



Nevel-electriciteit van physiologisch werkzame stoffen, inzonderheid van alcaloiden

<https://hdl.handle.net/1874/272891>

A. 4° 192, 1920

Nevel-Electriciteit van Physiologisch werkzame
stoffen, inzonderheid van Alcaloiden.



F. DAUBANTON.

A. qu.
192

BIBLIOTHEEK UNIVERSITEIT UTRECHT



2959 530 7

NEVEL-ELECTRICITEIT VAN PHYSIOLOGISCH WERKZAME
STOFFEN, INZONDERHEID VAN ALCALOIDEN.

Nevel-Electriciteit van Physiologisch werkzame
stoffen, inzonderheid van Alcaloiden.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. H. VISSCHER,

Hoogleeraar in de Faculteit der Godgeleerdheid,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Dinsdag 29 Juni 1920, des namiddags te 3 uur

DOOR

FRANÇOIS DAUBANTON,

Geboren te Rotterdam.



KEMINK & ZOON,
OVER DEN DOM TE UTRECHT.



Aan mijn Vrouw en
aan mijn Ouders.

Bij het verschijnen van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik, U, Hoogleraren en Lectoren der medische en philosophische faculteiten, mijn dank te betuigen voor de opleiding, die ik van U mocht ontvangen.

De nagedachtenis van mijn oud-leermeesters, de Professoren TALMA en HEILBRONNER, zal bij mij steeds in dankbare herinnering blijven.

In het bijzonder ben ik veel verplicht aan U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor. Hoezeer de studie van de Physiologie mij steeds aangetrokken heeft, is 't toch vooral Uw welwillende steun en Uw groote belangstelling in mijn onderwerp geweest, die mij tenslotte den prikkel gaven, niettegenstaande vele moeilijkheden en vertragingen, mijn werk te beëindigen, vóór mijn vertrek naar dat deel van ons vaderland dat Zuid-Afrika heet.

Gaarne dank ik ook U, DR. ZEEHUISEN, voor de groote bereidwilligheid waarmee gij mij steeds behulpzaam waart bij mijn proefnemingen.

Van onberekenbare waarde zal voor mijn latere loopbaan de tijd blijven, dien ik als assistent mocht doorbrengen onder Uw leiding, DR. BOSSCHA. Zoo het mij gegeven mocht zijn in mijn praktijk naast zelfcritiek ook de overtuiging te bezitten, dat het vele onbekende en onbegrijpelijke niet door mooie benamingen en geleerddoenerij nader tot zijn oplossing wordt gebracht, dan heb ik dat aan U vooral te danken.

De omgang met mijn mede-assistenten, speciaal met U, DR. KOOIJ, heeft mij veel geleerd.

Tenslotte gedenk ik gaarne het goede, dat ik mocht leeren aan de Universiteit te Lausanne en in het St. Bartholomew's Hospital te Londen.

§ 1. LADINGSVERSCIJNSEL.

Het in 1916 door Zwaardemaker en Knoops¹⁾ ontdekte vermogen van reukstoffen om bij verstuiven van haar waterige oplossing een nevel te geven, die in staat is een geïsoleerde metalen schijf electrisch te laden, is bij nader onderzoek gebleken ook aan andere stoffen eigen te zijn. Reeds dadelijk werd een tweede groep van stoffen gevonden, geen reukstoffen, die het ladingsverschijnsel gaven, b.v. alle antipyretica, o. a. het van aniline afgeleide antifebrine, het dimethylphenylpyrazolon of antipyrine en het tot de plantenbasen behorende purine-derivaat cafeïne.

Wanneer zulk een groep van stoffen homologe reeksen bevatte, bleek de plaatsing in de reeks van quantitatieven invloed. Dit gaf aanleiding verschillende reeksen te onderzoeken en wel door Zwaardemaker²⁾ de alcohol- en vetzuurreeks, door Backman³⁾ de methylbenzolreeks, en door Huyer⁴⁾ de aniline-reeks. Tenslotte werd in 1917 door Zeehuisen⁵⁾ het ladingsvermogen van de saponinen bekend gemaakt.

Merkwaardige bijzonderheden⁶⁾, die allengs omtrent den invloed van gelijktijdig aanwezige electrolyten aan het licht kwamen, gaan wij met stilzwijgen voorbij.

1) Zwaardemaker, Knoops, en van der Bijl. Zittingsverslag, Kon. Akad. Amsterdam. 25 Mrt. 1916.

2) Zwaardemaker *ibidem*. 27 Mei 1916.

3) E. L. Backman *ibidem*. 27 Jan. 1917.

4) C. Huyer. Onderzoekingen Phys. Lab. Utrecht (5) deel XVIII p. 89. 1918.

5) Ned. Tijdsch. v. Gen. 1918 II 980.

6) Zwaardemaker en Zeehuisen, Kon. Akad. Amsterdam. 29 Juni 1918.

Het ladingsverschijnsel, waarvan hier sprake is en dat wij aanstonds in bijzonderheden willen beschrijven, openbaart zich in vollen omvang alleen aan waterige oplossingen, vooral aan de meer verdunde waterige oplossingen. Het is verwant, maar niet identiek aan Lénard's waterelectriciteit ¹⁾. Beide verschijnselen worden door den druk, waardoor, en de temperatuur waarbij, zij tot stand worden gebracht, bijzonder sterk geïncideerd en wel door beide voorwaarden in verhoogenden zin. Daarnevens is voor de mate, waarin het ladingsverschijnsel tot stand komt, de oppervlakte-activiteit der stof beslissend, die in geringe hoeveelheid in ware oplossing aan het water is toegevoegd. Men verkrijgt den indruk, dat, voor de verstuiwingelectriciteit althans, de verlaging der oppervlaktespanning van het grensvlak lucht-water het eigenlijk bepalende is.

Het is hoogst opmerkelijk, dat een eigenschap als die van verlaging der oppervlaktespanning van het grensvlak lucht-water, aan een aantal stoffen eigen, van zoo groote beteekenis gebleken is voor de physiologische werking dezer stoffen, niet-tegenstaande zulk een grensvlak lucht-water in de dierlijke weefsels nergens dan in de longen, in het reukslijmvlies, in de zwemblaas en in de tracheën der insecten aangetroffen wordt. In de diepte onzer weefsels ontbreekt zij ten eenenmale en toch is de physiologische en pathologische literatuur vol van gegevens over deze bepaalde soort van oppervlakte-activiteit. De verklaring zal wel zijn, dat wat geldt voor het grensvlak lucht-water tot zekere hoogte ook toepasselijk is voor de grensvlakken water-gel, water-kristallen en water-micellen, zij het ook, dat de quantitatieve betrekkingen geheel anders zullen worden. Aangezien nu tusschen oppervlakte-activiteit en oppervlakte-electriciteit van grensvlakken een engen, zij het ook nog onontwarden, samenhang bestaat, kan het geen verwondering baren, dat het door ons behandelde ladingsverschijnsel, evengoed als de verlaging der oppervlaktespanning van waterige oplossingen aan de lucht, met de

1) H. Zwaardemaker en F. Hogewind, Kon. Akad. Amsterdam. 25 Oct. 1919.

physiologische werking der stoffen in de weefsels op en neer blijkt te gaan. Immers de oppervlakte-energie der colloïdale deeltjes en der gelstructuren is een der belangrijkste energievormen, welke de weefsels aanbieden. Van buiten indringende stoffen, die daarin wijziging brengen, roepen geweldige omwentelingen te voorschijn. Omtrent de oppervlakte-activiteit dezer stoffen verkrijgen wij inlichting door de veranderingen te bestudeeren, die haar toevoeging in de oppervlaktespanning van het water en in het daarvan afhankelijke ladingsverschijnsel te weeg brengt.

