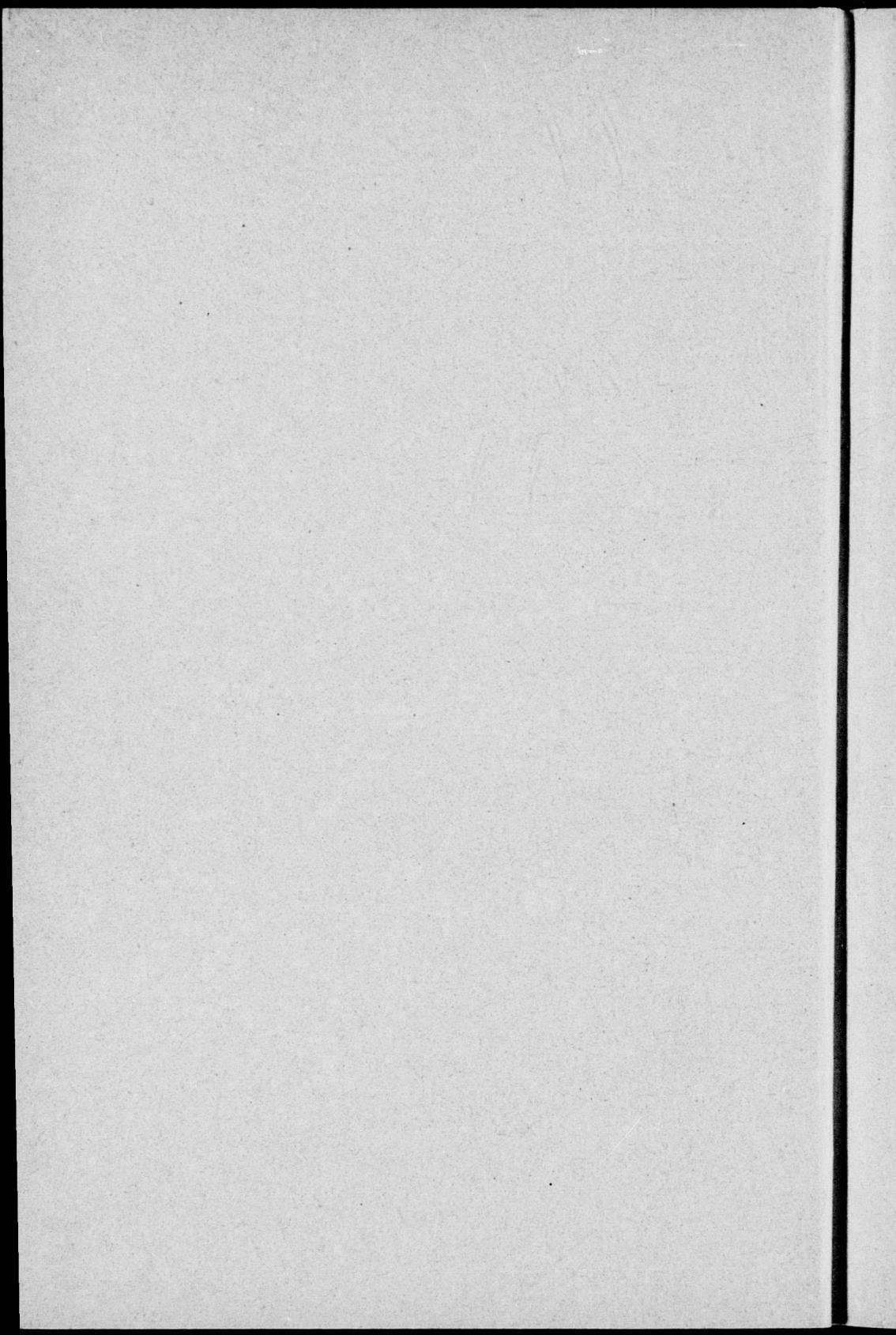
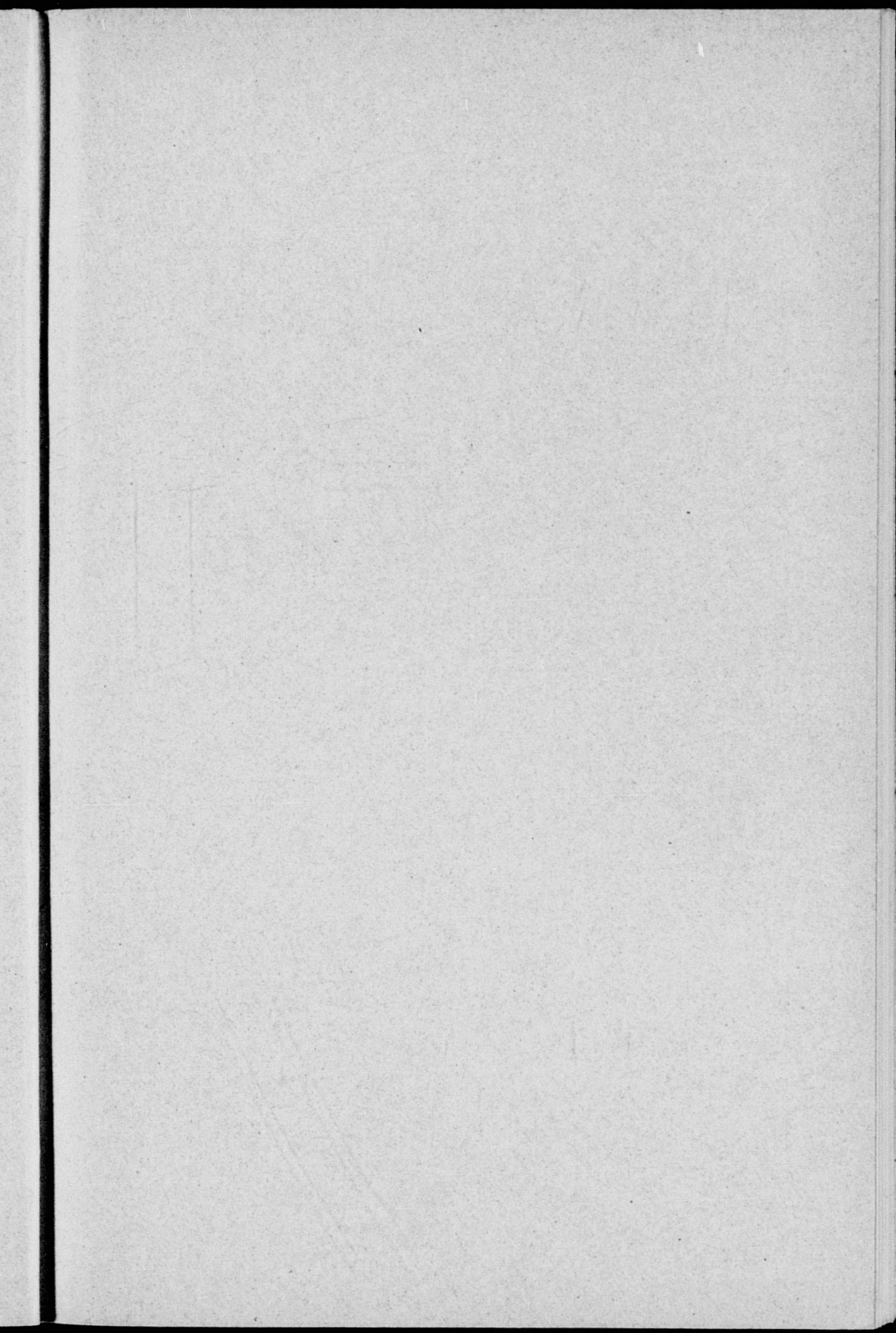
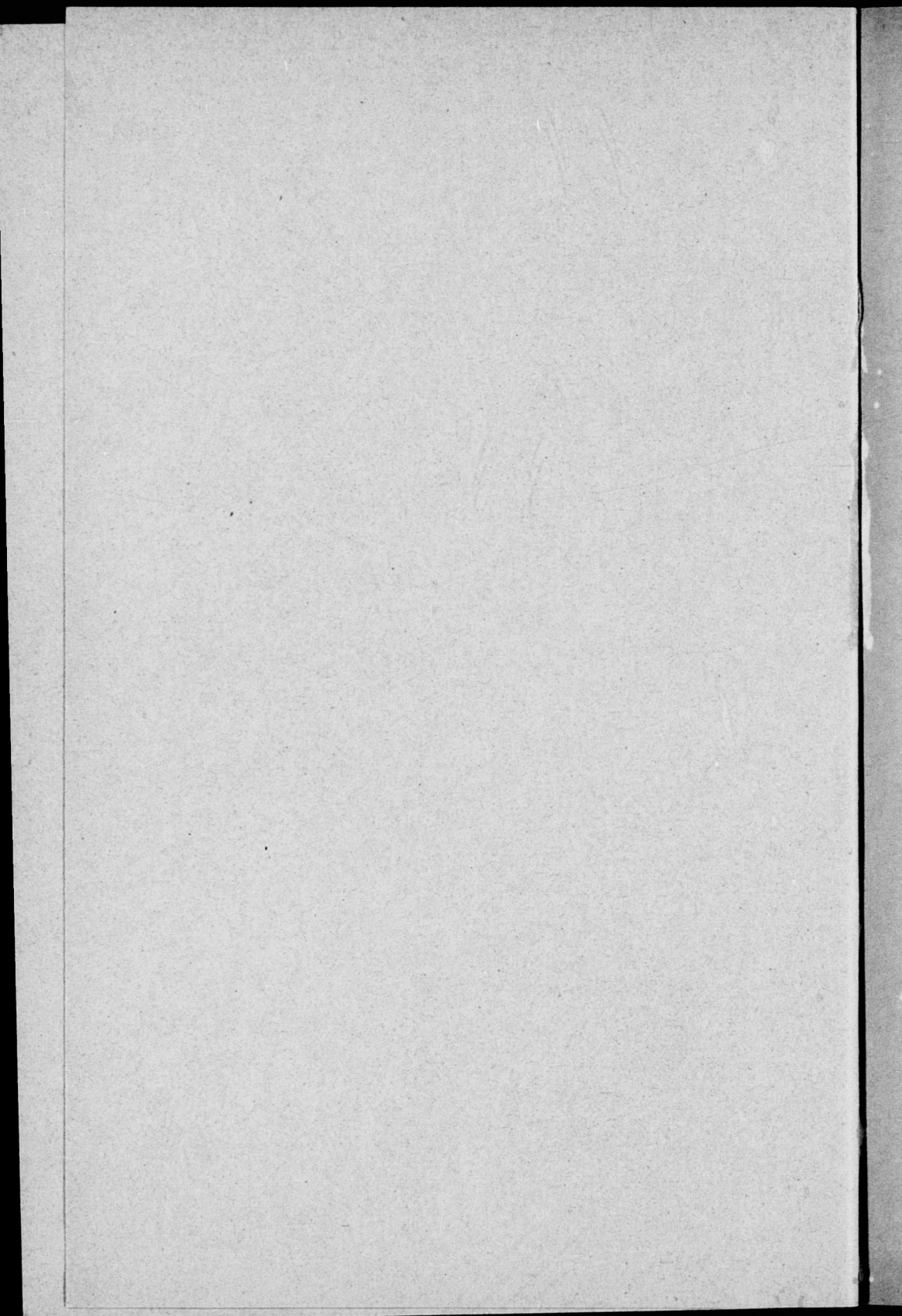


HET ANTIFEBRINE

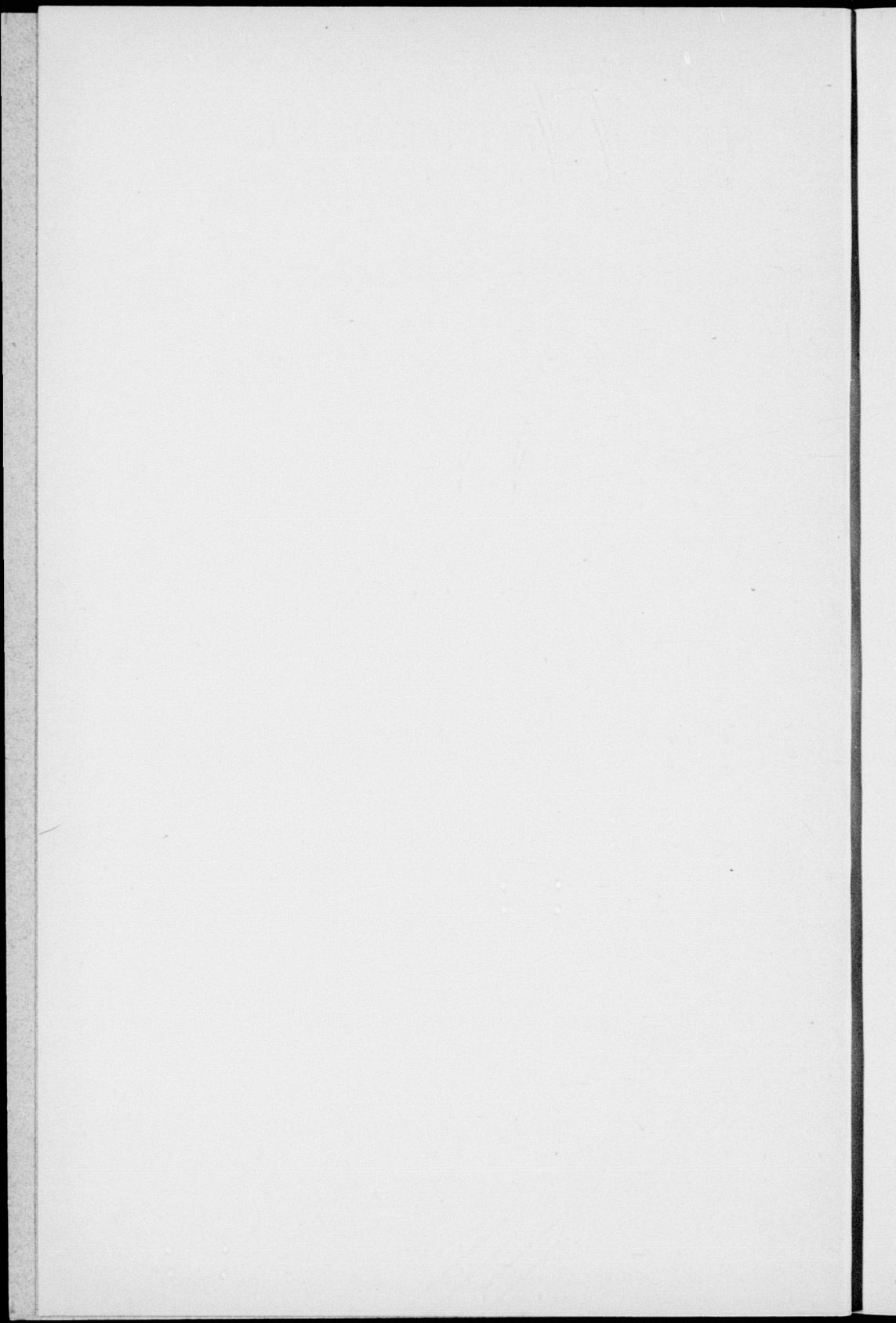
s.
en.







HET ANTIFEBRINE.



HET ANTIFEBRINE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS.

