



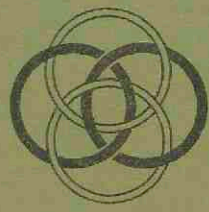
Bijdrage tot de pharmacodynamica der respiratie

<https://hdl.handle.net/1874/254884>

11.7.192.

med. f. Dec. 190

-:- BIJDRAGE TOT DE
PHARMACODYNAMICA
DER RESPIRATIE. -:-

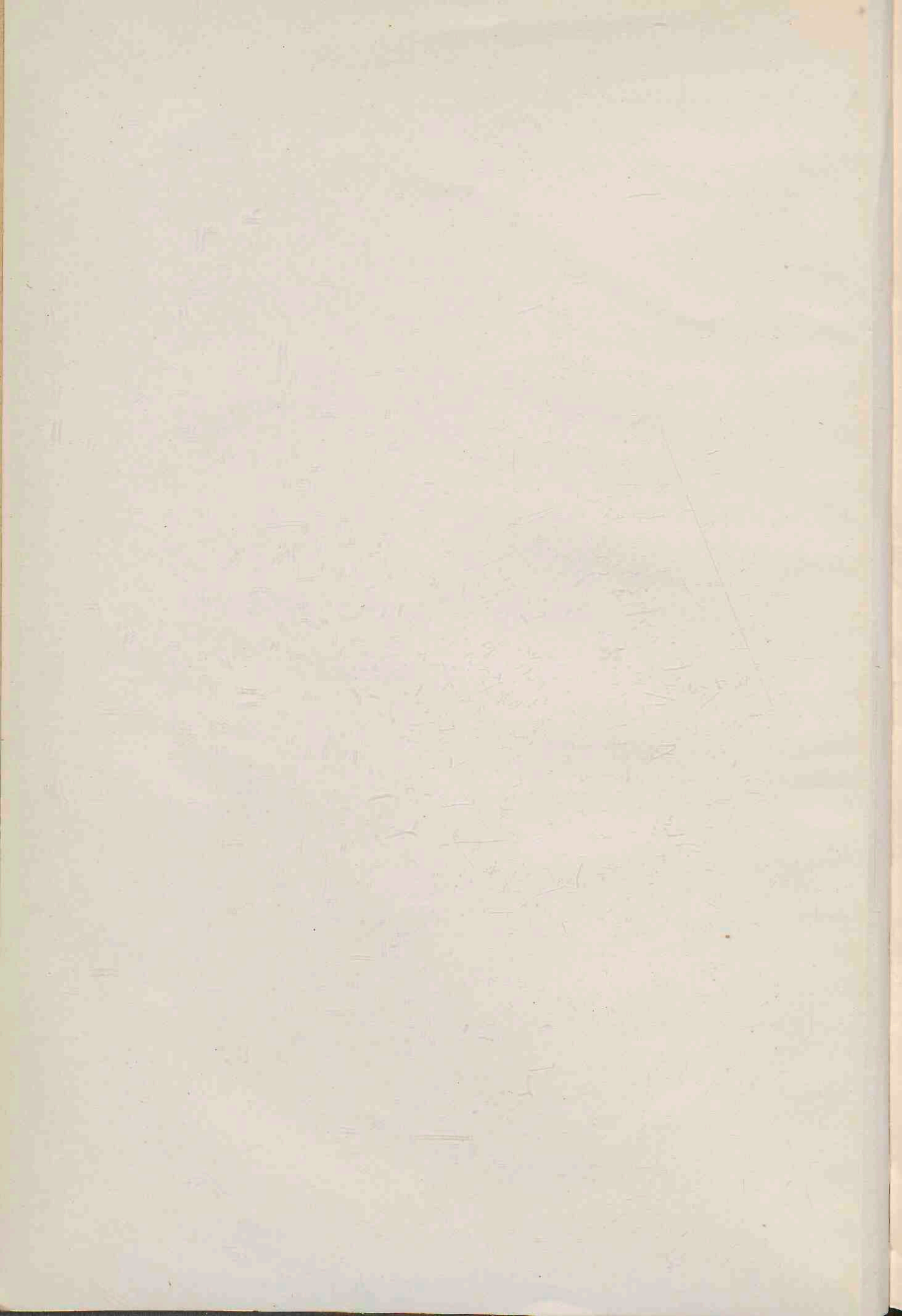


s.
cht
5

E. VAN KEKEM.



Bijdrage tot de Pharmacodynamica
der Respiratie.



Diss. Utrecht 1905

BIJDRAGE TOT DE PHARMACODYNAMICA
DER RESPIRATIE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. F. A. F. C. WENT

Hoogleraar in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Donderdag 7 December 1905, des namiddags te 4 uren

DOOR

EVERT VAN KEKEM

ARTS

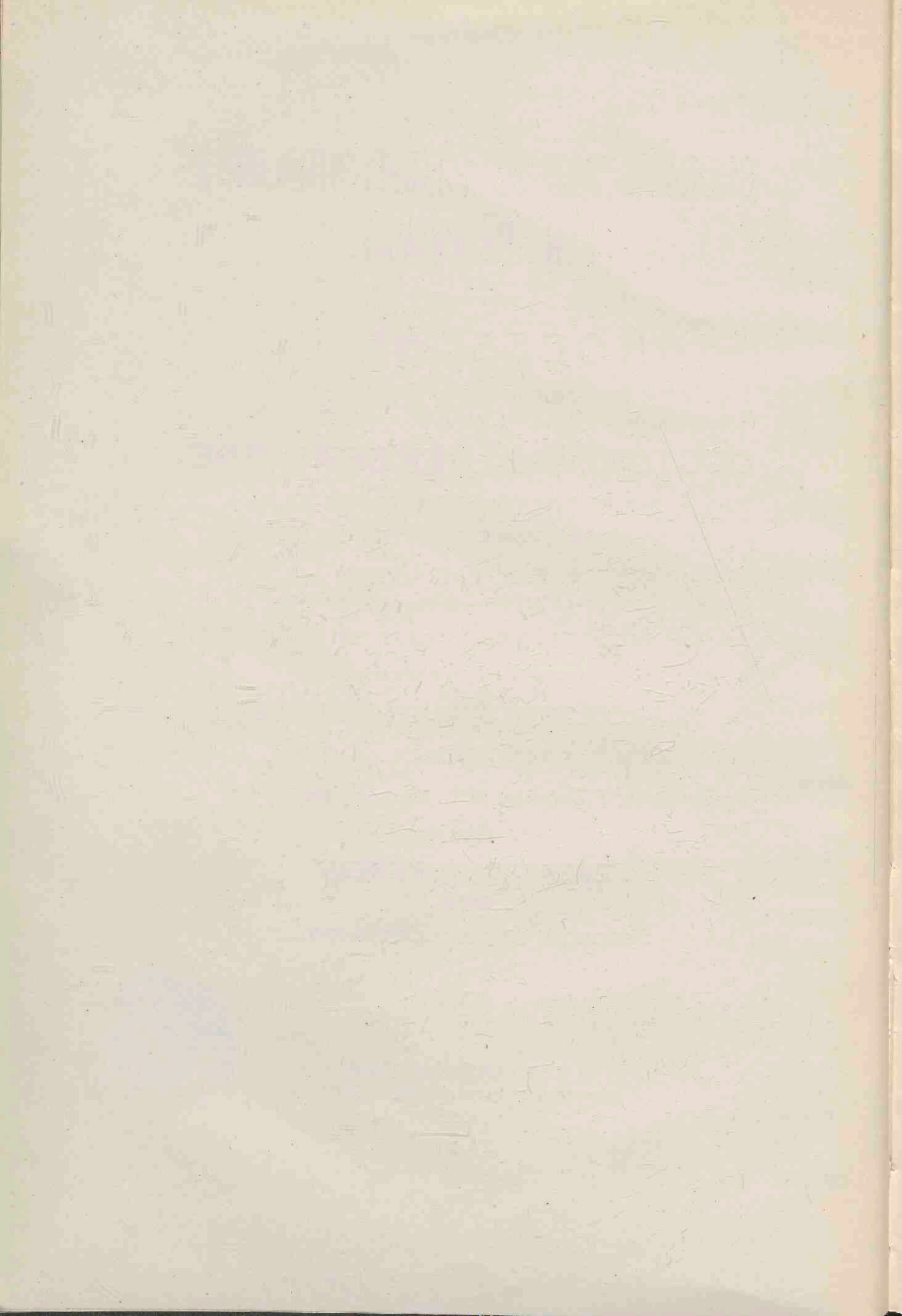
GEBOREN TE ZWOLLEKERSPEL.



J. VAN BENTUM & ZOON
STOOM-SNELPERSDRUKKERIJ - GOUDA.

1905.





AAN MIJNE OUDERS.

Bij het voltooien van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik U, Hoogleeraren, Lectoren en Assistenten der Medische en Philosophische faculteit mijn oprechten dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U heb mogen ontvangen.

Aan U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, een woord van byzonderen dank voor de welwillendheid en belangstelling, mij betoond bij het samenstellen van dit proefschrift.

Verder betuig ik mijne erkentelijkheid aan allen, die mij bij mijn proeven steeds bereid waren hun assistentie te verleen, vooral aan U, geachte NOYONS, voor uw betoonde hulpvaardigheid.

Ten slotte een woord van afscheid aan mijne vrienden en kennissen, die mij, de jaren aan de Utrechtsche Hoogeschool doorgebracht, steeds in aangename herinnering zullen doen houden.

INHOUD.

	Pag.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Methoden van onderzoek (aërodromograaf met PIROT'sche buisjes, ademkap, ademvolumenschrijver, mediastinaalcanule, arbeidsbepaling) . . .	4
HOOFDSTUK II. Kritiek der gebezigde instrumenten .	13
HOOFDSTUK III. Lobeline (litteratuur, proeven, gevolgtrekkingen)	22
HOOFDSTUK IV. Apomorphine (litteratuur, proeven, gevolgtrekkingen)	38
HOOFDSTUK V. Heroïne (litteratuur, proeven, gevolgtrekkingen)	53
HOOFDSTUK VI. Coffeine (litteratuur, proeven, gevolgtrekkingen)	72
ALGEMEEN OVERZICHT.	84
STELLINGEN	91

INLEIDING.

Het doel van mijn proefschrift was de werking te onderzoeken van enkele geneesmiddelen, die subcutaan kunnen worden toegediend, op de elementaire eigenschappen der respiratie.

Daaronder versta ik:

1. ademsnelheid;
2. ademgrootte (per minuut);
3. ademprequentie;
4. intrathoracale drukschommeling;
5. uitwendige ademarbeid (bij kunstmatigen ademweerstand).

Ten slotte onderzocht ik den invloed van het medicament na dubbelzijdige vagotomie.

Ofschoon op dit gebied al talrijke proeven genomen waren en de medicamenten, die ik daarbij bezigde, al meermalen waren toegepast, kwam ik er toe:

- I. door meeningsverschil van de onderzoekers;
- II. doordat sommige experimenten zeer onvolledig waren;

III. aangezien mij een nieuw instrument ten dienste stond, waarmede men de respiratie uren lang kan registreeren, zonder dat het proefdier ook maar in de geringste mate dyspnoësch wordt.

Tot een van de voornaamste en zeker ook wel nauwkeurigste onderzoekers op dit gebied behoort DRESER. Hij vooral wees er op hoe weinig waarde men er aan heeft om, hetzij alléén de verandering in frequentie, hetzij alléén in ademgrootte na te gaan onder invloed van een medicament. Juist deze twee moet men in innigen samenhang met elkaar beschouwen, want verwaarloost men de eene, dan heeft de andere zoo goed als geen beteekenis. Het is immers duidelijk, dat de ademgrootte, d. w. z. de in 1 minuut geëxpireerde lucht, verschillende waarden heeft, al naarmate ze door diepe en minder frequente of door kleine en meer frequente ademhalingen is tot stand gekomen. Bij niet al te groote afname van de ademfrequentie heeft ook een kleiner minutenvolumen, door diepere ademhalingen te voorschijn geroepen, meer effect voor de longventilatie, dan een grooter minutenvolumen, teweeggebracht door meer frequente en oppervlakkige respiraties.

Wat betreft de ademsnelheid, daarover zijn, voor zoover ik weet, nog geen proeven bij dieren genomen en toch geeft deze, al is het ook slechts in grove trekken, een denkbeeld omtrent de ademgrootte. Is nl. bij een zelfde frequentie de ademsnelheid 2 maal zoo groot, dan is zeer zeker ook het minutenvolumen toegenomen. Over de verdere eigenschappen van de snelheidscurve zal ik het stilzwijgen bewaren, tot ik het instrument beschreven heb, waarmede men deze registreert.

Het meten van den intrathoracalen druk kwam mij eveneens belangrijk voor, in verband met de ademgrootte.

Ten slotte meende ik, dat de ademarbeid ook een voor-

name plaats toekwam. Wordt toch, gegeven een kunstmatige weerstand, na toediening van een of ander medicament de uitw. arbeid per ademhaling grooter, dan wil dit zeggen dat het individu in staat is een grooteren hinderpaal te overwinnen, en hoeveel voordeel kan dit niet opleveren bij toestanden, waar de lucht slecht in de longalveolen kan binnendringen, aangezien de bronchi door zwelling zijn vernauwd.

Telkens aan het einde van mijn proeven deed ik dubbeltzijdige vagotomie om te zien of het praeparaat door middel van de vagi op de ademhaling inwerkte, of wel door middel van het ademhalingscentrum.

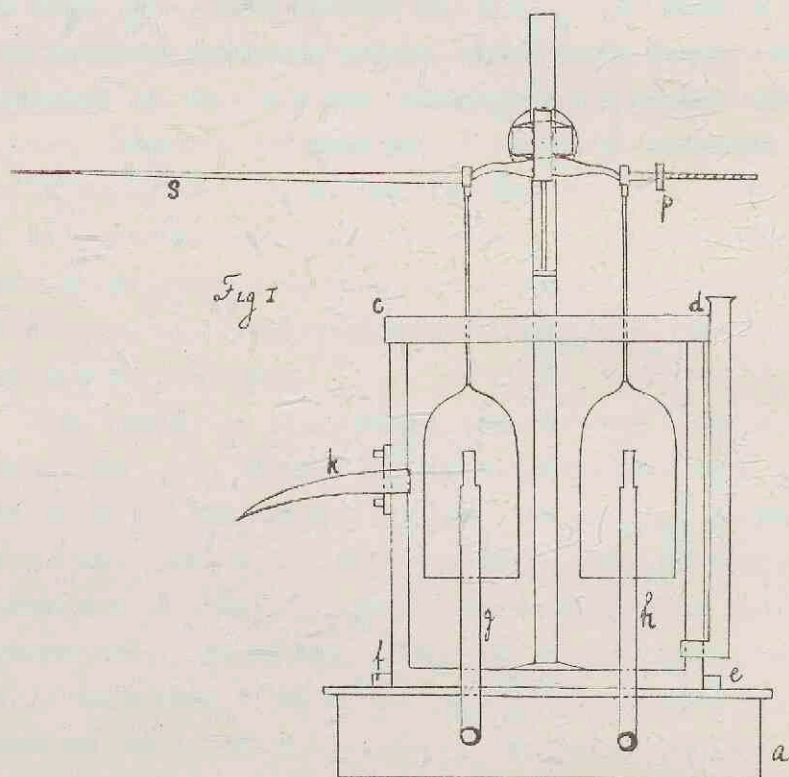
Eindelijk zij vermeld dat ik den invloed, die mijne vier medicamenten op de andere organen uitoefenen, slechts in zoover uit de literatuur heb opgegeven, als dit voor de ademhaling van beteekenis is.

HOOFDSTUK I.

Methoden van onderzoek.

a. AËRODROMOGRAAF.

In de eerste plaats wil ik bespreken den aërodromograaf, het instrument waarmede men de ademsnelheid registreert. Een



AËRODROMOGRAAF $\frac{1}{2}$ WARE GROOTTE. OVERLANGSCHE DOORSNEDE.

uitvoerige beschrijving en tekening daarvan vindt men in een

verhandeling van H. ZWAARDEMAKER en C. D. OUWEHAND.¹⁾ Ook J. A. M. GEVERS LEUVEN.²⁾ bespreekt dit toestel bij zijn proeven omtrent de ademsnelheid bij menschen, zoodat ik meen met eene korte beschrijving en teekening te kunnen volstaan.

De aërodromograaf (fig. I en II) bestaat uit een reservoir *c d e f*, gevuld met ligroïne tot den overloop *k* en geplaatst op een koperen voetstuk *a*. De lange zijwanden bestaan uit glas en de korte voor- en achterwand uit koper.

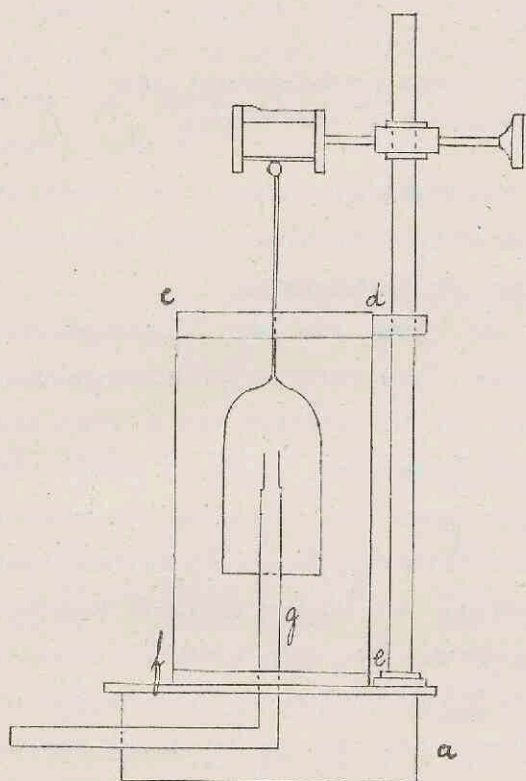


Fig. II. AËRODROMOGRAAF $\frac{1}{2}$ WARE GROOTTE.
DWARSE DOORSNEDE.

De bodem van dit reservoir is doorboord door 2 buisjes *g* en *h*, die in het voetstuk recht-hoekig ombuigen en naar buiten uitmonden. Over deze beide buisjes heen hangen 2 spirometertjes van gelatine, die door middel van 2 dunne staafjes opgehangen zijn aan een juk, dat aan den eenen kant is voorzien van een aluminium-schrijfstift *s* en aan den anderen kant van een klein tegengewichtje *p*.

De naar buiten uitmondende einden van de buisjes *g* en *h* worden nu

¹⁾ H. ZWAARDEMAKER en C. D. OUWEHAND. Archiv für (Anat. und) Physiologie. Utrecht 1904, pg. 241.

²⁾ J. A. M. GEVERS LEUVEN. Inaug. diss. Utrecht 1903, bl. 76.

door elastieken slangetjes in verbinding gesteld meteen systeem van 2 Pirrot'sche buisjes *A* en *B* (zie fig. III). Gaat er nu lucht door de doorstroomingsbuis *P* in de richting van het pijltje, dan is het duidelijk dat door *A* lucht gestuwd zal worden, terwijl in *B* de lucht zal worden verdund. Deze beide

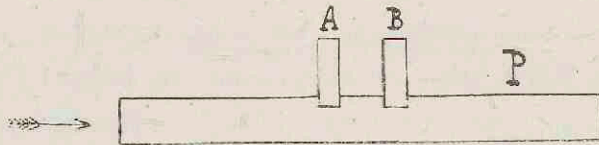


Fig. III. Doorstroomingsbuis met systeem van 2 Pitot'sche buisjes. *A* en *B*.
Overlangsche doorsnede $\frac{1}{2}$ ware grootte.

spirometertjes versterken dus elkaar's werking. Hoe sneller de lucht stroomt door de doorstroomingsbuis des te grooter zullen de uitslagen zijn van de spirometertjes.

Empirische ijking. De ijking van den aërodromograaf geschiedde met een spirometer. Deze wordt in verbinding gebracht met de doorstroomingsbuis van het systeem van 2 Pirrot'sche buisjes en kan, al naar mate de belasting, zuigen of persen. De doorstroomingsbuis heeft een lengte van 11 cM. en een diameter van 10.2 m.M., terwijl ieder Pirrot'sch buisje een diameter heeft van 4.4 m.M. en hun afstand van hart tot hart 15.2 m.M. bedraagt.

Daar de spirometer geijkt was, kon men telkens een bekende hoeveelheid lucht door de doorstroomingsbuis laten zuigen of persen in een, op een chronometer tot op $\frac{1}{5}$ seconde nauwkeurig te bepalen tijd.

Met den aërodromograaf werd nu eerst een evenwichtslijn geschreven en hij vervolgens in verbinding gesteld met de twee Pirrot'sche buisjes, waarna een reeks curven geschreven werd, eerst zuigende en dan persende.

Het doel was de gemiddelde hoogte van iedere curve te

vinden, daar deze in verband staat met de snelheid van de luchtverplaatsing. Deze hoogte werd berekend door op de evenwichtslijn een bepaald stuk, bv. 10 cM. af te meten, in deze punten loodlijnen op de evenwichtslijn op te richten en nu telkens het oppervlak te meten, dat gevormd wordt door een curve, de basis en de beide loodlijnen. Daar deze curven, vooral bij het zuigen, eenigszins onregelmatige lijnen waren, werd het oppervlak van zoo'n stukje in quaestie bepaald met de „planimètre à compensation”.¹⁾ Dit oppervlak, gedeeld door de basis, gaf dan de gemiddelde hoogte. Door nu op millimeterpapier het aantal cM.³ lucht per seconde als abscis en de daarbij behorende hoogte als ordinaat af te zetten, kreeg men een ijkingcurve, die tot graphische interpolatie in staat stelde.

Tabellarisch vielen de ijkingen aldus uit:

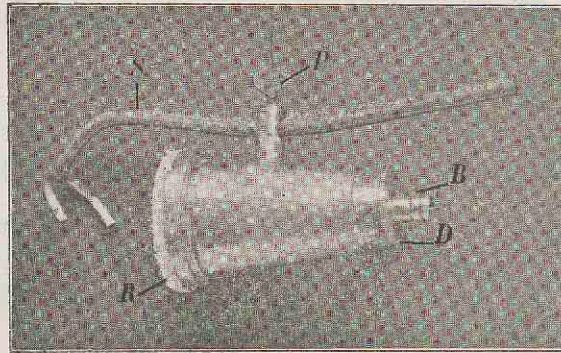
ZUIGEN.			PERSEN.		
	IN 1 SEC.	HOOGTE.		IN 1 SEC.	HOOGTE
2000 cM. ³ in 11 sec.	181.8 cM. ³	27.8 mM.	2000 cM. ³ in 10.5 sec.	190.5 cM. ³	32 mM.
2000 " " 11.4 "	175.4 "	24.9 "	2000 " " 10.8 "	185.2 "	29 "
2000 " " 12 "	166.6 "	23 "	2000 " " 11.6 "	172.4 "	24.8 "
2000 " " 13 "	153.8 "	19.36 "	2000 " " 12 "	166.6 "	21.8 "
2000 " " 14 "	142.8 "	18 "	2000 " " 13 "	153.8 "	19.8 "
2000 " " 15.5 "	129 "	14.8 "	2000 " " 14.2 "	140.8 "	17.4 "
2000 " " 18 "	111 "	10.64 "	2000 " " 15.8 "	126.6 "	13.9 "
1000 " " 10.5 "	95.2 "	7.04 "	2000 " " 17.5 "	114.3 "	11.7 "
1000 " " 13.5 "	74 "	5.5 "	1000 " " 10 "	100 "	9.9 "
1000 " " 16.5 "	60.6 "	3.5 "	1000 " " 12 "	83.3 "	6.8 "
1000 " " 27 "	37 "	1.2 "	1000 " " 13 "	76.9 "	5.8 "
			1000 " " 16 "	62.5 "	3.7 "
			1000 " " 25 "	40 "	2.16 "

¹⁾ G. CORADI: Théorie générale, description, emploi et fonctionnement des planimètres et leurs résultats pratiques. Zürich 1904.

b.