Onder de oppervlak-actieve stoffen, die het ladingsverschijnsel geven, staan in quantitatief effect de reukstoffen bovenaan. Dan volgen de saponinen. Vervolgens de antipyretica. Tenslotte de alcaloiden. Onderstaande kleine tabel ¹⁾ geeft hieromtrent een overzicht.

Verzadigde oplossingen.	Lading, door den nevel per c.M. ³ verstoven vloeistof medegedeeld, in 10 ⁻¹⁰ Coulombs.
Reukstoffen (27 in aantal)	gemiddeld 81 (extremen 300 en 1).
Saponinen (22 oplosbare)	" 5 (" 16 " 0).
Antipyretica (9 ")	" 4.4 (" 7.5 " 2.5).
Alcaloiden (41 ")	" 2.9 (" 7.5 " 0).

Gelijk de tabel te verstaan geeft, tot wier totstandkomen ik het voorrecht had met Dr. Zeehuisen te mogen meewerken, geven een menigte plantenbasen het ladingsverschijnsel. Deze stoffen bezitten bovendien eigenschappen b.v. verlaging van de oppervlaktespanning, die ook voor het ladingsvermogen van belang zijn gebleken, en voor een deel ook zeker in verband staan met hun giftigheid — waaraan zij hun zoo belangrijke plaats in de geneeskundige wetenschap te danken hebben. Terwijl over deze andere eigenschappen in een volgend hoofdstuk gesproken zal worden, moge hier eerst een beschrijving volgen van het gebruikte toestel en de wijze

1) Zwaardemaker en Zeehuisen, Kon. Akad. Amsterdam. April 1920 (in druk).

waarop en de voorzorgen waaronder het ladingsvermogen van de alcaloid-oplossingen bepaald werd.

Het verticale gedeelte van een eenvoudigen glazen versproeier van een inhalatie-toestel werd in de te onderzoeken oplossing geplaatst. Het horizontale gedeelte werd in verbinding gebracht met een leiding, waarin gewone dampkringslucht, die steeds onder een overdruk van ± 2 atmosfeer stond. Op deze wijze ontstond, zooals Prof. G. Gradenigo voor 't eerst toonde, bij het verstuiven van *niet* vluchtige stoffen, en stoffen, die de oppervlaktespanning verhoogden, een bestendige, van de overige een niet bestendige nevel.

De overdruk van 2 atmosfeeren werd gekozen omdat gebleken¹⁾ is, dat drukveranderingen tusschen $1\frac{1}{2}$ en 3 atmosfeeren op de lading geen invloed hebben, wat teeken betreft. Bij een klein drukverschil geschiedt n.l. de waterdruppelvorming om de negatieve ionen, bij een groot drukverschil om de positieve. Kamerlingh Onnes en Keesom²⁾ hebben reeds beschreven, hoe de metastabiele evenwichts-toestand vloeistof-gas bij verzadiging (welke verzadiging in ons geval aan de versproeiersspits ontstaat door verdamping en plotselinge temperatuursdaling) door drukvermindering op zich zelf verstoord kan worden indien bepaalde nuclei, die als kernen bij de druppelvorming dienen b.v. stof (in uitgebreiden zin) of ionen aanwezig zijn. Bij water treedt bij viervoudige verzadiging een regenachtige condensatie op om de negatieve ionen, terwijl deze eerst bij een zesvoudige verzadiging om de positieve ionen plaats heeft.

De op de in boven beschreven wijze verkregen nevel werd opgevangen op een verticaal staande ronde aluminium schijf van 20 c.M. middellijn, welke was opgesteld op een door paraffine geïsoleerden blikken bak, waarin de afvloeiende druppels werden opgevangen. Dit geheel was verbonden met een aluminium blad-electroscop met barnsteen-isolatie.

1) Zwaardemaker. Archives Néerlandaises de Physiologie de l'homme et des animaux. Tome I 2e livr. p. 347 (1917).

2) Kamerlingh Onnes en Keesom. Enc. d. math. Wissensch. V 10 pg. 910 noot 937.

Met een kijker werden de uitslagen van den electroscoop afgelezen.

Men zij er op bedacht, dat het verschijnsel met zeer verschillende snelheid zich manifesteert: hetgeen ik mij verklaar door den wisselenden wedstrijd der positieve en negatieve deeltjes, die beide in den nevel voorkomen. Waar in het vervolg de hoeveelheid opgewekte electriciteit zal worden aangegeven door het aantal deelstrepen, waarover de electroscoop uitsloeg, zij hier ter berekening van het aantal Coulombs electriciteitshoeveelheid, meegedeeld, dat de capaciteit van opvangschijf, electroscoop en draadgeleiding 35 electrostatische eenheden bedroeg.

Voorts beantwoordde aan een uitslag van $\frac{1}{2}$ deelstreep 20 volt potentiaal verschil, 1 aan 30 volt, 2 aan 48 volt, 3 aan 60 volt, 4 aan 74 volt, 5 aan 85 volt, 6 aan 95 volt, 7 aan 105 volt, 8 aan 115 volt, 9 aan 125 volt, 10 aan 135 volt, 11 aan 145 volt, 12 aan 153 volt, 13 aan 160 volt, 14 aan 168 volt.

Alle uitslagen boven 14 deelstreepen zijn als maximaal aangegeven.

Op een enkele uitzondering na werden alle bepalingen gedaan met geaarden versproeier. Om deze aarding zoo zeker mogelijk te doen zijn, werd de geheele versproeier omwonden met een met de aarde verbonden metalen draad.

De opvangsschijf en de er onder staande bak waren angstvallig geïsoleerd. Het gebeurde soms, dat door bevochtiging van het paraffine onder den bak de isolatie te wenschen overliet, wat aanstonds merkbaar was aan het terugloopen van den electroscoop. Afdrogen was dan niet voldoende. Vaak moest dit blok paraffine geruimen tijd in de vlam van een Bunsenschen brander gehouden worden.