Dr. A. P. N. FRANCHIMONT,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Dinsdag 17 December 1889, des namiddags te 3 uren,

DOOR

PIETER HUIJSER,

Arts,

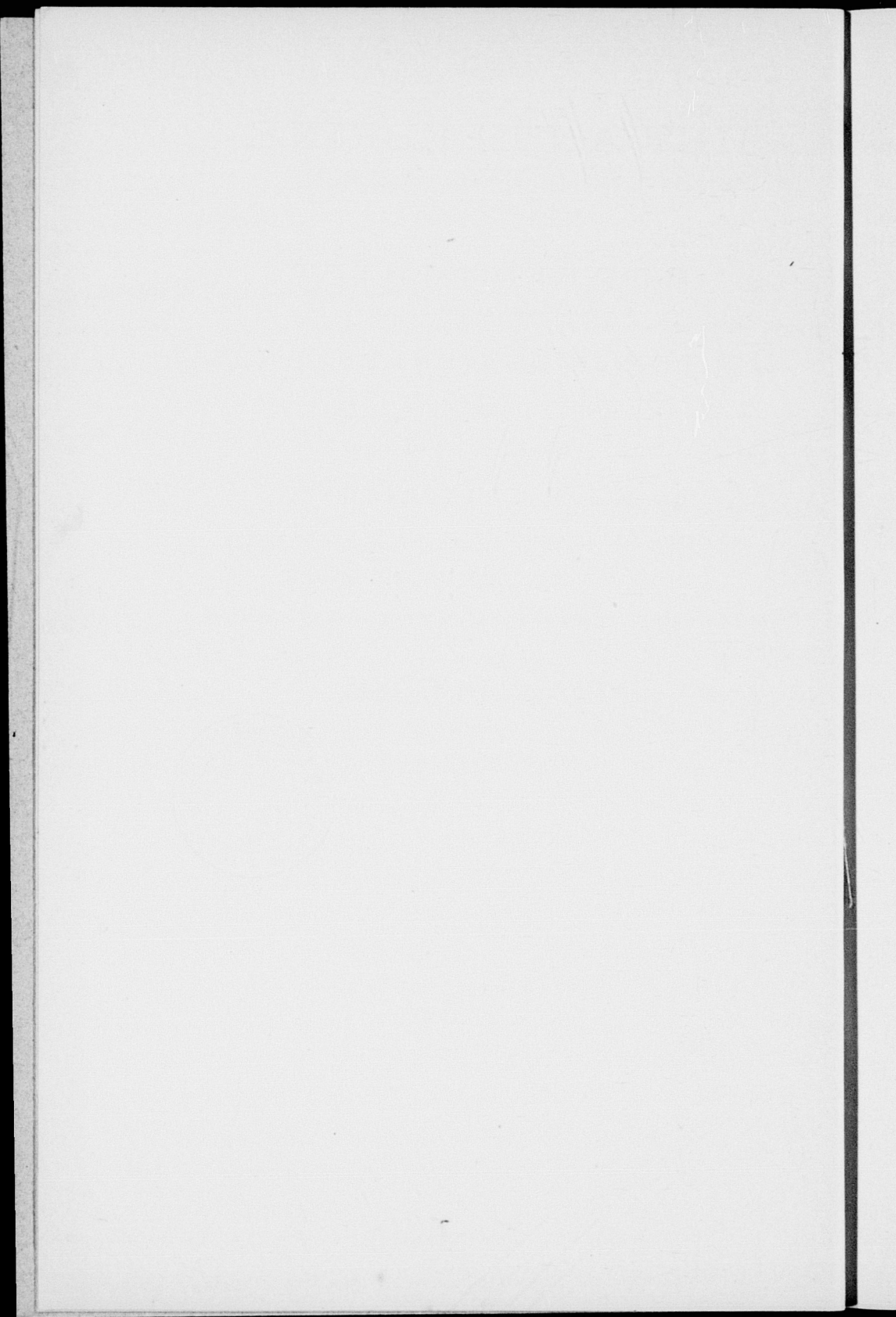
GEBOREN TE DUBBELDAM.



LEIDEN,

A. H. ADRIANI.

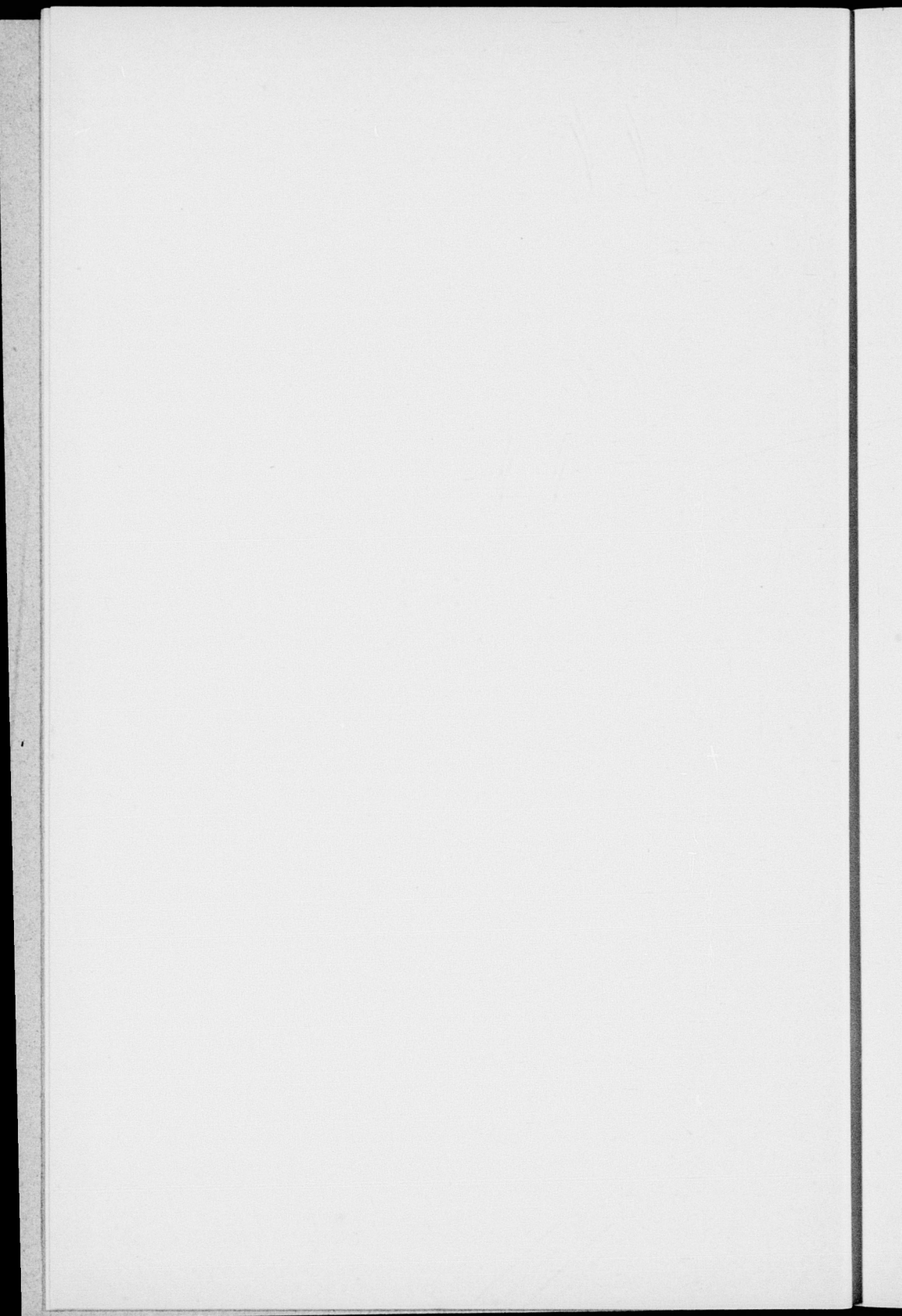
1889.



AAN MIJNEN VADER

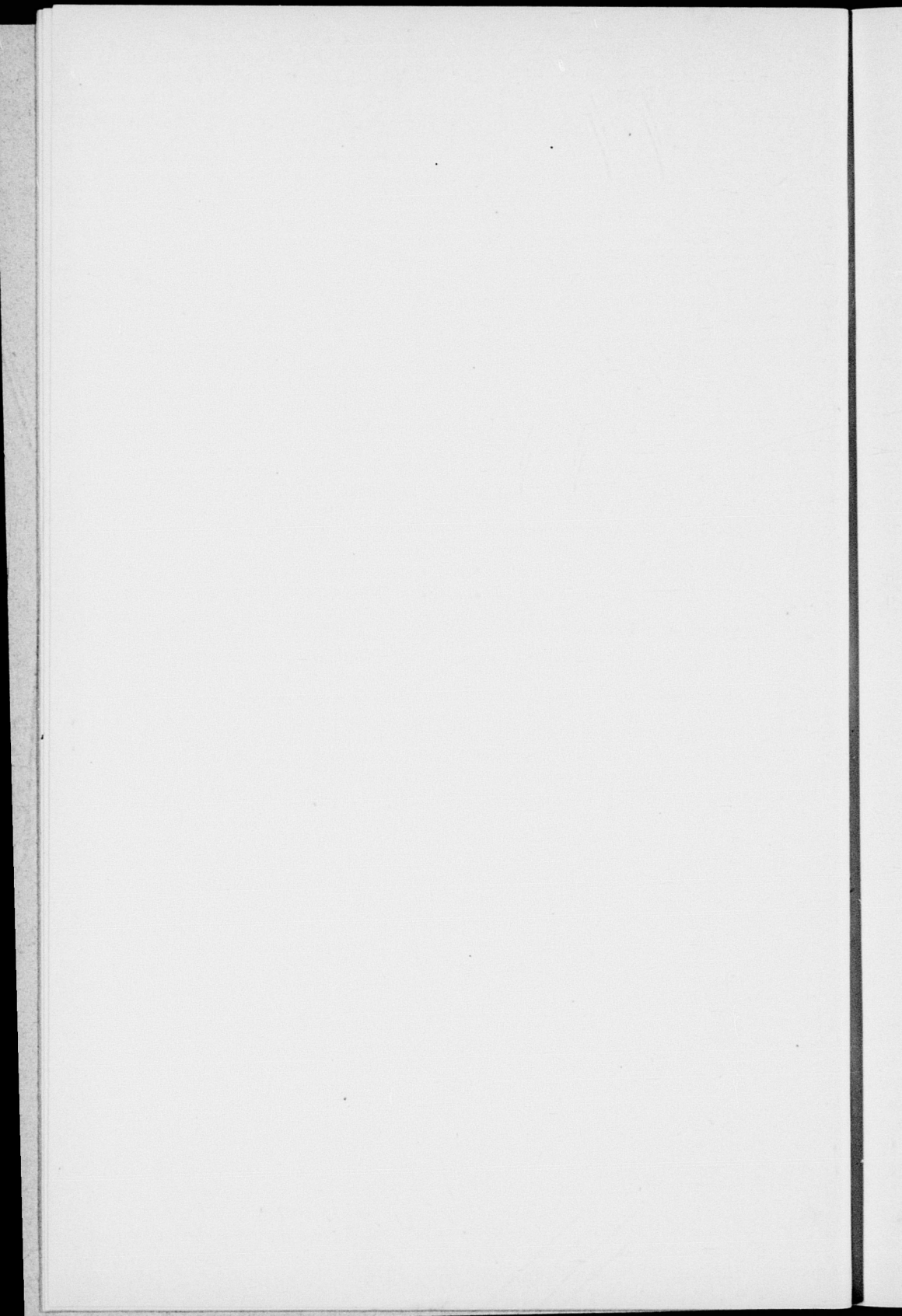
EN

AAN DE NAGEDACHTENIS MIJNER MOEDER.



Het is mij een aangename plicht U, Hooggeleerden der Medische Faculteit, dank te betuigen voor het van U genoten Onderwijs.

Ontvang vooral Gij, Hooggeleerde ROSENSTEIN, Hooggeachte Promotor, mijnen hartelijken dank voor de welwillendheid en hulp, die ik bij het vervaardigen van dit Proefschrift van U mocht ondervinden.



INLEIDING.

Onder de rij der antipyretica neemt het antifebrine voorzeker eene voornamelijk plaats in. Voor drie jaren in de geneeskundige praktijk ingevoerd, wordt het thans reeds bij de meest verschillende aandoeningen met het beste succes aangewend. Behalve dat het zeer geroemd wordt om zijne antipyretische werking vindt het sedert de mededeelingen van DUJARDIN-BEAUMETZ, CHARCOT en LÉPINE ook als nervinum eene uitgebreide toepassing. Zij toch constateerden 't eerst de pijnstillende werking van het antifebrine en na dien tijd werd het bij tal van nerveuze aandoeningen toegediend en voor zooverre de ervaring tot hiertoe leert, is het middel bij een groot aantal gevallen in staat de plaats van het morfine in te nemen. Juist door dit feit vooral komt het antifebrine eene bijzondere waarde toe, daar het niet te ontkennen valt, dat, zoolang de opiumpraeparaten zulk eene ruime toepassing in de geneeskunde vinden, het misbruik dat daarvan wordt gemaakt, zal blijven voortbestaan.

Het moet daarom een verblijdend verschijnsel heeten, dat onze artsenijschat langzamerhand wordt vermeerderd door middelen die, zooals het antifebrine en het reeds vroeger bekende antipyrine, zoo niet in alle, dan toch in vele gevallen door hunne niet geringe kalmeerende werking, de aanwending van het morfine overbodig maken; terecht zegt ERLÉNMEIJER ¹⁾: »In der strengsten Zurückhaltung mit Morphiumverordnung liegt die Möglichkeit der Morphiumsucht vorzubeugen.» Behalve als antipyreticum en nervinum is het ook wel als antisepticum toegepast; in hoeverre het als zoodanig in aanmerking kan komen kan ik niet beoordeelen, daar hieromtrent nog zeer weinig is meêgedeeld.

Is het antifebrine van zeer veel beteekenis om zijne werking, niet minder van gewicht is het om zijne samenstelling. De eenvoudige bouw der verbinding geeft den weg aan om door willekeurige substituties andere lichamen te verkrijgen, die eveneens uit een therapeutisch oogpunt van belang zijn, en welke ons mogelijk in staat stellen kunnen, door vergelijking hunner werking, een duidelijker begrip te vormen van den samenhang tusschen constitutie en werking. Als voorbeeld van een substitutie-product kennen we reeds het phenacetine, dat in 1887 in de praktijk werd ingevoerd en thans eene zeer ruime toepassing in de geneeskunde vindt.

¹⁾ ERLÉNMEIJER „Die Morphiumsucht und ihre Behandlung”

Aangezien ik in de gelegenheid ben geweest het antifebrine herhaaldelijk te zien toepassen, heb ik het tot onderwerp mijner dissertatie gekozen. Ik wensch van dit lichaam te beschrijven: de samenstelling, de verhouding tegenover het organisme, de toepassing bij verschillende ziekten, en, in aansluiting hieraan, eenige ziektegevallen uit de geneeskundige mannenkliniek te Leiden.

HOOFDSTUK I.

In het jaar 1886 werd door Dr. A. CAHN en P. HEPP, assistenten van Prof. KUSSMAUL, een nieuw middel in de therapie ingevoerd, waarvan zij de antipyretische werking bij toeval hadden gevonden en waaraan zij den naam: antifebrine gaven. Dit lichaam, dat sinds 1853 in de chemie bekend is en waaraan door GERHARDT, die het ontdekte, de naam: »acetanilide" is gegeven, is een derivaat van het aniline, dus eene stof, geheel verschillend in structuur van de antipyretica, die tot de chinoline-reeks behooren als: chinine, antipyrine etc. Het heeft tot formule: $C_6H_5NHCO.CH_3$, is alzoo aniline, waarvan een H-atoom door de acetylgroep C_2H_5O is vervangen. De bereidingswijze geschiedt door verhitting van azijnzure aniline: $C_6H_5NH_3O.CO.CH_3$, dat door verlies van de elementen van het water het acet-anilide of antifebrine doet ontstaan. Ook wordt het wel bereid uit aniline met acetylchloride of met azijnzuur anhydride, door zuren en alkaliën wordt het door opneming van water gesplitst in azijnzuur en in aniline.

