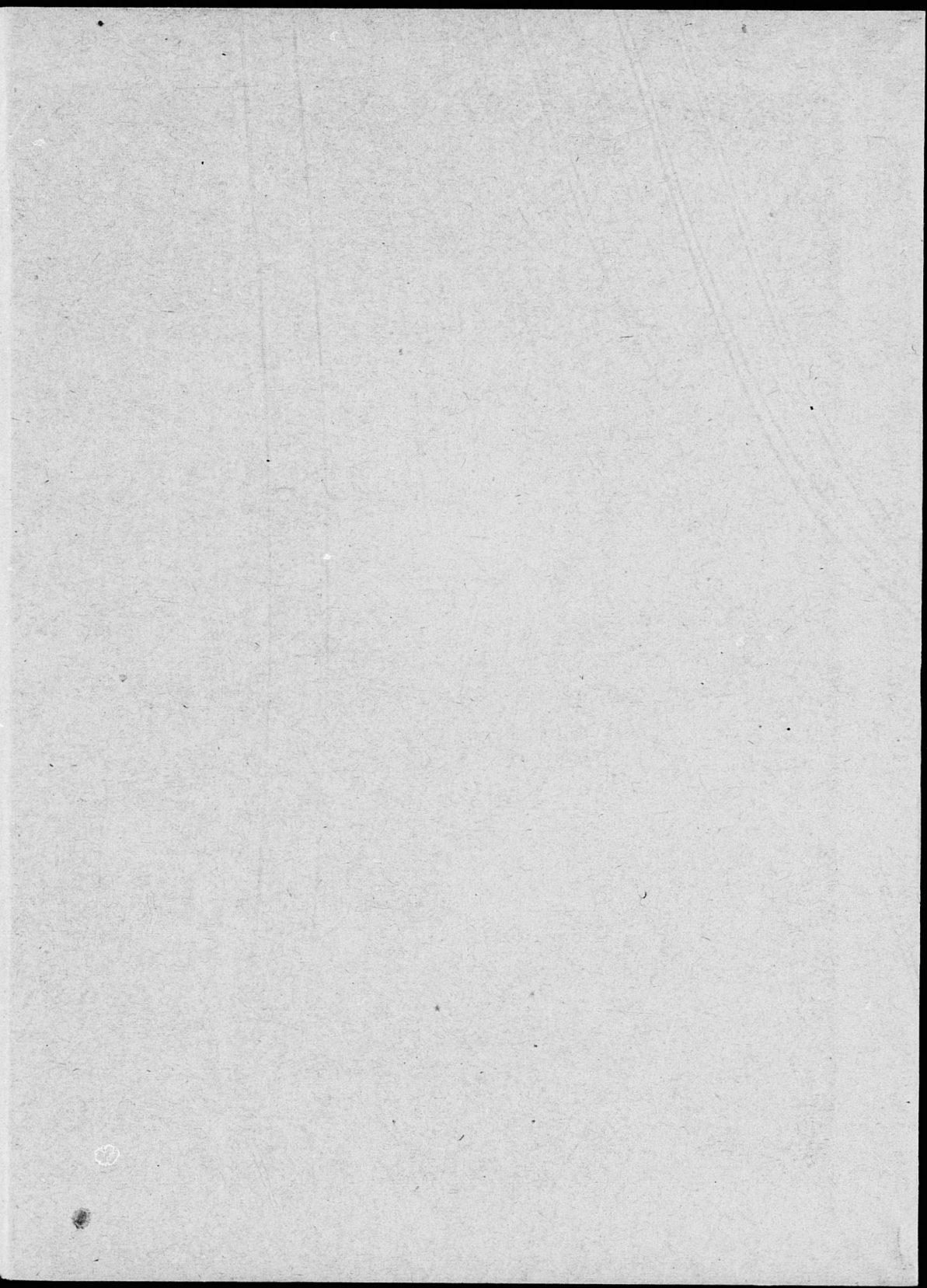
XV.

Het aanstellen van staatswege van geneeskundigen, speciaal belast met de uitoefening der gerechtelijke geneeskunde, is noodzakelijk.









Amste

18