Daar Huyer gewezen heeft op de mogelijkheid van influentie, werden ook de bodem en de wanden van de zuurkast bedekt met gegalvaniseerd-ijzeren platen, en deze geaard.

Met het oog op het vergiftigingsgevaar bij het verstuiven van de alcaloid oplossingen werden de proeven genomen met bijna gesloten zuurkast, terwijl een ventilatie-motor bovenin werkte. Dit laatste mag niet verzuimd worden, daar

zich anders een soortgelijk verschijnsel voordoet als beschreven bij Huyer pag. 56. (Opgehoopt blijven van de negatieve deeltjes, die zich normaliter verspreiden).

Het teeken van de lading werd bepaald door de opvangschijf te naderen met een met een kattenvel gewreven ebonieten staaf, waardoor het blaadje van den electroscoop zijn uitslag vermeerderde of verminderde naar gelang de lading -- of + was. Steeds werd een positieve lading gevonden.

Voor het verstuiven werd gebruik gemaakt van waterige oplossingen van alle alcaloiden voorzover zij door de oorlogsomstandigheden verkrijgbaar waren. Dit waren er een 45-tal. Hoewel verschillende alcaloiden zeer slecht oplosbaar zijn in water, werd toch steeds van dit laatste als oplosmiddel gebruik gemaakt, daar, gelijk reeds op pag. 315 van de Archives Neerl. door Zwaardemaker is opgemerkt, het water een zeer belangrijke rol bij het laden speelt en bij gebruik van verschillende andere stoffen b.v. alcohol, glycerine, enz. als oplosmiddel geen lading ontstaat. Ook werden met opzet alleen de vrije alcaloiden genomen, niet hun zouten. De oplossingen werden voor gebruik in de scheid-trechter afgezonderd.

Alle stoffen kwamen in oplossingen van 1/1000 mol. in gebruik en werden in bruine flesschen bewaard.

Er was echter een groot verschil in laadvermogen en oppervlaktespanning-verlaging tusschen dezelfde oplossing versch bereid en na enkele dagen staan. Bij sommige soluties b.v. atropine verminderde vrij spoedig het laadvermogen, tegelijk met een vermindering van de oppervlaktespanning-verlaging. Dit laatste was ook reeds bekend door de onderzoekingen van Traube¹⁾. Zij berust op de polymerisatie van de micronen, die zich van zelf en onder den invloed van het licht vormen. Het bleek mij bij ultra-microscopisch onderzoek dat vermindering van laadvermogen en het meer colloidaal worden, het samenklonteren van de submicronen, parallel gingen. Dit werd behalve voor atropine oplossing o.a. voor homatropine vastgesteld.

1) Traube. Bioch. Zeitschr. 42. Bnd. 1912.

Speciale zorg moest steeds worden besteed aan de reinheid van het gebruikte vaatwerk. Het werd herhaalde malen met leidingwater uitgespoeld en nimmer aan adsorptie met riekende gassen of aan bezoedeling van welke zijde ook, blootgesteld. Evenmin als de stalagmometer mag de versproeier ooit met de hand worden aangevat, daar het minste vet van de hand reeds een verandering van de oppervlakte spanning, secundair van de lading, te weeg brengt. De stalagmometer werd dagelijks gecontroleerd door het druppelgetal van water te bepalen, terwijl ook dagelijks werd nagegaan of het gebruikte water een uitslag van den electroscoop gaf, bij versproeien. Dit was bij werkelijk reinen versproeier nooit het geval. 6—10 \times spoelen met leidingwater en het dag en nacht gevuld houden met water bleek voldoende om het vaatwerk schoon te houden. Alleen na gebruik van salicylas natricus (als toevoegsel) hadden we veel meer moeite met het reinigen; zoodat er zeker 2 \times zoo lang gespoeld moest worden alvorens het water in het gebruikte glas geen lading gaf.

Steeds werd 10 c.c. versproeid.

Ook bij het alcaloid-onderzoek bleek, dat er bij een bepaalden afstand tusschen versproeier en opvangschijf (optimum-afstand) de grootste lading verkregen werd. De verschillende optimum-afstanden loopen voor alcaloiden opvallend weinig uiteen, zij schommelen tusschen 15 en 30 c.M. Ook bij verschillende concentratie van een zelfde alcaloidoplossing is het verschil in optimum-afstand gering.

Misschien is de reden te zoeken in de verhouding der grootten van de + (grootte) en — (kleine) deeltjes in den nevel, die ik veronderstel bij de verschillende alcaloiden vrij gelijkmatig te zijn.

§ 2. VERLAGING DER OPPERVLAKTESPANNING.

In de Archives Neerlandaises wijst Zwaardemaker er op dat voor het geven van lading o.a. noodig zijn:

1°. verlaging der oppervlaktespansing;

2°. vluchtigheid;

3°. een moleculair gewicht binnen zekere grenzen.

De oppervlakte-energie (d. i. oppervlaktespanning \times oppervlak) tracht altijd een minimum te bereiken, volgens de wet van Gibbs door verkleining van de oppervlaktespanning, volgens die van Plateau door verkleining van het oppervlak. De invloed van oppervlaktespanning-verlagende stoffen is veel grooter, dan die van oppervlaktespanning-verhoogende stoffen. Doordat in het eerste geval de moleculen naar de zeer dunne buitenste werkzame laag zich begeven, brengen zij daar een enorme concentratie-verandering te weeg. Terwijl in het tweede geval een paar moleculen meer of minder in het midden weinig verandering brengen. In den nevel zullen dus in de druppels de, de oppervlaktespanning verlagende, stoffen naar de oppervlakte worden gedreven om daar hun werking te kunnen uitoefenen, terwijl dan tevens de tweede eigenschap n.l. de vluchtigheid haar invloed des te meer kan laten gelden. Hierdoor verdampen de kleine negatief geladen druppels; terwijl de positieve in stand blijven en dan later gelegenheid krijgen hun lading te doen blijken.

Reeds dadelijk moet er met nadruk op gewezen worden, dat giftigheid en oppervlaktespanning-verlaging wel parallel gaan, echter niet in dezen zin, dat alcaloiden met groot druppelgetal giftiger zijn, dan die met een klein. Trouwens voor een biologische eigenschap als giftigheid is het a priori onwaarschijnlijk dat een zuiver physische eigenschap, als waar hier sprake van is, alleen van invloed zou zijn. De druppelgetallen zijn dus slechts vergelijkbaar voor verwante vergiften, en verder voor verschillende praeparaten en oplossingen van verschillenden ouderdom van hetzelfde alcaloid.

Traube¹⁾ en anderen²⁾ trachten de parallel, die er bestaat tusschen vermindering van oppervlaktespanning en giftigheid van oplossingen van alcaloiden rechtstreeks met de oppervlakte-activiteit der vloeistof als zoodanig in verband te

1) Biochemisch Zeitschr. 42 Bnd. 12.