Het is een gekristalliseerd poeder, dat bij 113° smelt en kookt bij eene temperatuur van 292° ; oplosbaar is het in 160 deelen koud, in 25 deelen kokend water. In zuren is het in de koude moeilijk, in de warmte tamelijk gemakkelijk oplosbaar; zeer gemakkelijk oplosbaar in alcohol en in alcoholische vloeistoffen. Op de tong brengt het een onaangenaam, eenigszins brandend gevoel van prikkelen teweeg. Het praeparaat mag niet de minste sporen van aniline bevatten; eene waterige oplossing van antifebrine, dat nog sporen van aniline bevat, geeft met een weinig van eene solutie van natrium hypobromiet een roodgeel praecipitaat.

Door WEILL ¹⁾ zijn twee zeer gevoelige reacties aangegeven ter aantooning van antifebrine in vloeistoffen.

1ste reactie. De vloeistof schudden met aether, daarop afgieten, dan tot droog toe indampen, op het residu toevoegen eenige druppels acid. sulf. pur., waarna door toevoegen van een kristal kalium-bichromaat een prachtig rood praecipitaat ontstaat.

2de reactie. De vloeistof schudden met chloroform, daarna afgieten, de chloroform laten verdampen, waarna het residu met salpeterzure kwikoxydule eene groene kleur geeft.

Daar ik nog herhaaldelijk op aniline zal moeten terugkomen, wil ik eerst hier iets van dit lichaam meêdeelen.

Naar zijne samenstelling heet het amidobenzol en

¹⁾ Bull. gén. de théér. 1887.

heeft tot formule: $C_6H_5NH_2$, d. i. ammoniak, waarvan een H-atoom door de groep C_6H_5 is vervangen; het is eene kleurlooze vloeistof, die uit indigo wordt verkregen door drooge distillatie of door verhitting met kalihydraat. Gewoonlijk wordt het bereid door reductie van nitrobenzol, meestal met ijzervijlsel en azijnzuur, uit het reactie-product wordt het dan door kalk in vrijheid gezet en met waterdamp overgedreven. Ook andere reductie-middelen kunnen gebruikt worden als: tin en zoutzuur, zwavel-ammonium etc., in het algemeen die reductie-middelen, welke niet alleen zuurstof wegnemen maar tevens waterstof kunnen toevoeren. Men herkent het aniline aan de kleurverschijnselen, die door chloor-kalkoplossing of door kalium-bichromaat en zwavelzuur worden teweeggebracht; in het eerste geval is de kleur purperviolet, in het tweede blauw.

Om de verhouding van het antifebrine tegenover het organisme te leeren kennen, zijn tal van proeven op dieren genomen. De experimenteele onderzoekingen van HERCZEL ¹⁾ bewijzen, dat het niet alleen op de temperatuur, maar ook op de elementen van het bloed en op het zenuwstelsel van het dierlijk organisme werkt en dat de schadelijke invloed zich openbaart, zoodra de dosis te groot wordt of het middel te langen tijd wordt aangewend. Bij konijnen bleek de werking verschillend, al naar mate de antifebrine-oplossing door

¹⁾ Wiener med. Wochenschrift. 1887.

middel van de maagsonde ingebracht of subcutaan geïnjecteerd werd. Volgens de eerste wijze van applicatie bleken de proefdieren betrekkelijk weinig gealtereerd, zelfs na doses van 1 à 1,5 gr. (d. i. 0,6—0,8 gr. per K.G. dier), wat waarschijnlijk met den vullingstoestand der maag in verband stond. De temperatuur daalde 2 à 3° C., de reflexen waren wat verzwakt en binnen 20 à 30 min. werd eene lichte analgesie waargenomen, die aan de achterste extremiteiten duidelijker was dan aan de voorste. Voor zooverre het mogelijk was over den sensorischen toestand van dieren te oordeelen, bleken deze wat loom, welk verschijnsel na 8 à 12 uren voor goed week. Geheel anders waren de verschijnselen, als dezelfde dosis in warme waterige oplossing subcutaan aan den rug werd geïnjecteerd. Binnen 20 à 30 min. waren de reflexen achter meer dan voren merkbaar afgenomen; er trad op tremor aan de achterste extremiteiten, welke binnen een half uur overging in periodiek schuddende bewegingen, die zich over het geheele lichaam uitbreidden. De bloedvaten van het oor waren sterk gecontraheerd, de retina-vaten niet in het minst hyperaemisch; de respiratie was frequent en oppervlakkig. Ongeveer 90 min. na de intoxicatie waren alle reflexen, 't laatst het cornea-reflex, opgeheven. De temperatuur daalde niettegenstaande zorgvuldige watteninwikkeling 8 à 10° C. (tot 29° C.), alleen de ademhaling bewees dat het dier nog leefde. Na 10 à 12 uren waren de konijnen volkomen hersteld, alleen de temperatuur bleef

nog gedurende een paar dagen 1 à 1,5° onder den norm. Vermeerderde men de subcutane dosis tot op 0,9 gr. per KG. dier, zoo waren de reflexen in 5 à 10 min. opgeheven.

De ademhaling eerst zeer frequent werd later onregelmatig en oppervlakkig; motorische prikkelingsverschijnselen ontbraken, ook had geen spontane urineloozing plaats. Binnen 60 à 70 min. traden op: sterke daling van de temperatuur, coma en onder algemeene paralyse de dood. Het bloed van de proefdieren toonde reeds 1 à 2 uren na de intoxicatie veranderingen: macroscopisch bleek het zwartrood, spectroscopisch was methaemoglobine aan te toonen, microscopisch bleken de roode bloedlichaampjes kogelrond te zijn, in enkele gevallen wat gegranuleerd, hun aantal was niet verminderd; het aantal witte bloedlichaampjes was in het eerste stadium van inwerking verminderd, in later stadia vermeerderd. Het bloed stolde gemakkelijk, het haemoglobine gehalte daalde 10 à 18%, nog meer bij langzame toevoeging van groote hoeveelheden antifebrine. Op beide wijzen van applicatie, hetzij per maagsonde, hetzij subcutaan, ontstond haemoglobinurie. De urine reageerde na de intoxicatie zuur, soms ook neutraal, echter zelden alkalisch, zooals normale urine van konijnen ¹⁾). In 3 gevallen werden geringe hoeveelheden eiwit aangetoond ²⁾),

¹⁾ W. KRAUSE. Die Anatomie des Kaninchens 1884

²⁾ Naar WITTICH komt normaliter eiwit voor in konijnen-urine. KÖNIGSBERGER med. Jahrb. Bd. III 1861.

die vóór de intoxicatie niet aanwezig waren, tevens was de urine bij al de proefdieren in hooge mate urobilinehoudend.

LÉPINE ¹⁾ vond bij zijn proeven op dieren eveneens verlaging van de temperatuur, eene aanzienlijke verhooging van de energie der hartsactie, vermeerdering van de tensie van den arterie-wand, versnelling van den hartslag; eveneens nam hij waar optreden van methaemoglobine in het bloed; daarentegen vond hij geen verandering van de roode bloedlichaampjes, geen vermindering van het aantal; volgens zijne meening vormt zich het methaemoglobine zonder destructie van de bloedlichaampjes. Bij eene dosis van 0,4 gr. per Kg. dier nam hij waar werking op het zenuwstelsel; er ontstonden tremor en parese, vooral aan de achterste extremiteiten, echter geen stoornissen in het cerebrum; dat ook de periphere zenuwen werden getroffen bleek uit zijne onderzoekingen bij kikvorschen.

Hij vond dat na intoxicatie prikkeling van den ischiadicus geringere spiercontractie te voorschijn riep dan vóór de antifebrine-toediening en dat onderbinding van de art. cruralis met opvolgende intoxicatie de prikkelbaarheid van den ischiadicus aan de onderbonden zijde grooter was dan aan de niet onderbonden zijde. WEILL ²⁾ vond dat het antifebrine bij doses van 0,02—0,04 per Kg. dier noch bij den mensch noch bij dieren eenige

¹⁾ Sur l'action de l'acétanilide. La Semaine méd. 1886.

²⁾ Bull. gén. de théér. 1887

stoornis te voorschijn riep, op welke wijze hij het ook appliceerde, hetzij per maagsonde hetzij per injectionem; daarentegen bij doses van 0,2—0,4 gr. per Kg. dier zag hij optreden: stoornissen in de hartsactie en respiratie, daling van de temperatuur, verhooging van den intra-vasculairen druk, symptomen van collaps na eene korte periode van excitatie, algemeene anaesthesie en analgesie, periphere vaatcontractie, methaemoglobinaemie en vermindering van het oxyhaemoglobine. Als een bewijs welk eene sterke daling van de temperatuur het antifebrine bewerkt, diene het volgende: een konijn, gewicht $1\frac{3}{4}$ Kg, per maagsonde ingebracht 1,5 gr. antifebrine in waterige oplossing; na 25 min. eene daling van $1,6^{\circ}$, na een uur $3,8^{\circ}$, binnen 2 uren 6° en na 3 uren $7,7^{\circ}$, na 27 uren succombeeren van het dier. HARE ¹⁾ onderzocht achtereenvolgens de werking van het antifebrine, salicylzuur en carbolzuur op dieren en met normale en met verhoogde temperatuur.

Bij toepassing van het eerste middel vond hij, dat dit eene vermindering van de normale temperatuur bewerkte; bij stijging van de temperatuur, door pepsine-injecties teweeggebracht, bleek de werking gering. De koortstemperatuur vermindert volgens hem tengevolge van verminderde warmteproductie, terwijl bij dieren met normale temperatuur het antifebrine vermindering

¹⁾ The influence of antifebrin, salicylic acid and carbolic acid on normal and abnormal bodily temperature. Ther. Gaz. 1887.

van warmteproductie en vermeerdering van warmte-afgave veroorzaakt.

KUMAGAWA ¹⁾ deed onder leiding van Prof. E. SALKOWSKY proeven op dieren, met het doel de werking van antipyretica op de eiwitomzetting in het organisme te leeren kennen. Tot proefdieren gebruikte hij honden, wier stofwisselingsproducten hij bij applicatie van het antipyreticum onderzocht, terwijl hij bij toepassing van antifebrine speciaal, vond, dat het dier daarvan groote hoeveelheden uitstekend verdroeg; verder vond hij bij kleine doses (2 à 3 gr p. die) nauwelijks verandering in de eiwitomzetting, echter bij grooter doses (4 à 5 gr. p. die) eene zeer sterke vermeerdering van omzetting: gemiddeld 30,8 à 35,7 %, als maximum 77,7 à 78,8 % boven den norm. Hij merkte voorts op, dat het antifebrine zelfs in groote doses volkomen van uit den darm geresorbeerd en na verloop van 24 uren afgescheiden wordt, en nam waar eene zeer sterke antiseptische werking op de rottingsprocessen in den darm, welke ook door HERCZEL ²⁾ is geconstateerd; deze merkte n.l. op, dat melk, met eene antifebrine-oplossing geschud, niet zuur wordt.

Omtrent de veranderingen, die het antifebrine in het organisme ondergaat, meenen CAHN en HEPP ³⁾ dat het dit voor een gedeelte onveranderd verlaat. Zij gaven n.l.

¹⁾ Virchow's Archiv CXIII. 1888.

²⁾ Wiener med. Wochenschrift 1887.

³⁾ Berl. klin. Wochenschrift. 1887.

een hond 4 gr. antifebrine en onderzochten de urine, door deze in te dampen, het restant met aether te schud-den, daarna met natronloog te behandelen, te wasschen met zwavelzuur en daarop de aether te verdampen; ze hielden nu kristallen over, welke dezelfde eigenschap hadden als het antifebrine en die, met zwavelzuur in toegesmolten buizen verhit, uiteenvielen in azijnzuur en zwavelzure aniline; hieruit blijkt dus het antifebrine werkelijk teruggevonden; zij maakten voorts de conclusie dat ook ongetwijfeld splitsing in het organisme moest plaats hebben, daar zij, na toediening van middelmatig groote doses antifebrine zoowel bij den mensch als bij dieren toename constateerden van het gebonden zwavelzuur, evenwel konden zij niet aantoonen, welke de ver-binding was, die met zwavelzuur gepaard tot uitscheiding komt. Zij vermoedden, dat uit het antifebrine, onder op-neming van water, in het organisme o. a. aniline ontstond en meenden dat hiervan de antipyretische werking af-hankelijk kon gesteld worden, daar zij zagen dat aniline, als zwavelzuurzout in kleine giften bij febriele toestanden toegediend, temperatuur en frequentie van den pols doet dalen. Dit vermoeden werd gesteund door de bevin-dingen van HERCZEL en anderen, die bij hunne proef-dieren, na applicatie van antifebrine, in de urine een van de derivaten van het aniline konden aantoonen n.l. para-amido phenol. Zelfs bij de kleinste subcutaan geïn-jiceerde hoeveelheden antifebrine kon HERCZEL genoemd derivaat van het aniline aantoonen volgens de methode

van F. MÜLLER: de urine koken met $\frac{1}{4}$ van hare hoeveelheid geconcentreerd zoutzuur, na afkoeling wat carbolzuur toevoegen, waarop, na oxydatie met eenige druppels van eene chloorkalkoplossing eene roode kleur optreedt, die na toevoeging van ammoniak prachtig blauw wordt. O. en A. FISCHER ¹⁾ toonden aan, dat antifebrine met zinkchloride op hooge temperatuur verhit, in eene gele vloeistof overging, die zij flavaniline noemden, en waarbij als tusschenproduct amido-aceto-phenon ontstond. Het flavaniline is eene stof, die de chinoline-kern bevat; was nu in het organisme eene dergelijke omzetting aan te nemen, dan zou het antifebrine naderen tot de groep der chinoline-derivaten, doch ook andere zure aniliden zijn gevonden, welke, zooals benzanilide, eveneens antipyretisch werken, waarvan echter eene dergelijke ontleding als van antifebrine niet is waargenomen. WENDRINER ²⁾ vond bij eenige zijner patienten, met antifebrine behandeld, vermeerdering van phenoluitscheiding.

JAFFE en HILBERT ³⁾ konden echter evenmin als SCHMIEDEBERG ⁴⁾ bij hunne proefdieren vermeerderde phenoluitscheiding in de urine constateeren; ook bevestigden zij de proeven van CAHN en HEPP niet, volgens welke antifebrine voor een gedeelte onveranderd in de urine zou overgaan, ofschoon zij zoo nauwkeurig mo-

¹⁾ Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1882—1884.

²⁾ Allgem. med. Centralzeitung. 1887.

³⁾ Zeitschrift für Physiol. Chemie von HOPPE-SEYLER 1888. XII.