ADEMKAP.

De ademkap, die ik bij mijn proeven bezigde, was van gebruikelijken vorm, zooals de figuur aangeeft, en om te zorgen dat zij zooveel mogelijk aansloot, bevond zich om den rand nog een met lucht gevulde caoutchouc ring *R*. Het deksel *D* was bij mijn ademkap afneembaar, zoodat deze, als er eenigen tijd met de proef gewacht werd, kon worden afgenomen. In het deksel bevond zich een buisje *B* met een diameter van 10.5 mM., waaromheen een caoutchouc buisje was geschoven, waarin de doorstromingsbuis kon worden gestoken.



ADEMKAP.

Om de ademkap stevig aan te drukken wordt zij langs de staaf *S* geschoven, die met 2 armen achter de ooren van het proefdier haakt en daarna met schroef *P* gefixeerd. Het andere einde van *S* wordt bevestigd aan een statief, dat op de opbindtafel is vastgeschroefd en in alle richtingen bewegingen toelaat.

c.

ADEMVOLUMENSCHRIJVER.

Het ademvolumen heb ik in mijn proeven gemeten met

den ademvolumenschrijver van GAD. ¹⁾ De eenige verandering, die ik aanbracht was een overloop 38 mM. boven den bodem, waardoor bij iedere proef de stand van het water in den bak dezelfde was. Bij dezen waterstand was de gevoeligheid van het instrument zoodanig, dat 45 mgr. in staat waren het deksel in beweging te brengen. (Oppervlakte deksel = 123 cM.²).

De volumenschrijver kon naar verkiezing, door middel van een elastieken slang met glazen canule en lang 30 cM., in verbinding gesteld worden met de ademkap. Ik richtte dit aldus in:

Van tijd tot tijd stelde ik gedurende 5 respiraties de ademkap in verbinding met den ademvolumenschrijver, verbrak dan gedurende minstens 5 ademhalingen de verbinding en deed dit zoo 3 maal achtereen. Daarna werd het deksel van mijn volumenschrijver opgezct, zoodat alles uitstekend ventileerde en vervolgens registreerde de aërodromograaf, na aansluiten van het systeem van PIRROU, verder de respiratie. Zag ik in die curve iets bijzonders optreden, dan kon ik oogenblikkelijk den volumenschrijver aansluiten en zoo ontsnapte mij geen enkel gewichtig moment.

Het volumen van ademvolumenschrijver + slang was minstens 600 cM.³ terwijl het volumen van 3 × 5 respiraties meestal onder de 400 cM.³ blijft.

Empirische ijking. De ijking van het instrument geschiedde door een omgekeerde buret er mede in verbinding te stellen en door verder onderdompelen in water telkens een op de buret af te lezen hoeveelheid lucht in den ademvolumenschrijver te drijven. Vervolgens werd, om graphisch te kunnen interpoleeren, de hoogte van deze curven gemeten en nu op millimeterpapier met het volumen als abscis en de hoogte als ordinaat een ijkings-curve geschreven. Daarbij vond ik de volgende waarden:

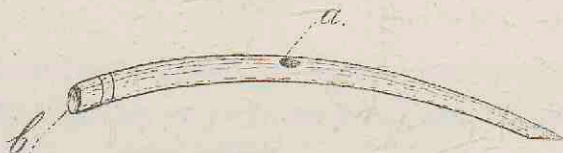
¹⁾ GAD. Archiv für (Anat. und) Physiologie 1879, pg. 181.

cM. ³	h.	cM. ³	h.
4	1.12 mM.	30	8.40 mM.
8	2.24 „	34	9.52 „
10	2.80 „	38	10.64 „
14	3.92 „	40	11.20 „
16	4.48 „	44	12.32 „
20	5.60 „	48	13.44 „
24	6.72 „	50	14 „
28	7.84 „	—	—

Uit deze waarden blijkt, dat iedere mM. uitslag van den ademvolumenschrijver beantwoordt aan een even groot volumen en dat 1 cM.³ lucht een uitslag veroorzaakt van 0.28 mM.

d. METEN VAN DE INTRATHORACALE DRUKSCHÖMMELING.

Om deze te meten werd gebruik gemaakt van de mediastinaalcanule van KNOLL. ¹⁾ Het is een matig gekromde, sterk



MEDIASTINAALCANULE.

conische, aan het eene einde lancetvormig aangepunte canule, welke aan de convexiteit met een relatief groote opening is

¹⁾ KNOLL Sitzungsberichte der Wiener Academie der Wissenschaften, Band 81—82, 3^e Abteilung, bl. 7, j. 1880.

voorzien. Deze steekt men vlak langs den rand van het sternum, in de 3^{de} intercostaalruimte, zoo, dat de concaviteit naar het sternum is gekeerd. Steekt men wat meer lateraal, dan is er kans dat men de vasa mammaria beschadigt en eveneens de pleurabladen, waarvoor men angstvallig moet oppassen. Is de opening *a* van de canule verstopt, dan behoeft men slechts even door *b* te blazen.

Aan *b* was een T canule verbonden, waarvan de eene arm, die naar believen kon worden afgesloten, met de buitenlucht communiceerde, terwijl de andere arm in verbinding stond met een watermanometer en deze weer met een MAREY'sche tambour. Zoo kon dus het drukverschil in cM. water worden afgelezen en tevens op een kymographion geregistreerd worden.

e.

ARBEIDSBEPALING.

De uitwendige arbeid, dien het konijn verrichtte bij zijn ademhaling onder kunstmatigen weerstand, werd gemeten met behulp van 2 MÜLLER'sche waterventielen en den ademvolumenschrijver. De beide ventielen stonden met de ademkap in verbinding, terwijl de ademvolumenschrijver nu eens aan de expiratie- dan weer aan de inspiratie-ventiel geschakeld was en dus diende als expiratie- of inspiratie-reservoir. De beide fleschjes waren zoo hoog met water gevuld, dat het konijn bij zijn respiratie telkens een weerstand van 2.5 cM. water moest overwinnen. Aangezien nu is:

$$\text{Uitwendige adearbeid} = \text{druk} \times \text{volumen} \times 981$$

kunnen we het volumen door den volumenschrijver op een kymographion laten opschrijven en daar de druk altijd dezelfde is, zoo den arbeid per minuut en per ademhaling berekenen.

De doorsnede van de buizen der MÜLLER'sche ventielen was 6.7 mM. en de buis, die zich onder water bevond was minstens 1 cM. van den bodem verwijderd, een afstand die zeer zeker grooter was dan de doorsnede van een luchtbel.

HOOFDSTUK II.

Kritiek der gebezigde instrumenten.

§ 1. AËRODROMOGRAAF.

Ware de aërodromograaf een instrument, dat aan de strengste eischen beantwoordt, dan ligt het voor de hand, dat er een zeker verband moet bestaan tusschen de snelheid, waarmede de curve, die de hoeveelheid der in een reservoir bewaarde lucht als functie van den tijd aangeeft, stijgt, en de curve, geschreven met den aërodromograaf.

Noemen we den hoek, dien de eerste maakt met een horizontale lijn = α , de hoogte van de snelheidscurve = h , dan kunnen we dit verband aldus aangeven

$$\operatorname{tg}^2 \alpha = c \times h.$$

waarin c een constante is.

De ademvolumenschrijver wordt nu verbonden met de doorstroomingsbuis en de aërodromograaf met de beide PRROT'sche buisjes. De volumenschrijver wordt met de hand bewogen en de uitslagen van beide toestellen opgeschreven op een kymographion, nadat eerst een evenwichtslijn getrokken is.

Een uitslag van den aërodromograaf boven de evenwichtslijn beantwoordt aan een stijgen van de volumencurve en omgekeerd een uitslag onder de evenwichtslijn aan een dalen van de volumencurve.

In de volumencurve en de snelheidscurve worden met regelmatige tijdsverschillen synchronische punten opgespoord.

In elk van die punten van de volumencurve wordt dan de tangens bepaald van den hock, dien zijn raaklijn maakt met de horizontale. Deze tangenten worden in het kwadraat verheven en gedeeld door de hoogten van elk daarmee synchronisch punt in de snelheidscurve. Dan ontstaan de volgende waarden.

$$\begin{aligned} \text{tg}^2 \alpha &= 8 - 12.6 - 19.6 - 25 - 27.9 - 28.4 - 32.3 - 33.6 - 34.1 - 32.9 - 30 - 10.2 - 0. \\ h &= 0 - 2 - 2.8 - 3.8 - 5 - 5.7 - 6.8 - 7.3 - 7.4 - 7.1 - 6.3 - 4.5 - 2.9 - 0. \end{aligned}$$

Hieruit blijkt dat het punt waar de tangens = nul, dat wil zeggen waar de beweging van den ademvolumenschrijver van richting ging veranderen, niet samenvalt met het punt waar $h = 0$, het punt dus waar de aërodromograaf door zijn evenwichtsstand ging, aangezien de snelheid nul was.

Dit komt overeen met het feit, dat ook ZWAARDEMAKER en OUWEHAND (l. c. bl. 268) vonden, n.l. dat de aërodromograaf een retard vertoonde en wel van $\frac{1}{6}$ seconde in hun toestel.

Om in dit opzicht een correctie aan te brengen verschoof ik alle getallen sub h zóóveel (in bovenstaande reeks 1 plaats) naar links, dat het omkeerpunt van den ademvolumenschrijver samenviel met een punt van de snelheidscurve waar de snelheid nul was. Het tijdsverschil dat aan deze verschuiving beantwoordde was $\frac{1}{9}$ seconde en dus had mijn toestel een retard van $\frac{1}{9}$ seconde.

Ik kreeg dan de volgende waarden.

$$c = \frac{\text{tg}^2 \alpha}{h} 4 - 4.5 - 5.1 - 5 - 4.9 - 4.2 - 4.4 - 4.5 - 4.8 - 5.2 - 6.7 - 3.6.$$

Een tamelijk bevredigende uitkomst.

Toch deed zich nog een beletsel op voor de quantitative toepassing van het toestel.

De evenwichtslijn, die met den aërodromograaf getrokken werd, behoort voor te stellen de grens tusschen in- en expiratie, n.l. boven de evenwichtslijn inspiratie, beneden de evenwichtslijn

expiratie en nu zag men in de curven dikwijls, dat een zeer groot gedeelte boven de evenwichtslijn stond en een klein gedeelte er onder, ja soms dat alles òf er boven stond òf er onder, zoodat we zeer zeker konden aannemen, dat hier de evenwichtslijn verplaatst was. Waardoor evenwel?

Hiervoor kwamen in aanmerking 2 hoofdmomenten:

- I. Dat er behalve snelheid ook druk geregistreerd wordt. De Piror'sche buisjes werken vooral als piëzometer, wanneer de afstand tot de in- resp. uitstroomingsopening groot is en daarbij krijgt men ook sterke schommeling van den ligroïnespiegel.
- II. Deze druk werkt op de Piror'sche buisjes wel in denzelfden zin, maar in verschillende mate. In het buisje stroomopwaarts is de druk hooger dan in het buisje stroomafwaarts, waardoor een uitslag ontstaat, die niet aan stroomsnelheid is toe te schrijven.

Om de 2^{de} fout te vermijden werd één klokje losgeschroefd, een tegengewichtje daarvoor in de plaats gehangen en nu met één klokje geregistreerd. Tevens werd hierbij nu een nieuw Piror'sch buisje gebruikt, waarvan de doorsnede van de doorstroomingsbuis 8.3 mM. is, terwijl het zijbuisje 3 mM. van de in- resp. uitstroomingsopening is verwijderd, waardoor de 1^{ste} fout ook reeds geringer wordt. Bij inspiratie werd gezogen, bij expiratie geperst.

Ik deel geen ijkingstabel van den aërodromograaf met één klokje mee, om redenen, die aan het einde van deze paragraaf vermeld worden. Om ook de 1^{ste} fout geheel weg te nemen ging ik nog verder en maakte een Piror'sch buisje, waarvan de doorstroomingsbuis naderde tot nul. Dit werd zoo ingericht, dat op de ademkap 2 deksels passend werden gemaakt. Het een, gebruikt bij den aërodromograaf, was zoo ingericht, dat gewoon in de ademopening, groot 10.5 mM., een Piror'sch buisje was geschoven. Het bleek evenwel dat de uitslagen hiermede geregistreerd, dan te klein waren.

Nu werd beproefd in hoeverre de curven, geschreven door den aërodromograaf met één klokje, beantwoordden aan onze theoretische eischen en in welk opzicht afwijkingen bestonden. Het grondidee van onze proef was de aërodromograaf door een zoodanigen luchtstroom curven te laten schrijven, dat de getransporteerde luchthoeveelheid per tijdseenheid varieerde als de opeenvolgende sinussen eener periode. Men had dan geen hoeken meer te meten, zooals zooeven bij de tangenten, wat uit het volgende blijkt:

Wanneer de luchtvolumina in de reservoirs varieeren als de opeenvolgende sinussen van 0° tot 360° , zullen de snelheden wisselen als de cosinussen. Derhalve:

$$2 g h = v^2$$

$$2 g h = \text{constante} \times \text{cosin.}^2$$

$$h = \text{een andere constante} \times \text{cosin.}^2$$

Deelen we dus de basis van een curve, bijv. boven de evenwichtslijn, die beantwoordt aan een halve slingering, in 20 gelijke deelen en nemen we het gemiddelde van telkens 2 hoogtelijnen links en rechts op de basis opgericht, dan beantwoorden deze waarden van h aan de quadraten van een reeks cosinussen van 9° , 18° , 27° etc. \times een constante.

De sinusbeweging werd aldus verkregen:

Een zware slinger van ± 2.5 M. lengte wordt met de hand aan den gang gebracht; deze beweging brengt hij over op 2 volkomen gelijke, groote ademvolumenschrijvers, gebruikt voor registratie der menschelijke adembaling, die aan weerskanten van den slinger zijn opgesteld en voor alle standen in evenwicht zijn. Om nu de symmetrie zooveel mogelijk nabij te komen werd aan den eenen ademvolumenschrijver verbonden de doorstreamingsbuis van 8.3 m.M. doorsnede, waarvan het Pitor'sche buisje in verbinding stond met den aërodromograaf

en aan den anderen ademvolumenschrijver het ademkapdeksel met Piror'sch buisje in de ademopening. Werd de slinger in beweging gebracht, dan trad ongeveer onder dezelfde omstandigheden de lucht in de ademvolumenschrijvers in en uit en moest de aërodromograaf curven schrijven, die aan onze theoretische eischen beantwoorden.

Dit was evenwel niet zoo. We vonden de volgende afwijkingen:

- I. De uitslagen beneden en boven de evenwichtslijn zijn niet even groot.

De oorzaak hiervan is te vinden in het feit, dat de slinger met elke periode iets in amplitude afneemt.

- II. Er is asymmetrie ter weerszijde van de loodlijn, opgericht in het midden van een lijn, begrensd door twee punten waar de stroomsnelheid nul is.

Deze loodlijn gaat niet door den top van de curve, maar de curve bereikt zijn hoogste punt iets eerder. Dit is onmogelijk te wijten aan het retard van het instrument, daar dan het hoogste punt iets later moest bereikt worden. Men kan die fout corrigeeren door telkens het gemiddelde te zoeken tusschen 2 waarden, één rechts en één links van de loodlijn.¹⁾

- III. De formule $h = \text{constante} \times \text{cosin.}^2$ of wat hetzelfde is $\sqrt{h} = c^1 \times \text{cosin.}$ gaat alleen op voor de grootste uitslagen, maar hoe meer de curve de evenwichtslijn nadert, des te grooter wordt de afwijking, zooals uit de hieronder staande tabel blijken zal.

Noemen we de gemiddelde waarde van de ordinaat, links en rechts van de loodlijn = h_1 , de gemiddelde waarde van de

¹⁾ Ook de correctie in de curven aangebracht volgens MAREY (O. LANGENDORF. *Physiol. Graphik*; Leipzig und Wien, pag. 111, 1891) bracht hierin weinig verandering.

twee volgende, bij elkaar behoorende ordinaten = h_2 , enz.
dan vinden we:

$h_0 = 11.2$ mM.	$\sqrt{h_0} = 3.35$	$\text{Cos } 0^\circ = 1$	Nemen we nu aan $c = 3.35$ dan is:	$c' \times \text{Cos } 0^\circ = 3.35$
$h_1 = 10.95$ „	$\sqrt{h_1} = 3.31$	$\text{Cos } 9^\circ = 0.99$		$c' \times \text{Cos } 9^\circ = 3.31$
$h_2 = 10.2$ „	$\sqrt{h_2} = 3.20$	$\text{Cos } 18^\circ = 0.95$		$c' \times \text{Cos } 18^\circ = 3.18$
$h_3 = 9.05$ „	$\sqrt{h_3} = 3.01$	$\text{Cos } 27^\circ = 0.89$		$c' \times \text{Cos } 27^\circ = 2.98$
$h_4 = 7.55$ „	$\sqrt{h_4} = 2.75$	$\text{Cos } 36^\circ = 0.81$		$c' \times \text{Cos } 36^\circ = 2.71$
$h_5 = 6$ „	$\sqrt{h_5} = 2.45$	$\text{Cos } 45^\circ = 0.71$		$c' \times \text{Cos } 45^\circ = 2.37$
$h_6 = 4.65$ „	$\sqrt{h_6} = 2.16$	$\text{Cos } 54^\circ = 0.59$		$c' \times \text{Cos } 54^\circ = 1.97$
$h_7 = 3.25$ „	$\sqrt{h_7} = 1.80$	$\text{Cos } 63^\circ = 0.45$		$c' \times \text{Cos } 63^\circ = 1.50$
$h_8 = 2$ „	$\sqrt{h_8} = 1.42$	$\text{Cos } 72^\circ = 0.31$		$c' \times \text{Cos } 72^\circ = 1.03$
$h_9 = 0.7$ „	$\sqrt{h_9} = 0.84$	$\text{Cos } 81^\circ = 0.16$		$c' \times \text{Cos } 81^\circ = 0.536$

De waarden van kolom 2 en 5 zouden moeten overeenstemmen, doch zijn in plaats daarvan uiteenlopend en ook vonden we geen bevredigende resultaten, wanneer we de constante c' in arithmetische of geometrische reeks lieten toenemen.

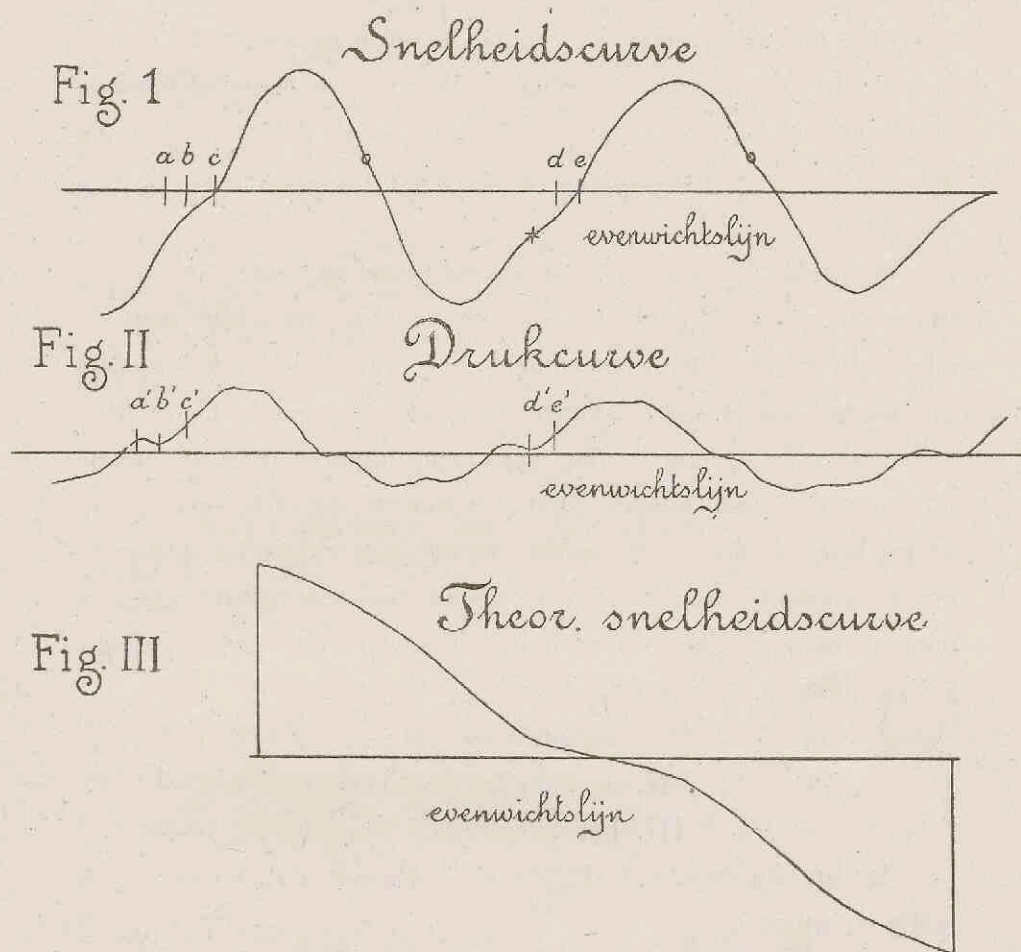
Nog kwam in de snelheidscurve (zie fig. I en II met teekenprisma nageteekend) een eigenaardigheid voor, nl. bij \times en bij o een inknicking. Hoe die te verklaren?

Tot dit doel werd behalve de snelheid tevens de druk van de lucht in den adem-volumenschrijver sterk vergroot met een geaequilibreerd spirometertje geregistreerd en kwam ik tot de volgende curven (fig. I en II).

Al dadelijk zien we in de drukcurve kleine plateaux $a' b'$, afhankelijk van den dooden gang in de scharniertjes, die niet-tegenstaande de uiterste nauwkeurigheid altijd blijft bestaan en de traagheid van het spirometertje, waarmede de druk is opgeschreven. (Een schuingeplaatste watermanometer geeft haast geen uitslag en biedt daarenboven nog veel grooter traagheid aan).

Deze plateaux beantwoorden aan den tijd, waarop de druk

nul is; dus een lijn daardoor getrokken beantwoordt aan de nullijn. Deze blijkt een weinig te schommelen. Daar c synchronisch is met c' is het duidelijk, dat de druk al een zekere hoogte bereikt heeft voor de aërodromograaf door zijn evenwichts-



stand gaat. Dit hangt af òn van het retard van den aërodromograaf òn van de lucht in den ademvolumenschrijver, die eerst een weinig gecompriëerd moet worden voor ze gaat uitstroomen. Tevens komen de plateaux in de drukcurven ongeveer overeen met de knikkingen (\times , o) in de snelheidscurven.

Een snelheidscurve, die beantwoordde aan onze theoretische voorwaarden, zou er uit moeten zien als fig. III.

Al deze waarnemingen en ook het feit, dat ik bij mijn proeven slechts kleine snelheidsuitslagen vond, terwijl de evenwichtslijn niet constant was, deden mij besluiten geen absolute waarden toe te kennen aan mijne aërodromograafcurven. Wel kon ik de evenwichtslijn veel constanter maken door het zwaartepunt van het balansje lager te plaatsen, maar daardoor werd de gevoeligheid van het instrument geringer en deze leek mij veel belangrijker.