2) Ook is de invloed op den groei van bacterien en hun pathogeniteit door oppervlaktespanning verlagende stoffen door Larson e.a. onderzocht. (The Journal of Infectious Diseases, dl. 25, 1919, p. 41.)

brenge. Toevoeging van kleine hoeveelheden bloedserum schijnen de oppervlaktespanning van alcaloid-zout (N.B.) oplossingen sterk te verlagen. Met deze oppervlaktespanningverlaging gaat dan gepaard een vermeerdering van giftige (of narcotische) werking. De ratio dezer opvatting is niet recht in te zien, daar het natuurlijk niet op het indringen van de vloeistof als geheel, maar van haar giftige bestanddeelen aankomt. In dezen zelfden gedachtengang zou zelfs het mengen van alcaloiden reeds hun werking kunnen versterken door den alcalischen invloed van den een op den ander, en bijgevolg door de oppervlaktespanningverlaging.

De zaak kan echter ook anders beschouwd worden, zooals ter sprake komt, wanneer wij over het verzwakken van de giftwerking door verhooging van oppervlaktespanning tengevolge van polymerisatie der colloïdale deeltjes en over het verband met de z.g. potentiëring verderop zullen handelen.

Ook Berceller en Csaki¹⁾ vonden een verband tusschen oppervlaktespanning en de kiemdoodende werking van verschillende stoffen. B.v. van een salicylas natricus-oplossing wordt door toevoeging van een zuur de oppervlaktespanningverlaging en daarmee de giftwerking verhoogd, evenals bij de alcaloiden door toevoeging van een base.

Traube brengt tenslotte het geheel in verband met de theorie van Freundlich: n.l. dat stoffen, die de oppervlaktespanning van hun oplossingen veel verlagen, meer geadsorbeerd worden. Dientengevolge zou secundair een sterke opname van deze stoffen door de cellen tot stand komen.

Berceller²⁾ heeft ook aangetoond, dat de bekende versterkte desinfectie-werking van phenol door toevoeging van NaCl, gepaard gaat met een stijging van het druppelgetal van 67.2 op 71- en hij komt tot de conclusie dat hoe grooter de oppervlaktespanning-activiteit eener stof is (phenol, pyridine) des te meer de desinfecteerende werking versterkt wordt door toevoeging van NaCl.

1) Bioch. Zeitschr. 53 Bnd. 13.

2) Bioch. Zeitschr. 66 Bnd. 14.

Ook van enkele alcaloid-zouten heeft hij nagegaan, dat de toevoeging van zouten de aan de oppervlakte heerschende spanning verlaagt. Kaliumzouten werken zwakker dan natriumzouten, jodiden zwakker dan chloriden. Het komt mij belangrijk voor hier terloops te verwijzen naar hetgeen Rothmund¹⁾ gevonden heeft over het sterker uitzoutend vermogen van natrium boven kalium en kalium boven ammonium en wat de anionen betreft van chloriden boven bromiden en van deze boven jodiden. Een enkele uitzondering, wat het zoeven genoemde versterkende desinfectie vermogen van zouten betreft, maakt natrium-benzoaat. Dit verlaagt echter zelf de oppervlaktespanning van water (NaCl verhoogt deze) is meer adsorbeerbaar, en verdringt dus de bactericide stof makkelijker uit zijn slachtoffer, waardoor minder desinfectie²⁾.

Alle waarnemingen werden door mij gedaan met eenzelfde stalagmometer van Traube. Voor iedere telling werd eerst het druppelgetal van water nagegaan. Nacht en dag was de stalagmometer om adsorptie van andere stoffen (vooral reukstoffen) tegen te gaan, met water tot boven aan toe gevuld. Het druppelgetal van water veranderde dan ook zeer weinig en was steeds tusschen ± 49.5 en 50.3 en dit verschil is waarschijnlijk nog op rekening te schrijven van temperatuursverschillen, daar de onderzoekingen in een zeer warm jaargetijde plaats hadden, waarin de temperatuur wisselde tusschen 15° en 28° C. Het komt mij dan ook beter voor overal het verschil tusschen het druppelgetal van water en alcaloid oplossing op te geven (Δ). Hoewel het juister is bij de bepaling van de oppervlakte spanning volgens de formule $\sigma = k \frac{v d}{n}$ (σ = oppervlakte spanning, k = een konstante afhankelijk van het apparaat, v = volume, d = dichtheid bij bepaalde temperatuur en n = druppelgetal) ook rekening te houden

1) Löslichkeit und Löslichkeitsbeeinflussung Dr. V. Rothmund, Handbuch der Angewandten Physik. Chemie. Bnd. VII.

2) Ik vond dat natrium-benzoaat ook zelf in oplossing een duidelijke lading gaf. Ook riekt het. Na filteren door dierlijke kool was de lading wel minder maar niet verdwenen.

met het soortelijk gewicht (k en v zijn steeds dezelfde) kunnen we dezen factor in ons geval verwaarlozen door de geringe concentratie der oplossingen.

Van een aantal stalagmometrische bepalingen noteerde ik ook den druppeltijd, d. i. de tijd tusschen het vallen van den eersten en laatsten druppel uit den stalagmometer. Deze maakte ik niet, zooals Berceller¹⁾ door een kunstgreep bij alle oplossingen gelijk, daar mijn bedoeling was den druppeltijd ten opzichte van dien van water te bepalen, onder dezelfde omstandigheden.

Alsvorens nu een overzicht te geven van de bij de verschillende alcaloiden gevonden druppelgetallen, wil ik nog even een vergelijking neerschrijven, die mij dikwijls heeft beziggehouden, n.l. tusschen den stalagmometer en den versproeier. Bij den eersten toch wordt de kracht noodig voor het vergrooten van het oppervlak — d. i. in ons geval de druppelvorming — geleverd door de zwaartekracht, bij den tweeden door de 2 atmosfeeren overdruk. Dus bij oplossingen van stoffen, die de oppervlakte spanning verlagen, kleiner druppels, dus grooter oppervlak, wat weer de snellere vervluchtiging ten goede komt, en daardoor de lading vergroot. Hierdoor is het ook makkelijk in te zien, dat nevels van stoffen, die de oppervlakte spanning verhoogen, bestendig, die van stoffen die de oppervlakte spanning verlagen, onbestendig zijn.

De bewerkte alcaloiden heb ik in groepen ingedeeld volgens Holleman,²⁾ die Pictet volgt.

Hier volgen de gevonden verschillen tusschen de druppelgetallen van water en de alcaloid oplossingen. (Δ).

De gegevens van 0.001 n oplossing zijn natuurlijk het best onderling te vergelijken, maar de getallen van de eerste gedane tellingen met een oplossing van 1:10000 geef ik er volledigheidshalve bij.