⁴⁾ Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. Bd. 8.

gelijk hun methode van onderzoek volgden; zij bevestigden daarentegen de resultaten met betrekking tot het optreden van eene vermeerdering van het gebonden zwavelzuur. JAFFE en HILBERT vonden bovendien bij hunne proefdieren na antifebrine-aanwending, dat in de urine reeds na doses van 0,3—0,4 gr. constant optrad eene links draaiende stof, welke bij stijgen van die doses toeneemt. De urine van een hond vertoonde na toedienen van 4 gr. 0,7% linksdraaiing, van 6 gr. 1,5%. Zij trachtten door proefnemingen op honden en konijnen de verbindingen te leeren kennen, die, gebonden aan glycuronzuur resp. zwavelzuur tot uitscheiding komen. Bij proeven op honden zonderden zij uit de urine twee stoffen af: de eene had tot empirische samenstelling: $C_7H_5-NO_2$, eene kristallijne stof, die na koken met MILLON'S reactief eene zwak roode kleur gaf en bleek te zijn een lichaam, volkomen identisch met ortho-oxy-carbanil, hetwelk het eerst door GRÖNVIK ¹⁾ is beschreven en door distillatie van oxyphenylurethaan:

$$C \begin{cases} \nearrow NH-C_6H_4OH \\ =O \\ \searrow OC_2H_5 \end{cases}$$
 wordt verkregen. Welke structuurfor-

mule de juiste is, die van KALCKHOFF ²⁾: $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup N \\ \diagdown O \end{matrix} COH$,

¹⁾ Sur l'action de l'éther chloroxycarbonique sur l'amidophénol refer. in Bull. de la Soc. chimique, 1876.

²⁾ Chemische Berichte Bd. 16.

of die van BENDER-CHETMICKI ¹⁾: $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{CO}$, is niet met zekerheid bekend.

Volgens de KALCKHOFF'sche formule laat zich het ontstaan der verbinding in het dierlijk organisme, n.l.: door oxydatie van het antifebrine, het gemakkelijkst verklaren. Het is een derivaat van het ortho-amidophenol; volgens de reactie van KALCKHOFF wordt het, met NH_3 verhit, gesplitst in CO_2 en in ortho-amidophenol. Het tweede lichaam, wat zij afzonderden, was waarschijnlijk para-amido-phenol met wat ortho-amidophenol. Aldus blijkt dat bij honden het antifebrine voor een deel als ortho-oxy-carbanil, voor een ander deel als para-amido-phenol, gebonden aan glycuron- resp. zwavelzuur, tot uitscheiding komt. Bij konijnen bleek 't hun, dat het antifebrine voor het grootste gedeelte als para-amido-phenol, gebonden aan genoemde zuren wordt afgescheiden. Reeds heb ik meêgedeeld, dat CAHN en HEPP vermoedden, dat uit het antifebrine in het organisme o. a. aniline zou ontstaan, en dat hiervan de antipyretische werking zou afhankelijk zijn. Om aan te toonen, dat dit vermoeden juist is, heb ik hieraan toegevoegd eenige mededeelingen omtrent de verhouding van het aniline in het organisme. In vergelijking met de experimenteele onderzoekingen van aniline-intoxicaties bleek 't HERCZEL ²⁾ dat de symptomen

¹⁾ Chemische Berichte, Bd. 16.

²⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1887.

bijna identisch zijn met die van antifebrine-vergiftigingen met dit onderscheid, dat bij snel toedienen van groote doses aniline direct in den bloedbaan, een min of meer groot aantal roode bloedlichaampjes te gronde ging, terwijl eene antifebrine-oplossing in den aard van het bloed weinig verandering bracht.

Hij was in de gelegenheid een geval van aniline-intoxicatie waar te nemen: een patient met decubitus stelde eene behandeling in met compressen, gedrenkt in eene waterige aniline-oplossing (10 %), en na eenigen tijd traden op: kolossale cyanose, zweeten, braken, oorsuizen, dyspnoe, onbewegelijkheid van de pupillen, sensibiliteits-stoornissen, daling van de temperatuur (van 39° tot 34°), afname van het haemoglobine-gehalte, snelle vermindering van het aantal roode bloedl. en poikilo- micro- leucocythose. LELOIR¹⁾ was in de gelegenheid 3 gevallen van vergiftiging waar te nemen, n.l. bij patienten, die om psoriaris werden behandeld met compressen, gedrenkt in chloorhydraat-aniline ($\frac{1}{10}$), ongeveer $1\frac{1}{2}$ uur na de applicatie traden op: somnolentie, zelfs bij een der gevallen coma, dyspnoe, onregelmatigheid in de respiratie, aanzienlijke daling van de temperatuur, cyanose aan gelaat en extremiteiten, krampen, dysurie. Bij proeven op honden, waarbij hij chloorhydraat-aniline (2 gr. op 9 Kg. dier) in de vena saphena injecteerde, nam hij bijna onmiddellijk

¹⁾ Recherches cliniques et expériment. sur l'empoisonnement par l'aniline. Gaz. méd. de Paris, 1879.

na de injectie waar: twee à drie zeer diepe inspiraties, episthotonus met stijfheid van de extremiteiten, convulsies, die een half uur aanhielden, afname van de willekeurige bewegingen, tremor, vermindering van de urine-secretie, terwijl in de urine optrad fuchsine, geen aniline; bij kleinere doses ontstonden géén convulsies; voorts merkte hij op: sterke daling van de temperatuur; het bloed was teerkleurig en een reuk naar aniline werd waargenomen, tevens bestond haemoglobinaemie; de dood volgde onder toenemende dyspnoe, en werd volgens LELOIR veroorzaakt door de sterke alteratie van het bloed. STARKOW ¹⁾ meldt van de werking van aniline op het bloed het volgende:

»Die Wirkungen des Anilin auf's Blut kann man mit denjenigen von NH_3 und PH_3 vergleichen. Das Anilin vernichtet gleich dem NH_3 und PH_3 das Haemoglobin ohne den Haematinstreifen wieder herzustellen oder ihn hervorzurufen. Bei der unmittelbaren Einwirkung des Anilin aufs Blut ausserhalb des Organismus erweist das letztere unter dem Mikroskope im höchsten Grade verändert. Man sieht gar keine zerstörten Blutkörperchen aber auch keine Blutkrystalle, nur das herausgeflossene Protoplasma stellt deutliche Inselförmig begrenzte und scharf contourirte Massen auf einem truben und feinkörnigen

¹⁾ Zur Toxicologie der Körper der Benzingruppe, des Nitroglycerins etc. Archiv für Pathol. Anat. und Phys. Bd. 52.

Felde dar". SCHUCHARDT ¹⁾ vond bij proeven op kikvorschen en konijnen: heftige krampen, verlaging van de temperatuur, stoornissen in de sensibiliteit, echter geen werking op de pupillen. WINOGRADOW ²⁾ nam na toepassing bij epilepsie en chorea, afname van de verschillende qualiteiten van het gevoel waar, wat HERCZEL constateerde voor antifebrine in groote doses; alleen bij middelmatig groote doses leverde de farado-cutane sensibiliteit nauwelijks verschil op vóór of na de toepassing van antifebrine. F. MÜLLER ³⁾ zag bij een geval van aniline-intoxicatie optreden: in het bloed methaemoglobine, in de urine para-amido-phenol, voorts krachtige en groote pols, versnelde respiratie, heftige cyanose, coma, succombeeren van den patient 24 uren na de vergiftiging. SCHMIEDEBERG ⁴⁾ toonde aan, dat, evenals na toediening van het antifebrine, ook na aniline-aanwending toename van het gebonden zwavelzuur in de urine was te constateeren. Hij nam tot proefdier een hond, 10 Kg. in gewicht, welke gedurende de proefdagen 500 gr. vleesch pro die gebruikte; de hoeveelheid gebonden zwavelzuur werd bepaald vóór en na de aanwending van aniline.

¹⁾ Anilin und seine Färbungen. VIRCHOW's Archiv. für pathol. Anat. und Physiol. Bd. XX.

²⁾ Ueber die Wirkung des Schwefelsäuren Anilin. VIRCHOW-HIRSCH Jahrb. 1868.

³⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1887.

⁴⁾ Archiv f. experim. Path. und Pharm. Bd. 8.

Ter opheldering diene de volgende tabel:

Dagen.	Aniline in Gramm.	Quantiteit urine.	H ₂ SO ₄ in sulf. gem.. 24 uren.	Gep. H ₂ SO ₄ gem. 24 uren.	Gep. H ₂ SO ₄ boven den norm.	AANM.
1	—	560	0,8280	0,2198	—	Hoeveelheid gepaard H ₂ SO ₄ op de normale dagen (1, 2, 6, 7 en 11) gem. 0,4865 Gr.
2	—	350	1,4718	0,4422	—	
3	0,550	603	0,9837	0,7344	0,5479	
4	0,700	544	0,8682	0,8410	0,6545	
5	—	355	1,4434	0,2737	0,0872	
6	—	400	1,0820	0,1860	—	
7	—	650	1,3669	0,2567	—	
8	0,940	650	0,7228	0,9490	0,7625	
9	0,750	550	0,0759	0,7617	0,5752	
10	—	450	1,2546	0,5706	0,3841	
11	—	350	—	0,1277	—	

Het blijkt nu, dat de geheele toevoer aniline tot vorming eener gepaarde verbinding met zwavelzuur heeft gediend. Nadat het disponibele zwavelzuur bijna volkomen uit de urine was verdwenen (9de dag), zag hij de eerste vergiftigingsverschijnselen optreden, en trok hieruit het besluit, dat eerst dan de vergiftiging plaats heeft, als al het disponible zwavelzuur in het organisme tot vorming eener gepaarde verbinding is verbruikt.

Resumeerende alzoo de door genoemde auteurs ver-

kregen resultaten bij hunne experimenteele onderzoeken op dieren, blijkt ons het antifebrine vnl. eene tweeledige werking te ontvouwen, en die op het bloed en die op het zenuwstelsel. We vinden naast de veranderingen in de elementen van het bloed daling van de temperatuur, vermeerdering van den intravasculairen druk, stoornissen in de innervatie van de ademhalingsbeweging en harts-actie, vermindering der reflexprikkelbaarheid etc., alzoo stoornissen in de normale automatische functies der medulla oblongata en verschijnselen, die op eene depressie van het ruggemerg wijzen, voorts periphere vaatcontractie, m. a. w. ook invloed op de vasomotorische centra. De verandering, die het antifebrine in het organisme ondergaat, is slechts ten deele bekend; ongetwijfeld wordt het voor een gedeelte gesplitst in aniline, welks splitsingsproduct (para-amidophenol) in de urine is aan te toonen. Vergelijkende de verhouding in het organisme van het aniline met die van het antifebrine zien we, dat in vele opzichten overeenkomst bestaat, zoowel in werking als in veranderingen, welke beide lichamen daarin vertoonen. De bewering van CAHN en HEPP, als zou de werking van antifebrine alleen afhankelijk zijn van die van het aniline, berust dus op goede gronden.

HOOFDSTUK II.

Na te hebben leeren kennen de verhouding van het antifebrine in het dierlijk organisme, wensch ik thans eenige mededeelingen te laten volgen over zijne toepassing bij verschillende ziekten.

CAHN en HEPP hebben het antifebrine in hoofdzaak aangewend bij typhus abdominalis, verder bij gevallen van erysipelas, lobaire pneumonie, rheumatismus articulorum acutus, phthisis pulmonum en bij nog andere met koorts gepaard gaande ziekten. Bij malaria bleek het antifebrine absoluut onwerkzaam, terwijl men met chinine de gewenschte uitwerking verkreeg. Zij gaven in het begin steeds kleine doses antifebrine, gewoonlijk 0,250 gr. pro dosi, om later, zoo noodig, deze te vergrooten. Bij patienten met chronische koorts, als phthisis pulmonum, was in de meeste gevallen genoemde dosis, s middags tusschen 12 en 1 uur toegediend, voldoende om de avond-exacerbatie van de temperatuur te voorkomen. Bij patienten met hardnekkige koorts echter, was deze gift meestal onvoldoende om volkomen remissie

teweeg te brengen; in dergelijke gevallen gaven ze 0,5 gr. pro dosi, soms zelfs 1 gr. waarop dan nog dikwijls na een uur 0,250 gr. — 0,5 gr. werd toegediend om den tijd van de apyrexie te verlengen. Het antifebrine werd gegeven in pulvis, oblaten of in wijn; het bleek dat 0,250 gr. in werking gelijk stond met 1 gr. antipyrine. 't Meest energiek werkte het, wanneer het gegeven werd tegen het stijgen der temperatuur, evenals dit het geval is met chinine, waarvan door LIEBERMEISTER is aangetoond, dat dit des te sterker zijne werking uitoefent, als deze samenvalt met de spontane remissie; desniettegenstaande dienden CAHN en HEPP het antifebrine toe 's middags, met het doel de avond-exacerbaties te onderdrukken, opdat de patienten gedurende den nacht niet behoefden gestoord te worden door het voortdurend opnemen van de temperatuur. Nooit overschreden zij de dosis van 2 gr. pro die. Zij raadden aan voorzichtigheid in de doseering bij zwakke individuen, daar enkele malen bij dergelijke patienten, na eene dosis van 0,5 gr. lichte collapsverschijnselen werden opgemerkt. Reeds na een uur is de temperatuur gedaald, gewoonlijk gepaard met wat zweetafscheiding; door anderen wordt zelfs van profuse zweetsecretie gesproken. Ook maken zij melding van bij sommige patienten gedurende de apyrexie optredende cyanose, welk verschijnsel ook door vele andere auteurs is waargenomen. De duur der werking is afhankelijk van de hoogte en hardnekkigheid der koorts, van de grootte

der dosis en den tijd van aanwending. De laagste stand van de temperatuur werd na 3—5 uren bereikt en eene daling van 1,8—3° waargenomen, waarop spoedig weder stijging volgde; het dalen van de temperatuur verloopt zonder eenige stoornis, terwijl de patienten zich verbeterd gevoelen.

Bij sommigen werd opgemerkt vermeerderde eetlust, vermindering van de polsfrequentie, verhooging van zijn spanning. Specifieke eigenschappen hebben zij niet geconstateerd ALB. FRÄNKEL ¹⁾ gaf bij de behandeling van febris typhoidea 0,4—0,45 gr. pro dosi, en diende het toe in solutie n.l.: antifebrini 1. aq. distill. 90, spir. rectificat. 10, alzoo van 1%. Hij zag steeds goede resultaten; bij enkele patienten bemerkte hij profuus zweeten gedurende het dalen van de temperatuur; de apyrexie werd eenige uren onderhouden. Dergelijke kleinere doses worden door CAHN en HEPP afgekeurd, daar volgens hunne ervaring het antifebrine zodoende minder energiek werkt; immers het wordt, evenals chinine, geresorbeerd zijnde, spoedig uitgescheiden, en voor het gunstig effect moet een voldoende quantum van het middel in het bloed aanwezig zijn, zoodat zij aanraden om eerst door grootere doses b. v. 0,5 gr. volkomen apyrexie te bewerken, en deze daarna door kleinere doses als 0,1 gr. langer te onderhouden. RIESE ²⁾ behandelde met antifebrine

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1886.

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1886.