Moest ik dus ook dit punt laten vervallen, overigens is mij uit mijn proeven gebleken, dat er voor de registratie van de ademhaling geen enkel instrument kan opwegen tegen den aërodromograaf met Pitor'sch buisje. Gebruikt men een kymographion met zakkende trommel, dan kan men, afgezien van de enkele minuten, die men noodig heeft om van trommel te verwisselen, uren lang rustig registreeren, terwijl het proefdier onder de meest normale condities verkeert. In die snelheidscurven kan men bovendien niet minder dan drie kwaliteiten van de ademhaling lezen n.l.:

- I. de ademsnelheid;
- II. de ademfrequentie;
- III. het ademtype.

Is nu de snelheid $1\frac{1}{4}$ maal vergroot, dan noem ik ze matig vergroot.

Is de snelheid $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ maal vergroot, dan noem ik ze flink vergroot.

Is de snelheid $1\frac{1}{2}$ —2 maal vergroot, dan noem ik ze aanzienlijk vergroot.

Onder ademsnelheid versta ik in het vervolg de som der ordinaten van maximale in- en expiratiesnelheid.

§ 2. ADEMOLUMENSCHRIJVER.

De grootste nadeelen van dit instrument zijn volgens de onderzoekers, die er mee geëxperimenteerd hebben: I. de weerstand, dien het konijn telkens heeft te overwinnen, al is die ook gering, II. het retard en III. het luchtbederf.

Daar ik slechts het volumen vóór en na toediening van het medicament heb vergeleken en er geen absolute waarde aan heb toegekend, vallen de eerste twee bezwaren voor mij geheel en al weg. Door het konijn telkens maar 5 respiraties in den volumenschrijver te laten doen, is er van dyspnoe nooit iets te bemerken geweest en vervalt dus ook het derde bezwaar.

Een temperatuurscorrectie in casu was niet noodig, aangezien ik bij verschillende proeven constateerde, dat de temperatuur van de lucht in den ademvolumenschrijver na de 3×5 respiraties dezelfde was als daarvoor.

In 't algemeen werd het middelste vijftal uitgemeten en berekend.

§ 3. INTRATHORACALE DRUKSCHOMMELING.

Deze bleek onafhankelijk te zijn van het ademvolumen. Die druk wordt *c. p.* geïnfluenceerd door neuslumen, glottiswijdte, resp. bronchiaalwijdte. Toch kreeg die curve groote beteekenis, doordat er behalve het intrathoracaal drukverschil tevens een curve van de hartsactie in te vinden was.

§ 4. UITWENDIGE ADEMARBEID.

Den weerstand van 2.5 c.M. water, dien de MÜLLER'sche ventielen boden, schenen de konijnen gemakkelijk te overwinnen. Zelfs al liet ik ze eenige minuten er door ademen, gaven zij nog geen teekenen van vermoeienis of benauwdheid. Alleen werd door de ventielen de frequentie iets geringer.

HOOFDSTUK III.

Lobeline.

LITTERATUUR.

Onder alle lobeliaceeën, zoo verhaalt DRESER, ¹⁾ heeft de *Lobelia inflata* voor de medicijnen wel het grootste belang verworven. In haar vaderland Noord-Amerika heeft deze plant ook den naam van „Indian tabacco”, door haar op tabak gelijkenden brandenden smaak.

Reeds in 1785 vermeldt CUTLER ²⁾ in zijn „Account of indigenous Vegetables” de emetische werking van deze plant, maar medisch algemeen bekend werd zij eerst door SAMUEL THOMSON, toen deze in 1807 de lobeliatinctuur sterk aanraade tegen asthma. Al spoedig daarop werd de *Lobelia inflata* een hoofdmiddel van de Amerikaansche kwakzalvers tegen allerlei ziekten, wat vele intoxicaties ten gevolge had. Gelukkig heeft de braakverwekkende werking van dit middel nog velen het leven gered. Waar het braken te laat optrad, klaagden de patienten over sterke pijnen in het abdomen, in de borst en in het hoofd; later werden ze bewusteloos, de pols was klein, de pupillen sterk gecontraheerd (in andere berichten wordt ook wel over pupilverwijding gesproken) en ongevoelig tegenover

¹⁾ DRESER. Arch. f. exper. Path. u. Pharmac. Band 26 pag. 237, 1890.

²⁾ American Academy of Sciences 1785 pag. 484. Gecit. door LLOYD.

licht, terwijl tegen het levenseinde convulsies optraden van de gelaats- en extremitetsspieren. Bij obductie vond men sterke ontsteking van de maag- en darmslijmvlies en hyperaemie van de hersenvaten. Het was nu van het hoogste belang het werkzame bestanddeel te isoleeren en nader te leeren kennen.

De eerste welgeslaagde proeven heeft PROCTER ¹⁾ gedaan in 1850, die als werkzaam bestanddeel uit het zaad een in aether oplosbaar alcaloïd vond. Nadat verschillende onderzoekers door allerlei methoden van bereiding getracht hadden meer licht te verschaffen, vonden J. U. en C. G. LLOYD ²⁾ in 1887 in het lobeliazaad een alcaloïd genaamd lobeline, dat zeer veranderlijk was, verontreinigd door stoffen, die er zeer vast mee verbonden waren, terwijl de zouten niet in gekristalliseerden toestand bewaard konden blijven.

Het is de verdienste geweest van DRESER een praeparaat te bereiden, waaraan deze fouten niet kleefden. Hij vond dat lobeline, het eenige werkzame bestanddeel van de *Lobelia inflata*, is een niet vluchtig, geen glyucose bevattend alcaloïd, dat bij voorzichtige chemische bereiding voor een deel in den vorm van een mooi kristalliseerend platinazout, voor een grooter deel als een amorph platinazout te verkrijgen was.

Pharmacologisch is de werking van beide hetzelfde.

I. OTT ³⁾ in 1875 en RÖNNBERG ⁴⁾ in 1880 vonden bij den kikkorsch na lobelinevergiftiging verlies van de willekeurige

¹⁾ PROCTER. *Pharmaceutical Journal and Transactions*, I ser. Vol. X pag. 456.

²⁾ J. U. en C. G. LLOYD. *Pharmaceutical Journal and Transactions*, Vol. XVII pag. 1037 and Vol. XVIII pag. 135.

³⁾ ISAAC OTT. *Bost. med. Surg. Journal* 1875, Vol. XCII pag. 124—128.

⁴⁾ W. RÖNNBERG. *Ueber die Wirkung des Lobelins auf den thierischen Organismus*. Diss. Rostock 1880.

bewegingen en van de coördinatie der bewegingen, terwijl de ademhaling onregelmatig en slecht wordt. Het beginstadium van de intoxicatie zou men narcotisch kunnen noemen, maar later komt daarbij verhoogde reflexprikkelbaarheid, welke ook weer verdwijnt om plaats te maken voor een op curare gelijkende verlamming van de motorische zenuwuiteinden.

Bij warmbloedige dieren vond OTT na toediening van lobeline een voorbijgaande vermindering van de polsfrequentie en den bloedsdruk, terwijl de ademfrequentie bij intacte nervi vagi eerst verhoogd werd en daarna verminderd.

Waren evenwel de nervi vagi doorgesneden, dan werd de frequentie na de injectie dadelijk geringer.

DRESER miste evenwel deze aanvankelijke versnelling na vagotomie niet.

Bijv. Bij een konijn, in narcose door urethaan, wordt beiderzijdsche vagotomie verricht:

Vóór injectie van lobeline een ademfrequentie van 33.

$\frac{1}{2}$ minuut na injectie van 4 m.Gr. lobeline een ademfrequentie van 54.

4 minuten na injectie van 4 m.Gr. lobeline een ademfrequentie van 36.

Tevens vertoonde zich na de injectie dyspnoe.

Hij vond verder, dat bij warmbloedige dieren, na lobeline-intoxicatie, de narcotische verschijnselen op den achtergrond traden en de meest opvallende algemeene verschijnselen zich afspeelden in het gebied van de respiratie, terwijl ook het braakcentrum sterk geprikkeld werd. De pupillen waren steeds gedilateerd, zonder reactie op licht, de reflexprikkelbaarheid was verhoogd en de dieren stierven door verlamming van het ademcentrum, terwijl het hart nog krachtig pulseerde.

DRESER richtte zijn proeven op konijnen aldus in:

Hij narcotiseerde de dieren met urethaan, daar dit de geringste bijwerking heeft op de respiratie ¹⁾, deed beiderzijdsche vagotomie en registreerde de adembaling vóór en bij periphere vagusprikkeling. Hij vond dat bij periphere vagusprikkeling (rolafstand 17—20 c.M.) het volumen van de geëxspireerde lucht bij een gelijk aantal respiraties veel geringer was dan daarvoor, waarbij het volumen bepaald werd door de geëxspireerde lucht op te vangen in een omgekeerden, met water gevulden cylinder, terwijl de weerstand, dien daarbij de lucht moest overwinnen, nul was. Hierbij moest men oppassen niet met te sterke stroomen te prikkelen, daar dan door hartstilstand van uit het ademcentrum dyspnoische adembalingen worden opgewekt. Na injectie evenwel van 0.004 Gr. zoutzure lobeline in de vena jugularis, had periphere vagusprikkeling geen invloed meer, waaruit hij concludeerde, dat dit medicament in staat was de contractieverwekkende werking van den vagus op de bronchiaalspiereu onwerkzaam te maken.

Het resultaat van centrale vagusprikkeling werd door lobeline niet gewijzigd, want er ontstond vóór en na injectie grootere frequentie en aanzienlijke vermindering van de ademgrootte.

¹⁾ SCHMIEDEBERG (Archiv für exper. Pathol. und Pharmacol. Band 20, pag. 203, j. 1885) zegt van urethaan het volgende: Het is een carbaminezure aethylester en geeft afstomping van de functie der groote hersenen. Hij gebruikte voor proeven op dieren een oplossing van 10—25 procent.

1 gram urethaan bij konijnen in de maag gebracht, geeft als het ware een toestand van katalapsie. Na 1.5—2 gram kunnen ze niet meer gewoon zitten, maar zinken in elkaar en liggen met uitgestrekte pooten op den buik.

Na 3 gram bij konijnen diepe narcose, die ongeveer 2 dagen duurt. De respiratiefrequentie wordt niet onaanzienlijk verhoogd en evenzoo de ademdtepte, (waarschijnlijk door directe prikkeling van de centra door de NH₂ groep) zoo zelfs, dat de langzame en oppervlakkige adembaling van gechloraliseerde konijnen verdiept en versneld wordt.

Samengevat vond DRESER als resultaten na toediening van lobeline:

Stijging van de ademfrequentie, toename van het ademvolumen van iedere ademhaling ¹⁾ en eveneens van de kracht, waarmede de ademmusculatuur van uit het centrum wordt geïnnerveerd, waaruit resulteert een duidelijk meetbare vermeerdering van den door de respiratiespiereu geleverden arbeid.

De kracht van de ademmusculatuur bepaalde hij door de lucht in de long onder den druk van een zoo hooge waterzuil te zetten, dat de respiraties den stand daarvan slechts zeer weinig (hoogstens $\frac{1}{2}$ —1 c.M.) veranderden.

Het meten van den arbeid verrichtte hij aldus: Als reservoir om de lucht op te vangen dient een omgekeerde, wijde, aan het einde spits toeloopeude buis, gevuld met water en afgesloten met een kurk. In deze kurk bevinden zich 2 openingen; door de eene gaat een buis met een gemakkelijk werkende membraanventiel, door de andere een glazen buis waaraan een caoutchouc slang om het verplaatste water te laten afvloeien. Al naarmate hij nu de opening van deze afvoerbuis meer of minder hoog boven de membraanventiel plaatst, is de te overwinnen weerstand grooter of kleiner. De arbeid is nu het product van de verdrongen watermassa p en de hoogte h , die de opening van de afvoerbuis staat boven de membraanventiel. Op die manier bepaalde hij vóór en na injectie van lobeline hoe groot h moest zijn, opdat het product $p \times h$ de grootste waarde geeft en zoo vond hij:

vóór lobeline als arbeidsmaximum 35 gramcentimeter, als $h = 5$ c.M.;

¹⁾ Volgens mijn idee moest hier staan: „toename van het ademvolumen van iedere ademhaling na voorafgaande beiderzijdsche vagotomie”, aangezien hij geen enkele proef beschrijft of er is vagotomie verricht.

na lobeline als arbeidsmaximum 90 gramcentimeter, als $h = 6$ c.M.

Een gelijke werking als het door DRESER bereide lobeline heeft ook dat van de firma E. MERCK uit Darmstadt.

VOORLOOPIGE PROEVEN.

Na een schrijven aan de firma MERCK om zoutzure lobeline, kreeg ik tot antwoord, dat dit zout niet meer vervaardigd werd, aangezien het veel hygroscopischer en minder constant was dan het sulfaat van lobeline, dat dezelfde werking had. Daarom heb ik mijne proeven met dit laatste praeparat gedaan.

Eerst werden eenige voorloopige proeven genomen.

PROEF I. Een konijn, wegende 2.66 kilo, werd opgebonden en de ademhaling geregistreerd met den aërodromograaf. Na eenigen tijd wordt 4 m.Gr. lobeline subcutaan geïnjecteerd. De ademsnelheid werd matig of flink vergroot en de ademprequentie werd geringer. Het konijn was zeer schrikachtig. Na 1 uur werd weer 4 m.Gr. ingespoten. De ademsnelheid wordt nu 2 à 2.5 maal zoo groot, wat evenwel maar kort duurt en ook de frequentie neemt toe, doch blijft geringer dan vóór de 1^e injectie.

PROEF II. Na registratie van de ademhaling wordt 8 m.Gr. lobelien subcutaan geïnjecteerd.

Frequentie wordt iets geringer en ademsnelheid iets grooter.

Na 10 minuten weer 8 m.Gr., waarop de reactie ongeveer gelijk nul was.

Nogmaals wordt na 12 minuten 8 m.Gr. toegediend.

6 minuten later is de snelheid dezelfde of kleiner dan aan het begin van de proef, na 45 minuten is zij matig, soms flink vergroot, na 65 minuten ongeveer weer normaal. De ademprequentie is in den loop van de proef zeer duidelijk afgenomen. Ook met den ademvolumenschrijver werd dit gevonden bijv.:

Voor injectie duur van 10 respiraties $6\frac{2}{5}$ seconde, volumen per ademhaling = 18 c.M³, ademgrootte = 1692 c.M³.

45 minuten na injectie duur van 10 respiraties $8\frac{1}{5}$ seconde.

65 minuten na injectie duur van 10 respiraties 10 seconden, volumens per ademhaling = 21 c.M³, ademgrootte = 1260 c.M³.

PROEF III. Vervolgens werd een konijn 50 m.Gr. lobeline subcutaan geïnjecteerd. Geen oogenblik wordt de snelheid grooter en na 55 minuten is zij gedaald tot de helft. Onmiddellijk na de injectie is de frequentie iets toegenomen, maar al vrij spoedig is zij weer normaal en wordt daarna voortdurend geringer. Voor injectie duren 4 respiraties $15\frac{1}{5}$ seconde, een poosje na de injectie $12\frac{1}{5}$ seconde en na 55 minuten $20\frac{1}{5}$ seconde. Het volumen per ademhaling blijft hetzelfde.

Het konijn was sterk onder den invloed van de lobeline en zat, op den grond gezet, stil voor zich te kijken. Bij het springen was het of de achterpooten veel harder op den grond kwamen en tilde men het konijn een oogenblikje aan de ooren op, dan vertoonde het dyspnoe.

PROEF IV. Aangezien deze waarnemingen niet alle overceenkamen met die van DRESER, besloot ik een intraveneuse injectie te beproeven.

Bij een konijn werd de vena jugularis opgezocht, vervolgens de ademhaling geregistreerd met den aërodromograaf en daarna 4 m.Gr. lobeline (opl. 1:1000) intraveneus geïnjecteerd. De injectie geschiedde uit een buret, die omgeven was met water van 37°. Het konijn reageerde er sterk op en rukte zich een paar keer heen en weer. Onmiddellijk was de ademsnelheid 2 à $2\frac{1}{2}$ maal zoo groot, doch de frequentie was geringer, bijv. vóór de injectie duren 10 respiraties $5\frac{1}{5}$ seconde en na de injectie $7\frac{2}{5}$ seconde. 15 minuten na injectie is de ademsnelheid 2 maal grooter, na 30 minuten is ze flink of aanzienlijk vergroot.

Vervolgens werd weer 4 m.Gr. geïnjecteerd, waarop onmiddellijk volgde verhoogde frequentie en sterk vergrootte snelheid.

51 minuten na 1^e injectie weer 4 m.Gr. en 55 minuten na 1^e injectie nog eens 7 m.Gr. lobeline.

Bij beiden vertoonde zich de eigenaardigheid, dat onmiddellijk na de injectie de snelheid ongeveer nul was, daarna kwamen eenige zeer langzame respiraties met groote snelheid en grootere frequentie, maar nooit grooter dan vóór de injectie.

Eenige intraveneuse injecties van een physiol. NaCl solutie bleven zonder reactie. Nog werd 2 keer 4 m.Gr. lobeline toegediend met hetzelfde resultaat als zooeven.

Om uit deze feiten iets te concludeeren ging niet aan. Een intraveneuse injectie brengt, naar het mij ten slotte toescheen, te

veel stoornissen mee om daaruit conclusies te trekken aangaande de ademhaling en ik besloot in het vervolg mij aan subcutane injecties te houden.

DEFINITIEVE PROEVEN.

PROEF V. Er werd een versche oplossing van lobeline gemaakt, n.l. 100 m.Gr. op 25 Gr. water en dit bewaard in een donker, goed afgesloten fleschje.

Een konijn, wegende 2,71 kilo, werd opgebonden en de curven geschreven met den aërodromograaf gaven ons een zeer regelmatige respiratie te zien. Het volumen per ademhaling was = 18—20 c.M³., duur eener respiratie = 0.6 seconde (4 respiraties = $12\frac{1}{5}$ seconde,) ademgrootte = 1900 c.M³.

Nu werd 4 m.Gr. lobeline subcutaan ingespoten.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
12 sec.		$\frac{10}{5}$ sec.		33 min.	20 c.M. ³	$\frac{11}{5}$ sec	2180 c.M. ³
48 "		$\frac{12}{5}$ "		36 "	19 "	$\frac{10}{5}$ "	2280 "
8 min.	20-22 c.M. ³	$\frac{12}{5}$ "	2100 c.M. ³	41 "	17 "	$\frac{9}{5}$ "	2261 "
13 "	21 "	$\frac{11}{5}$ "	2289 "	43 "	18 "	$\frac{9}{5}$ "	2394 "
16 "	19 "	$\frac{10}{5}$ "	2280 "	47 "	19 "	$\frac{10}{5}$ "	2280 "
19 "	19 "	$\frac{10}{5}$ "	2280 "	51 "	16 "	$\frac{10}{5}$ "	1920 "
21 "	25 "	$\frac{15}{5}$ "	2000 "	55 "	18 "	$\frac{10}{5}$ "	2160 "
30 "	21 "	$\frac{11}{5}$ "	2289 "	59 "	18 "	$\frac{9}{5}$ "	2394 "

De ademsnelheid is derhalve na de injectie matig vergroot en na ongeveer 40 minuten, flink of aanzienlijk vergroot. Op het

laatst is ze nog al onregelmatig, want na een oogenblik normale snelheid volgt soms plotseling een aanzienlijke toename. Frequentie-toename is ook in de doorlopende snelheidscurve duidelijk en dit heeft als contrôlemiddel veel beteekenis, aangezien we met den ademvolumenschrijver slechts van tijd tot tijd een waarneming kunnen verrichten.

PROEF VI. Een konijn met een gewicht van 2.62 kilo wordt op den rug gebonden. Vóór injectie is het volumen per ademhaling = 20 c.M³. en duur eener respiratie = 0.8 seconde (4 respiraties = $1\frac{2}{5}$ seconde) ademgrootte = 1500 c.M³.

Na injectie van 4 m.Gr. lobeline ¹⁾ vinden we:

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
10 min.	20 c.M. ³	$\frac{16}{5}$ sec.	1500 c.M. ³	40 min.	28.5 c.M. ³	$\frac{26}{5}$ sec.	1311 c.M. ³
20 "	24 "	$\frac{23}{5}$ "	1248 "	45 "	27 "	$\frac{25}{5}$ "	1296 "
25 "	27 "	$\frac{25}{5}$ "	1296 "	50 "	28.5 "	$\frac{23}{5}$ "	1482 "
30 "	26 "	$\frac{25}{5}$ "	1248 "				

Met den aërodromograaf zien we ook duidelijk vermindering van frequentie na de injectie. De ademsnelheid blijft de eerste 30 minuten hetzelfde en is daarna matig, soms flink vergroot. Respiratie is tamelijk regelmatig.

PROEF VII. Konijn, wegende 2.7 kilo, werd opgebonden en de ademhaling geregistreerd. De snelheid varieerde nog al en het volumen per ademhaling was = 21 c.M³., duur eener respiratie = 0.8 seconde (4 respiraties = $1\frac{2}{5}$ seconde) ademgrootte = 1575 c.M³.

Na injectie van 8 m.Gr. lobeline vinden we:

¹⁾ In de solutie van lobeline vinden we telkens na staan een licht bezinksel, da door roeren of schudden niet is op te lossen.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	19 cM ³ .	$\frac{16}{5}$ sec.	1425 cM ³ .	30 min.	18 cM ³ .	$\frac{13}{5}$ sec.	1656 cM ³ .
10 "	19 "	$\frac{12}{5}$ "	1900 "	35 "	24 "	$\frac{13}{5}$ "	2208 "
18 "	19 "	$\frac{13}{5}$ "	1748 "	40 "	21 "	$\frac{15}{5}$ "	1680 "
23 "	17 "	$\frac{15}{5}$ "	1360 "	47 "	21 "	$\frac{15}{5}$ "	1680 "

Over 't algemeen genomen kunnen we niet zeggen, dat de snelheids-grootte is toegenomen na de injectie, maar wel wordt het konijn onrustig.

Telkens tracht het zich los te rukken en dit wordt na 47 minuten zoo heftig, dat ik verder de proef moet staken. Op het geringste geruisch reageert het konijn met een frequentere respiratie van groote snelheid, waarschijnlijk wel veroorzaakt door de verhoogde reflexprikkelbaarheid.

PROEF VIII. Dit konijn met een gewicht van 2.61 kilo werd op den rug gebonden. De snelheids-grootte is nog al regelmatig. Volumen per ademhaling = 21 c.M³. duur eener respiratie = 0.75 seconde (4 respiraties = $\frac{15}{5}$ seconde) ademgrootte = 1680 c.M.³

Nu werd geïnjecteerd 16 m.Gr. lobeline. Onmiddellijk na de injectie vinden we aan de snelheidscurve niets bijzonders, noch grootere snelheid, noch grootere frequentie, doch na 1 minuut is de frequentie iets grooter.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	20.5 cM ³ .	$\frac{13}{5}$ sec.	1886 cM ³ .	20 min.	24 cM ³ .	$\frac{17}{5}$ sec.	1704 cM ³ .
10 "	23 "	$\frac{14}{5}$ "	1978 "	28 "	21 "	$\frac{16}{5}$ "	1575 "
15 "	26 "	$\frac{16}{5}$ "	1950 "	31 "	20 "	$\frac{18}{5}$ "	1340 "

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
35 min.	22 cM ³	$\frac{18}{5}$ sec.	1474 cM. ³	50 min.	22.5 cM. ³	$\frac{19}{5}$ sec.	1417 cM. ³
40 "	22.5 "	$\frac{19}{5}$ "	1417 "	55 "	24 "	$\frac{19}{5}$ "	1512 "
45 "	21 "	$\frac{17}{5}$ "	1491 "	60 "	21 "	$\frac{17}{5}$ "	1491 "

Het volumen is in 't algemeen iets toegenomen. Ademsnelheid blijft 20 minuten hetzelfde, wordt daarna geringer, is na 28 minuten flink of aanzienlijk verminderd en blijft dit tot aan het einde van de proef (60 minuten), ja hier en daar is ze gedaald tot de helft van de oorspronkelijke snelheid.