Al dadelijk valt op dat:

1) Berceller Intern. Zeitschr. f. Physik. Chem. Biologie 1 Bnd. 1 & 2.

2) Leerboek der Organische Chemie. 7e druk 1918.

1) alle oplossingen de oppervlakte-spanning verlagen (behalve xanthine),

2) dat het verschil in druppelgetal gering is (behalve chinine, aconitine, cevadine, emetine en veratrine)

3) dat van deze laatste vier uitzonderingen het moleculair gewicht buitengewoon hoog is (boven de 500), hoewel er ook stoffen met hoge moleculairgewichten zijn met klein druppelgetal b.v. delphinine en solanine. ¹⁾

Zeer weinig oppervlakte-actief zijn de isochinoline- en purine-groep.

Het is echter waarschijnlijk, dat zoo we sterker oplossingen hadden genomen de druppelgetalverschillen veel grooter zouden zijn. Met het oog op de lading in verband met de gevoeligheid van den electroscoop was het echter raadzaam steeds 1/1000 mol. te gebruiken. Van sommige stoffen werden meer of minder sterke oplossingen bovendien onderzocht, b.v.

coffeine 1/40 mol. 1.1

chinine 1/2000 mol. 4.8

	Δ Druppelgetal	Mol.gew.	Druppeltijd			
			Oplossing		Water	
			1/1000 n.	Min.	Sec.	Min.
<i>I. Pyridine-groep.</i>						
coniine	0,6	127,2	3	57	4	6
nicotine	0,7	162,2				
(piperine) *)	0,2	285,2	3	54 ² / ₅	4	—
<i>II. Pyrrolidine-groep.</i>						
hyoscyamine	0,6	289,2				
atropine	1,6	289,2				

1) cf, Traube en Onodera pg. 54 Int. Zeits. Phys. Chem. Biol. 1. 1. 2, waar men vindt dat in de reeks morphine (mol. gew. 285), codeine (mol. gew. 299), dionine (mol. gew. 313) en heroine (mol. gew. 369) de stijging van het moleculair gewicht parallel gaat met oppervlaktenspanning-verlaging en giftigheid.

	Δ Druppelgetal	Mol.gew.	Druppeltijd			
	1/1000 n.		Oplossing		Water	
			Min.	Sec.	Min.	Sec.
cocaine	0,5	303,3	3	44		
homatropine	1,4	275,3	4	10	4	21
pilocarpine	0,3	208	3	52 ¹ / ₅	4	10
sparteine	0,6	234,3	3	51	4	10
scopolamine hydrochl	0,3	339,5	3	50	4	11
III. <i>Chinoline-groep.</i>						
chinine	9,3	378,4	3	59 ¹ / ₂	4	12
chinidine *)	1,6	333,4	3	58 ¹ / ₅	4	15
cinchonine *)	0,1	294,3	4	11	4	21
cinchonidine	1	294,3				
strychnine	0,3	334,3	3	55	4	2 ² / ₅
brucine	0,6	466,4	3	50	4	8
IV. <i>Isochinoline-groep.</i>						
papaverine *)	0,2	339,2				
narcotine *)	0,2	413,3	3	55		
narceine	0,3	445,2	3	54 ³ / ₅	4	—
hydrastine *)	0,3	383,3				
V. <i>Phenantreen-groep.</i>						
morphine *)	0,1	303,3	3	55	4	7
codeine	1,1	317,3	4	4 ¹ / ₅		
thebaine *)	0,5	311,3				
dionine	0,5	367,5				
heroine	1,3	369	4		4	6
(bebeerine *)	0,4	299,3	3	55 ³ / ₅		
VI. <i>Purine-groep.</i>						
coffeine	0,2	212,3	3	57 ² / ₅	4	10
theobromine	0,4	180,2				
theophylline	0,2	180,2				
xanthine **)	0	152,2				
hypoxanthine **)	0,1	136,2	3	58 ² / ₅	4	15 ¹ / ₂

	△ Druppelgetal	Mol.gew.	Druppeltijd			
			Oplossing		Water	
	1/1000 n.		Min.	Sec.	Min.	Sec.
VII. <i>Alcaloiden van onbekende structuur.</i>						
aconitine	9,8	645,5	4	3	4	15
cevadine *)	8,2	591,4				
veratrine *)	12,6	591,4				
chinamine *)	0,3	312	3	55	4	15
colchicine	1,2	400	4	2 ¹ / ₅		
conchinamine 1/8000n.	0,2	—	3	54	4	7
delphinine *)	1,6	547				
emetine *)	11,4	508,3 of 544,3	4	1 ³ / ₅	4	11
gelsemine *)	1,6	366	3	54	4	2 ² / ₅
pelletierine	0,4	153	3	58 ³ / ₅	4	6
picrotoxine 0,4 ‰	0,3	?				
solanine *)	1,6	625,4	4	12	4	21
VIII. <i>Buiten deze groepeerings vallen</i>						
piperazine (diaethyleen-diamine)	0,4	86,2				
santonine	1,2	246,2	3	48 ² / ₅	4	2 ² / ₅

*) Wel bijna maar niet geheel opgelost.

**) Zoo goed als geheel onoplosbaar.

Van de volgende stoffen, die niet geheel opgelost bleken, zijn ook nog bepalingen gedaan, met een solutie 1:10000 (gelijkstaande met ± 0.3 millimol.), waarvoor dan de waarborg bestond van volledige oplossing.

De uitkomsten waren:

piperine 0,2; chinidine 1,6; cinchonine 0,5; papaverine 0,2; narcotine 0,2; morphine 0,1; bebeerine 0,4; chinamine 0,3; emetine 1,5.

Het is aan Traube¹ gebleken — en bij het doen van deze onderzoekingen is herhaaldelijk hetzelfde gevonden — dat van alcaloid-oplossingen na enkele dagen het druppelgetal verminderde en zelfs de oppervlaktetenspanningverlagende eigenschap verdween. Ook de druppeltijd wordt korter. Er blijkt dan in den ultramicroscoop, dat er een samenklonteren van de amicronen tot submicronen heeft plaats gehad — een polymerisatie — die door toevoeging van een weinig alcali weder wordt verminderd — depolymerisatie. Gelijktijdig met deze polymerisatie heeft een afname der aanvankelijk aanwezige verlaging der oppervlaktetenspanning plaats, ook een verminderde giftigheid, en zooals verderop blijken zal een verminderd ladingsverschijnsel.

Hier volgen eenige voorbeelden van door mij gevonden waarden.

0,15 % atropine oplossing:

28 Juni	△	11.2
29 Juni	„	6.2
30 Juni	„	3.2
2 Juli	„	1.2
18 Juli	„	0.5

0. 15 % (0.005 n) homatropine:

12 Juli	△	8.6
13 Juli	„	0.5
18 Juli	„	0.3

In den ultra-microscoop bij een versche oplossing donkere achtergrond en een aantal sterk lichtende submicronen. Na 24 uur donkere achtergrond (dus wat dat betreft kristalloid), terwijl het aantal submicronen tot op de helft verminderd is. Het is niet duidelijk te zien of de deeltjes vergroot zijn.