30 febricitierende patienten, waaronder gevallen van typhoid, rheum. artic. acutus, lobaire pneumonie, pleuritis exsudativa en phthisis pulmonum; hij had het meeste effect bij typhoid; lang echter kon hij de apyrexie niet onderhouden. Alle 2 uren werd eene dosis van 0,2—0,3 gr. toegediend, bij enkele patienten alle uren 0,25 gr. Na verloop van een uur constateerde hij steeds daling van de temperatuur, welke na 6 à 7 uren haar maximum bereikte, en na 10 à 12 uren weder steeg. Bij rheum. artic. acutus werd de koorts, zoolang de zwelling aan de gewrichten nog bestond, eerst na grootere giften n.l. van 1 gr. pro dosi tot 4 gr. pro die bedwongen. Bij lobaire pneumonie werd het antifebrine toegediend in het stadium acmes van de temperatuur en wel alle uren 0,250 gr. tot 3 à 4 keer; aan krachtige individuen gaf hij 0,5 gr. pro dosi 2 à 3-maal daags; ook hier werd na een uur daling geconstateerd, en was na 4 à 5 uren het maximum bereikt. Bij pleuritis exsudativa werd 's avonds 2 tot 4 maal eene dosis van 0,5 gr. aangewend. Bij zijne gevallen van phthisis pulmonum bewerkte reeds eene enkele dosis van 0,25 gr. eene apyrexie van 12 uren. In al deze genoemde gevallen constateerde hij verminderde frequentie van den pols en verhoogde spanning van den arterie-wand, afname in de respiratie-frequentie, vermeerderde eetlust en soms matige toename van de diurese, welk laatste verschijnsel ook enkele malen door CAHN en HEPP was opgemerkt; voorts nam hij waar: profuse zweetafscheiding, gepaard

met vermeerderd gevoel van dorst bij de daling der temperatuur, soms bij het weder stijgen heftige koude rillingen. Hij noemt het antifebrine een specificum bij rheum. artic. acutus. Onder 2 gr. pro die waren gewoonlijk in 5 dagen alle pijnen verdwenen, de zwelling opgeheven en bleef de temperatuur normaal. Bij eenige patienten trad recidief op; hij verkiest het verreweg boven het acid. salicyl., daar het eerste sneller werkt en nooit met eenige onaangename bijwerking gepaard gaat.

GUTTMANN ¹⁾ wendde het antifebrine aan als antipyreticum, antirheumaticum en antisepticum; hij bevestigde de meening van CAHN en HEPP, dat kleine doses in korte tusschenruimten gegeven, bijna geen werking hebben, en vond als de beste dosis bij volwassenen 0,25—0,75 gr., bij kinderen 0,1—0,15—0,25 gr., terwijl hij bij hardnekkige koorts bij volwassenen ook wel 1 gr. pro dosi gaf. Vooral raadt hij het aan in de kinderpraktijk, waar geringe doses direct het gewenschte effect gaven; het is volgens hem het beste koortsmiddel bij typhoid; tot het einde der derde week gaf hij 's morgens en 's avonds 0,5 gr. en verkreeg steeds eene apyrexie, die soms tot 6 uren aanhield; de algemeene toestand verbeterde. Als antirheumaticum is het bovenal te verkiezen zoodat hij het evenals RIESE, een specificum bij rheum. artic. ac. noemt. Hij behandelde

¹⁾ Berl klin. Wochenschrift. 1887.

de volgende reumatische aandoeningen met gunstig succes:

poly- en monarthrit	acuta	52	gev.
»	»	»	chron. 29 »
algemeene reum.	. . .	167	»

Te zamen 248 gev.

Onder algemeene rheumatismus rekende hij reumatische aandoeningen van verschillenden aard, als: spieren en zenuwpijnen, reumatische hoofd- en aangezichtspijnen en pijnen, optredende bij arthrit^{is} urica. Hij gaf als antirheumaticum 0,75—1 gr. pro dosi, twee- tot driemaal daags. Sommige dezer patienten, die jaren achtereen salicyl. natric. hadden gebruikt, gaven onmiddellijk de voorkeur aan het antifebrine, daar dit snel werkte, geen onaangename bijwerking had en zeer goedkoop was. Wat betreft den duur der behandeling had hij dezelfde gunstige resultaten als RIESE, n.l. bij poly-arthritis reum. acut. na eene aanwending van gemiddeld 7 dagen, zelfs bij deze aandoening in alle gewrichten; bij andere gevallen na 1—3—4 dagen. Bij chronische rheumatismus bedwong hij met antifebrine in weinige uren iedere exacerbatie van pijnen. Bij enkele gevallen nam hij waar cyanose aan lippen en wangen, welke stoornis na een half tot een uur voorbijging, voorts vermeerdering van eetlust en verbetering van den algemeenen toestand. Als antisepticum wendde hij het aan als strooipoeder op

wonden en had ook hiermede goede resultaten. EISENHART ¹⁾ nam eveneens de gunstige werking waar van het anti-febrine als antirheumaticum. In het algemeen was de werking van dien aard, dat reeds na de eerste dosis pijnen, koorts en zwelling afnamen. Bij lichtere gevallen trad genezing op na 3-, in meer ernstige na 5 à 6 dagen. Den eersten dag werd gegeven: 1,5 gr., den tweeden en derden dag 1,5—2 gr., dan werd als proef het antifebrine één dag niet toegediend. Prophylactisch tegen recidief werd nog verscheiden dagen 4 maal daags 0,25 gr. pro dosi gegeven; als bijwerking nam hij enkele malen waar cyanose en profuus zweeten, welk laatstgenoemd verschijnsel hier in geringere mate aanwezig was dan bij andere aandoeningen. Eenmaal werd waargenomen een eigenaardig exantheem, waarschijnlijk van de antefebrine-kuur afhankelijk. Een patient kreeg n.l. op den 6den dag van de behandeling met antifebrine tegen rheum. artic. ac aan de voorzijde van het lichaam, vooral over de extremiteiten verbreid, een maculeus exantheem, bestaande uit helderroode vlekken, voor een gedeelte conflueerend en eenigszins jeukend; het gelaat was vrij en eene lichte graad van conjunctivitis was aanwezig; na 3 dagen verdween het spontaan. GRÜNEBERG ²⁾ had uitstekende resultaten bij typhoid; naar zijne ervaring moet er met de doseering rekening gehouden worden

¹⁾ Allgemeine medic Centralzeitung. 1887.

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift. 1886.

met het stadium acmes, en het stadium decrementi van de koorts. In het eerste geval was hij genoodzaakt 0,5 gr. pro dosi te geven om hetzelfde effect te bereiken, dat hij verkreeg door toediening van 0,25 gr. pro dosi in het tweede geval. Hij vermeldt verder een geval van typhoid, waarbij 's morgens eene enkele dosis van 0,5 gr. voldoende was om de temperatuur te doen dalen, terwijl hij voor de avondtemperatuur eerst na toediening van van 0,5 gr. (3—4 maal herhaald), hetzelfde resultaat verkreeg; ook hij constateerde menigmaal profuse zweetafscheiding bij de remissie van de temperatuur en vaak bij het weder stijgen heftige koude rillingen, die echter, wanneer het antipyreticum eenigen tijd was toegediend, uitbleven. KRIEGER ¹⁾ noemt het antifebrine een uitstekend koortswerend middel bij typhoid en intermittens, minder energiek bij lobaire pneumonie, pleuritis en febris puerperalis. Hij geeft bij volwassenen 0,8—1 gr. pro dosi, dus grootere doses dan de genoemde auteurs; pro die gewoonlijk 3 gr. De werking verdwijnt na 6 à 10 uren; met betrekking tot de cumulatieve werking zegt hij: »Mit Ausnahme einer regelmässig erkennbaren Cyanose der Wangen und sichtbaren Schleimhäute waren keinerlei Nebenerscheinungen zu bemerken, auch keine Brechneigung». Hij constateerde ook eene gunstige werking op het digestie-apparaat; als antisepticum wendde hij het aan als pulvis of in collodion opgelost HUBER ²⁾ vermeldt

¹⁾ Centralblatt für klin. Medicin. 1886

²⁾ Corr. Blätter für Schweizer-Aerzte. 1887

gevallen, die hij met antifebrine behandelde uit de Züricher Kliniek; evenals GRÜNEBERG constateerde ook hij twee verschijnselen, welke door CAHN en HEPP niet worden vermeld, n.l.: profuse zweetafscheiding gedurende het dalen van de temperatuur en heftige koude rillingen bij het weder stijgen; hij meent dat door zorgvuldige dosering deze verschijnselen worden voorkomen. Behalve de goede werking bij typhoid, prijst hij het antifebrine zeer bij phthisis, waar met kleinere doses de exacerbatie van de temperatuur werd voorkomen. Ook bij malaria constateerde hij eene goede antipyretische werking, echter geen specifieke zooals dit bekend is van chinine. Behalve daling van de temperatuur zag hij de frequentie van den pols afnemen; bij volwassenen gaf hij pro dosi 0,25 gr., bij kinderen 0,1—0,15 gr. Evenals EISENHART vermeldt ook hij een geval van exantheem als gevolg van antifebrine-behandeling: het deed zich voor als donkerroode, geïsoleerd staande vlekken; enkele malen nam hij lichte collaps-verschijnselen waar. MOUISSET ¹⁾ diende het antifebrine toe bij zijn patienten, lijdende aan typhoid, een uur vóór het stijgen van de temperatuur; hij constateerde naast de snelle daling, vermeerderde energie der hartswerking, vermindering van de polsfrequentie en euphorie; behalve cyanose constateerde hij bij verscheiden patienten vermindering der urine-secretie, zooals uit zijne woorden volgt: »nous avons observé

¹⁾ Lyon méd. 1886

chez plusieurs de la cyanose et la diminution de la sécrétion urinaire”.

HEINZELMANN ¹⁾ gaf bij zijn patienten met koorts 0,25—0,5 gr. pro dosi en vond steeds daling van de temperatuur; het maximum van daling werd na 2—4 uren bereikt, waarna spoedig stijging optrad; ook hij constateerde profuse zweetafscheiding; de algemeene toestand verbeterde; eenmaal zag hij mydriasis na antifebrine-aanwending optreden. CAULDWELL ²⁾ wendde het antifebrine aan bij 30 phthisici en had bij allen gunstige resultaten; de algemeene toestand werd verbeterd; de diurese nam toe. Hij gaf pro die 1,25—2 gr. FAUST ³⁾ raadt aan bij volwassenen met eene dosis van 0,25 gr. te beginnen en deze later zoo noodig te vermeerderen. Bij kinderen geeft hij als vaste regel voor de doseering aan: zooveel centigrammen pro dosi als het kind jaren telt. Dat de koortswerende werking energiek kan zijn, blijkt uit zijne hier volgende mededeelingen: bij een patient, lijdende aan typhoid, daalde na toediening van 1 gr. de temperatuur van 40,5 tot 35,°; bij twee andere dergelijke patienten van 40,8 tot 34,6°; bij een anaemisch patient, lijdende aan phthisis, daalde de temperatuur na eene dosis van 0,25 gr. van 39,8 tot 34,8°. WEINSTEIN ⁴⁾ vond dat het antifebrine uitstekend werkte als anti-

¹⁾ Münchner med. Wochenschrift. 1887.

²⁾ The medical Record. 1887.

³⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1887.

⁴⁾ Wiener med. Blätter 1887.

pyreticum, antirheumaticum en als nervinum. Hij had het meeste succes na aanwending als antipyreticum bij erysipelas en intermittens. Pro dosi gaf hij 0,125—0,25 gr, na 2—4 uren kon hij eene daling van 3° constateeren; als cumulatieve werking werd waargenomen: cyanose, profuse zweetsecretie en heftige koude rillingen. Als antirheumaticum gaf hij alle 2 uren 0,25 gr. tot 1,5 gr. pro die; dezelfde doses werden gegeven, wanneer het als nervinum werd toegediend. SAHLI ¹⁾ wendde het met goede resultaten aan bij gevallen van diphtheritis; vooral werd het subjectieve gevoel der patienten zeer verbeterd. Hij diende het toe in schudmixtuur. HAAS ²⁾ wendde het antifebrine aan bij 7 gevallen van ernstige vormen van variola; chinine en antipyrine bleken tegen de hierbij optredende hardnekkige koorts werkeloos. In relatief kleine doses aangewend, werden de avondexacerbaties van de temperatuur geringer en de algemeene toestand beter: het bleek hierbij een goed hypnoticum te zijn. WIDOWITZ ³⁾ pastte het antifebrine uitsluitend toe bij kinderen en constateerde steeds gunstige werking bij febrile toestanden; ook de algemeene toestand der kinderen bleek gunstig geïncfluenceerd te worden: terwijl ze te voren onrustig waren, verdween dit verschijnsel reeds $\frac{1}{4}$ uur na de aanwending. Hij diende het toe als

¹⁾ Corr. Bl. f. Schweizer Aerzte 1889.

²⁾ Wiener med. Presse. 1887.

³⁾ Wiener med. Wochenschrift. 1887.

pulvis, in doses van 0,1 gr. voor kinderen van 4 jaren en daar beneden, voor ouderen 0,2—0,3 gr. pro dosi; de dosis pro die was afhankelijk van de hoogte der temperatuur en werkzaamheid van het medicament.

Tot heden heb ik alleen gevallen meêgedeeld, waarbij het antifebrine in hoofdzaak als antipyreticum werd aangewend, thans wil ik eene reeks van gevallen vermelden, waaruit men kan zien, in welk eene ruime toepassing en met welk een gunstig succes het als nervinum wordt toegediend.

Reeds CAHN en HEPP ¹⁾ maakten melding, dat in enkele gevallen de febricitierende patienten gedurende de apyrexie in diepen slaap werden gedompeld. Zij schreven dit effect meer toe aan de antipyretische werking dan wel aan eenen directen invloed van het antifebrine op het zenuwstelsel; ook maakten zij melding, dat bij twee hunner proefdieren, waaraan groote toxische doses waren toegediend, stoornissen in het zenuwstelsel optraden.

Uit de experimenteele onderzoekingen van verschillende auteurs hebben we gezien, welk een grooten invloed het antifebrine op het zenuwstelsel uitoefent. Reeds is meêgedeeld, dat DUJARDIN-BEAUMETZ, LÉPINE en CHARCOT 't eerst melding maken van de gunstige werking op het zenuwstelsel van den mensch. LÉPINE ²⁾ wendde het antifebrine 't eerst aan tegen de zoo lastig te bedwingen

¹⁾ Centralblatt für klin. Medicin 1886.

²⁾ Semaine médicale 1886.

lancineerende pijnen bij *tabes dorsalis*; dat hij uitstekende resultaten had, blijkt uit zijne hier volgende mededeeling:

»On sait que les douleurs fulgurantes des Tabétiques font le désespoir des malades et des médecins. Jusqu'ici je les ai toujours vues se calmer comme par enchantement par une ou deux doses de 0,5 gr. d'acétanilide. C'est au bout d'une demi-heure que les malades se trouvent soulagés sans éprouver d'ailleurs aucun phénomène concomitant.»

DUJARDIN-BEAUMETZ ¹⁾ wendde het antifebrine aan: 1^o. tegen pijnen in het algemeen, 2^o. tegen pijnen, speciaal optredende bij *tabes*, 3^o. tegen epilepsie. Hij had gunstige resultaten bij neuralgische pijnen; bij pijnen, optredende bij neuritis; bij rheumatische gewrichts- en spierpijnen kende hij aan het antifebrine eene veel hoogere waarde toe dan aan het voorheen daartegen aangewende acid. salicyl. Bij de tweede reeks van gevallen, n.l.: bij de bij *tabes* optredende pijnen en hiervan vooral tegen de lancineerende pijnen, was de werking onovertreffbaar.