Het konijn is zeer onrustig, schokt telkens met de achterpooten en reageert daarop met grootere, onregelmatige en meer frequente respiraties van groote snelheid (verhoogde reflexprikkelbaarheid?). Dit is ook de oorzaak, waarom we met den ademvolumenschrijver 5 en 10 minuten na injectie een verhoogde frequentie vinden. In de aërodromograafcurve zien we, dat gedurende 19 minuten na de injectie de frequentie zoo ongeveer hetzelfde blijft, uitgezonderd die enkele groote uitslagen; daarna een zeer duidelijke frequentievermindering. Na 30 minuten is de invloed van die schokken op de respiratie veel geringer en korter van duur.

PROEF IX. Deze proef was uitsluitend bestemd om te zien, wat wel de invloed was van lobcline na toediening van urethaan.

Een konijn, wegende 2.62 kilo, wordt op den rug gebonden. Ademsnelheid is tamelijk regelmatig, volumen per ademhaling = 24 c.M.³ duur eener respiratie = 1.05 seconde (4 respiraties = $2\frac{1}{5}$ seconde) ademgrootte = 1368 c.M.³.

Nu wordt met de maagsonde 2 Gram urethaan toegediend. Door een vorige proef was reeds bepaald, dat na 30 minuten de werking van het urethaan op de ademhaling zijn maximum had bereikt.

Na 35 minuten vinden we met den aërodromograaf de frequentie veel geringer ¹⁾ en de snelheids-grootte ongeveer hetzelfde. Het volumen per ademhaling is na 38 minuten = 32 c.M.³. en duur eener respiratie = 1.5 seconde (4 respiraties = $3\frac{3}{5}$ seconde) ademgrootte = 1280 c.M.³.

¹⁾ Dit is het tegenovergestelde van wat SMIEDEBERG l.c. vond.

Vervolgens een subcutane injectie van 4 m.Gr. lobeline. Met volumenschrijver vinden we:

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Adem-grootte.	Tijd na injectie.	Volumen per adembaling.	Duur van 4 respiraties.	Adem-grootte.
4 min.	32 eM. ³	$\frac{28}{5}$ sec.	1376 eM. ³	24 min.	32 eM. ³	$\frac{25}{5}$ sec.	1536 eM. ³
7 "	34 "	$\frac{28}{5}$ "	1462 "	28 "	31 "	$\frac{26}{5}$ "	1426 "
10 "	31 "	$\frac{27}{5}$ "	1364 "	31 "	33 "	$\frac{27}{5}$ "	1452 "
12 "	30 "	$\frac{27}{5}$ "	1320 "	36 "	31 "	$\frac{27}{5}$ "	1364 "
15 "	32 "	$\frac{27}{5}$ "	1408 "	41 "	32 "	$\frac{26}{5}$ "	1472 "
19 "	32 "	$\frac{26}{5}$ "	1472 "	50 "	33 "	$\frac{28}{5}$ "	1419 "

Het volumen blijft dus hetzelfde, doch de frequentie wordt na lobeline wat grooter. Tevens zien we dat de ademsnelheid na de injectie in 't algemeen matig, soms flink vergroot is. Een poosje na de toediening van urethaan laat het konijn de faeces en de urine loopen.

Na de lobeline schijnt het dier weer verhoogde reflexprikkelbaarheid te hebben en vertoont over 't geheele lichaam fibrillaire spier-trekkingen. Dit is misschien wel de oorzaak van de verhoogde ademfrequentie. Daarna werd het dier losgemaakt en op den grond gezet. Het beproefde te loopen, maar dit ging zeer slecht, want het achterlijf rolde bij die pogingen omver. De achterpooten waren sterk ataktisch en spastisch, terwijl de voorpooten ook niet volkomen normaal waren. Het konijn liet 3 keer zijn urine afvloeien. Op den rug gelegd, bleef het liggen tot de lange achterpooten van zelf omvielen. Het konijn kon zeer eigenaardige houdingen aannemen bijv. met de achterpooten links en de voorpooten rechts van het lijf. Het dier maakte den indruk alsof het zelf zeer goed wist, dat het niet kon loopen en daarom maar bleef liggen. Na 2 uur ging het springen weer vrij goed en nam het konijn weer voedsel.

Proef met ademweerstand.

PROEF X. Het konijn dat te voren ook al eens gebruikt was, wegende

2.71 kilo, werd zittende opgebonden en de uitwendige arbeid bepaald van in- en exspiratie vóór en na injectie van 4 m.Gr. lobeline, volgens de in hoofdstuk I aangegeven methode.

E X S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie . . . in $\frac{1}{5}$ min.	75 c.Ms.	17	10820 erg.	919687 erg.
20 min. na injectie " $\frac{1}{5}$ "	86 "	15	14061 "	1054575 "
45 " " " " $\frac{1}{5}$ "	116 "	14	20321 "	1422450 "
60 " " " " $\frac{1}{5}$ "	134 "	15	21909 "	1643175 "

I N S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per adcmhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie . . . in $\frac{1}{5}$ min.	72 c.Ms.	19	9294 erg.	882900 erg.
20 min. na injectie " $\frac{1}{5}$ "	111 "	17	16013 "	1361137 "
45 " " " " $\frac{1}{5}$ "	178 "	18	24252 "	2182725 "
60 " " " " $\frac{1}{5}$ "	196 "	19	25299 "	2403450 "

Hieruit zien we dus, dat de uitwendige ademarbeid per ademhaling en per minuut beide toenemen.

Vóór injectie was het volumen per ademhaling 15 c.M³., duur eener respiratie = 0.55 seconde (4 respiraties = $\frac{11}{5}$ seconde) ademgrootte = 1635 c.M³.

65 minuten na injectie was het volumen per adcmhaling 20 c.M³., duur eener respiratie = 0.72 seconde (4 respiraties = $\frac{14}{5}$ - $\frac{15}{5}$ seconde) ademgrootte = 1660 c.M³.

Intrathoracale drukschommeling en proeven met vagotomie.

PROEF XI. Konijn, wegende 2.23 kilo, werd op den rug gebonden en eenige curven geschreven met aërodromograaf en ademvolumen-

schrijver. Ademsnelheid uiterst klein en onregelmatig, volumen per ademhaling = 6.5 c.M³, ademfrequentie per minuut 240, ademgrootte = 1560 c.M³.

Een poosje na vagotomie vinden we volumen = 25 c.M³, en frequentie per minuut 30, ademgrootte = 750 c.M³.

Aangezien lobeline, wat betreft de ademhaling, voor mij weinig bijzonders had opgeleverd, besloot ik buiten mijn programma te gaan en de proeven van DRESER omtrent periphere en centrale vagusprikkeling, vóór en na toediening van lobeline te herhalen, aangezien ik deze gemakkelijk kon inschakelen in mijn proeven over intrathoracale drukschommeling en vagotomie.

Vagus wordt nu peripheer geprikkeld met inductietoestel en chroomzuur element, bij een rolafstand van 20 c.M. In de snelheidscurve zien we dan snelheid en frequentie beide afnemen, behalve een enkele keer, waar we niets opmerkelijks zien. Frequentie daalt van 24 op 22.

Met ademvolumenschrijver vinden we:

Vóór periphere vagusprikkeling volumen per ademhaling = 27 c.M³,
frequentie per minuut 23, ademgrootte = 621 c.M³.

Na periphere vagusprikkeling volumen per ademhaling = 27-29 c.M³,
frequentie per minuut 20, ademgrootte = 560 c.M³.

Vóór periphere vagusprikkeling volumen per ademhaling = 22.5 c.M³,
frequentie per minuut 28, ademgrootte = 630 c.M³.

Na periphere vagusprikkeling volumen per ademhaling = 27 c.M³,
frequentie per minuut 24, ademgrootte = 648 c.M³.

Vervolgens een subcutane injectie van 4 m.Gr. lobeline.

Bij periphere vagusprikkeling zien we:

In de snelheidscurve nu eens (na 18 en 25 minuten) een verminderde frequentie en ademsnelheid, dan weer niets.

Met ademvolumenschrijver:

6 minuten na injectie volumen per ademhaling = 28.5 c.M³,
frequentie per minuut 21, ademgrootte = 598 c.M³.

20 minuten na injectie volumen per ademhaling = 34 c.M³,
frequentie per minuut 19, ademgrootte = 646 c.M³.

Na periphere vagusprikkeling (20 c.M. rolafstand):

21 minuten na injectie volumen per ademhaling = 35 c.M³,
frequentie per minuut 18, ademgrootte = 630 c.M³.

Voor periphere vagusprikkeling 30 minuten na injectie volumen per ademhaling = 34 c.M³.

frequentie per minuut 18, ademgrootte 612 c.M³.

Na periphere vagusprikkeling (20 c.M. rolafstand):

31 minuten na injectie volumen per ademhaling = 39 c.M³,
frequentie per minuut 17, ademgrootte = 663 c.M³.

Centrale vagusprikkeling gaf duidelijk verkleind volumen per ademhaling en verhoogde frequentie. 45 minuten na injectie werd de mediastinaalcanule ingevoerd en de intrathoracale druk geregistreerd. Vervolgens werd met 10 c.M. rolafstand geprikkeld en nu zien we:

Bij periphere vagusprikkeling I. verminderde frequentie; II. vergroot intrathoracaal drukverschil; III. vergroot volumen per ademhaling (+ 7 c.M³).

Bij centrale vagusprikkeling I. verhoogde frequentie; II. verkleind intrathoracaal drukverschil; III. verkleind volumen per ademhaling (— 7 c.M³).

2 uur na de 1^e injectie werd nog eens 4 m.Gr. lobeline geïnjecteerd en nu werd ook bij 20 c.M. rolafstand hetzelfde gevonden. Van hartstilstand geen sprake, daar we de curve van den hartslag geregeld in onze intrathoracaaldrukcurve terug vonden.

Aangezien ik hier juist het tegenovergestelde vond van DRESER, heb ik nog 2 proeven genomen en de mediastinaalcanule vóór de vagotomie ingebracht.

Bij de 2^e proef, waar ik 8 m.Gr. lobeline subcutaan injecteerde bij een konijn, wegende 2.8 kilo, vond ik dezelfde resultaten als bij de eerste, uitgezonderd, dat ik onmiddellijk na de prikkeling een kleiner intrathoracaal drukverschil vond, terwijl toch het volumen vergroot was. Kort na de injectie werd het intrathoracaal drukverschil 1.5 à 2 maal zoo groot.

Bij sectie bleek in den thorax alles normaal te zijn.

PROEF XII. Het doel van dit experiment was, als lobeline weer geen vagusverlamming opleverde, een stof in te spuiten, waarvan zeker vaststond, dat ze de periphere vagus verlamde en dan ook nog eens te prikkelen.

Een konijn, wegende 2.25 kilo, werd op den rug gebonden, beide vagi opgezocht en de mediastinaalcanule ingebracht.

Met ademvolumenschrijver vinden we volumen = 12 c.M³. duur van 4 respiraties = $\frac{9}{6}$ seconde.

Kort na beiderzijdsche vagotomie volumen = 16 c.M³. duur van 4 respiraties = $\frac{23}{6}$ seconde met duidelijke in- en expiratoire pauze.

Het intrathoracaal drukverschil wordt kleiner en de snelheid is kort na vagotomie vergroot, maar wordt daarna weer als vroeger. Bij een rolafstand van 12.5 c.M. gelukt het eerst den vagus duidelijk te prikkelen. Onmiddellijk na periphere vagusprikkeling vinden we: intrathoracaal drukverschil vergroot, frequentie verminderd door langere expiratiepauze, respiratie onregelmatig, soms even stilstand;

over het volumen per adembaling valt weinig te zeggen, ademsnelheid geringer, absoluut geen hartstilstand.

Dit werd eenige malen herhaald met hetzelfde resultaat.

Vervolgens werd 15 m.Gr. lobeline subcutaan geïnjecteerd. Het konijn reageerde hierop vrij sterk en scheen het benauwd te hebben. Na 15 minuten is het evenwel al weer veel kalmer.

15 minuten en 30 minuten na injectie reageerde het konijn, bij perifere vagusprikkeling, precies op dezelfde wijze als daarvoor, eigenlijk nog sterker, doch steeds zonder hartstilstand.

Daarna werd subcutaan geïnjecteerd 1 m.Gr. atropine. Na 10 minuten vinden we bij perifere vagusprikkeling al een veel geringere reactie, zich nitend alléén door geringere ademfrequentie (groo-tere expiratiepanze) en absoluut niet dat heftig onregelmatige; na 17 minuten nog geringer reactie en na 27 minuten zien we bij prikkeling niets opmerkelijks, misschien een iets verlangzaamde frequentie.

GEVOLGTREKKINGEN.

1. De ademsnelheid wordt door 4 m.Gr. lobeline flink, matig of aanzienlijk vergroot, blijft bij 8 m.Gr. als normaal en wordt door 16 m.Gr. en meer verkleind, (per kilo konijn worden deze cijfers resp. 1.5, 3 en 6.1 m.Gr.).
2. De ademfrequentie wordt in 't algemeen geringer.
3. De ademgrootte (per minuut) blijft ongeveer dezelfde.
4. De intrathoracale drukschommeling wordt aanzienlijk vergroot door 8 m.Gr. lobeline, (of 2.86 m.Gr. per kilo konijn).
5. De uitwendige ademarheid wordt, gegeven een kunstmatige weerstand, per adembaling en per minuut aanzienlijk (overcompenseerend) vergroot.
6. Na vagotomie is de werking van lobeline op ademsnelheid, ademfrequentie en ademgrootte niet merkbaar anders dan zonder vagotomie.

HOOFDSTUK IV.

Apomorphine.

LITTERATUUR.

Reeds in 1845 deelt A. L. ARPPE ¹⁾ de ontdekking van een omzettingsproduct van morphine mede, hetwelk later door MATTHIESSEN en WRIGHT ²⁾ op nieuw vervaardigd, apomorphine genoemd werd. Zij zeggen van deze stof: „A very small dose produces speedy vomiting and considerable depression, but this soon passes off, leaving not after ill effects — facts of which we have repeatedly had disagreeable proof, while working with it.”

Uitvoerig bespreekt VINCENT SIEBERT ³⁾ deze stof, welke hij toediende aan honden en katten. Drie tot vier minuten na injectie beginnen zij onrustig te worden, loopen met bruuske bewegingen in hun hok in 't rond en zijn zeer schrikachtig, zoodat ieder geruisch ze doet opspringen. In een groote ruimte gebracht zoeken ze een hoek op en loopen daar sprongsgewijze op en neer, alles waarschijnlijk ten gevolge van nausea.

Bij groote doses vertoonen honden manege-bewegingen. Bij menschen veroorzaakt een braakverwekkende dosis apomorphine als bijkomende verschijnselen onaangenaam gevoel in de

¹⁾ A. L. ARPPE. LIEBIG'S Annalen der Chemie, Band 55, pag. 96, j. 1845.

²⁾ MATTHIESSEN and WRIGHT. Proc. of the Royal Soc. Vol. XVII, pag. 455 j. 1869.

³⁾ VINCENT SIEBERT. Unters. über die phys. Wirkung des Apomorph. Diss. inaug. Dorpat 1871.

praecordiaalstreek, zwaarte in het hoofd, uitgesproken neiging tot gapen, aanzienlijk zwaktegevoel en psychische depressie. SIEBERT, die na dubbelzijdige vagotomie de dieren in vrijheid stelde, vond na toediening van apomorphine optreden van braakbewegingen. Hij kent geen specifieke werking van apomorphine toe op polsfrequentie, bloedsdruk en temperatuur en meent, dat de veranderingen na toediening van dit middel afhankelijk zijn van nausea en braken. Eveneens wijt hij hieraan de verandering in respiratie, die onregelmatig en frequenter wordt, om na het braken weer normaal te worden.

L. QUEHL ¹⁾ vond, dat na al te groote doses (2 decigram) het braken uitblijft en daarvoor in de plaats intoxicatieverschijnselen optreden, die in den loop van 12—24 uur verdwijnen. Nausea duurt slechts korten tijd en er verschijnt een snel optredende euphorie. Apomorphine is als apomorphinum purum zoo onstandvastig, dat men beter het zoutzure apomorphine kan gebruiken. QUEHL gebruikte Engelsche zoutzure apomorphine in oplossing van 1 : 50 voor subcutane injecties. Deze oplossing vertoonde zeer snel eene kleurverandering (tot zwartgroen), die echter aan de werking van het middel niets afdeed.

Honden braken dikwijls reeds na 0.5 m.Gr. subcutaan, zeker na 1—2 m.Gr. en wel na 4—6 minuten. Na 2 c.Gr. sneller en heftiger braken. Per os ingeblazen werkt 1 c.Gr. zeer onzeker, 3 à 4 c.Gr. zeker, met braken na 3 minuten en heftige salivatie.

Chloroform is in staat de braakverwekkende werking van apomorphine op te heffen en evenzoo dubbelzijdige vagotomie. Door groote doses vond ook hij motiliteitsstoornissen in den vorm van manege- en zwembewegingen en tevens een geringe

¹⁾ L. QUEHL. Ueber die physiol Wirk. des Apomorphins. Diss. Halle 1872.

graad van verdooving en zwakte der achterste extremiteiten.

Aangezien de verschillende veranderingen in polsfrequentie, ademhaling en bloedsdruk, door apomorphine veroorzaakt, werden toegeschreven aan nausea en braken, onderzocht E. HARNACK ¹⁾ de werking van deze stof deels op dieren, die niet braken kunnen, deels op dieren, die wel braken kunnen, maar onder zoodanige omstandigheden zijn gebracht dat braken niet mogelijk is en ten slotte op kikvorschen, bij wie door apomorphine geen braken wordt opgewekt.

Na subcutane injectie van 0.5—10 m.Gr. apomorphine bij een konijn, een dier dat niet kan braken, beschrijft hij den toestand als volgt: „Drei Minuten nach der Injection werden die Thiere sehr unruhig und versuchen, wenn sie mit der Hand fixirt werden, zu entlaufen und machen zu dem Zweck die heftigsten Muskelanstrengungen. Dieser Zustand hoher Unruhe und Aufregung steigt nun immer mehr; wird das Thier freigelassen, so rennt es in heftigen Sprüngen in den verstecktesten Winkel des Zimmers, den es jedoch bald wieder verlässt um in fliegender Hast und ohne den ihm im Wege stehenden Gegenständen auszuweichen, im Zimmer längs der Wand auf und ab zu laufen. Dabei macht das Thier unausgesetzt Kaugewebungen und nagt an allen ihm vorgehaltenen Gegenständen, selbst solchen, die seinen Geschmack höchst unangenehm berühren müssen. Gleichzeitig ist in den meisten Fällen Salivation vorhanden. Die Schreckhaftigkeit des Thieres ist dabei enorm gesteigert und ebenso die Respirationsfrequenz; die Pupille ist stark dilatirt.“ Na 5—6 uur is het dier weer normaal.

Injicieert men 10—20 m.Gr., dan ziet men eerst het hierboven beschreven beeld optreden en vervolgens een onzekerheid

¹⁾ E. HARNACK. Archiv für exp. Path. und Pharmacol. 1874, Bd. II, pag. 254.

in de beweging der achterste extremiteiten. Plotseling valt het dier om en vertoont heftige convulsieve bewegingen; deze herhalen zich, het dier voelt koud aan, de respiratie houdt op en eindelijk treedt onder dyspnoe de dood op, die door kunstmatige ademhaling niet meer te vermijden is.

Brengt men de dieren in eens 50 m.Gr. in het bloed, dan treedt oogenblikkelijk de dood op. HARNACK verrichtte bij konijnen tracheotomie en voerde in de trachea een T canule waarvan het eene been in verbinding stond met een MAREY'sch cardiographion, dat de frequentie van de respiratie op een kymographion opschreef.

De apomorphine werd intraveneus of subcutaan toegediend. Hij vond dat door dit middel de respiratie-frequentie en intensiteit duidelijk verhoogd wordt. De werking is een directe, want zij treedt te voorschijn, voor nog het optreden van convulsies invloed heeft kunnen uitoefenen op de ademhaling. Door deze laatste wordt het respiratietype zeer onregelmatig.

Na dubbelzijdige vagotomie vindt hij dezelfde uitwerking van apomorphine, waarnit hij concludeert, dat het een directe prikkel uitoefent op het respiratiecentrum.

Geeft men groote doses, dan ziet men eerst sterk verhoogde frequentie, vervolgens wordt de respiratie langzamer om ten slotte geheel stil te staan. De oorzaak daarvan zoekt hij in een vermindering van de prikkelbaarheid van het ademhalingscentrum, die langzamerhand in een verlamming overgaat.

De bij niet genarcotiseerde dieren optredende convulsies schijnen den letalen afloop zeer zeker te verhaasten en zijn volgens hem niet het gevolg van de respiratiestoornissen, maar ontstaan door prikkeling van bepaalde centra. Tracht men een konijn, dat zich in het prikkelingsstadium van apomorphine bevindt, te chloroformiseeren, zoo gelukt het niet of zeer moeilijk

een verlamming van de centra van beweging en van bewustzijn te voorschijn te roepen.

De vermeerdering van de polsfrequentie vlak voor het braken wordt bij honden niet gevolgd door een stijgen van den bloedsdruk en is een gevolg van prikkeling van de n. n. accelerantes.

In chloralnarcose verwekken groote apomorphine-doses, bij honden direct in een vene geïnjecteerd, geen braken, maar een aanzienlijke stijging van de respiratie-frequentie, die soms 8 à 9 maal de oorspronkelijke te boven gaat en 0.6 Gram zijn dan niet in staat het dier te doodden.

Bij een kikvorsch veroorzaken 10 mGr. apomorphine en daarboven volkomen ademstilstand, doch het is niet zeker uit te maken of deze berust op een verlamming van het respiratie-centrum of van de respiratiespieren.

E. T. REICHERT¹⁾ kwam door zijn uitgebreid onderzoek tot de volgende conclusies:

Er ontstaat door apomorphine een verhoogde respiratie- en polsfrequentie, die onafhankelijk zijn van het braken. Na dubbelzijdige vagotomie vond hij bij honden en katten de ademfrequentie niet verhoogd na toediening van apomorphine, maar bij konijnen wel.

L. GUINARD²⁾ vestigt in zijn uitgebreid proefschrift de aandacht op het verschil in werking van gekristalliseerde en amorphe zoutzure apomorphine bij intravenouse injectie. De eerste werkt dan als excitans, veroorzaakt braken en verhoogt den bloedsdruk, terwijl de laatste narcotisch werkt, zelden braken veroorzaakt en den bloedsdruk verlaagt.

Subcutaan toegediend evenwel werken zij ongeveer gelijk.

¹⁾ E. T. REICHERT. Philadelphia medic. Times 1879 pag. 109 en 134; 1880 pag. 161.

²⁾ L. GUINARD. La morphine et l'apomorphine. Thèse Lyon 1898.

Voor het braken vond hij een versnelling van den pols, die soms filiformis werd, verlaagden bloedsdruk en onregelmatige snelle respiratie, dadelijk na het braken een ruime en diepe ademhaling. Was eenmaal de reactie van het braken voorbij, dan constateerde hij een verlaagden bloedsdruk, een versnelden pols en versnelde respiratie.

EIGEN PROEVEN.

PROEF I. Voor mijn proeven gebruikte ik hydrochloras apomorphini van MERCK uit Darmstadt. 100 m.Gr. werden opgelost in 20 c.M³. water en bewaard in een klein bruin fleschje. Al gedurende het bereiden zag men een licht groene kleur optreden, die nog veel intensiever werd, nadat het een poosje gestaan had en langzamerhand donker- tot zwartgroen werd. Aangezien volgens QUEHL en anderen de werking van het middel daardoor niet verandert, heb ik mijn eerste 3 proeven hiermede gedaan.