1/1000 n veratrine

4 Juni	△	12.6
9 Juni	△	8.4

Daarentegen:

1/2000 n chinine opl. (in evenwicht met bezinksel).

19 Juni △ 4.8

2 Juli „ 5.2 (waarschijnlijk meer opgelost).

1) Traube, Biochem. Zeitsch. 42 Bnd. 1912 en Int. Zeitschr. Phys. Chem. Biol. I. 1. 1914.

In den ultramicroscop zijn enkele submicronen zichtbaar. Er is een donkerblauwe achtergrond (fluorescentie). Deze verdwijnt door geel glas in de lichtbron te plaatsen. Tyndall phaenomeen positief.

1:10000 chinamine opl. van 10 Mei (niet geheel opgelost).

22 Mei 0.3

2 Juli 0.3

Tyndall phaenomeen positief; in ultramicroscop geen fluorisatie: een 20 tal submicronen per gezichtsveld.

1:10000 chinidine opl. van 19 Mei (niet geheel opgelost).

24 Mei 0.6

2 Juli 1.9

1/8000 n conchinamine

2 Juni 0

7 Juli 0.2

In de chinoline-groep zien we dus geen polymerisatie, veeleer een langzame, doch aanhoudende vermeerdering van opgeloste deeltjes, in tegenstelling met atropine en verwanten.

Ook piperine vertoont iets dergelijks als chinine.

1/1000 n. piperine (niet geheel opgelost).

23 Juni 0.2

18 Juli 0.3

terwijl bebeerine opl. 1:10000 (zeer slecht opgelost, in de oplossing ziet men nog drijvende deeltjes en bezinksel).

12 Mei 0.4

9 Juni 0.4

30 Juni 0.4

Blijkbaar is dit dus een verzadigde oplossing zonder polymerisatie.

Terloops zij in dit verband herinnerd aan de ook zeker therapeutisch belangrijke zijde van deze eigenschap. Traube¹⁾ vond dat 1% chinine HCl. opl. in glas bewaard na twee maanden een grooter druppelgetal gaf (54.7-59.5). Traube schrijft dit toe aan het alcali gehalte van het glas. Anderen meenen echter o.a. Paul²⁾, dat juist door de OH

1) Int. Zeitsch. Phys. Chem. Biol 1-1-1914.

2) Ned. tijds. v. Gen. p. 1229. 30 Sept. 1916. ref. uit Münch. med. Wochens. 1916 No. 37 en Ned. tijds. v. Gen. p 174. 14 Juli 1917.

ionen van 't glas van ampullen sommige alcaloidoplossingen zouden bederven. Morphine oplossing wordt b.v. geel en zou dan zwakker werken.

Zelfs is Paul zoo overtuigd van de schuld van de OH-ionen, dat hij getracht heeft door zuurtoevoeging dit verzwakken te weerhouden, — echter met negatief resultaat. Het is daarentegen, zooals Traube voor chinine vond zeer goed mogelijk, dat juist alcali-toevoeging de werking zou versterken. Waarschijnlijk heeft men n.l. in de ampullen ook te doen met een polymerisatie, dus verhooging van oppervlaktespanning, dus minder sterke werking; hoewel natuurlijk chemische veranderingen in de stof op den duur nooit uitgesloten zijn. Ook zou de alcaloid oplossing in kwarts beter te bewaren zijn doordat de alcalische eigenschap van het vat dan uitgesloten is. Het blijkt echter dat kwarts in deze in 't geheel geen voordeelen biedt. Ik maakte n.l. een 0.15 % sterke oplossing van atropine (dit lost dadelijk goed op) en bepaalde het druppelgetalverschil. Dit bedroeg van de versche oplossing 11.2; druppeltijd 3' 43''.

Een deel G van deze oplossing werd bewaard in glas, een deel K in kwarts. Den volgenden dag was het druppelgetalverschil van G. 4.7 (3' 54''), van K 5 (3' 54''). Anderhalve maand later was het druppelgetal van beide gelijk (0.3 meer dan van water).

Met den ultramicroscoop waren per gezichtsveld een 20-tal niet bijzonder groote submicronen te zien en geen achtergrond. De oplossing is dus nog colloidaal gebleven, hoewel de oppervlaktespanningverlaging en lading 0 zijn. Of de dispersie verminderd is (m.a.w. of er polymerisatie heeft plaats gevonden) is niet duidelijk zichtbaar.

Het atropine-druppelgetal verandert dus niet onder invloed van de OH-ionen van het glas, maar waarschijnlijk wel door polymerisatie.

Een geheel ander nadeel van het niet gebruiken van versche oplossingen, moet ook steeds in het oog gehouden worden n.l. dat b.v. atropine bij lang staan ook chemische veranderingen ondergaat, en splitst in tropine en tropazuur onder opneming van water.

Wat den druppeltijd betreft ziet men, dat ook van de stoffen die de oppervlaktespanning maar zeer weinig verlagen, de druppeltijd korter is dan van water en dat zelfs juist stoffen, die zeer weinig oppervlakte actief zijn (b.v. chinine) toch veel korter druppeltijd hebben.

Een absolute waarde kan aan de boven opgegeven tijden niet gehecht worden, daar dan een correctie zou moeten worden aangebracht voor verschillen in temperatuur en druk. Het verschil in soortelijk gewicht zal verwaarloosd kunnen worden. In ieder geval blijkt dat de relatieve viscositeit van de oplossing steeds verminderd is. Dat relatieve viscositeit en oppervlaktespanningverlaging niet parallel gaan, is misschien toe te schrijven aan de diffusie-snelheid uit het midden van de stof naar de oppervlakte.

Een enkel woord moge hier volgen over het verband van de z.g.n. potentieering van alcaloiden en het in dit hoofdstuk behandelde. Met anderen heeft Bürgi er op gewezen, dat een mengsel van twee geneesmiddelen een sterkere werking uitoefent, dan op grond van de werking der samenstellende deelen zou kunnen worden verwacht. Is dus om een bepaalde uitwerking te verkrijgen van het eene geneesmiddel noodig een hoeveelheid A en van het andere een hoeveelheid B, dan is van het mengsel minder dan $\frac{1}{2}A + \frac{1}{2}B$ noodig (cf: summatie-effect). Hoewel Storm van Leeuwen¹⁾ er op gewezen heeft dat het aantal gevallen kleiner is dan men oorspronkelijk meende, zoo verklaart ook hij, dat er b.v. in de groep der opiumalcaloiden zeker een ware potentieering bestaat b.v. in morphine-codeine-combinaties.