Wat betreft den duur van het succes verhiel zich dit verschillend; bij sommigen was het resultaat steeds gunstig, bij anderen bleek het middel, na toediening van ongeveer 14 dagen, zijne werkzaamheid verloren te

¹⁾ Bull. gén. de théér. De l'acétanilide comme médicament sédatif du système nerveux.

hebben, ondanks ook men was overgegaan tot grooter doses. Toch kan dit feit aan de waarde, die het antifebrine bij tabes toekomt, niets afdoen, daar de pijnen, welke bij deze aandoening optreden, in karakter en in oorsprong zoozeer verschillen, dat het stellig niet mogelijk is, dat één geneesmiddel aan al die eischen kan voldoen. We kunnen met DUJARDIN instemmen als hij zegt: *«les douleurs fulgurantes paraissent être modifiées très-heureusement par l'acétanilide.»* Met betrekking tot de werking bij epilepsie, beschikte hij slechts over een beperkt aantal gevallen, die met gunstig gevolg werden behandeld, waaronder een, waarbij langen tijd groote doses bromium waren toegediend zonder eenig succes; na toediening van 1,5 gr. antifebrine pro die bleef verder iedere aanval uit; gewoonlijk gaf hij pro dosi 0,5 gr. 3 tot 4maal daags. Wat hem vooral frappeerde bij de behandeling met antifebrine was, dat, terwijl het bij febrile toestanden sterke daling van de temperatuur te voorschijn riep, het bij zijne niet febriciteerende patienten, n.l.: zijne patienten met nerveuse aandoeningen, niet de minste werking op de temperatuur uitoefende, zelfs niet in grootere doses. WEILL ¹⁾ vermeldt eveneens goede resultaten bij 2 gevallen van epilepsie, waarbij pro die 1,5 gr. was toegediend; sedert men begonnen was met antifebrine-behandeling, was geen enkele aanval meer bij deze patienten opgetreden. Ook hij be-

¹⁾ Bull. gén. de thérap. 1887.

vestigt de mededeeling van DUJARDIN, dat n.l. bij niet febricitierende patienten het antifebrine niet de minste werking op de temperatuur uitoefende. SALM¹⁾ deelt de resultaten mede, verkregen bij 11 patienten, die, lijdende aan epilepsie, met antifebrine werden behandeld. Bij 7 dezer patienten constateerde hij, sedert het begin der aanwending, eene toename van het aantal epileptische aanvallen, doch moet hier wel in het oog gehouden worden, dat deze langen tijd bromiumpraeparaten hadden gebruikt en dat 't dus mogelijk was, dat, daar men opgehouden had deze toe te dienen, hier als gevolg de toename der aanvallen te verklaren was. Het bleek hem dat bij alle 11 gevallen met de aanwending van het antifebrine geen noemenswaardig resultaat was verkregen, zoo blijkt uit zijne hier volgende mededeeling:

»Wenn bei Einzelnen eine geringfügige Abnahme der Zahl der Anfälle eintrat, so hat dafür bei Andern die Zahl erheblich zugenommen. Jedenfalls fallen aber alle diese Unterschiede in das Bereich der gewöhnlich bei Epileptikern vorkommenden Schwankungen und geben somit keine Anhalt für die Annahme dasz das Antifebrin ein die Epilepsie günstig beeinflussendes Mittel sei". Bij bijna al deze patienten constateerde hij, sedert de behandeling met antifebrine, eene min of meer sterk uitgedrukte cyanose, die hij toeschreef aan het optreden van methaemoglobine in het bloed; het bloed echter door CAHN

¹⁾ Neurol. Centralblatt, 1887.

onderzocht, bevatte volgens dezen geen methaemoglobine. FAURE ¹⁾ verkreeg eveneens slechte resultaten met antifebrine-toediening bij epilepsie. Hij behandelde gedurende $2\frac{1}{2}$ maand 5 patienten, lijdende aan epilepsie, met 1 tot $2\frac{3}{4}$ gr. antifebrine pro die; hij constateerde, dat gedurende dezen tijd het getal epileptische aanvallen aanmerkelijk was toegenomen. SECRETAN ²⁾ had uitstekende resultaten bij patienten, lijdende aan nerveuze aandoeningen van verschillenden aard; hij schreef aan het antifebrine hoofdzakelijk eene antineuralgische werking toe. FAUST ³⁾ maakt melding van uitstekende resultaten bij migraine, welke na eene dosis van 0,5—1 gr. antifebrine week. Hij komt door tal van waarnemingen tot de conclusie, dat vooral die hoofdpijnen door antifebrine worden geïnfluenceerd, die ontstaan door eene gebrekkige bloedverdeeling binnen de schedelholte en van deze, die het best, welke berusten op abnorme vulling der hersenvaten; hij neemt aan eene werking op de vasomotorische centra. FISCHER ⁴⁾ behandelde 10 patienten, lijdende aan tabes, met antifebrine, vooral met het oog op de bij dit proces optredende lancineerende pijnen; slechts bij één geval had hij geen succes; de werking trad gewoonlijk na 30 à 90 min. op; was er geen werking waar te nemen dan werd eene tweede dosis toegediend; pro dosi gaf hij 0,5 gr. en

¹⁾ Verhandlungen der Soc. de Biol. à Paris, 1887.

²⁾ Revue méd. de la Suisse romande, 1887.

³⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1887.

⁴⁾ Münchner med. Wochenschrift, 1887.

liet, zoodra zich verschijnselen van een aanval vertoonden, twee poeders van 0,25 gr. aanwenden; daarop werd zoo noodig nog eene dosis van 0,25 gr. gegeven. Het gunstigst scheen het antifebrine te werken bij aanvalsgewijze optredende pijnen. SEIFFERT ¹⁾ wendde het antifebrine aan bij gevallen van trigeminus-neuralgie, bij diffuse hoofdpijnen zonder bepaalde localisatie, bij migraine en pijnen optredende in littekenweefsel. Overal waar de pijnen aanvalsgewijze optraden werd eene dosis van 0,5 gr. toegediend; waren na 1 of 2 uren deze niet voldoende geweken dan werd nog eene dosis van 0,5 gr. gegeven en zoo noodig nog eene derde dosis van 0,5 gr. Bij pijnen, die contenu of onregelmatig optraden, werd 3-maal daags eene dosis van 0,5 gr. toegediend en wel: 's morgens, 's middags en 's avonds, gedurende 8 dagen; hij had in bijna alle dergelijke gevallen goede resultaten. DEMIÉVILLE ²⁾ heeft bij 80 gevallen het antifebrine als nervinum aangewend. Hij gaf pro dosi 0,5 gr. tot 4 maal daags, enkele malen ook wel 0,75—1 gr. pro dosi. Hij constateerde dat, terwijl bij febriele toestanden 0,25 gr. pro dosi voldoende was voor eene antipyretische werking, grooter doses noodig waren, waar het gold pijnen te onderdrukken. De pijnen verdwenen na $\frac{1}{4}$ —1 uur, menigmaal nam hij bij de patienten neiging tot slapen waar. Hij had vooral goede resultaten bij gevallen van lumbago,

¹⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1887.

²⁾ Revue med. de la Suisse romande, 1887.

intercostaal- en trigeminus-neuralgien, alsmede gunstige resultaten bij tabes, ongunstige daarentegen bij epilepsie. HERCZEL ¹⁾ pastte het met veel succes toe tegen pijnen, uit welke oorzaak ook ontstaan, als: tegen irradieerende pijnen en zulke, die optreden bij acute en chronische ontstekingen enz.; ook tegen slapeloosheid; bij neurosen als chorea en epilepsie; de werking trad op na 20 à 30 min.; pro die gaf hij 2—2,5 gr. HIRSCH ²⁾ wendde het antifebrine aan als hypnoticum; hij kwam tot de conclusie, dat de werking van dien aard is, dat chloral, amyleen-hydraat of andere hypnotica niet door antifebrine kunnen vervangen worden. Alleen bij febriële toestanden kon hij in vele gevallen naast de antipyretische- ook de hypnotische werking waarnemen. Als antineuralgicum, zoo de neuralgie op rheumatische basis berustte, bleek het werkeloos te zijn, eveneens bij hemicrania sympathicoparalytica; daarentegen gunstige werking bij tabes. Hij raadde aan bij volwassenen pro dosi 0,5 gr. te geven en wanneer deze dosis geen effect had deze na 30 à 40 min. te herhalen.

Uit het aantal meêgedeelde gevallen blijkt, dat van tijd tot tijd, na aanwending van het antifebrine, cumulatieve werking optrad, zonder echter onaangename gevolgen voor de patienten teweeg te brengen; toch zijn er enkele gevallen vermeld, waarbij eene meer ernstige,

¹⁾ Wiener med. Wochenschrift, 1887.

²⁾ Ueber die Schmerzstillende Wirkung des Antifebrin und Antipyrin. Vortrag gehalten im ärztlichen Verein, 1888.

zelfs gevaarlijke bijwerking optrad. Zoo deelde MEIJER ¹⁾ een geval mede van een 38-jarigen boekbinder, die na eene dosis van 2 gr. in eens gebruikt te hebben, na 24 uren nogmaals 2 gr. innam. Een kwartier na deze laatste dosis traden op: koud zweeten, gevoel van vermoeidheid, duizeligheid, angst, hartkloppingen, kleine en frequente pols, cyanose aan het gelaat en handen; na het gebruik van thee, toediening van ricinus-olie en applicatie van mostaardpappen, weken deze verschijnselen langzamerhand. DEMME ²⁾ zag bij aan erysipelas lijdende kinderen, na antifebrine-aanwending, digestiestoornissen optreden. KRONECKER ³⁾ vermeldt, dat hij bij tal van zijn patienten, lijdende aan typhoid, na antifebrine-toediening, gevaarlijke bijwerking heeft geconstateerd. Zoo maakt hij melding van een geval van typhoid, bij een patient van 18 jaar, wien in den loop van 4 dagen 8-maal 0,2 gr. was toegediend, zonder dat onaangename bijwerking was waargenomen; op den 5^{en} dag echter, toen de temperatuur weer was gestegen en weder 0,2 gr. antifebrine was aangewend, traden na een uur op: profuse zweetafscheiding en gevaarlijke collaps; de patient verloor het bewustzijn en verviel in diep coma; de wangen werden cyanotisch, de extremiteiten koud, de pols filiform, van tijd tot tijd niet te voelen, de respi-

¹⁾ Ther. Monatshefte, 1888.

²⁾ 24 med. Berichte über die Thätigkeit des Jennerschen Kinderspitals in Bern.

³⁾ Ther. Monatshefte, 1888.

ratie oppervlakkig en frequent; de temperatuur daalde van 40,1 tot 38,3°; onder aanwending van excitantia, inwikkeling in warme doeken, verdween deze toestand en was patient na 2 uren als te voren.

Ook LÖWENTHAL ¹⁾ deelt een geval mede, waarbij, na antifebrine-toediening, ernstige collaps optrad; het was een geval van lobaire pneumonie bij een kind van 1 jaar, dat pro die 0,050 gr. werd toegediend; toen op den derden dag deze dosis 2-maal werd geapliceerd, ontstond er onder sterke daling van de temperatuur (van 41 tot 37°) eene heftige collaps, die 4 uren aanhield. Hij raadt aan bij kinderen tot den leeftijd van 1 jaar met 0,010 gr. pro dosi te beginnen, en eerst bij werkeloosheid hiervan deze te vermeerderen.

Uit de verschillende mededeelingen met betrekking tot de therapeutische aanwending blijkt, dat het antifebrine een uitstekend antipyreticum en nervinum is.

We zagen dat RIESE en GUTTMANN het een specificum noemden tegen rheumatismus articulorum acutus. Het is vooral bij deze met hevige pijnen vergezelde aandoening, waar naast de antipyretische werking het sedeerende effect wordt waargenomen; eveneens blijkt het bij andere rheumatische aandoeningen het beste antirheumaticum te zijn; neemt men in aanmerking dat reumatisch lijden menigmaal onder de lagere volksklasse voorkomt, dan wordt de waarde van het anti-

¹⁾ Therap. Monatshefte, 1888.

febrine bij dit lijden nog verhoogd, daar het veel goedkooper is dan de andere gebruikelijke antirheumatica.

Het meest aanbevelenswaardig als antipyreticum bleek het bij typhoid te zijn, bij malaria zagen we dat het antifebrine het chinine niet kon vervangen; ook vooral bij phthisis bleek het 't gewenschte koortswerend middel te zijn, terwijl het tevens bij erysipelas en lobaire pneumonie eene toepassing vond; daling van de temperatuur werd gewoonlijk na een uur geconstateerd, het maximum van daling werd na enkele uren bereikt; de apyrexie slechts korten tijd onderhouden. Ook bleek het vertraging in de polsfrequentie teweeg te brengen met verhoogde spanning van den arterie-wand, eveneens afname in de ademfrequentie, terwijl het de diurese vermeerderde, een enkele maal verminderde; de eetlust nam toe en de algemeene toestand scheen gunstig geïncideerd te worden. Als nervinum hebben we het antifebrine leeren kennen als: antineuralgicum, analgeticum, antispasticum en hypnoticum; het gunstigst bleek het te werken bij tabes, vooral tegen de hierbij optredende lancineerende pijnen. Bij epilepsie zagen we dat de resultaten zeer uiteenlopend waren, sommige hadden goede, andere slechte. Wat de doseering van het antifebrine betreft, werd gewoonlijk bij volwassenen 0,25—0,5 gr. pro dosi toegediend, bij kinderen werd deze geregeld afhankelijk van den leeftijd; als maximum gaf men bij volwassenen 2 gr. pro die; zwakke individuen eischten eene zorgvuldige doseering.

Met betrekking tot de cumulatieve werking bleek het, dat vele auteurs bij febriële toestanden een min of meer profuus zweeten gedurende het dalen der temperatuur hebben geconstateerd, andere lichte collapsverschijnselen; bij het weder stijgen der temperatuur werden menigmaal heftige koude rillingen waargenomen; een ander verschijnsel, dat door bijna allen is opgemerkt, is de cyanose, die zoowel bij febriële als afebriële toestanden na antifebrine-toediening is geconstateerd. Reeds CAHN en HEPP hadden bij hunne eerste proeven dit verschijnsel bij sommige hunner patienten gezien; dat we hier niet met eene ware cyanose te doen hebben, blijkt wel uit het feit, dat het niet de minste stoornis in eenig physiologische functie teweegbrengt; we zouden dit liever eene blauwkleuring kunnen noemen, die eene andere oorzaak heeft als de gewone cyanose; na eenigen tijd verdwijnt deze spontaan. F. MÜLLER ¹⁾ onderzocht het bloed bij 3 zijner patienten, die na antifebrine-aanwending deze blauwkleuring vertoonden. Bij allen werd spectroscopisch methaemoglobine aangetoond; hij merkte verder op, dat het methaemoglobine eerder verdween dan de blauwkleuring en meent, dat voor het tot stand komen dezer verkleuring nog een andere factor in het spel is. Microscopisch kon hij evenmin als LÉPINE eenige verandering in het bloed waarnemen.

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1887.

HOOFDSTUK III.

Geval I. J. v. E. oud 48 jaar, koopman te Amsterdam,
wordt 16 Nov. 1886 in de kliniek opgenomen.

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
1886 16 Nov.	Sedert 10 weken zou patient om den derden dag koorts hebben. Patient is een goed gebouwd individu, met goed ontwikkelde panniculus adiposus; de pols is klein, week en regelmatig, de frequentie is: 68; de tong is normaal. De thorax vertoont geen afwijkingen, de milt is te palpeeren, echter de lever niet; de lengte der milt bedraagt meer dan 17 cM. en reikt tot 3 cM. onder de ribbenboog.	
3 Dec.	Patient heeft sedert de opname elken derden dag hooge koorts.	2 maal 0,300 gr. 1 keer 0,500 gr.
6 Dec.	Nadat patient 4 en 5 Dec. afebriel is geweest, wordt heden gedurende	antifebrine. Voorts tot 10 Dec.