Een konijn, wegende 2.68 kilo, werd zittende opgebonden. Het dier was zeer rustig en met den aërodromograaf vond ik een respiratie van regelmatige snelheid en frequentie.

Volumen per ademhaling = 18—21 c.M³., duur eener respiratie 0.75 seconde (4 respiraties = $1\frac{4}{5}$ à $1\frac{1}{5}$ seconde) ademgrootte = 1720 c.M³.

Vervolgens werd 10 m.Gr. apomorphine subcutaan geïnjecteerd.

Na 2 minuten is reeds een vermeerdering in frequentie en vermindering van snelheid te zien. Na 3 minuten zien we plotseling de aërodromograaf eenige groote uitslagen maken, dan komen er 2 reeksen waarin de snelheidscurven 't type CHEYNE-STOKES vertoonen en na 4 minuten neemt de snelheid voortdurend in grootte toe. Na 5 minuten is de snelheid aanzienlijk vergroot, na 6 minuten 3 maal zoo groot en meer, terwijl ook de frequentie flink verhoogd is. Evenwel dient opgemerkt te worden, dat 3 minuten na de injectie het dier zeer onrustig werd; het konijn scheen benauwd en verzette zich heftig tegen de belemmering van zijn vrije bewegingen.

4 minuten na injectie volumen per ademhaling = 13 c.M³., duur van 4 respiraties $\frac{9}{5}$ seconde (onregelmatig) ademgrootte = 1729 c.M³.

7 minuten na injectie volumen per ademhaling = 27 c.M³., duur van 4 respiraties $1\frac{2}{5}$ seconde (onregelmatig) ademgrootte = 2700 c.M³.

Het blijft nu de vraag of deze veranderingen te wijten waren aan den invloed van het medicament op de ademhaling, dan wel hun

oorzaak vonden in den door de benauwdheid veroorzaakten toestand.

Op den grond gezet was het dier zeer schuw, en sprong de kamer in de rondte.

PROEF II. Een konijn, wegende 2.83 kilo, werd op den rug gebonden.

Na 20 minuten wachten is het zeer kalm en geeft met den aërodrumograaf mooie, gelijkmatige curven van tamelijk geringe frequentie.

Volumen per ademhaling = 24 c.M³, duur eener respiratie = 1.5 seconde (duur van 4 respiraties = $\frac{30}{5}$ seconde), ademgrootte = 960 c.M³.

10 mGr. apomorphine werd nu subcutaan geïnjecteerd.

Reeds na 2 minuten zien we een duidelijke toename van de ademfrequentie en een onregelmatig worden van de respiratie. Onmiddellijk na de injectie is de ademsnelheid dezelfde, maar al spoedig zien we deze toenemen om na 10 minuten een waarde te bezitten, die 3 maal zoo groot is en meer als vóór de injectie.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
4 min.	15 c.M. ³	$\frac{11}{5}$ sec.	1635 c.M. ³	11 min.	22 c.M. ³	$\frac{11}{5}$ sec.	2398 c.M. ³
8 "	18 "	$\frac{12}{5}$ "	1800 "	14 "	23.5 "	$\frac{12}{5}$ "	2350 "

Ook dit dier begint zich na 3 minuten te verzetten, is zeer onrustig en tracht zich onder zwaar gesteun los te werken, zoodat ik het na 14 min. los maak en op den grond zet. Eerst likt het den planken vloer en begint daarna met een zekere woede de snijtanden van zijn onderkaak al voortkruipend langs de planken te schaven. Dit gaat met zoo'n geweld, dat men het een verdieping lager hooren kan. Losgeschaafde houtsplinters worden opgegeten, brood wordt geweigerd, doch water op de planken uitgegooid wordt met een zekere gretigheid opgedronken, waarna het dier weer met woeste oogen begint te schaven. Dit duurt 35 à 40 minuten. Het dier geeft daarbij soms een eigenaardig hinnekend geluid, slaat met beide achterpooten op den grond, is zeer schuw en schijnt het erg benauwd te hebben. Na $11\frac{1}{2}$ uur is alles weer voorbij en gedraagt het konijn zich normaal.

PROEF III. Een groot konijn, wegende 3.9 kilo, wordt op den ring gebonden. Het dier is zeer kalm en de aërodromograaf-curven zijn zeer regelmatig.

Volumen per ademhaling = 31 c.M.³ duur eener respiratie = 1.1 seconde (4 respiraties = $\frac{22}{5}$ seconde) ademgrootte = 1674 c.M.³

Vervolgens wordt 5 mGr. apomorphine subcutaan toegediend.

De eerste 5 minuten na de injectie blijft de snelheidsgrootte dezelfde, doch wordt daarna grooter en is na 12 minuten 2 maal zoo groot, wat voortduurt tot aan het einde van de proef. Na 3.5 minuut is ook de ademfrequentie al duidelijk verhoogd. De ademhaling is onregelmatig, doch niet zoo sterk als in de vorige proef.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
4 min.	21 c.M. ³ .	$\frac{12}{5}$ sec.	2100 c.M. ³ .	30 min.	38.5 c.M. ³ .	$\frac{17}{5}$ sec.	2733 c.M. ³ .
7 "	21 "	$\frac{13}{5}$ "	1932 "	35 "	40 "	$\frac{17}{5}$ "	2840 "
10 "	25.5 "	$\frac{11}{5}$ "	2779 "	39 "	36 "	$\frac{17}{5}$ "	2556 "
14 "	30 "	$\frac{14}{5}$ "	2580 "	44 "	37.5 "	$\frac{16}{5}$ "	2812 "
18 "	33 "	$\frac{14}{5}$ "	2838 "	50 "	34 "	$\frac{15}{5}$ "	2720 "
22 "	34.5 "	$\frac{16}{5}$ "	2587 "	57 "	35 "	$\frac{15}{5}$ "	2800 "
26 "	35.5 "	$\frac{16}{5}$ "	2662 "				

Het konijn is ook kort na de injectie onrustig, trekt met zijn pooten en tracht zich los te werken, waarbij het soms een eigenaardig gesteen laat hooren. Na afbinden likt het konijn wel over den grond, maar drinkt geen water. Het is schrikachtig en benauwd.

Er werd nu een nieuwe oplossing gemaakt, n.l.: onder zoutzuur toevoeging.

Apomorphini 0.020. Aquae 20. Acid. hydrochl. dilut. gtt. 2.

Deze oplossing bleef helder van kleur.

PROEF IV. Nadat een konijn, met een gewicht van 3.32 kilo, 20 minuten op den rug gebonden had stilgelegen, vonden we met den aërodromograaf een zeer kalme ademhaling van gelijkmatige snelheid.

Volumen per ademhaling = 22.5 c.M³, duur eener respiratie = 1.25 seconde (4 respiraties = $\frac{25}{5}$ seconde), ademgrootte = 1080 c.M³.

Vervolgens een injectie van 1 m.Gr. apomorphine.

Onmiddellijk na de injectie zien we een reactie, zich uitend in een onregelmatige respiratie van grooter frequentie en kleiner snelheid, waarna de respiratie weer normaal wordt. Dit herhaalt zich een paar keer. Na 4 minuten treedt definitief een verhoogde frequentie op. Na 8 minuten is de frequentie nog veel sterker toegenomen en ziet men tevens iets eigenaardigs in de snelheidscurven n.l.: de snelheid is op een bepaald oogenblik ongeveer — nul, neemt dan toe tot een zekere hoogte (niet grooter dan vóór injectie), blijft langer of korter tijd zoo en wordt dan weer ongeveer — nul om daarna weer toe te nemen. Dit duurt zoo tot 20 minuten na injectie. Daarna wordt de snelheid zoo klein (uitgezonderd een enkele groote uitslag) en zoo onregelmatig, dat we er geen waarde meer aan kunnen toekennen.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	18 c.M. ³	$\frac{19}{5}$ sec.	1134 c.M. ³	24 min.	14 c.M. ³	$\frac{13}{10}$ sec.	2590 c.M. ³
8 "	12.5 "	$\frac{8}{5}$ "	1875 "	29 "	12.5 "	$\frac{6}{5}$ "	2500 "
10 "	13.5 "	$\frac{8}{5}$ "	2025 "	35 "	12.5 "	$\frac{11}{10}$ "	2725 "
13 "	14 "	$\frac{9}{5}$ "	1862 "	40 "	11 "	$\frac{11}{10}$ "	2398 "
16 "	14.5 "	$\frac{8}{5}$ "	2175 "	48 "	11.5 "	$\frac{11}{10}$ "	2507 "
20 "	14 "	$\frac{7}{5}$ "	2394 "	55 "	12.5 "	$\frac{6}{5}$ "	2500 "

Eerst 17 minuten na de injectie trekt het konijn een paar keer met zijn pooten, doch na 20 minuten trekt het geregeld en tracht zich los te werken. Respiratie is wel onregelmatig, doch niet sterk.

Na 60 minuten op den grond gezet, vertoont het ook een frequente, niet te tellen respiratie. Het is niet schrikachtig of benauwd en oet dadelijk, nadat het in het hok is gezet.

PROEF V. Een konijn, wegende 2.68 kilo, wordt op den rug gebonden en nu 25 minuten gewacht. Snelheidscurven zijn zeer regelmatig.

Volumen per ademhaling — 21 cM.³ duur eener respiratie — 1.3 seconde (4 respiraties = $\frac{26}{5}$ seconde) ademgrootte — 956 cM.³

$\frac{1}{2}$ mGr. apomorphine wordt subcutaan ingespoten.

Na 6 minuten is de snelheidsgrootte aanzienlijk verminderd om evenwel na 8 minuten al weer normaal te zijn; vervolgens neemt de snelheid in grootte toe, is na 25 minuten aanzienlijk vergroot en blijft dit ongeveer zoo tot 46 minuten na injectie.

Duidelijke vermindering in frequentie is, behalve in het begin, aan de snelheidscurve niet goed te zien.

Tijd na injectie	Volumen per ademhaling	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie,	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
4 min.	27 cM. ³	$\frac{18}{5}$ sec.	1809 cM. ³	28 min.	30 cM. ³	$\frac{22}{5}$ sec.	1650 cM. ³
8 "	21 "	$\frac{19}{5}$ "	1323 "	30 "	28 "	$\frac{19}{5}$ "	1764 "
12 "	21.5 "	$\frac{18}{5}$ "	1440 "	35 "	28 "	$\frac{20}{5}$ "	1680 "
18 "	25 "	$\frac{17}{5}$ "	1775 "	40 "	29 "	$\frac{26}{5}$ "	1334 "
23 "	26 "	$\frac{20}{5}$ "	1560 "	46 "	28.5 "	$\frac{26}{5}$ "	1311 "

Van af 4 minuten na de injectie tot aan het einde van de proef trekt het konijn nu en dan eens met zijn pooten, maar er is geen sprake van zich willen losrukken.

Op den grond gezet is het dier volkomen normaal. Deze proef had op mij den indruk gemaakt, dat de dosis apomorphine hier wel wat te klein was.

Typisch experiment.

PROEF VI. Een konijn, met een gewicht van 2.52 kilo, wordt op den

rug gebonden. Met den aërodromograaf vinden we een nog al frequente, doch zeer regelmatige respiratie.

Volumen per ademhaling = 15.5 c.M.³ duur eener respiratie = 0.5 seconde (4 respiraties = $\frac{10}{6}$ seconde.) ademgrootte = 1860 c.M.³.

Daarop wordt 0.7 mgr. apomorphine subcutaan toegediend.

Na een paar minuten wordt de snelheid geringer en onregelmatig, na 8' minuten zoo onregelmatig en zoo klein, dat we haar wel = nul kunnen noemen. Dit blijft zoo tot 40 minuten na injectie. Dan zien we hier en daar weer een reeks grootere uitslagen, na 43 minuten worden de uitslagen nog weer grooter en regelmatiger en na 48 minuten zien we bijna weer hetzelfde type als vóór de injectie.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
4 min.	12.5 c.M. ³ .	$\frac{9}{5}$ sec.	1662 c.M. ³ .	36 min.	11 c.M. ³ .	$\frac{5}{5}$ sec.	2640 c.M. ³ .
8 "	12.5 "	$\frac{8}{5}$ "	1875 "	43 "	11 "	$\frac{13}{10}$ "	2035 "
11 "	8.5 "	$\frac{5}{5}$ "	2040 "	46 "	12.5 "	$\frac{7}{5}$ "	2137 "
14 "	9 "	$\frac{5}{5}$ "	2160 "	51 "	12.5 "	$\frac{7}{5}$ "	2137 "
17 "	10 "	$\frac{6}{5}$ "	2000 "	55 "	11 "	$\frac{13}{10}$ "	2035 "
21 "	9 "	$\frac{11}{10}$ "	1962 "	61 "	14 "	$\frac{8}{5}$ "	2100 "
25 "	9 "	$\frac{11}{10}$ "	1962 "	64 "	14.5 "	$\frac{17}{10}$ "	2044 "
30 "	10 "	$\frac{5}{5}$ "	2400 "				

25 minuten na injectie had het konijn defaecatie. Uitzonderd een enkele keer, dat het dier even met zijn pooten trok, was het buitengewoon rustig, nog veel kalmer dan het vorige, zoodat deze proef verreweg de betrouwbaarste is. Ademhaling in 't algemeen wat onregelmatig.

Proef met ademweerstand.

PROEF VII. Een konijn, wegende 3.32 kilo, werd op den rug gebonden en na $\frac{1}{2}$ uur wachten de uitwendige arbeid bepaald van in- en exspiratie, vóór en na injectie van 0.8 m.Gr. apomorphine op de bekende wijze.

E X S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie . . . in $\frac{1}{6}$ min.	61 c.M ³ .	7	21372 erg.	897615 erg.
14 min. na injectie " $\frac{1}{6}$ "	65 "	15	10627 "	956475 "
35 " " " " $\frac{1}{6}$ "	118 "	17	17023 "	1736370 "
50 " " " " $\frac{1}{6}$ "	130 "	18	17712 "	1912950 "

I N S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie . . . in $\frac{1}{6}$ min.	61 c.M ³ .	8	18700 erg.	897615 erg.
20 min. na injectie " $\frac{1}{6}$ "	159 "	17	22938 "	2339685 "
34 " " " " $\frac{1}{6}$ "	199 "	24	20335 "	2928285 "
52 " " " " $\frac{1}{6}$ "	186 "	23	19833 "	2736990 "

Bij de exspiratie zien we dus dat, na subcutane injectie van 0.8 m.Gr. apomorphine, de uitwendige ademarbeid per ademhaling afneemt en per minuut toeneemt, terwijl bij inspiratie beide toenemen.

Vóór injectie was het volumen per ademhaling 24 c.M.³, duur van 4 respiraties = $\frac{26}{5}$ seconde, ademgrootte = 1104 c.M.³

43 minuten na injectie was het volumen per ademhaling 16.5 c.M.³, duur van 4 respiraties = $\frac{8}{5}$ seconde, ademgrootte = 2475 c.M.³

De ademsnelheid is onregelmatig, waarschijnlijk tengevolge van de pogingen, die het dier doet om zich los te rukken en is 25 minuten na injectie in 't algemeen flink of aanzienlijk vergroot. Na afbinden was het konijn overigens normaal.

Intrathoracale drukschommeling.

PROEF VIII. Om den intrathoracalen druk te meten werd een konijn, met een gewicht van 2.62 kilo, op den rug gebonden, de mediastinaalcanule ingebracht en eenige curven geschreven met ademvolumenschrijver, aërodromograaf en de intrathoracale canule.

In de mediastinaalcurve vertoonen zich telkens na een reeks gewone uitslagen 3 of hoogstens 4 grootere uitslagen — waarschijnlijk afhankelijk van tonusschommelingen van het diaphragma (Mosso) — en daarna plotseling weer gewone uitslagen. Aan die grootere uitslagen beantwoorden in de snelheidscurve, die er precies onder geschreven werd, 3 of 4 uitslagen van geringere grootte, niet steeds synchroon (soms iets later), wat dus wil zeggen een kleiner volumen, aangezien de frequentie hetzelfde blijft. Dit kleiner volumen kan alleen geweten worden aan een vernauwing van neuslumen, van glottis of van bronchi.

Vóór injectie volumen per ademhaling = 21 cM.³ duur eener respiratie = 1 seconde (4 respiraties = $\frac{20}{5}$ seconde) ademgrootte = 1260 cM.³

Vervolgens wordt geïnjecteerd 0.5 mGr. apomorphine.

We zien nu het intrathoracaal drukverschil toenemen en na 10 minuten is het matig vergroot, waarna wij nog reeksen krijgen waar het flink vergroot is. Eigenaardig hierbij waren wederom de tonusschommelingen. Noch de frequentie, noch de regelmatigheid ondergingen enige merkbare verandering. 20 minuten na injectie volumen per ademhaling = 22.5 cM.³ duur van 4 respiraties = $\frac{20}{5}$ seconde, ademgrootte = 1350 cM.³

Nu werd nogmaals 1 mGr. apomorphine geïnjecteerd.

Na 4 minuten begint het konijn met zijn pooten te trekken en blijft gedurende de verdere proef (25 minuten) zeer onrustig. Het intrathoracaal drukverschil blijft hetzelfde, alleen de frequentie en de snelheidsgrootte zijn beide toegenomen.

8 minuten na injectie volumen per ademhaling = 21.5 cM.³ duur van 4 respiraties = $\frac{18}{5}$ seconde, ademgrootte = 1440 cM.³.

30 minuten na injectie volumen per ademhaling = 20 cM.³ duur van 4 respiraties = $\frac{13}{5}$ seconde, ademgrootte = 1840 cM.³.

Afgebonden likt het dier weer over den vloer, drinkt water en slaat geregeld met de achterpooten tegen den grond.

Vagotomie.

PROEF IX. Tot slot werd weer beproefd wat voor invloed apomorphine op de ademhaling had na dubbelzijdige vagotomie. Een

konijn, met een gewicht van 2.31 kilo, werd op den rug gebonden. De aërodromograaf gaf een zeer regelmatige curve te zien met een expiratiepauze en scherp overgang tusschen in- en expiratie. Dit is ook te zien in de ademvolumencurve.

Volumen per ademhaling = 21.5 c.M.³ duur eener respiratie = 1.25 seconde (4 respiraties = $\frac{25}{5}$ seconde), ademgrootte = 1082 c.M.³

Dubbelzijdige vagotomie werd verricht en daarna $\frac{1}{2}$ uur gewacht.

De invloed daarvan is duidelijk in de curven te zien. Expiratiepauze is ongeveer verdwenen, terwijl juist na de inspiratie met een klein plateau overgaat in de expiratie.

Volumen per ademhaling = 26.5 c.M.³, duur eener respiratie = 1.45 seconde (4 respiraties = $\frac{29}{5}$ seconde), ademgrootte = 1086 c.M.³.

Daarna wordt geïnjecteerd 0.8 m.Gr. apomorphine.

Na 8 minuten zien we reeds een zwakke reactie, die na 13 minuten duidelijker wordt en daarna zeer duidelijk blijft bestaan. De snelheid is eerst flink, dikwijls aanzienlijk vergroot, na 25 minuten matig of flink. De respiratie wordt ook onregelmatiger. Na 8 minuten trekt het konijn met de pooten en tracht zich gedurende de verdere proef telkens los te rukken.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
4 min.	30.5 c.M. ³ .	$\frac{31}{5}$ sec.	1189 c.M. ³ .	28 min.	27 c.M. ³ .	$\frac{20}{5}$ sec.	1620 c.M. ³ .
10 "	32 "	$\frac{29}{5}$ "	1312 "	35 "	28 "	$\frac{20}{5}$ "	1680 "
15 "	30.5 "	$\frac{24}{5}$ "	1525 "	40 "	30.5 "	$\frac{23}{5}$ "	1586 "
19 "	31 "	$\frac{20}{5}$ "	1860 "				

Op den grond gezet vertoont het konijn over het gansche lichaam fibrillaire spiertrekkingen, alsof het zich koud voelt, doch is overigens normaal.

GEVOLGTREKKINGEN.

1. De ademsnelheid neemt af door kleine, toe door groote giften apomorphine.

2. De ademfrequentie neemt toe en wordt onregelmatig.
3. De ademgrootte per minuut neemt toe, terwijl de diepte der ademhaling toch meestal geringer is.
4. De intrathoracale drukschommeling is vergroot.
5. Op een ademweerstand wordt met een grooteren uitwendigen ademarheid, dan gewoonlijk en strikt noodig per minuut, gereageerd.
6. Na vagotomie is de werking van apomorphine op ademnelheid, ademfrequentie en ademgrootte niet merkbaar anders geworden.

HOOFDSTUK V.

Heroïne.

LITTERATUUR.

Heroïne is de dubbelazijnzure ester van morphine. De eerste onderzoekingen met dit medicament werden gedaan door PIERCE ¹⁾ op honden en vervolgens door DOTT en STOCKMAN ²⁾ ook op konijnen. Deze vonden dat de dieren slaperig werden, de pupillen werden nauw, de respiratiefrequentie nam af en bij hooge doses traden krampen op.

De eerste, die nauwkeurig den invloed op de ademhaling onderzocht, was DRESER ³⁾. Hij vond na subcutane injectie van 0.001 Gr. heroïne al een zeer duidelijke verandering van de ademhaling bij konijnen van meer dan 2 kilo, zoodat het in veel geringer quantiteit op de respiratie inwerkt dan morphine of codeïne. Ook bij vissen en kikkers veroorzaakt het een langzamer worden van de respiratie. De dosis letalis van heroïne is grooter dan die van codeïne, waarschijnlijk wel omdat deze laatste stof veel heftiger krampen te voorschijn roept.

DRESER loste de heroïne, afkomstig uit de fabriek van FRIEDRICH BAYER & Co. te Elberfeld, op in zeer verdund azijn-

¹⁾ PIERCE. Journal of the Chemical Society. New Ser. Vol XII, pag. 1043.

²⁾ DOTT and STOCKMAN. Proc. of the Royal Soc. of Edinburgh 1890 pag. 321.

³⁾ DRESER. Archiv für die gesammte Physiol. des Menschen und der Thiere. Band 72, pag 485, j. 1898.

zuur en toonde aan, dat door 0.001 Gr. heroïne, subcutaan geïnjectieerd, de ademfrequentie bij een konijn van 800 Gram na 4—7 minuten gedaald was van 110 tot 74 en na 43 minuten tot 32.

Van meer gewicht dan de frequentie is nog de inwerking op in- en exspiratie afzonderlijk beschouwd. Hij liet het dier in een volkomen afgesloten flesch van meerdere liters in- en uitademen, terwijl de drukveranderingen opgeschreven werden. Hierbij bleek het zeer interessante feit, dat òn de duur van de inspiratie èn de pauze na exspiratie verlengd wordt.

Hoewel dus door heroïne een duidelijke exspiratiepauze optreedt, ontbreekt de inspiratiepauze, zoodat er geen sprake is van het ademtype, dat men na vagotomie ontmoet, waar aan het einde van de inspiratie een duidelijke pauze ontstaat (volgens BREUER en HERING door uitvallen van de sensibele regulering). Tevens onderzocht hij nauwkeurig de verandering van de ademgrootte in verband met de frequentie.

Bij konijnen van 2—3 kilo werd tracheotomie verricht, de ademhaling geschiedde door zeer licht gaande MÜLLER'sche waterventielen (waardoor de frequentie iets werd verminderd), terwijl het meten van de exspiratielucht geschiedde door verplaatsing van water. Een enkel voorbeeld wil ik noemen.

Vóór de injectie ademfrequentie 142, minutenvolumen 660 c.M³., volumen per ademhaling 4.64 c.M³.

14 minuten na injectie van 0.001 Gr. heroïne, ademfrequentie 29, minutenvolumen 410 c.M³., volumen per ademhaling 14.18 c.M³.