Zonder hier verder dezen zijweg te bewandelen, moge er toch even op gewezen worden, dat, gezien het in dit hoofdstuk behandelde, zeker gedacht moet worden aan versterkte oppervlakte-spanningverlaging door de alcaliciteit van 't eene alcaloid op 't andere. Dat, zooals ook Storm van Leeuwen aanhaalt, de eene onderzoeker wel, de ander geen potentieering van bepaalde stoffen kan aantoonen, is ook zeer goed in te zien, wanneer steeds in het oog wordt

1) Ned. Tijds. v. Gen. 15 Sept. '17.

gehouden de mogelijkheid van polymerisatie, waardoor verzwakte werking. Niet slechts de toestand in het mengfleschje, maar ook die in het bloed, waarin beide alcaloiden zich bevinden, komt in aanmerking.

Tenslotte moge hier aan het eind van dit hoofdstuk de beschrijving volgen van een eigenaardig verschijnsel door mij waargenomen bij het verstuiven van combinaties van alcaloid-oplossingen en salicylas natricus-oplossing. Terwijl in het algemeen bij het verstuiven van zout-, reukstof-, of alcaloid oplossing de nevel bij het bereiken van de opvangschijf geen specialen vorm aanneemt, maar deze eenvoudig gelijkmatig nat maakt, waarna de druppels meer of minder snel afvloeien, ziet men bij het verstuiven van verschillende alcaloid-oplossingen met een 5% sal. natr. oplossing (isotonisch met 1.8% Na Cl. oplossing) eigenaardige concentrische schijffiguren op de opvangschijf, die betrekkelijk langzaam in groote druppels afvloeien, terwijl b.v. bij verstuiven van saponinen de druppels als het ware als een gordijn onder aan de schijf blijven hangen, alvorens er af te vallen¹⁾.

De concentrische schijffiguren worden ook niet verkregen bij het mengen en verstuiven van alcaloid-oplossingen met andere zoutoplossingen, zooals b.v. 1.8% NaCl. of 3.5% CaCl₂ of 12% suiker. Ook hebben wij reeds in het eerste hoofdstuk gezien dat salicylas natricus zich daardoor onderscheidde, dat het vaatwerk en de versproeier na verstuiven van zijn oplossing veel moeilijker waren schoon te krijgen, dan gewoonlijk. Dikwijls moest ik alcohol of xylol na-verstuiven om den versproeier in zooverre rein te krijgen, dat water bij verstuiven geen lading gaf. Salicylas natricus alleen geeft ook de figuren, maar in deze concentratie geen lading. Hoewel ik hier niet wil trachten een verklaring van de concentrische figuren te geven, aangezien daar zeker nog andere onderzoeken noodig voor zouden zijn, zoo wil ik toch wijzen op de richting, waarin ik meen dat gezocht moet worden en het verband, dat met de oppervlakte spanning

1) Benzoas natricus geeft bij verstuiven het zelfde verschijnsel.

zou kunnen bestaan. Ik herinner hierbij aan het werk van Van der Mensbrugge ¹⁾.

Deze begint met een beschrijving te geven van de „projection centrifuge” het zich uitspreiden in dunne laag, van alcohol op olie, en van dit laatste op water ²⁾, van een kamfer-oplossing op water en van warm water op koud. Hiertegenover staat de „projection centripète (de vorming van zelfstandige druppels) bij het gieten van bovengenoemde stoffen in omgekeerde volgorde op elkander, dus olie op alcohol, water op olie enz. Vervolgens haalt hij aan de proeven van M. Tomlinson ³⁾, die een druppel lavendelolie op water goot, waarbij deze olie zich eerst in een dunne laag uitbreidde om dadelijk daarna door cohaesie-werking zich samen te trekken tot veel kleine druppeltjes. De cohaesie wint hier op de adhaesie. De typische figuren, die hij hierbij ziet ontstaan, noemt hij: figures de cohésion. Na er op gewezen te hebben, dat de lage oppervlaktespanning van lavendelolie in het spel is, beschrijft hij verder hoe bij het laten vallen van een druppel gesmolten vet op koud water door stolling een menigte draden, die onderling kruisen, en waarvan vele straalsgewijze loopen, ontstaan — klaarblijkelijk het voorstadium van de druppelvorming. Neemt men verschillende oliën, dan ziet men verschillende figuren, daar het verschijnsel samenhangt met ¹⁾ de spanning ²⁾ de graad van adhaesie. En om nu op de concentrische figuren terug te komen — nog slechts één stap verder en ik kan mij voorstellen, dat bij stoffen met lage spanning en sterke adhaesie aan de opvangschijf, in plaats van druppels of draadvorming-gordijnvorming plaats heeft.

1) G. van der Mensbrugge. Mém. Couronnées par l'acad. royale de Belgique t. 34. 1870.

2) Dit was reeds in de oudheid bekend aan Aristoteles, e.a. en ook zij kenden de eigenschap van olie de golven te bedaren door zich in een zeer dunne laag over het water te verspreiden.

3) M. Tomlinson. Philos. Magaz. 1861, 4th serie vol. XXI, p. 249, „on the cohesion figures of liquids” (geciteerd bij van der Mensbrugge).

§ 3. HET ODOROSCOPISCH PHAENOMEEN.

Reeds in 1748 werd door Romieu waargenomen hoe korrels kamfer op een schoon wateroppervlak zeer snelle en langdurige bewegingen uitvoeren, welke eerst aan electriciteit werden toegeschreven. Later in 1797 ontstonden twee meeningen, een van Prévost, die het toeschreef aan een „fluide élastique”, die van het kamfer de lucht in ging, terwijl het water geen rol speelde, en de andere van Venturi, die lucht- en water-contact beide noodig oordeelde, en zich de bewegingen als resultaat van het oplossen dacht. Liégeois¹⁾ behandelt het verschijnsel uitvoerig; hij kiest voor de meening van Venturi en wijst er op, dat op kwik of op een spiegel geen kamferphaenomeen voorkomt. Hij komt tot de volgende conclusies:

- 1) hoe kleiner hoeveelheid, hoe grooter beweging.
- 2) hoe grooter wateroppervlak, hoe beter beweging.
- 3) houdt de beweging op, dan begint ze soms opnieuw, soms niet.
- 4) de beweging houdt op bij het brengen van een of ander voorwerp in het water.
- 5) onder een microscoop zijn de bewegingen nog lang zichtbaar.
- 6) hoe warmer water, hoe meer beweging.
- 7) hoe schooner water, hoe beter.

Ook wist hij reeds dat de kleinste hoeveelheid vet in 't water de beweging verlamt²⁾.

Naast kamfer ontdekte hij ook reeds het verschijnsel bij aconitine en atropine. Prévost merkte dat alle stoffen, die het kamferphaenomeen gaven rieken, van daar de naam odoroscopisch phaenomeen. Liégeois vond echter later stoffen, die het kamferphaenomeen gaven, maar niet rieken, b.v. atropine en sulf. atrop. Onder de alcaloiden zullen we meer voorbeelden hiervan vinden.