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
	den koortsaanval in 3 keeren ruim 1 gr. antifebrine toegediend. Niet-tegenstaande dit, stijgt de temperatuur tot bijna 41°.	0,500 gr antifebrine 2—4 d.d.
9 Dec.	Hoewel patient ook op de koortsvrije dagen antifebrine gebruikte, treedt heden de aanval weer op.	
15 Dec.	Sedert 10 Dec. is dagelijks 1,5 gr. sulf. chinini aangewend, en het gevolg is niet uitgebleven. Nadat 12 Dec. als aanduiding van den aanval, die zonder medicamenteuzen invloed zou opgetreden zijn, eene hoogste temperatuur van 38,6° is bereikt, blijft heden patient afebriel.	Van af 10 Dec. sulf. chinine 0,500 gr. 3 d.d.
19 Dec.	Onder voortdurend chinine-gebruik is de koorts niet weér opgetreden, en eindigt patient heden met het gebruik van chinine.	
26 Dec.	Geen aanval is meer opgetreden, patient wordt genezen ontslagen.	

De ziektegeschiedenis leert ons hier een geval van febris intermittens quartana. Voor den loop der temperatuur buiten en onder medicamenteuzen invloed, zie men de curven (1, 2 en 3) behoorende bij geval I.

Curve 1 geeft den loop der temperatuur te kennen

gedurende 7 achtereenvolgende dagen zonder medicamenten. We zien, hoe na 2 afebrile dagen de febrile toestand intreedt; de temperatuur stijgt zeer snel, en bereikt na ongeveer 12 uren weer hare normale grens; de stijging heeft sneller plaats dan de daling; het maximum der temperatuur bedraagt $40,9^{\circ}$.

Curve 2 geeft den loop der temperatuur te kennen gedurende de volgende 7 dagen onder invloed van antifebrine. Pro dosi werd gegeven eerst 0,3 gr., later 0,5 gr. 2—4 maal pro die. We zien dat het antifebrine zoowel op de koortsvrije- als op de febrile dagen werd aangewend; de exacerbatie is niet voorkomen; ofschoon grootere doses kort na elkaar zijn gegeven blijft de temperatuur toch stijgen; evenwel blijkt, sedert de aanwending van het antifebrine, de temperatuur niet die hoogte van de voorafgaande dagen bereikt te hebben; de invloed van het antifebrine blijkt dus een geringe. Er werd bovendien waargenomen een vertraging in de polsfrequentie, echter geen invloed op de diurese.

Curve 3 geeft den loop der temperatuur te kennen in de hieropvolgende 7 dagen onder aanwending van sulf. chinini. Pro dosi werd gegeven 0,5 gr. 3 d.d.. De gunstige werking is niet uitgebleven; slechts één keer zien we op den typischen dag van den koortsaanval eene geringe stijging optreden, waarna elke exacerbatie gecoupeerd en de afebrile toestand voor goed is ingetreden.

Geval II. J. v. d. B., oud 49 jaar, koopman te Leiden, werd 25 Nov. 1886 in de kliniek opgenomen.

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
1886 25 Nov.	Vóór 3 weken is patient zeer nat geworden, heeft toen keorts gekregen en deze gehouden. Hij is een goed gevoed individu; de tong is sterk beslagen, aan de punt is deze rood en vochtig. De pols is klein, week en regelmatig met eene frequentie van 108. De respiratie-frequentie is 28, haar type: abdomino-costaal. De temperatuur is sterk verhoogd; de defaecatie dun en frequent; er is geen exantheem. De milt is vergroot; er bestaat eene doffe toon in de ileo-coecaalstreek; in de urine is een spoor albumen waar te nemen.	Sedert 27 Nov. tann. chinini 0,5 gr. 3 d.d.
26 Nov.	Verhooging van temperatuur, doffe toon in de ileo-coecaalstreek, 5-maal dunne defaecatie; de milt heeft eene hoogte van 13 cM.	
27 Nov.	Geen intermissies in de temperatuur.	
29 Nov.	De tong is minder beslagen; de polsfrequentie is 96; de buik is niet opgezet, eenig gargouillement	

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
	in het coecum, echter geen pijn; de hoogte der milt bedraagt 10 cM.	
1 Dec.	De tong is verbeterd; de hoogte der milt bedraagt 8 cM; geen gargarillement; percussie-toon minder luid.	Sedert 1 Dec. antifebrini 0,3 gr. 1—2—3—4 d.d tot 10 Dec.
4 Dec.	De pols is regelmatig; de diarrhee houdt aan; milthoogte $9\frac{1}{2}$ cM.	
6 Dec.	De tong is veel minder beslagen, pols regelmatig, frequentie = 84. De defaecatie is nog ruim, doch meer gebonden; milthoogte van $6\frac{1}{2}$ cM.; de temperatuur is onder aanwending van antifebrine 39° .	
12 Dec	Patient blijft buiten aanwending van antifebrine sedert gisteren zonder koorts; de faeces zijn gebonden; milthoogte 7 cM.	
19 Dec.	De tong is nauwelijks beslagen, de defaecatie is geregeld; geen koorts.	
29 Dec.	De temperatuur is normaal, de eetlust goed, defaecatie normaal.	
1887		
3 Jan.	Patient wordt genezen ontslagen.	

De ziektegeschiedenis leert ons een geval van febristypchoidea. Voor den loop der temperatuur onder aan-

wending van antifebrine zie men de curve, behorende bij geval II.

De curve geeft de verhouding van de temperatuur te kennen gedurende 7 dagen onder aanwending van antifebrine. Pro dosi werd gegeven 0,3 gr. 2—3—4 d.d. Na een uur zien we reeds daling ingetreden, enkele malen zien we na toediening nog stijging. Het maximum van daling is na 1 tot 4 uren bereikt, waarna binnen een uur weer stijging volgt: enkele malen wordt de daling tot 2 uren onderhouden. Het maximum van daling bedraagt $3,2^{\circ}$, gemiddeld $1,5^{\circ}$. De normale grens van de temperatuur wordt herhaaldelijk bereikt.

Hieraan heb ik toegevoegd de temperatuurs-curven van een ander geval van febris typhoidea, welke behandeld is met tannas chinini en antifebrine; men zie de curven (1 en 2) behorende bij geval III.

Curve 1 geeft de verhouding der temperatuur te kennen gedurende 6 dagen onder aanwending van tannas chinini en antifebrine. Na 3 dagen is het chinine vervangen door antifebrine. Pro dosi werd gegeven van tann chin. 0,5 gr. 2—3 d.d.; van antifebrine 0,3 gr. 4—5 d.d. Het maximum van daling bedraagt na chinine-gebruik $1,2^{\circ}$, gem. $0,7^{\circ}$. Na antifebrine-aanwending $3,6^{\circ}$, gem. 2° . Het maximum van daling wordt na chinine-gebruik bereikt na 1—3 uren, na antifebrine-toediening na 2—4 uren. Terwijl door antifebrine de normale grens wordt bereikt, is dit met chinine slechts één keer het geval. Voorts zijn bij dit geval, na antifebrine-aanwending geconsta-

teerd: zeer sterk zweeten en vertraging in de polsfrequentie.

Curve 2 geeft bij hetzelfde geval de verhouding der temperatuur te kennen onder toepassing van antifebrine alleen. Pro dosi is een dag toegediend 0,3 gr. 4 d.d., vervolgens 0,5 gr. 2—3 d.d. Het blijkt ook hier dat na een uur daling is ingetreden; enkele malen na aanwending nog stijging. Het maximum van daling bedraagt $3,4^{\circ}$, gem. 2° . De normale grens wordt zoowel na doses van 0,3 gr. als van 0,5 gr. steeds bereikt, zelfs onder den norm na doses van 0,5 gr. Antipyrine, een paar dagen bij dit geval toegediend, in doses van 1 gr. 3 d.d. bleek veel minder werkzaam. Ook bij dit geval bleek vertraging in de polsfrequentie op te treden.

Geval IV. D. v. A., oud 28 jaar, wonende te Leiden, wordt 5 Jan. 1887 in de kliniek opgenomen.

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
1887. 5 Jan.	Patient is op 2 Jan. 1887 plotse- ling met koude rillingen ziek ge- worden; den daaropvolgenden dag is hij gaan hoesten en opgeven met veel pijn. Patient is een lang en krachtig individu, zeer kort- ademig, met eene ademprequentie van 48; de pols is: regelmatig,	Antifebrine 0,300 gr

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS	THERAPIE.
	niet bijzonder week en eene frequentie van: 96—100; patient heeft veel pijn in de rechter borsthelft. De percussie leert, dat rechts achter eene dofheid bestaat, welke op de hoogte van den 7^{den} wervel begint; auscultatorisch is hier het ademgeluid niet met zekerheid te bepalen wegens het zeer frequente ademen. Rechts vóór wordt eveneens eene dofheid geconstateerd; beginnende op de hoogte van de 5^{de} intercostaalruimte. Het hart is naar rechts vergroot; de milt is wat in lumen toegenomen. Het sputum is zuiver muceus, geen spoor van bloed is aanwezig; het wordt met veel pijn geëxpectoreerd; de urine is eiwithoudend; de tong is niet beslagen en de defaecatie normaal.	
6 Jan.	Dyspnoe heftiger; de expectoratie is na toediening van chlor. amm. iets gemakkelijker; het sputum is zuiver muceus; pereutorisch en auscultatorisch als voren.	Antifebrine 0,300 gr. 2 d.d.
7 Jan.	Status quo ante; stemfrenitus, vroeger beiderzijds verschillend, is	

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
	heden rechts-onder achter sterker dan links. De temperatuur daalt voor eenige uren aanmerkelijk na antefebaine-gebruik, om echter weér spoedig hare vroegere hoogte te bereiken.	Antifebrine 0,500 gr. 3 d d.
8 Jan.	De respiratie-frequentie is: 32, polsfrequentie: 96. Het sputum is profuus en bestaat uit: slijm en serum, geen bloed of etter. Percutorisch als voren; auscultatorisch zijn overal ronchi te hooren; geen stemfremitus.	
9 Jan.	Inspiratorische intrekkingen in jugulo, benevens tusschen de beide hoofden van den sterno-cleido-mastoideus en in de intercostaalruimten. Percutorisch begint aan de voorzijde rechts de dofheid aan de 4 ^{de} rib; de dyspnoe neemt in hooge mate toe.	Antifebrine 0,500 gr. 3 d.d Mur. apom. met mur. amm.
10 Jan.	Exitus lethalis.	

Bij de autopsie wordt de diagnose: lobaire pneumonie bevestigd; de invloed van het antifebrine op den loop der temperatuur blijkt uit de curve behoorende bij geval IV.

Het blijkt, dat onder den invloed van het antifebrine

slechts twee keer de normale grens wordt bereikt. De dosis, gedurende de twee dagen 0,3 gr., wordt in de volgende dagen tot op 0,5 gr. gebracht 2—3—4. d. d. Reeds na een uur is ook hier, evenals bij de vorige gevallen, daling ingetreden. Na verloop van 4—6 uren is het maximum van daling bereikt; kort daarna wordt weder snel eene aanzienlijke hoogte bereikt. De grootste daling bedraagt: $3,1^{\circ}$, gem. $1,4^{\circ}$. Vertraging in pols- en ademfrequentie was in geringe mate aanwezig; toename in de diurese was te constateeren.

Geval V. J. W. B., oud 37 jaar, wonende te Amsterdam, wordt 26 Jan. 1887 in de kliniek opgenomen.

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
1887 26 Jan.	Op 20 Jan. is patient plotseling met koude rillingen ziek geworden; daarna had patient voortdurend koorts met pijn in de rechterzijde; hij hoest weinig, het sputum is spaarzaam en zou langzamerhand bloederig geworden zijn. Patient is een goed gevoed individu met normale gelaatskleur; de respiratie-type is abdomino-costaal, de frequentie is: 24; de pols is:	

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
26 Jan.	regelmatig, klein en week met eene frequentie van 124; de temperatuur is voortdurend boven den norm; 's avonds 40,°4. Percutorisch blijkt rechts-achter-boven eene dofheid te bestaan, reikende tot aan den 4^{den} borstwervel, auscultatorisch hier bronchiaal-ademen. Rechts-vóór is een doffe toon tot aan de 3^{de} rib waar te nemen; het ademgeluid is hier onbepaald. De stemfremitus is op de plaats der dofheid versterkt; het hart vertoont geen afwijkingen; de milt is wat vergroot; het sputum overwegend muceus en sterk bloederig; de eetlust is gering; de urine is eiwit-houdend en spaarzaam; de defaecatie dun en meermalen daags.	
27 Jan.	Status quo ante; antifebrine in 4 giften van 0,5 gr. toegediend, doet de temperatuur dalen, blijft echter nog boven 38,°6; na de eerste toediening wordt profuse zweetafscheiding waargenomen.	Antifebrine 0,500 gr. 4 d.d.
28 Jan.	Eveneens na antifebrine-aanwending optreden van profuus zweeten; de algemeene toestand verbeterde	

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
	echter, de koorts blijft zeer hoog; de polsfrequentie is: 120, de ademfrequentie 40. Het sputum is vnl. muceus met oranje-gele kleur. De dofheid reikt achter-rechts tot aan den 6^{den} borstwervel; hier is bronchiaal-ademen te constateeren. Vóór is een dof-tympanitische toon met bruit de pot fêlé; ook hier bronchiaal-ademen; de defaecatie is normaal.	Antifebrine 0,500 gr. 4 d d.
29 Jan.	Het sputum is nog bloederig gekleurd. Rechts, achter is een dof-tympanitische toon tussehen den 3^{den} en 6^{den} borstwervel met bronchiaal-ademgeluid. Vóór, rechts wordt een dof-tympanitische toon tot aan de 3^e rib waargenomen; benevens bronchiaal ademgeluid; de urine is eiwithoudend.	Antifebrine 0,500 gr. 4 d.d.
30 Jan.	Het sputum is nauwelijks gekleurd en profuus. Rechts, achter tot aan den 5^{den} borstwervel wordt een doffe toon waargenomen, met bronchiaal-ademgeluid. Vóór, boven de clavicula een dof-tympanitische toon, onder de clavicula tot aan de 4^e rib is de toon volkomen dof	Antifebrine 0,500 gr. 3 d.d.

JAAR DATUM.	ZIEKTEGESCHIEDENIS.	THERAPIE.
31 Jan.	en bronchiaal ademgeluid De algemeene toestand is gunstig. Koorts is heden nacht kritisch geëindigd. De locale afwijkingen aan de thorax worden in de volgende dagen steeds minder en op 15 Febr. wordt patient volkomen genezen ontslagen.	

De ziektegeschiedenis leert ons weder een geval van lobaire pneumonie. De invloed van het antifebrine op den loop van de temperatuur blijkt uit de curve behoorende bij geval V.

De temperatuur heeft ondanks antifebrine-aanwending slechts één keer de normale grens bereikt. Pro dosi is toegediend 0,5 gr. 3—4. d. d. Na een uur is daling te constateeren; enkele malen zien we, onder medicamenteuzen invloed, nog stijging optreden. Het maximum van daling is na 4—5 uren bereikt en wordt slechts korten tijd onderhouden. De grootste daling bedraagt 2°, de gemiddelde: 1,4°; bij dit geval werden eene gunstige werking op den algemeenen toestand, vertraging in de pols- en aderefrequentie waargenomen; ook werd geconstateerd twee malen profuse zweetafscheiding.

Aan deze gevallen heb ik toegevoegd de temperatuurs-curve van een patient, lijdende aan erysipelas, en die van een patient met phthisis pulmonum. De invloed, die het antifebrine op den loop der temperatuur heeft uitgeoefend, blijkt uit de hiervolgende curven.

Geval VI. Erysipelas. Men zie de curve behoorende bij dit geval.