Grootere giften hebben de neiging eerder het volumen per ademhaling te verminderen dan te vergrooten.

Tevens vond hij na injectie van 0.002 Gr. heroïne verhooging van de kracht waarmee geïnspireerd wordt, wat, gevoegd

bij het vermeerderd volumen van één ademhaling, tot resultaat heeft een vermeerdering van den arbeid geleverd door de ademhalingen.

De maximale kracht, waarmede iedere inspiratie kan geschieden, bepaalde hij door in glazen buizen van verschillende wijde water te laten aspireeren en de hoogte te meten van de geaspireerde waterzuil. Daar de glazen buizen van te voren gecalibreerd waren, liet zich het volumen van de geaspireerde watermassa gemakkelijk berekenen en daaruit de arbeid.

Het bleek hem verder, dat het geringer minutenvolumen niet te wijten is aan een verdooving van de nerveuse centra, maar ontstaat, doordat de behoefte van het organisme aan zuurstof belangrijk is verminderd (van 100% op 80%), waarschijnlijk door het uitblijven van alle mogelijke overbodige spierbewegingen.

Ook de CO_2 afscheiding is verminderd. Niettegenstaande de door heroïne verminderde ademfrequentie, is de gevoeligheid van het ademen centrum tegenover de gewichtige chemische regulateurs van de ademhaling, n.l. koolzuur en zuurstof, geheel onveranderd gebleven.

Slechts de gevoeligheid tegenover den prikkel van de mechanische uitzetting der long, gaat onder den invloed van heroïne iets naar beneden.

Bij een konijn met pneumonie, waarop DRESER toevallig experimenteerde, vond hij dezelfde werking van 0.001 Gr. heroïne.

Geeft men zooveel dat er intoxicatie optreedt, dan is ademverlamming de primaire doodsoorzaak.

LEWANDOWSKY ¹⁾ was het met deze feiten niet eens en vond als grootste fout bij DRESER's proeven, dat de konijnen in polypnoe verkeerden. Met adembolumenschrijver en ingescha-

¹⁾ LEWANDOWSKY. Physiol. Abth. d. Archiv für Anat. und Physiol. 1899, S. 560.

kelde luchtflesch van 5 L. constateerde hij, dat, na toediening van heroïne, de inspiratie meestal niet of onbeduidend verlengd wordt en zeer zeker niet verdiept bij niet in polypnoe verkeerende dieren. Wel zag ook hij uit zijn curven, dat de ademfrequentie verminderde, maar de oorzaak daarvan was alleen te vinden in een aanzienlijke verlenging van de exspiratiepauze. Volgens zijn meening is de prikkelbaarheid van het ademcentrum tegenover CO_2 sterk gezonken en is er volstrekt geen verhooging van de respiratiefunctie, maar door afname van het minuten-volumen zeker een vermindering. Een groot voordeel levert evenwel, en hierin is hij het met DRESER eens, de groote afstand tusschen werkzame en letale dosis.

Ook SANTESSON ¹⁾ valt LEWANDOWSKY bij. Hij deed 4 proeven op niet geopereerde, niet opgebonden konijnen. De geringste dosis, die hij gebruikte, was 0.68 mGr. per kilo, waarbij hij vond dat de ademfrequentie zeer sterk afnam, terwijl de ademhaling niet dieper werd. De dieren vertoonden een eigenaardige houding: „Oft lagen sie auf den Bauche, mit dem Kopfe gegen den Boden gedrückt und mit den Hinterextremitäten nach hinten gestreckt, in der Art, dasz die Zehen sich fest gegen den Boden stemmten und bei einem Stosz von vorn, federartig nach hinten ausrutschten. Sie verhielten sich dabei ganz still, befanden sich aber nicht in ruhiger Narkose, sondern eher in einem Zustande ängstlicher Hemmung” en hij verkreeg den indruk, dat misschien ook de sterke vermindering in ademfrequentie een „Hemmungserscheinung” kon zijn. Letale dosis was boven 100 mGr., doch toxische dosis was zeer klein. Groote doses (0.005 — 0.1 Gr) veroorzaakten krampeaanvallen. Ook bij opgebonden en getracheotomeerde dieren vond hij dat, na re-

¹⁾ SANTESSON. Münch. med. Wochenschr. 1899 N^o. 42 en Scand. Arch. f. Physiol. j. 1900 Bd. 10 pg. 181.

gistratie van de ademhaling met een Lovén'schen spirometer met inschakeling van een luchtflesch, nooit een vergrooting van het volumen per ademhaling optreedt, noch na kleine doses (0.001 Gr.) heroïne, noch na groote (0.02 Gr.), maar meestal met een vermindering van de frequentie een afname van het volumen hand in hand gaat. Hij vond wel een toename van den inspiratieduur, zelfs is deze iets grooter dan van den expiratieduur (althans als de expiratiepauze buiten tel blijft), maar toch is de toename niet groot in vergelijking van de frequentievermindering, zoodat hij concludeert, dat het physiologisch effect van de ademhaling door heroïne slechter wordt.

DRESER ¹⁾ is er van overtuigd dat de fout van deze beide onderzoekers hierin schuilt, dat zij tusschen den ademvolumenschrijver en het proefdier een luchtflesch van 5 — 6 L. hebben ingeschakeld, waardoor het langzaam nahinkende schrijfapparaat met zijn beweging nog niet ten einde is gekomen, als reeds de inspiratie begonnen is, zoodat de expiratiephase een min of meer groot deel van de inspiratiephase doet verdwijnen. Hij toont dit aan door curven te schrijven met den ademvolumenschrijver van GAD, waarbij hij ter vervanging van het proefdier een ademphantoom neemt, met en zonder inschakeling van een luchtreservoir van 5 L. Ook veroordeelt hij den GAD'schen ademvolumenschrijver en eveneens den Lovén'schen spirometer wegens hun traagheid en beschouwt zijn apparaat, bestaande uit 2 MÜLLER'sche waterventielen, waarvan de expiratieventiel als flesch van MARIOTTE is gearrangeerd, als een veel subtieler instrument.

DRESER registreerde, na toediening van heroïne, ook zonder behulp van apparaten de in- en expiratie. Bij een konijntje

¹⁾ DRESER. Arch. f. die ges. Physiol. d. Menschen u. der Thiere. Bd. 80 pg. 86 j. 1900.

werd een neusgat door cocaïne anaesthetisch gemaakt en dan een week dun gummibuisje vast in het neusgat geschoven, waarna de drukveranderingen geregistreerd werden door een „Paraffineschwimmer” op water. Ook hierbij vond hij een verlengde inspiratie en een korten heftigen expiratiestoot met opvolgende pauze. De meening van LEWANDOWSKY bestrijdt hij door proeven aan te halen, waarbij hij konijnen bezigde, die volstrekt niet in een toestand van polypnoe verkeerden.

FRAENKEL ¹⁾ komt door proeven, die op dezelfde manier waren ingericht, tot dezelfde resultaten als DRESER, maar zegt daarbij: „Nicht bloss Heroïn, auch Codeïn und Morphin in den kleinsten, sonst noch unwirksamen Dosen, vermindern an Thiere die Zahl der Athemzüge, steigern aber die Leistung des einzelnen Athemzugs”. Hij stelt codeïne boven heroïne wegens zijn giftige en gevaarlijke nawerking en meent dat SANTESSON andere resultaten gevonden heeft, omdat hij met te hooge doses heeft gewerkt.

Naar aanleiding daarvan heeft SANTESSON ²⁾ eenige nieuwe proeven genomen. Na subcutane injectie van 0.5 en 0.3 m.Gr. heroïne per kilo konijn, zag hij werkelijk in een paar gevallen het volumen per ademhaling toenemen, maar lang niet constant, vooral niet bij kleine konijnen. Hij is het met FRAENKEL eens, dat een zeer geringe toename van de dosis heroïne reeds voldoende is de ademgrootte sterk te verminderen. Hij bestrijdt sterk de meening van DRESER, dat zijn instrumenten, n.l. een kleine spirometer met inschakeling van een luchtreservoir van 7 L., niet nauwkeurig de ademhaling zouden registreeren. Hij

¹⁾ FRAENKEL. Münch. med. Wochenschr. 1899, No. 46.

²⁾ SANTESSON. Münch. med. Wochenschr. 1899, No. 52 en Archiv für die ges. Physiol. d. Menschen und d. Thiere, Band 81, j. 1900, pag. 349.

toonde door middel van een ademphantoom aan, dat bij een frequentie van 60—90 het luchtreservoir volstrekt geen schadelijken invloed op de curven uitoefent. Wel ziet men dien, wanneer men, zooals DRESER, een frequentie nabootst van ongeveer 135 ademhalingen. Aangezien nu, na toediening van heroïne, de ademfrequentie sterk daalt, is dus deze methode volstrekt niet als foutief te verwerpen. Hij geeft evenwel toe, dat men liever geen luchtreservoir moet inschakelen, wanneer men bij groote trommelsnelheid de finesses van den vorm der adembewegingen nader wil bestudeeren. Als groote nadeelen van heroïne beschouwt hij de vermindering van het minutenvolumen, dus van de longventilatie, en het geringe verschil tusschen de kleinste werkzame en de onaangename bijverschijnselen opwekkende dosis.

Ook IMPENS ¹⁾ veroordeelt sterk de GAD'sche aëroplethysmograaf, daar volgens zijn beweren volumeveranderingen van 2.3 cM.³ niet te bemerken zijn, en beveelt de methode van DRESER warm aan. Tevens raadt hij aan voor de proeven zeer rustige dieren te nemen, 20 — 30 minuten te wachten, nadat zij opgebonden zijn, de eerste 4 of 5 ademhalingen niet mee te tellen en in den zomer het waterventiel door een zwavelzuurventiel te vervangen, om neerslag van vocht in het masker en in de neusgaten van het dier te vermijden. In zijn uitgebreide en uiterst nauwkeurige proeven over morphine en zijn derivaten als codeïne, dionine, peronine en heroïne, komt hij tot de conclusie, dat heroïne verreweg het beste middel is voor de ademhaling; hij vond dezelfde resultaten, ook bij menschen, als DRESER.

GUINARD ²⁾ vond dat enkele diersoorten zeer verschillend

¹⁾ IMPENS. Archiv für d. ges. Phys d. Menschen und d Thiere, Band 78, j. 1899, blz. 527.

²⁾ GUINARD. Journ. de Phys. et de Path. générale t. I. No. 5 Sept. 1899, pag. 974.

op heroïne reageerden. De invloed op de ademhaling is bij een hond geheel anders dan bij een konijn. Daar hij evenwel, bij zijn proeven op de ademhaling en het hart van konijnen, niet opgeeft welke dosis hij gebruikte en ook niet welke instrumenten, zal ik over zijn experimenten verder het stilzwijgen bewaren.

HARNACK ¹⁾ wijst sterk op het gevaar van heroïne en zegt dat het veel gevaarlijker en giftiger werkt dan morphine. Zijn proeven genomen op honden, een diersoort, die juist voor experimenten met dit middel in 't geheel niet deugt, met doses, die zeer zeker veel te hoog zijn (30 mGr. heroïne intraveeus bij een hond van 4600 Gr.), zijn dan ook uit een oogpunt van therapeutische waarde voor de ademhaling van zeer geringe beteekenis.

Ook in klinieken werd dit medicament menigvuldig toegepast, maar om niet al te uitvoerig te worden zal ik slechts een enkelen schrijver citeeren.

Prof. LEO ²⁾ in Bonn vond met heroïne (2 à 3 × daags 5 mGr. en minder) zeer mooie resultaten in de verschillende vormen van dyspnoe, van luchthonger, en vergelijkt het middel met digitaliswerking op het hart. Hij beproefde het in 8 gevallen van uitgebreid emphyseem, 15 gevallen van chron. bronchitis zonder emphyseem en 5 gevallen van asthma bronchiale. Slechts in één geval van emphyseem en 2 gevallen van chron. bronchitis geen succes, in de andere gevallen een mooi resultaat, ja van sommige gevallen zegt hij: „Die Wirkung war geradezu zauberhaft“.

EIGEN PROEVEN.

De heroïne, die ik voor mijn proeven bezigde, afkomstig uit de

¹⁾ HARNACK. Münch. med. Wochenschr. 1899 N°. 27.

²⁾ LEO. Deutsch. med. Wochenschr. 1899 N°. 12.

fabriek van FRIEDRICH BAYER & Co. te Elberfeld, werd opgelost in zeer verdund azijnzuur. In 1 c.M³. van de injectievloeistof bevond zich 1 m.Gr. heroïne.

Met deze stof verriichte ik een menigte proeven en aangezien ik, met het oog op de belangrijkheid van het medicament, geen enkel eenigszins gewichtig feit wil voorbijgaan, zal ik, om niet al te uitvoerig te worden, eerst, na een voorloopige proef, één der proeven nauwkeurig beschrijven en daarna een reeks van 12 typische proeven, die allen ongeveer op dezelfde manier werden uitgevoerd, in één tabel vereenigen.

Voorloopige proef.

PROEF I. Om de werking van heroïne op de ademhaling gedurende eenige uren achter elkaar te kunnen nagaan, werd de volgende proef gedaan.

Een konijn, wegende 2.7 kilo, werd zittende opgebonden, eerst eenige curven met den aërodromograaf geschreven, vervolgens 1 m.Gr. heroïne (= 0.37 m.Gr. per kilo) subcutaan geïnjecteerd en nu achtereenvolgens 7 zakkende trommels met den aërodromograaf beschreven. Na 5 minuten is de werking al duidelijk zichtbaar (verminderde frequentie en expiratiepauze), wordt voortdurend sterker en bereikt na 41 minuten ongeveer zijn maximum en blijft daar geruimen tijd op staan. Na 3¼ uur is de invloed nog duidelijk zichtbaar.

Daarom werd nog een langere proef genomen. Van een konijn, wegende 2.85 kilo, werd gedurende 50 minuten de ademhaling met den aërodromograaf geregistreerd. Het type veranderde ongeveer niet. Vervolgens werd 1 m.Gr. heroïne (0.35 m.Gr. per kilo) subcutaan ingespoten. Na 5 minuten ziet men zeer duidelijk den invloed van de heroïne en deze is nog veel meer in het oog loopend na 15 minuten. Daarop wordt het konijn afgebonden en in zijn hok gezet. 2¼ uur na de injectie werd weer begonnen met registreren. De werking was toen nog heel duidelijk en eerst 4½ uur na injectie was de ademhaling weer normaal.

Typische proef.

PROEF II. Een konijn, wegende 2.97 kilo, werd zittende opgebonden. Het dier is zeer kalm en met den aërodromograaf worden vrij gelijkmatige curven geschreven (fig. 1). Met den ademvolumenschrijver vinden we uit een reeks curven gemiddeld:

Expiratieduur = 0.56 seconde; inspiratieduur = 0.23 seconde;
ademfrequentie per minuut = 75; ademvolumen per ademhaling = 21.3 c.M³.; ademgrootte = 1597 c.Ms.

Het type van deze ademvolumencurve vinden we terug in fig. II. Vervolgens werd geïnjecteerd 0.9 m.Gr. heroïne = 0.3 m.Gr. per kilo. Gedurende 20 minuten blijft de snelheid gelijk, wordt daarna matig vergroot, is na 40 minuten flink vergroot en na 60 minuten flink of aanzienlijk (fig. III).

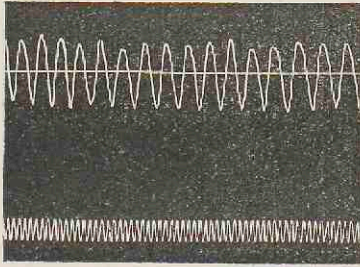


Fig. I. Snelheidscurve vóór injectie. Boven evenwichtslijn expiratie, er onder inspiratie. Tijd $\frac{1}{5}$ seconde.

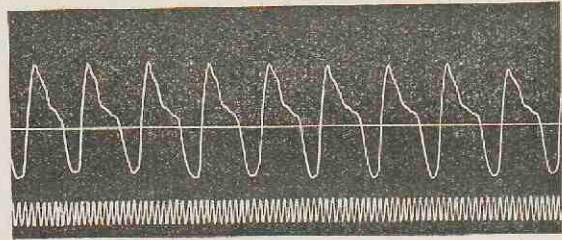


Fig. III. Snelheidscurve 60 minuten na injectie van 0.3 m.Gr. heroïne per kilo. Boven evenwichtslijn expiratie, er onder inspiratie. Tijd $\frac{1}{5}$ seconde.

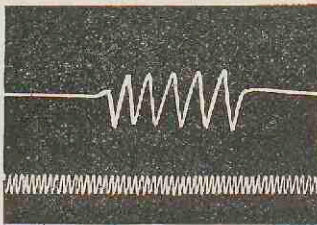


Fig. II. Ademvolumencurve vóór injectie. Van beneden naar boven expiratie, omgekeerd inspiratie. Tijd $\frac{1}{5}$ seconde.

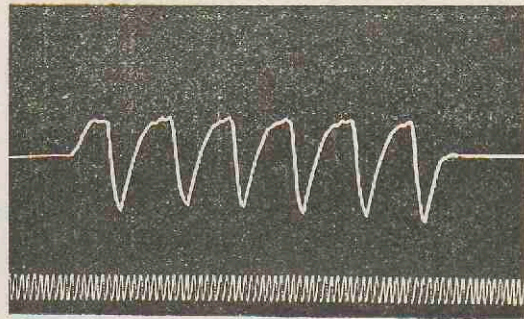


Fig. IV. Ademvolumencurve 57 minuten na injectie van 0.3 m.Gr. heroïne per kilo. Van beneden naar boven expiratie, omgekeerd inspiratie. Tijd $\frac{1}{5}$ seconde.

Met ademvolumenschrijver vinden we:

- 37 minuten na injectie: Expiratieduur = 1.17 seconde; inspiratieduur = 0.57 seconde; Frequentie per minuut 34. Volumen per ademhaling = 26 c.M³; ademgrootte = 884 c.M³.
- 51 minuten na injectie: Expiratieduur = 1.21 seconde; inspiratieduur = 0.51 seconde; Frequentie per minuut 35. Volumen per ademhaling = 29 c.M³; ademgrootte = 1015 c.M³.

57 minuten na injectie: Exspiratieduur = 1.4 seconde; inspiratieduur = 0.5 seconde; Frequentie per minuut 32. Volumen per ademhaling = 31 c.M.³; ademgrootte = 992 c.M.³. (fig. IV).

70 minuten na injectie: Exspiratieduur = 1.23 seconde; inspiratieduur = 0.57 seconde; Frequentie per minuut 33. Volumen per ademhaling = 29 c.M.³; ademgrootte = 957 c.M.³.

We zien dus uit deze getallen en uit de bijgevoegde afbeeldingen, dat na injectie van 0.3 m.Gr. heroïne per kilo de invloed op de ademhaling is als volgt:

De duur van in- en exspiratie is verlengd; er treedt een exspiratiepauze¹⁾ op, terwijl inspiratie onmiddellijk in exspiratie overgaat. Het volumen per ademhaling is toegenomen, doch de ademgrootte per minuut is afgenomen, aangezien de ademfrequentie sterk is verminderd. Het dier maakt na de injectie een nog veel kalmer indruk dan te voren. Na de proef eet het onmiddellijk en is normaal.

Nu volgt de tabel (opklimmende doseering). Mocht er bij de volgende proeven eenige afwijking voorkomen, dan zal ik dat onder „Varia” vermelden.

TIJD.	Gemiddelde som max. in- en exspiratie. mM.	Gemiddelde Duur v. Expiratie. sec.	Gemiddelde Duur v. Inspiratie. sec.	Adem- fre- quentie p. min.	Gemiddeld volumen per ademhaling. cM. ³	Gemiddeld ademgrootte. cM. ³	VARIA.
PROEF III.							
Voor injectie.	7	0.17	0.17	176	10	1760	Konijn, gewicht 2.21 kilo, 0.135 mGr. heroïne per kilo.
20 min. na injectie.	6						
36 " " "		0.47	0.3	78	16.7	1303	Konijn verkeerde in polypnoe. Geen exspiratiepauze te zien. Na injectie ademhaling veel regelmatig.
43 " " "		0.3	0.25	109	13	1417	
20 " " "	6						

¹⁾ Er treedt als 't ware geen exspiratiepauze op, maar de exspiratie bereikt zeer snel bijna het hoogste punt, om daarna zeer langzaam af te loopen.

TIJD.	Gemiddelde som maximum snelheid v. in- en exspiratie. mM.	Gemiddelde Duur v. Exspiratie. sec.	Gemiddelde Duur v. inspiratie. sec.	Adem- fre- quentie. p. min.	Gemiddeld volumen per adem- haling. cM. ³	Gemiddelde adem- grootte. cM. ³	VARIA.
PROEF IV.							
Voor injectie.	5	0.51	0.26	78	22	1716	<p>Konijn, gewicht 2.925 kilo. 0.17 mGr. heroïne per kilo; ademdeksel met Piror, waarvan opening naar binnen gekeerd is.</p> <p>Duidelijke exspiratie-pauze.</p> <p>Onmiddellijke overgang van inspiratie in exspiratie.</p> <p>Ademhaling zeer regelmatig en konijn zeer rustig na injectie.</p>
12 min. na injectie.	2.4						
21 " " "	5.5						
32 " " "		0.9	0.43	45	23	1035	
42 " " "		0.93	0.42	44	24.3	1069	
52 " " "	6.2						
PROEF V.							
Voor injectie.	3.25	0.43	0.19	97	17	1649	<p>Konijn, gewicht 2.87 kilo. 0.177 mGr. heroïne per kilo; ademdeksel met Piror. Respiratie vóór injectie snel en onregelmatig.</p> <p>Terwijl het volumen eerst niet grooter was dan 12--14 cM.³ en frequentie 150, verandert dit plotseling in een volumen van 17 en frequentie van 97.</p> <p>Na injectie is de ademhaling veel regelmatiger. Eerst na 30 minuten, invloed van heroïne te bemerken.</p>
30 min. na injectie.	3.25						
43 " " "		0.47	0.23	86	15.6	1341	
51 " " "		0.51	0.25	79	17	1343	
58 " " "		0.54	0.22	79	17.4	1374	
76 " " "	3.5						

TIJD	Gemiddelde som maxim. snelheid v. in- en exspiratie. mM.	Gemiddelde Duur v. Expiratie. sec.	Gemiddelde Duur v. inspiratie. sec.	Adem- fre- quentie. p.min.	Gemid- deld volumen per adem- haling. cM. ³	Gemid- delde adem- grootte. cM. ³	VARIA.
PROEF VI.							
Voor injectie.	6	0.36	0.2	107	16.5	1765	Konijn, gewicht 3.105 kilo. 0.193 mGr heroïne per kilo. Expiratie-pauze soms onmerkbaar. Ademdeksel met Piror gebruikt.
19 min. na injectie.	4						
31 " " "		0.63	0.39	59	20	1180	
39 " " "		0.66	0.39	57	21.4	1220	
46 " " "	4						
PROEF VII.							
Voor injectie.	6	0.44	0.25	87	25	2175	Konijn, gewicht 3.3 kilo. 0.3 mGr. heroïne per kilo. Ademdeksel met Piror. Ademt ook vóór injectie zeer regel- matig. Typische heroïne- curven, zooals bij proef II, kwamen niet voor. Zeer kleine exspiratie- pauze.
22 min. na injectie.	3.5						
40 " " "		0.68	0.43	54	27	1458	
50 " " "		0.76	0.47	49	33	1617	
58 " " "	4.5						
67 " " "	5						
70 " " "		0.72	0.39	54	32	1728	
PROEF VIII.							
Voor injectie.	11	0.84	0.41	48	27	1296	Konijn, gewicht 2.7 kilo. 0.37 mGr. heroïne per kilo. Gebruikt 2 Piror'sche buisjes met een doorstroomingsbuis van 8.3 mM. in diameter. Temperatuur na de proef 37°.
10 min. na injectie.	9						
29 " " "	11						
40 " " "		2	0.5	24	34	816	
48 " " "	12						

TIJD.	Gemiddelde som maxim. snelheid v. in- en exspiratie. mM.	Gemiddelde Duur v. Expiratie. sec.	Gemiddelde Duur v. inspiratie. sec.	Adem- fre- quentie. p. min.	Gemiddeld volumen per adem- haling. cM. ³	Gemiddelde adem- grootte. cM. ³	VARIA.
PROEF IX.							
Voor injectie.	3.25	0.27	0.16	139	14	1946	Konijn, gewicht 2.325 kilo. 0.387 mGr. heroïne per kilo. Ademdeksel met PIROT.
18 min. na injectie.	1.5						
39 " " "		1.34	0.37	35	20	700	
46 " " "		1.39	0.4	33	24	792	
52 " " "		1.62	0.38	30	24.5	735	
60 " " "	3.25						
PROEF X.							
Voor injectie.	6	0.3	0.15	133	13	1729	Bij hetzelfde konijn, wegende 2.32 kilo, was na proef IX nog vijf dagen 1 mGr. heroïne subcutaan geïnjecteerd, om te beproeven of het er ook aan zou wennen. Bij deze proef is geïnjecteerd 0.39 mGr. heroïne per kilo. Ademhaling is na injectie niet zoo regelmatig als gewoonlijk. Kleine PIROT met één klokje.
19 min. na injectie.							
37 " " "		1.78	0.37	28	23	644	
52 " " "		2.1	0.38	24	27	648	
58 " " "	12						
PROEF XI.							
Voor injectie.	5.5	0.37	0.27	94	18	1692	Konijn, gewicht 2.21 Kilo. Snelheidscurve vertoont het type van CHEYNES-STOKE'S, zoodat ik de grootste uitslagen door 2 gedeeld heb. Het dier ademde zeer onregelmatig en daardoor zijn de volumencurven vóór injectie zeer ongunstig gekozen en zeker veel te groot. Na injectie van 0.45 mGr. heroïne per kilo, werd ademhaling zeer regelmatig. PIROT met één klokje.
18 min. na injectie.	7.5						
32 " " "		1.13	0.5	37	23	851	
46 " " "	8						
58 " " "		1.2	0.43	37	25.5	943	
69 " " "		1.2	0.5	35	25	875	

TIJD.	Gemiddelde som maxim. snelheid v. in- en exspiratie. mM.	Gemiddelde Duur v. Exspiratie. sec.	Gemiddelde Duur v. inspiratie. sec.	Adem- fre- quentie. p. min.	Gemiddeld volumen per ademhaling. cM ³	Gemiddelde ademgrootte. cM. ³	VARIA.
PROEF XII.							
Voor injectie.	4	1.35	0.85	27	53	1431	<i>Zwangere</i> kat, wegende 4 kilo. In <i>narcose</i> door 200 mGr. chloralose + later chloroform pûr. Tracheotomie. Gebruikt 2 Piror'sche buisjes met doorstrooingsbuis van 10.2 mM. in diameter. Eerst 0.25 mGr. heroïne per kilo, na 24 minuten nog eens.
10 min. na 1 ^e injectie.		1.75	1.0	22	53.5	1177	
13 " " " "		1.37	1.25	23	43	989	
15 " " " "		1.25	1.5	22	49	1078	
20 " " " "		1.75	1.25	20	49	980	
10 " " 2 ^e "		2	1.33	18	49	882	
20 " " " "		3	2.1	12	34	408	
27 " " " "	1.75						
70 " " " "		3.37	2.9	10	22	220	
PROEF XIII.							
Voor injectie.	2.5	0.31	0.12	139	12	1668	Konijn, gewicht 2.875 kilo. 0.696 mGr. heroïne per kilo. Ademdeksel met Piror. Na 41 minuten is grootste exspiratiepauze = 4.6 sec. na 51 minuten = 7.4 sec. Het konijn, dat voor de injectie zeer levendig was, bleef na injectie stil in een hoekje zitten en maakte den indruk suf te zijn. Ademhaling zeer wisselend in duur na injectie.
28 min. na injectie.	3						
41 " " "		3	0.58	17	27	459	
51 " " "		4.37	0.57	12	30	360	
78 " " "	4						
PROEF XIV.							
Voor injectie.	3.25	0.44	0.25	87	21.7	1888	Konijn, gewicht 3.18 kilo, 0.94 mGr. heroïne per kilo. Ademdeksel met Piror. Ook hier, 24 minuten na injectie, ademhaling zeer wisselend in duur. Konijn was ook weer suf. 37 minuten na injectie grootste exspiratiepauze = 3.8 sec., 47 minuten na injectie = 3.2 sec.
17 min. na injectie.	4.5						
37 " " "		2.8	0.44	19	34	646	
47 " " "		2.42	0.43	21	34	714	
54 " " "	7						

Dit laatste konijn reageerde dus minder sterk op 0.94 m.Gr. heroïne per kilo, dan het voorgaande op 0.696 m.Gr. Wel was het nu al 4 keer voor een proef gebruikt, maar bij 2 andere konijnen, die ik 6 en 7 keer heroïne geïnjecteerd had, was de reactie den laatsten keer even sterk als den eersten keer. Daarom nam ik nog een proef met dit laatste konijn, nu wegende 3.35 kilo, waarbij ik 0.388 m.Gr. heroïne per kilo injecteerde. De reactie was zeer gering.

Zes dagen daarna wierp het konijn vijf jongen. Is misschien de graviditeit oorzaak geweest van de immuniteit tegenover heroïne? Deze meening vindt wel steun in proef XII, waar de kat ook zwanger was.

Proef XII, de eenige proef waar het volumen per ademhaling na toediening van heroïne verminderd is, is dan aldus te verklaren: De kat is in narcose gebracht door chloralose, waarvan GOLDENBERG ¹⁾ zegt: „het maakt de respiratie langzamer en oppervlakkiger”. Tevens is het dier zwanger, waardoor het immuun is tegen heroïne. Vandaar het verminderde ademvolumen.

Proef met ademweerstand.

PROEF XV. Een konijn, wegende 2.965 kilo, werd opgebonden, eerst eenige curven geschreven met den ademvolumenschrijver en vervolgens de uitwendige arbeid bepaald van in- en exspiratie, vóór en na injectie van 0.5 m.Gr. heroïne per kilo.

E X S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie . . . in $\frac{1}{2}$ min.	196 c.M ³ .	30	16023	961380
40 min. na injectie " $\frac{1}{2}$ "	134 "	14	23474	657270
60 " " " " $\frac{1}{2}$ "	141 "	14	24700	691604

I N S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie . . . in $\frac{1}{3}$ min.	250 c.M ³ .	25	24525	1839375
32 min. na injectie " $\frac{1}{3}$ "	107 "	9	29157	787252
67 " " " " $\frac{1}{3}$ "	129 "	10	31637	949117

¹⁾ GOLDENBERG. Du chloralose. Son action physiol. et therap. Diss. Paris 1893.

Hieruit zien we, dat de uitwendige arbeid per ademhaling toeneemt, terwijl de ademarbeid per minuut afneemt. Voordeeliger kan het al niet.

Door de MÜLLER'sche ventielen daalde de ademfrequentie van 75 op 60 per minuut.

Intrathoracale drukschommeling.

PROEF XVI. Een konijn, met een gewicht van 2.185 kilo, werd op den rug gebonden en vertoonde met den aërodromograaf een vrij kalme ademhaling.

Expiratieduur = 0.59 seconde. Inspiratieduur = 0.36 seconde. Frequentie per minuut = 63. Volumen per ademhaling = 17 c.M³. Ademgrootte = 1071 c.M³.

Vervolgens werd de mediastinaalcanule ingebracht en een reeks curven geschreven. Daarna werd geïnjecteerd 2 m.Gr. heroïne = 0.915 m.Gr per kilo.

Al spoedig was de invloed van de heroïne merkbaar aan de snelheidscurve. De intrathoracale druk nam gedurende het verloop van de proef iets toe, doch aan het einde (68 minuten na injectie) was ze zeker nog niet matig vergroot. Ook de ademsnelheid was een spoor grooter geworden. Zeer duidelijk was de invloed van de heroïne aan de volumencurve te bemerken.

47 minuten na injectie: Expiratieduur = 5.1 seconde. Inspiratieduur = 0.72 seconde. Frequentie per minuut = 10. Volumen per ademhaling = 29 c.M³. Ademgrootte 290 c.M³.

Aan het einde van de proef werd sectie verricht, waarbij bleek dat niets gelaedeerd was. Elf dagen van te voren waren bij hetzelfde konijn met de mediastinaalcanule, na injectie van 2 m.Gr. heroïne, dezelfde resultaten gevonden. In de mediastinaalcurven was de hartsactie wederom zeer duidclijk weergegeven en vooral mooi te zien tijdens de expiratiepauze.

Vagotomie.

PROEF XVII. Ten laatste onderzocht ik weer den invloed van heroïne op de ademhaling na dubbelzijdige vagotomie. Een konijn, wegende 2.15 kilo, werd opgebonden. Het verkeerde in een toestand van polypnoe, zoodat de snelheidscurven niet te meten waren.

Expiratieduur = 0.25 seconde. Inspiratieduur = 0.11 seconde. Frequentie per minuut = 166. Volumen per ademhaling = 9 c.M³. Ademgrootte = 1494 c.M³.

De beide vagi worden opgezocht en doorgeknipt. Het konijn reageert daarop met eenige dyspnoische adembalingen, doch is een paar minuten daarna weer kalm en schrijft met den aërodromograaf een eigenaardige curve, n.l. een plateau op de plaats van maximale snelheid, zoowel van in- als exspiratie. 20 minuten na vagotomie worden eenige curven geschreven met den ademvolumenschrijver.

Expiratieduur = 0.99 seconde; Inspiratieduur = 0.81 seconde; Frequentie per minuut = 33. Volumen per adembaling = 27 c.M³. Ademgrootte = 891 c.M³.

In- en exspiratie gaan zonder eenige merkbare pauze in elkaar over. Vervolgens werd 2 m.Gr. heroïne subcutaan geïnjecteerd = 0.93 m.Gr. per kilo. Na 10 minuten ziet men hier en daar in de snelheidscurve wel aanduidingen van een heroïne-type, maar zeer duidelijk is dit eerst na 50 minuten.

55 minuten na injectie: Expiratieduur = 1.46 seconde; Inspiratieduur = 1.37 seconde; Frequentie per minuut = 21. Volumen per adembaling = 29 c.M³. Ademgrootte = 609 c.M³.

Er is een duidelijk uitgesproken exspiratiepauze; de adembalingen zijn evenwel buitengewoon onregelmatig, wat de duur en het volumen betreft.

Nogmaals wordt 2 m.Gr. heroïne ingespoten. In de snelheidscurven overal een duidelijk heroïne-type.

23 minuten na 2^e injectie: Expiratieduur = 2.45 seconde; Inspiratieduur = 1.5 seconde; Frequentie per minuut = 15. Volumen per adembaling = 30 c.M³. Ademgrootte = 450 c.M³.

De adembalingen zijn nog zeer onregelmatig. Enkele hebben een volumen van 37.5 c.M³. In alle curven is duidelijk de invloed van de heroïne zichtbaar.

GEVOLGTREKKINGEN.

1. De ademsnelheid neemt door giften, grooter dan 0,3 m.Gr. per kilo, aanzienlijk toe.
2. De ademfrequentie wordt altijd geringer (door verlengen van den inspiratieduur en optreden van een exspiratiepauze), terwijl de adembaling na niet al te groote doses regelmatigiger wordt.
3. De ademgrootte per minuut neemt af, terwijl de diepte der adembaling toeneemt.

4. De intrathoracale drukschommeling blijft ongeveer gelijk.
5. De uitwendige ademarbeid neemt, gegeven een kunstmatige weerstand, per ademhaling toe, per minuut af.
6. Na vagotomie is de werking van heroïne op adomsnelheid, ademfrequentie en ademgrootte niet merkbaar anders geworden.

HOOFDSTUK VI.

Coffeine.

LITTERATUUR.

Over de inwerking van dit medicament op de ademhaling, bestaan slechts zeer weinig opgaven.

BINZ ¹⁾ verrichtte bij een hond van 2670 gr. tracheotomie, voerde in de trachea een T canule, waarvan de eene arm in verbinding stond met een MAREY'sche tambour en registreerde aldus de respiratie. Na subcutane injectie van 0.160 gr. coffeine, zag hij na 50 seconden de ademhaling frequenter en dieper worden.

Tevens vond hij, dat kleine giften geen invloed hadden op de temperatuur en middelmatige giften (0.250 gr.) de temperatuur tot 0.6° C verhoogden, terwijl polsfrequentie en bloedsdruk beide toenamen, onafhankelijk van vaguswerking. Bij nog hoogere giften, die spierrigiditeit te voorschijn riepen, ontstond een temperatuursverhoging van 1—1.5° C; zeer hoge doses veroorzaakten daarentegen geen temperatuursverandering.

Daarentegen vond E. LEBLOND ²⁾, dat coffeine in physiol. doses de polsfrequentie vermindert en de periphere temperatuur doet dalen, terwijl het de energie van den hartslag vermeerdert en den bloedsdruk doet stijgen door vaatvernauwing. In kleine doses vermindert het de ademfrequentie, doch in toxische doses

¹⁾ BINZ. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. Bd. IX pg. 31 j. 1878.

²⁾ E. LEBLOND. Etude physiol. et therap. de la caféine. Thèse, Paris 1883.

heeft het een omgekeerde werking, waarbij tevens de ademhaling ruimer wordt (bl. 43).

E. PARISOT¹⁾ onderzocht den invloed van coffeïne op ademhaling, polsfrequentie en bloedsdruk bij menschen. Na gebruik van 300 mGr. coffeïne na den maaltijd vertoonden zich 3 stadiën. I^e stadium: „C'est un état de malaise. Le sujet se sent envahir par un trouble cérébral léger, comme une pointe d'ivresse; il éprouve bientôt un peu de vertige, de l'hésitation de la parole. Il se sent souvent anxieux, quelquefois on observe des nausées; l'effort est pénible, la fatigue vient vite avec tout son cortège de troubles circulatoires et respiratoires.” Na ongeveer 2 uur komt men in het II^e stadium waarin: „le sujet se sent gai et léger.” Eindelijk treedt na verscheidene uren het III^e stadium op van „dépression sans troubles”, waarna men door rust weer in normale omstandigheden komt.

Zijn experimenten waren aldus ingericht: Hij registreerde bij zijn proefpersonen pols, bloedsdruk en respiratie (met pneumograaf van MAREY) in rust, liet ze vervolgens een zekeren afstand in een bepaalden tijd afleggen (première course), registreerde weer en na een „deuxième course” nogmaals. Dit deed hij eenige malen bij dezelfde personen, waardoor hij een vaste waarde kreeg.

Hetzelfde herhaalde hij bij deze personen 2 uur na 't gebruik van coffeïne en vond nu aan het einde van de „deuxième course” ademhaling en pols veel minder frequent, dan zonder coffeïne. In de curven zag hij, dat het opstijgend en neerdalend gedeelte veel meer glooiend was en de overgang van in- en exspiratie geleidelijk en niet een scherpe hoek (wijzend op dyspnoe), zooals vóór 't gebruik van coffeïne.

¹⁾ E. PARISOT. Etude physiol. de la caféine sur les fonctions motrices. Thèse, Paris 1890.

Zijn conclusie luidde: „la caféine empêche l'essoufflement et les palpitations consécutifs à un travail violent et met un homme non entraîné dans les conditions d'un homme entraîné.”

Als voedsel toegediend werkt het niet als een spaarmiddel, maar stelt als tonicum een uitgehongerd of vermoeid individu in staat de reserves van het organisme te verbruiken.

W. HEINZ ¹⁾ bespreekt den invloed van coffeïne op het volumen van de ademhaling. Hij verrichtte bij zijn konijnen tracheotomie en bond een T canule in de trachea. Daarna werd een tijdje gewacht om de dieren aan hun nieuwen toestand te laten gewennen. De beide horizontale beenen van de canule werden daarna door gummislangen verbonden met zeer makkelijk werkende ventielen, waarvan de eene als inspiratie-, de andere als exspiratieventiel werkte. Deze laatste stond in verbinding met een „Experimentirgasmesser”, die door middel van een wijzer de geëxpireerde lucht aangaf en een nauwkeurigheid toeliet tot op 5 c.M³. Iedere 20 seconden werd het volumen ²⁾ afgelezen en dit eenigen tijd voortgezet. Daarna telde hij alle volumina bij elkaar en deelde deze som door het aantal waarnemingen, waarbij hij tot het volgende resultaat komt. Coffeïne is in staat de ademgrootte aanzienlijk te verhoogen; na injectie van 20 m.Gr. wordt ze 1.4 maal vergroot. De bij kleine doses optredende toename van de ademgrootte, blijft evenwel uit bij grootere (30 m.Gr. bij een konijn van 1380 gram). Beide feiten komen volgens hem met klinisch-therapeutische waarnemingen overeen.

¹⁾ HEINZ. Die Größe der Atmung unter dem Einflusz einiger wichtiger Arzneistoffe. Diss. inaug. Bonn 1890.

²⁾ Hij vergeet evenwel de ademfrequentie op te geven, zoodat we nu niet weten of het volumen per ademhaling is toegenomen. Tevens vermeldt hij niet hoe lang hij na injectie wacht, voor hij met zijn waarnemingen begint.

SANTESSON ¹⁾ constateerde langs pericard-plethysmographischen weg en door meting van den bloedsdruk, dat onder den invloed van coffeine de polsfrequentie stijgt, de bloedsdruk toeneemt en het hart goed voldoet aan de hoogere eischen, welke de bloedsdrukverhooging daaraan stelt.

EIGEN PROEVEN (Opklimmende doseering).

PROEF I. Geëxperimenteerd werd met coffeinum purum. 100 m.Gr. van deze stof werden opgelost in 100 c.M³. water.

Een konijn, wegende 2.665 kilo, werd op den rug gebonden en 45 minuten gewacht. Met aërodromograaf vinden we een niet al te regelmatige respiratie, ook wisselend in snelheidsgrootte en van geringe frequentie.

Volumen per ademhaling 29.5 c.M³, duur eener respiratie = 1.25 seconde (4 respiraties = $\frac{25}{5}$ seconde), ademgrootte = 1416 c.M³.

Vervolgens wordt geïnjecteerd 5 m.Gr. coffeine. De uitwerking hiervan is gering. De respiratie wordt na 20 minuten misschien iets onregelmatiger, de snelheidsgrootte blijft hetzelfde tot 33 minuten na injectie. Dan wordt zij, tegelijk met een duidelijke frequentievermindering, iets kleiner.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
6 min.	29.5 cM. ³	$\frac{23}{5}$ sec.	1534 cM. ³	29 min.	33 cM. ³	$\frac{25}{5}$ sec.	1584 cM. ³
10 "	27.5 "	$\frac{25}{5}$ "	1320 "	35 "	28.5 "	$\frac{30}{5}$ "	1140 "
15 "	29 "	$\frac{21}{5}$ "	1653 "	43 "	30.5 "	$\frac{29}{5}$ "	1250 "
21 "	32 "	$\frac{25}{5}$ "	1536 "	49 "	31 "	$\frac{29}{5}$ "	1271 "

Het konijn is gedurende de proef rustig en na afbinden normaal.

¹⁾ SANTESSON. Ueber die Wirkung des Coffeins auf das Herz des Kaninchens. Scand. Archiv für Phys. j. 1902, pag. 259.

PROEF II. Een konijn, met een gewicht van 2.67 kilo, werd zittende opgebonden en 20 minuten gewacht. Gedurende 25 minuten werden met den aërodromograaf curven geschreven, om te zien of er ook verandering optrad. Het konijn ademde zeer regelmatig en de curven behielden hetzelfde type.

Volumen per ademhaling = 23.5 c.M³., duur eener respiratie = 1.05 seconde (4 respiraties = $2\frac{1}{5}$ seconde), ademgrootte = 1339 c.M³.

Daarop wordt 10 m.Gr. coffeine subcutaan geïnjecteerd.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	25 c.M. ³	$\frac{21}{5}$ sec.	1425 c.M. ³	37 min.	28.5 c.M. ³	$\frac{23}{5}$ sec.	1482 c.M. ³
10 "	25 "	$\frac{21}{5}$ "	1125 "	45 "	28.5 "	$\frac{22}{5}$ "	1567 "
16 "	25.5 "	$\frac{22}{5}$ "	1402 "	50 "	27.5 "	$\frac{23}{5}$ "	1430 "
23 "	27 "	$\frac{21}{5}$ "	1539 "	56 "	28 "	$\frac{24}{5}$ "	1400 "
30 "	30.5 "	$\frac{23}{5}$ "	1586 "				

De vermindering in respiratiefrequentie is veel duidelijker te zien in de snelheidscurve, dan in de volumencurve. Snelheidsgrootte neemt na 10 minuten iets toe en blijft zoo tot aan het einde van de proef. Respiratie wordt 20 minuten na injectie duidelijk onregelmatiger.

PROEF III. Een konijn, wegende 2.675 kilo, werd zittende opgebonden en 35 minuten gewacht. Adomhaling, geregistreerd met den aërodromograaf, was zeer regelmatig.

Volumen per ademhaling 17 c.M³., duur eener respiratie = 0.95 seconde (4 respiraties = $1\frac{3}{5}$ seconde), ademgrootte = 1071 c.M³.

Nu een injectie van 20 m.Gr. coffeine.

Reeds na 2 minuten zien we de ademfrequentie geringer worden en na 3 minuten heeft de afname in frequentie ongeveer zijn maximum bereikt. De snelheid wordt iets geringer. Gedurende 20 minuten blijft de ademhaling regelmatig en daarna wordt ze onregelmatig, wat tot aan het einde van de proef voortduurt. Daarbij neemt de snelheid weer toe en is even groot of iets grooter dan voor de injectie.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
3 min.	20 c.M. ³	$\frac{28}{5}$ sec.	860 c.M. ³	32 min.	24 c.M. ³	$\frac{29}{5}$ sec.	984 c.M. ³
8 "	21.5 "	$\frac{27}{5}$ "	946 "	39 "	24 "	$\frac{29}{5}$ "	984 "
15 "	21.5 "	$\frac{26}{5}$ "	989 "	45 "	25 "	$\frac{30}{5}$ "	1000 "
20 "	21.5 "	$\frac{28}{5}$ "	924 "	50 "	25 "	$\frac{31}{5}$ "	975 "
25 "	21.5 "	$\frac{26}{5}$ "	946 "	58 "	24.5 "	$\frac{29}{5}$ "	1004 "

Het konijn is buitengewoon kalm, verzet zich geen enkele keer en is na de proef volkomen normaal.

PROEF IV. Nogmaals werd een proef gedaan met 20 mGr. coffeïne. Een konijn, wegende 2.5 kilo, werd op den rug gebonden en 30—40 minuten gewacht. In de snelheidscurve zien we een vrij onregelmatige respiratie.

Volumen per ademhaling = 17 c.M.³, duur eener respiratie = 0.92 sec. (4 respiraties = $\frac{18}{5}$ — $\frac{19}{5}$ seconde), ademgrootte = 1105 c.M.³.