Het blijkt, dat onder den invloed van het antifebrine de temperatuur eenige malen de normale grens heeft bereikt; p. dosi is gegeven 0,240 gr. en 0,480 gr., welke doses eenige malen daags zijn herhaald. Na een uur is daling ingetreden, enkele malen zien we na aanwending nog stijging optreden; eenmaal zelfs nog verhooging van de temperatuur ondanks na aanwending van 0,240 gr. eenigen tijd later nog eene dosis van 0,480 werd toegediend. Het maximum van daling is na 1—6 uren bereikt en bedraagt $3,3^{\circ}$, de gemiddelde $1,6^{\circ}$. Na doses van 0,480 gr. wordt herhaaldelijk de normale grens van de temperatuur bereikt.

Geval VII. Phthisis pulmonum. Men zie de curve behoorende bij dit geval.

Zagen we bij de vorige gevallen na aanwending van het antifebrine spoedig daling optreden, hier echter blijkt gewoonlijk stijging zoowel na doses van 0,5 gr. als van 0,3 gr. Pro dosi is eerst gegeven 0,3 gr. later 0,5 gr., welke doses eenige malen daags zijn herhaald; een dag werd het antifebrine niet toegediend. Vergelijkt men de curve van den dag, waarop geen medicamenten

zijn toegediend, met die van de andere dagen, dan blijkt het antifebrine hier eene uiterst geringe werking te ontvouwen, want noch wordt de exacerbatie van de temperatuur voorkomen, noch eene aanzienlijke daling bereikt, terwijl de apyretische toestand, ondanks medicamenteuzen invloed, niet langer wordt onderhouden dan buiten dezen.

Uit de resultaten, verkregen door toepassing van het antifebrine bij malaria, typhoid, erysipelas, en phthisis pulmonum, volgt de gunstigste werking bij typhoid, eene gunstige bij erysipelas, eene minder energieke bij lobaire pneumonie en eene uiterst geringe bij malaria en phthisis pulmonum. Verder blijkt dat bij malaria het chinine verreweg is te verkiezen boven antifebrine, dat daarentegen bij typhoid het chinine de plaats van het antifebrine niet kan vervangen. Voorts is geconstateerd eene gunstige werking op de frequentie van pols en ademhaling en op den algemeenen toestand van den patient, eene enkele maal ook toename in de diurese.

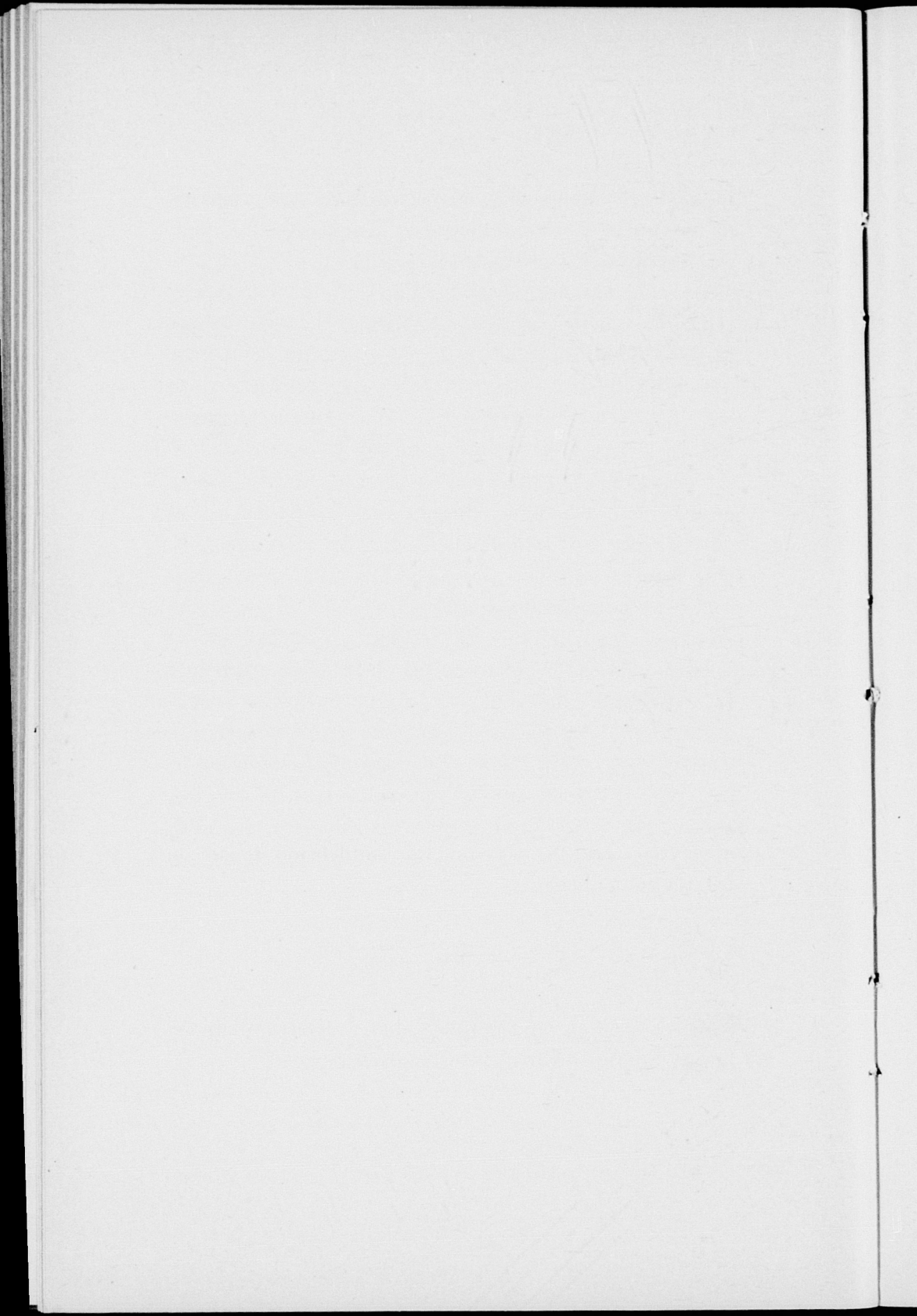
De mededeelingen van verschillende auteurs omtrent de aanwending van antifebrine als antipyreticum worden door de resultaten, verkregen in de Leidsche mannenkliniek in zooverre bevestigd, dat zijn invloed de grootste is bij typhoid; tot de gunstige werking bij malaria en phthisis, zooals die door eenige auteurs is vermeld, doen de hier waargenomen gevallen echter niet besluiten.

De resultaten omtrent den duur en de energie der werking, den gunstigen invloed op de frequentie van pols en ademhaling, op den algemeenen toestand van den patient, blijken in overeenstemming te zijn met hetgeen daaromtrent is meêgedeeld.

Evenals bijna alle antipyretica blijkt ook het antifebrine een symptomatisch middel te zijn. Overal waar eene antipyretische werking wordt beoogd, is het zeker boven vele andere dergelijke middelen te verkiezen, daar het snel werkt en bij zorgvuldige doseering geen onaangename bijwerking teweegbrengt, en bovendien gunstig influenceert op pols en ademhaling en op den algemeenen toestand.

Het is nog niet voldoende uitgemaakt, op welke wijze het antifebrine bij koortstoestanden daling van de temperatuur veroorzaakt. Volgens HERCZEL moet het dalen van de temperatuur gezocht worden in de alteratie van het bloed, door het antifebrine teweeggebracht. Voor koortstoestanden wordt vereischt eene vermeerderde energie der verbrandingsprocessen, waarvoor weer eene grootere hoeveelheid zuurstof; door sterke afname van het oxyhaemoglobine onder invloed van het antifebrine wordt de noodige hoeveelheid zuurstof onthouden en moet derhalve eene beperking van de verbrandingsprocessen, waardoor eene daling van de temperatuur, daarvan het gevolg zijn. Geheel in strijd echter met deze meening zijn de resultaten omtrent de eiwitomzetting onder den invloed van antifebrine. Reeds is

meêgedeeld, hoe KUMAGAWA bij zijn proeven op dieren, na aanwending van antifebrine, eene aanzienlijke vermeerdering van eiwitomzetting constateerde; de antipyretische werking is dus stellig niet door eene verminderde eiwitomzetting te verklaren. Bovendien zagen we, dat WEILL en DUJARDIN bij hunne afebriële patienten, die om nerveuze aandoeningen werden behandeld met antifebrine, niet de minste werking op de temperatuur hebben waargenomen, terwijl toch werking op het zenuwstelsel inderdaad niet was uit te sluiten. WEILL meent, dat de hoofdwering van het antifebrine berust op die van het zenuwstelsel en zegt: »S'il n'en était pas ainsi, comment s'expliquer l'action anesthésique isolément sans aucune manifestation du côté de la température, sans aucun des troubles qu'entraînent des modifications aussi importantes du liquide sanguin?" In overeenstemming met de meening van de meeste auteurs omtrent de verhouding der antipyretica berust waarschijnlijk de hoofdwering van het antifebrine op die van het zenuwstelsel; de antipyretische werking hebben we ons voor te stellen als eene deprimeerende op het regulatorisch centrum van warmteproductie.



STELLINGEN.

I.

Van alle antipyretica verdient bij febris typhoidea het antifebrine de voorkeur.

II.

De voornaamste werking van antifebrine is die op het zenuwstelsel.

III.

De behandeling van longtuberculose, volgens de methode van WEIGERT, verdient geen aanbeveling.

IV.

Cystoscopie is van veel gewicht bij het diagnostiseeren van locale aandoeningen der blaas.

V.

De electrolytische behandeling van prostaat-hypertrophie is in vele gevallen aan te raden.

VI.

De beste behandeling van psoriasis is die met arsenik-praeparaten.

VII.

Den tijd tot het opwekken van partus praematurus bij hoofdliggingen regele men naar de methode van MÜLLER.

VIII.

De hypertrophie van het uterus-slijmvlies berust meestal niet op ontsteking.

IX.

Het beste middel ter verpleging van onvoldragen of slecht ontwikkelde kinderen is plaatsing in de couveuse.

X.

De behandeling van trachoma folliculare door middel van eene partieele excisie uit de conjunctiva verdient aanbeveling.

XI.

Na lens-extractie is het dubbel- te prefereeren boven het enkel verband.

XII.

Ter quantitatieve bepaling van suiker in de urine, is de methode van EINHORN de meest praktische.

XIII.

De stembanden worden niet alleen geïnnerveerd door den N. laryng. inf., maar ook door takken van den N. laryng. sup.

XIV.

Volksbaden zijn wenschelijk.

XV.

Lijkverbranding met voorafgaande schouwing is in het belang der wetenschap.

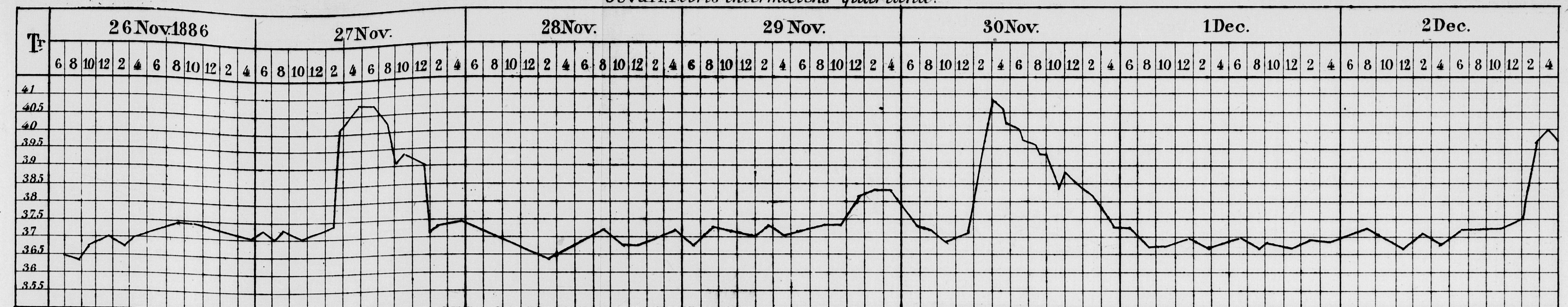
XVI.

De wet op de besmettelijke ziekten eischt herziening.

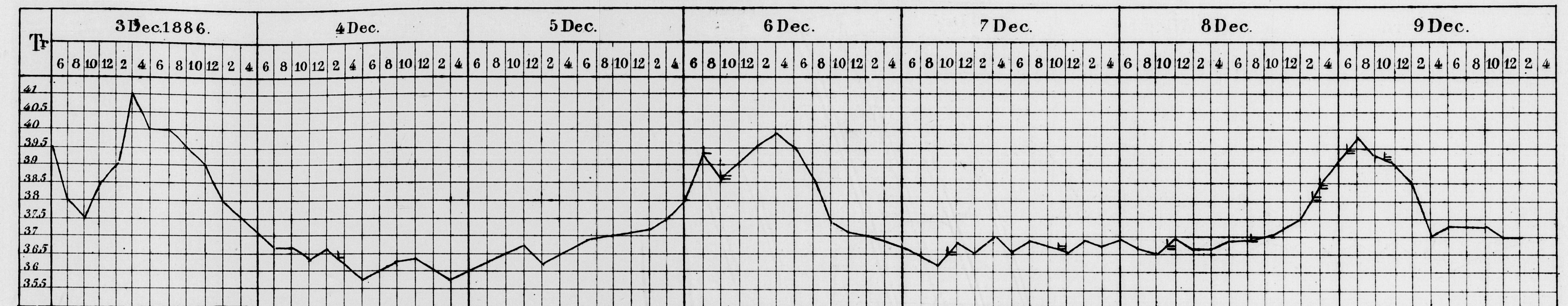
XVII.

Streng toegepaste reglementeering op de prostitutie is aan te bevelen.

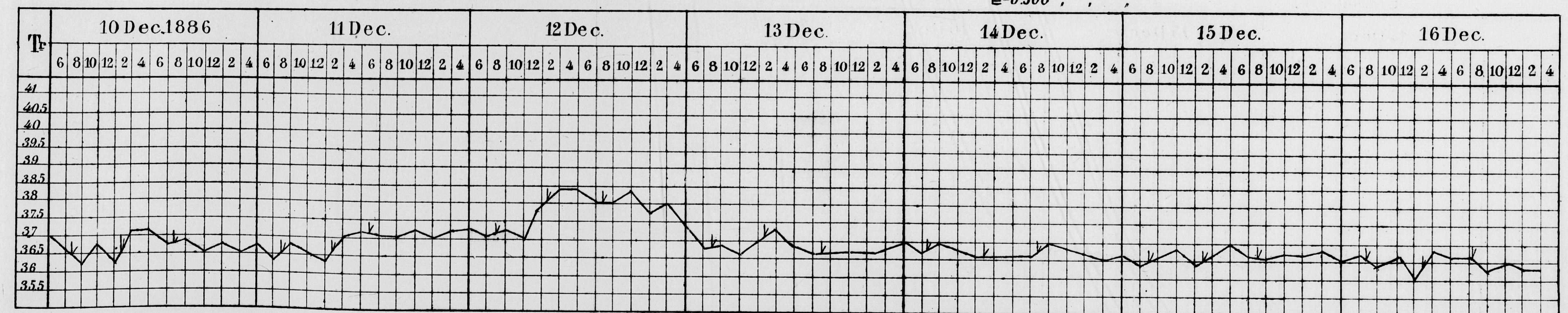
Geval I. Febris intermittens quartana.



Curoe I. Verhouding der Temperatuur buiten medicamenteuzen invloed.



Curve II. Verhouding der Temperatuur onder aanwending van antifebrine. $L = 0.300$ Gr. Antifebrine.
 $E = 0.500$, , , ,



Curve III Verhouding der Temperatuur onder aanwending van sulfas chinini. $V = 0.500$ Sulfas chinini.