Vervolgens wordt 20 mGr. coffeïne geïnjecteerd.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	20 c.M. ³	$\frac{18}{5}$ sec.	1340 c.M. ³	36 min.	21.5 c.M. ³	$\frac{20}{5}$ sec.	1290 c.M. ³
8 "	19.5 "	$\frac{19}{5}$ "	1228 "	42 "	22 "	$\frac{26}{5}$ "	1012 "
14 "	21.5 "	$\frac{21}{5}$ "	1225 "	48 "	23 "	$\frac{23}{5}$ "	1196 "
21 "	20.5 "	$\frac{20}{5}$ "	1230 "	52 "	24 "	$\frac{24}{5}$ "	1200 "
28 "	respiratie te onregelmatig.			60 "	24.5 "	$\frac{24}{5}$ "	1225 "

Het konijn blijft gedurende de proef niet rustig, maar trekt van tijd tot tijd met zijn pooten. De snelheid wordt in 't algemeen matig, hier en daar soms flink vergroot. Respiratie is onregelmatiger dan voor injectie. De doorlopende snelheidscurve maakt ook den indruk, dat de frequentie is afgenomen.

PROEF V. Konijntje, wegende 2.52 kilo, wordt op den rug gebonden en 45 minuten gewacht. Ademhaling was vrij regelmatig en snelheids grootte constant.

Volumen per ademhaling = 16 cM³, duur eener respiratie = 0.7 seconde (4 respiraties = $\frac{14}{5}$ seconde) ademgrootte = 1376 cM³.

Nu wordt geïnjecteerd 30 mGr. coffeïne.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
4 min.	17 cM ³ .	$\frac{16}{5}$ sec.	1275 cM ³ .	28 min.	18 cM ³ .	zeer onregelmatig.	
9 "	18 "	$\frac{17}{5}$ "	1278 "	35 "	21.5 "	$\frac{21}{5}$ sec.	1225 cM ³ .
14 "	20 "	$\frac{17}{5}$ "	1420 "	43 "	22.5 "	$\frac{21}{5}$ "	1282 "
20 "	20 "	$\frac{20}{5}$ "	1200 "	50 "	23 "	$\frac{21-22}{5}$ sec.	1288 "

In de snelheidscurve is zeer duidelijk een vermindering in frequentie te constateeren, terwijl de snelheid zoo hier en daar flink vergroot en de respiratie onregelmatiger wordt. Het konijn is zeer kalm en laat van tijd tot tijd een knorrend geluid hooren. Na 53 minuten wordt het dier zoo onrustig, dat ik de proef staak.

Op den grond gezet is het evenwel volkomen normaal.

PROEF VI. Het konijn, in proef V gebruikt, wordt 2 uur 5 minuten na de injectie van 30 m.Gr. coffeïne weer opgebonden. Dit geschiedde naar aanleiding van de proeven van PARISOT, die na 2 uur de gunstigste werking vond bij menschen.

Nadat het dier 25 minuten was opgebonden, dus 2 uur 30 minu-

ten na de injectie, werd gedurende 30 minuten de ademhaling geregistreerd. De snelheidscurven waren weer ongeveer van normale grootte, de respiratie was vrij regelmatig en de frequentie was weer tot de oude waarde teruggekeerd.

2 uur 55 minuten na injectie: Volumen per ademhaling = 18.5 c.M³,
duur van 4 respiraties = $1\frac{1}{5}$ seconde, ademgrootte = 1591 c.M³.

3 uur na injectie: Volumen per ademhaling = 18 c.M³, duur van
4 respiraties = $1\frac{1}{5}$ seconde, ademgrootte = 1548 c.M³.

Nu werd nogmaals 20 m.Gr. coffeïne geïnjectieerd.

De invloed daarvan was ongeveer = nul. Snelheid bleef hetzelfde; ook aan de frequentie viel geen verandering te bespeuren.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	18.5 c.M. ³	$\frac{14}{5}$ sec.	1591 c.M. ³	22 min.	15 c.M. ³	$\frac{14}{5}$ sec.	1290 c.M. ³
10 "	16 "	$\frac{12}{5}$ "	1600 "	36 "	18 "	$\frac{13}{5}$ "	1656 "
15 "	14 "	$\frac{12}{5}$ "	1400 "	43 "	16 "	$\frac{13}{5}$ "	1472 "

De ademhaling was slechts hier en daar iets onregelmatiger.

Het konijn zelf was nog al eens onrustig en trok dan heftig met de pooten.

PROEF VII. Een konijn, wegende 3.25 kilo, werd zittende opgebonden en 25 minuten gewacht. Uit de snelheidscurve bleek, dat de ademhaling regelmatig was, zoowel wat snelheid als frequentie betreft.

Volumen per ademhaling = 13.5 c.M³, duur eener respiratie = 0.6 seconde (4 respiraties = $1\frac{2}{5}$ seconde), ademgrootte = 1350 c.M³.

Daarop werd geïnjectieerd 50 m.Gr. coffeïne.

In de aërodromograafcurven zag men niet een langzamer worden van de frequentie, maar integendeel reeksen, waar de respiratie zeker frequenter was, terwijl na 6 minuten weer het type CHEYNE-STOKES in die curven optrad en gedurende de verdere proef bleef bestaan. De frequentie wisselde de geheele proef door (grooter of gelijk) en met den ademvolumenschrijver vinden we een volumen, dat schommelt tusschen 12—14 c.M³. Deze dosis heeft dus een ongunstiger effect dan de vorige.

Proef met ademweerstand.

PROEF VIII. In deze proef werd een konijn, wegende 2.7 kilo, zittende opgebonden en een uur gewacht, daar het dier zich in het begin nog al verzette. Vervolgens werd de uitwendige ademaarbeid bepaald van in- en exspiratie, vóór en na injectie van 20 m.Gr. coffeïne.

E X S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie in $\frac{1}{5}$ min.	173 cM. ³	13	32637 erg.	2121410 erg.
10 min. na injectie " $\frac{1}{5}$ "	141 "	14	24700 "	1729010 "
27 " " " " $\frac{1}{5}$ "	130 "	14	22773 "	1594125 "
48 " " " " $\frac{1}{5}$ "	128.5 "	12	26262 "	1575730 "

I N S P I R A T I E.

T I J D.	Volumen.	Fre- quentie.	Arbeid per ademhaling.	Arbeid per minuut.
Vóór injectie in $\frac{1}{5}$ min.	294.5 cM. ³	20	36143 erg.	3611306 erg.
12 min. na injectie " $\frac{1}{5}$ "	232 "	20	28449 "	2844900 "
26 " " " " $\frac{1}{5}$ "	196.5 "	19	25364 "	2409580 "
49 " " " " $\frac{1}{5}$ "	225 "	17	32459 "	2759060 "

Na injectie van coffeïne zien we dus, dat de uitwendige ademaarbeid per ademhaling en per minuut, zoowel bij in- als exspiratie, afneemt.

Vóór injectie volumen per ademhaling = 26 cM.³, duur eener respiratie = 0.75 seconde, ademgrootte = 2080 cM.³

58 minuten na injectie volumen per ademhaling = 27 cM.³, duur eener respiratie = 0.85 seconde, ademgrootte = 1917 cM.³

Uit de snelheidscurve bleek, dat na de injectie de respiratie weer onregelmatig werd.

Intrathoracale drukschommeling.

PROEF IX. Een konijn, wegende 2.665 kilo, werd op den rug gebonden,

daarna 15 minuten gewacht, vervolgens werd de mediastinaalcanule ingebracht en nu nog 25 minuten gewacht. Aërodromograaf en mediastinaalcanule gaven beide zeer regelmatige curven.

Volumen per ademhaling = 11.5 cM.³, duur eener respiratie = 0.65 seconde (4 respiraties = $\frac{13}{5}$ seconde), ademgrootte = 1058 cM.³

Daarop wordt geïnjecteerd 20 mGr. coffeine.

Na 12 minuten is het intrathoracaal drukverschil flink verhoogd en na 15 minuten aanzienlijk verhoogd. Ook de snelheid is een spoor vergroot. Na 30 minuten evenwel zijn beide weer normaal en blijven dit tot aan het einde van de proef. De respiratie wordt een weinig onregelmatiger, doch van weinig betceckenis en hier en daar iets minder frequent.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	11.5 cM. ³	$\frac{13}{5}$ sec.	1058 cM. ³	33 min.	12.5 cM. ³	$\frac{13}{5}$ sec.	1150 cM. ³
10 "	12 "	$\frac{13}{5}$ "	1104 "	38 "	12 "	$\frac{13}{5}$ "	1104 "
15 "	14.5 "	$\frac{13}{5}$ "	1334 "	47 "	11.5 "	$\frac{13}{5}$ "	1058 "
20 "	14.5 "	$\frac{13}{5}$ "	1334 "	55 "	12.5 "	$\frac{13}{5}$ "	1150 "
28 "	12.5 "	$\frac{13}{5}$ "	1150 "				

Vagotomie.

PROEF X. Een konijn, met een gewicht van 2.49 kilo, vertoonde met den aërodromograaf een vrij onregelmatige respiratie.

Volumen per ademhaling = 21.5 c.M³, duur eener respiratie = 0.75 seconde (4 respiraties = $\frac{15}{5}$ seconde), ademgrootte = 1720 c.M³.

Vervolgens wordt dubbelzijdige vagotomie verricht.

Het dier reageert daarop met sterk verminderde frequentie, vergrootte snelheid, inspiratoire pauze en scherpen overgang tussehen in- en exspiratie.

Onmiddellijk na vagotomie: Volumn per ademhaling = 32 c.M³, duur van 4 respiraties = $\frac{33}{5}$ seconde, ademgrootte = 1152 c.M³,

54 minuten na vagotomie: Volumn per ademhaling = 25 c.M³, duur van 4 respiraties = $\frac{30}{5}$ seconde, ademgrootte = 1000 c.M³.

Inspiratoire pauze is in dien tijd veel geringer geworden en de snelheid kleiner, ja zelfs kleiner dan vóór vagotomie.

Op het insteken van de injectienaald reageert het konijn buitengewoon sterk. De snelheid wordt $2\frac{1}{2}$ à 3 maal zoo groot, de frequentie neemt af en het volumen neemt toe.

Na insteken van de injectienaald: Volumen per ademhaling = 48 c.M³, duur van 4 respiraties = $\frac{40}{5}$ secorde, ademgrootte = 1440 c.M³.

Eerst wordt nog 10 minuten gewacht, daarna 15 minuten geregistreerd, maar aangezien alles hetzelfde blijft, schijnt dit niet een eenvoudige uiting van pijn te zijn en injecteer ik 20 m.Gr. coffeïne.

Op de injectie reageert het konijn met grootere uitslagen van den aërodromograaf, maar deze worden weer normaal en blijven dit in 't algemeen tot aan het einde van de proef. Ook is de respiratie niet duidelijk onregelmatiger of minder frequent geworden, maar wel is het konijn na de injectie onrustiger.

Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.	Tijd na injectie.	Volumen per ademhaling.	Duur van 4 respiraties.	Ademgrootte.
5 min.	50 c.M. ³	$\frac{41}{5}$ sec.	1450 c.M. ³	29 min.	52 c.M. ³	$\frac{41}{5}$ sec.	1508 c.M. ³
10 "	48 "	$\frac{37}{5}$ "	1536 "	36 "	48.5 "	$\frac{41}{5}$ "	1406 "
16 "	49 "	$\frac{38}{5}$ "	1568 "	41 "	48 "	$\frac{41}{5}$ "	1392 "
24 "	46.5 "	$\frac{38}{5}$ "	1488 "	50 "	43.5 "	$\frac{42}{5}$ "	1261 "

Invloed van de coffeïne is dus vrij gering. Na vagotomie gaat de respiratie geregeld gepaard met een zekere stridor, waarschijnlijk afhankelijk van glottisparalyse. De wond wordt gehecht en het konijn in zijn hok gebracht. 24 uur daarna wordt het dier weer opgebonden. Het ademt moeilijk, met een zeer duidelijke exspiratiepauze en is cyanotisch.

Vervolgens wordt 20 m.Gr. van een versche coffeïnesolutie geïnjecteerd.

10 minuten blijft alles normaal, daarna vliegt het konijn plotseling op, doet eenige krachtige pogingen om zich los te rukken, zakt ineen en is dood.

GEVOLGTREKKINGEN.

1. De ademsnelheid wordt niet gewijzigd, hoogstens iets vergroot.
2. De ademfrequentie neemt af en wordt onregelmatig.
3. De ademgrootte per minuut wordt niet veranderd, maar de diepte der ademhaling is steeds aanzienlijker.
4. De intrathoracale drukschommeling neemt toe.
5. Op een ademweerstand wordt met een geringeren nitwendigen ademarbeid per ademhaling en per minuut gereageerd.
6. Na vagotomie blijven, de anders door coffeïne optredende veranderingen van ademfrequentie en ademdiepte achterwege.

ALGEMEEN OVERZICHT.

Aan het einde van mijn proefschrift gekomen, leek het mij nuttig de gevonden resultaten eens onderling en met de litteratuur te vergelijken. De 4 medicamenten, die ik voor mijn proeven gebruikte, behooren tot de voornaamste niet prikkelende, subcutaan toe te dienen geneesmiddelen, die invloed uitoefenen op de ademhaling. In de litteratuur wordt van drie vermeld, dat zij dit doen door rechtstreeksche inwerking op het ademcentrum. Voor lobeline vindt men dit bij DRESER en OTT, voor heroine bij DRESER en voor apomorphine bij HARNACK en REICHERT.

Door telkens aan het einde van een reeks experimenten één of meer vagotomicproeven in te schuiven, bevestigde zich dit vroeger gevonden resultaat. Alleen coffeine maakte hierop een uitzondering; het behoort dus niet tot de centraal aangrijpende respiratorische middelen.

Welke nu zijn de veranderingen, die de ademhaling ondergaat onder invloed der medicamenten?

- I. een wijziging van de periodiciteit der ademhaling, en wel in de eerste plaats eenvoudige chronotropie.
- II. een quantitative wijziging van de diepte der ademhaling.
- III. een andere wijze van reageeren op een kunstmatigen weerstand.

Mijn resultaten waren, wat I en II betreft, de volgende:

Medicament.	Frequentie.	Wijziging der ademdiepte.	AANMERKINGEN.
Lobeline	Geringer	Onveranderd	DRESER vond verhoogde ademfrequentie en toename van de ademdiepte. ¹⁾
Apomorphine	Grooter	Geringer	HARNACK grootere intensiteit der ademhaling.
Heroïne	Geringer	Grooter	Conform met DRESER.
Coffeïne	Geringer	Grooter	BINZ verhoogde frequentie en grootere ademdiepte, LEBLOND na kleine doses geringere frequentie en HEINZ na kleine doses toename, na groote doses afname van de ademdiepte.

De factoren I en II beslissen omtrent ademsnelheid, want immers is de snelheid een functie van den duur en de diepte eener respiratie. In mijn proeven heb ik alleen rekening gehouden met de maximale snelheid, zooals ik in Hoofdstuk II aan het einde van § 1 heb vermeld. Het komt mij voor, dat, van uit een therapeutisch gezichtspunt, juist deze maximale snelheid groote beteekenis heeft.

Merkwaardig genoeg echter is het in mijn proeven meermalen voorgekomen dat, niettegenstaande de frequentie dezelfde bleef en de ademdiepte toenam, de snelheid geringer werd. Een verklaring daarvoor heb ik niet kunnen geven, maar zij zal met stelligheid te geven zijn, wanneer men door aërodromometrische registratie (chronographie) het gewijzigde beloop der snelheidskromme zal hebben leeren kennen. Het is te verwachten, dat dan wel de maximale snelheid is afgenomen, doch dat de gemiddelde snelheid is toegenomen.

Tevens werd het respiratiecentrum nog aan een bijzondere proef onderworpen. Terwijl vorige schrijvers een enkele maal hun

¹⁾ Ook betreffende den long-vagus wiken mijn proeven voor dit geneesmiddel af van die van DRESER; hij vond na toediening van lobeline een verlamming dier zenuw, welke in mijn proeven totaal ontbrak. De ware grond van dit verschil en van de in den tekst aangehaalde verschillen tusschen DRESER en mij is mij duister, te meer daar onze uitkomsten betreffende heroïne zoo volmaakt overeenstemmen. Wanneer het geoorloofd is een vermoeden te wagen, dan zou het dit zijn, dat alleen DRESER's heroïneproeven met die voorzorgen zijn omringd, die hij in den jongsten tijd voor noodig houdt en ook door mij zijn in acht genomen. Onder deze voorzorgen staat het vermijden van weerstand bovenaan. De methode van den aërodromograaf is in dit opzicht onberispelijk. Een 2^e fout kan schuilen in het feit, dat hij al zijn konijnen met urethaan narcotiseerde.

toevlucht namen tot CO₂, (DRESER voor heroïne) om te onderzoeken wat voor invloed door het medicament op het centrum werd uitgeoefend, beperkte ik mij zelf, bij intacte centripetale banen, tot een mechanischen reflex en wel door den uitwendigen ademarbeid te bepalen bij een kunstmatigen weerstand.

Door toedienen van lobeline, apomorphine en heroïne werd het ademcentrum meer prikkelbaar, terwijl door coffeïne de reactie van het centrum geringer werd. Tevens zag men bij de drie eerstgenoemde, in het algemeen gunstig werkende middelen, maar niet bij coffeïne een overcompensatie optreden, d. w. z. niet alleen werd de weerstand overwonnen, maar er werd nog veel meer arbeid verricht.

Om het mechanisme, waaronder bovenstaande reactie optreedt, nader te leeren kennen, bestudeerde ik den intrathoracalen druk. Hierin bleken, onder invloed van het medicament, veranderingen voor te kunnen komen.

Na toediening van:

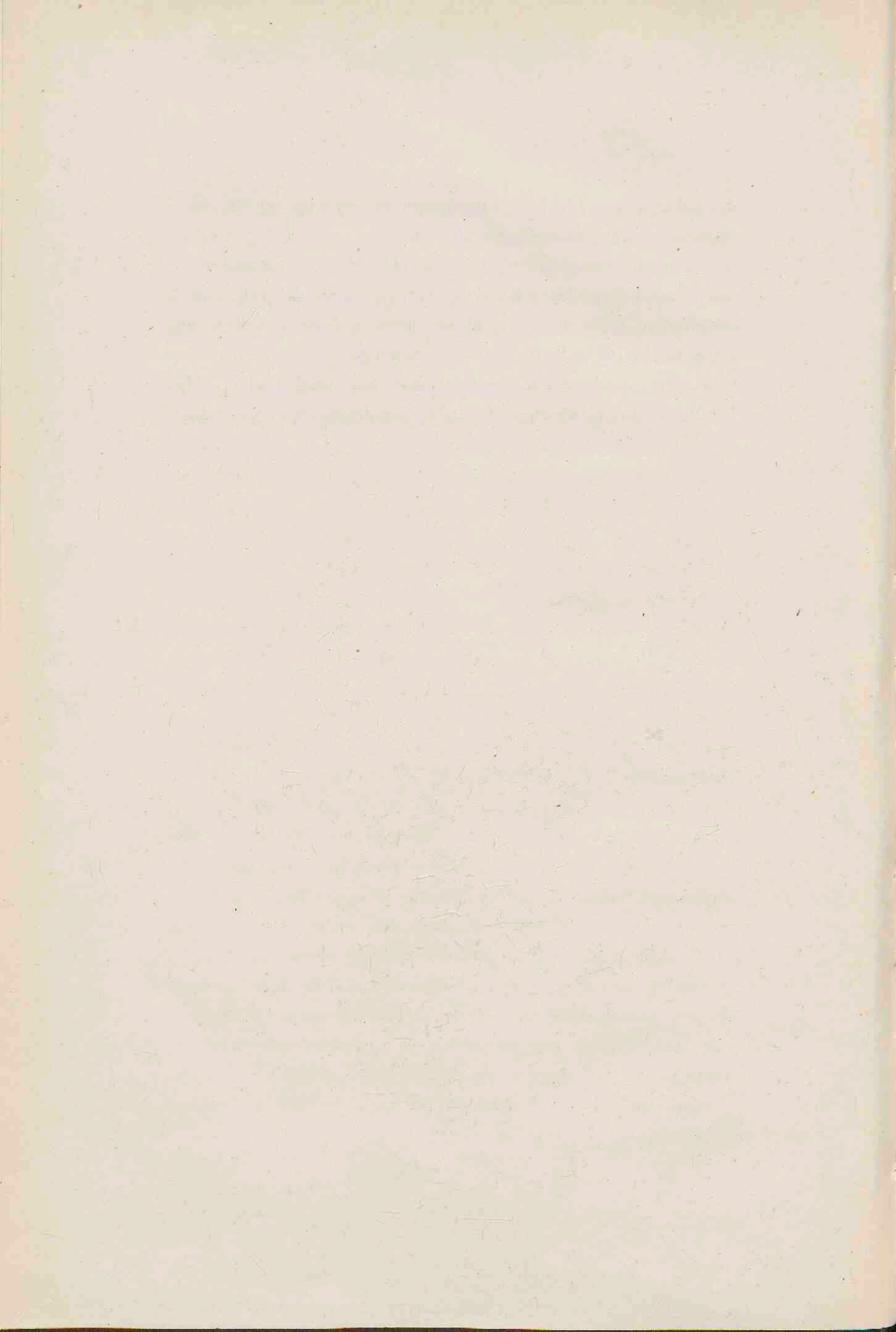
Lobeline	is de intrathoracale drukschommeling	ver groot;
Apomorphine	„ „ „ „	ver groot;
Heroïne	„ „ „ „	onveranderd;
Coffeïne	„ „ „ „	ver groot.

De oorzaak kan gezocht worden in een wijziging van de ademdiepte, maar niet altijd werd dit aldus bevonden.

Alzoo moet men de oorzaak zoeken in inwendigen ademweerstand, afhankelijk van neuslumen, glottis- resp. bronchiaalwijdte. Het laatste moment liet zich uit de intrathoracale drukschommelingen enkele malen beoordeelen. Zelfs zou een nieuwe methode kunnen uitgewerkt worden ter bestudeering van de bronchiaalspiercontractie. Verrichten we n.l. tracheotomie, dan zijn neus en glottis buitengesloten en kunnen we, bij registratie van het ademvolumen en de bewegingen van het diaphragma,

de werking van de bronchiaalspiereu nauwkeurig uit de intrathoracale drukschommelingen afleiden.

Doch de vraag naar de oorzaak der verhoogde intrathoracale drukschommeling daargelaten, is het duidelijk, dat van onze 4 onderzochte geneesmiddelen alleen heroïne hare gunstige wijzigingen in de ademhaling kan teweegbrengen, zonder een gelijktijdig ingrijpen in het intrathoracaal mechanisme. Het heroïne is dus in waarheid een zuiver respiratorisch geneesmiddel.



STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

In tegenstelling met hetgeen wel eens in de litteratuur wordt vermeld, wordt de periphere longvagus door lobeline niet verlamd.

II.

Heroïne is, wanneer men een uitsluitend respiratorisch geneesmiddel behoeft, bij pneumonie aan te bevelen.

III.

In tegenstelling met hetgeen vaak in de litteratuur vermeld wordt, doch conform met EINTHOVEN, wordt de periphere longvagus door atropine wel verlamd.

IV.

In epithelium wordt geen pigment gevormd.

V.

Het foramen ovale is een „Neubildung” en niet een rest van de primaire communicatieopening tusschen de beide atria.

VI.

De spirochaete pallida is de oorzaak van de syphilis.

VII.

Het verdient aanbeveling de bij het reinigen van handen en operatieterrein gebruikelijke desinfectantia te verhitten.

VIII.

De parasitaire theorie van myelogene leukaemie heeft zeer zeker recht van bestaan.

IX.

Geestesziekten kunnen nooit een indicatie geven tot kunstmatige steriliteit (door vasectomie).

X.

De hebotomie is bij het vernauwde bekken de operatie der toekomst.

XI.

Wanneer bij een mammacarcinoom de supraclaviculaire klieren gezwollen zijn, is radicale genezing door operatie onmogelijk.

XII.

Bij chronische dacryocystitis is exstirpatie van den traanzak te verkiezen boven sondenbehandeling, en wel met het oog op septische infectie bij beroepsblacies van het oog.