1) Archives de Physiologie 1868 t. I. p. 35 en 236.

2) cf. de reeds vroeger beschreven invloed van vet (b.v. van de hand) op de oppervlaktetensioning en speciaal bij aanraken van den stalagmometer op 't druppelgetal, van den versproeier op de lading.

Van der Mensbrugghe¹⁾ komt er vervolgens toe de oorzaak te zoeken in verlaging van de oppervlaktespanning van het water en het ongelijk oplossen van het ongelijkmatige oppervlak van de stof. Hij zegt n.l.:

„Lorsque à la surface d'un liquide A. on dépose un petit fragment d'un corps solide B. qui s'y dissout plus ou moins, ou bien d'où se détache une matière plus ou moins soluble, l'équilibre de la couche superficielle de A. est rompu; si la solution se fait également tout autour du fragment, celui-ci ne se déplace pas: si au contraire la solution s'effectue inégalement dans les différents azimuts le fragment manifeste des mouvements brusques de translation et de rotation” en verderop: „la vraie cause de la rotation des parcelles n'est autre que la grande diminution qu'elles produisent dans la force de l'eau distillée”.

De beteekenis der verdamping werd eerst in nieuweren tijd in het licht gesteld door A. Marcelin²⁾.

Toen Zwaardemaker het ladingsverschijnsel ontdekte bracht hij het in verband met het kamferphaenomeen. Nevellading en kamferphaenomeen vereischen beide:

- 1) verlaging der oppervlaktespanning.
- 2) vluchtigheid.

Alle reukstoffen gaven het kamferphaenomeen. Het was dan ook van belang dit bij de alcaloiden te onderzoeken.

Om het phaenomeen na te gaan, maakte ik gebruik van een trechter met een openingwijdte van 20 c.M. Deze trechter werd van onder uit met leidingwater gevuld tot dat dit over den rand stroomde. Het geheel werd zoo schoon mogelijk gehouden en zoo weinig mogelijk aangeraakt. Het alcaloid werd in substantie op het midden van het watervlak gestrooid.

Hier volgen de resultaten:

I. *Pyridine-groep.*

piperine.

kamferphaenomeen.

o

1) G. v. d. Mensbrugghe. Mémoire. cour. par l'acad. royale de Belg. t. 34, 1870, t. 37, 1873.

2) Ann. de Phys. t. IX, p. 14. 1914.

II. *Pyrrolidine-groep.*

kamferphaenomeen.

hyoscyamine.	** 1)
atropine.	*
cocaine.	**
homatropine.	**
scopolam. hydrochl.	**

III. *Chinoline-groep.*

chinine.	gering.
chinidine.	gering.
cinchonine.	*
cinchonidine.	gering.
strychnine.	o.
brucine.	*

IV. *Isochinoline-groep.*

papaverine.	o.
narcotine.	o.
narceine.	gering.
hydrastine.	o.

V. *Phenanthreen-groep.*

morphine.	o.
codeine.	**
thebaine.	gering.
dionine.	*
heroine.	gering.
bebeerine.	o.

VI. *Purine-groep.*

xanthine.	o.
hypoxanthine.	o.
theobromine.	o.
coffeine.	*
theophylline.	gering.

1) ** zeer sterk.

* sterk.

o = geen kamferphaenomeen.

VII. *Alcaloiden van onbekende structuur.*

	kamferphaenomeen.
aconitine.	gering.
cevadine.	gering.
chinamine.	o.
colchicine.	* *
delphinine.	o.
emetine.	*
gelsemine.	gering.
solanine.	o.
veratrine.	gering.
conchinamine.	gering.
picrotoxine.	*

VIII. *Buiten deze groepeerings vallen.*

piperazine.	gering.
santonine.	gering.

Hieruit blijkt, dat alleen de Pyrrolidinegroep een sterk odoroscopisch phaenomeen geeft, de chinolinegroep een zwak, terwijl van de overige groepen slechts valt op te merken, dat de isochinolinegroep en purinegroep zich nagenoeg negatief gedragen. In de phenanthreengroep is een bepaalde volgorde te ontdekken: n.l. codeïne het sterkste en vervolgens dionine, thebaine, heroine, morphine, bebeerine.

Vergeleken met de tabel van de oppervlaktespanning-verlaging der alcaloid-oplossingen is hetgeen het duidelijkst uitkomt de overeenstemming in een gering verlagend vermogen der oppervlaktespanning en een vrijwel afwezig zijn van het kamferphaenomeen in de isochinolinegroep en de purinegroep.

§ 4. DE VLUCHTIGHEID.

In het voorafgaande hoofdstuk heb ik reeds meermalen het vermoeden uitgesproken, dat een stof waarschijnlijk vluchtig moet zijn, om het ladingsverschijnsel te kunnen geven. Juist door het verdampen van de kleine, snelle,

negatieve druppels komen de grootere, positieve in de meerderheid, waardoor de opvangschijf geladen wordt.

Van die alcaloiden, die rieken, kunnen we a priori aannemen, dat ze ook vluchtig zijn, daar (naast oplosbaarheid in water, oppervlaktespanning-verlagend vermogen, oplosbaarheid in lipoiden en het bezit van een odoriphoor), vluchtig zijn een van de essentieele eigenschappen is van een reukstof. Ook het feit, dat — zooals we in de volgende hoofdstukken zullen zien — toevoeging van zout- of suikeroplossingen bij veel alcaloidoplossingen een versterking van het ladingsverschijnsel geeft (door uitzouten of uitsuikeren) maakt het waarschijnlijk, dat zij vluchtig zullen zijn.

Ook van niet riekende alcaloidoplossingen kan de vluchtigheid zeer wel worden bepaald. Daartoe gebruikte ik 3 waschfleschjes: A, B en C. C was half gevuld met water, B ledig en A half gevuld met de te onderzoeken alcaloidoplossing. De waschfleschjes waren zoo opgesteld, dat wanneer men de uitmondingsbuis van C verbondt met een waterstraallucht pomp, de kamerlucht gezogen werd door de oplossing in A, vervolgens door B en ten slotte door het water in C. B was ingeschakeld, om te voorkomen, dat druppels van de alcaloidoplossing door den luchtstroom werden meegevoerd. De lucht werd steeds gedurende denzelfden tijd (10 min.) doorgezogen, terwijl de waterluchtpomp een negatieven druk van 10 c.M. kwik veroorzaakte. Voordat de luchtpomp in werking werd gesteld, werd de lading bepaald van de alcaloidoplossing en werd gecontroleerd of het water werkelijk zuiver, dat is in ons geval, vrij van lading was. Nadat de luchtpomp 10 min. gewerkt had en derhalve gelegenheid gehad had de vluchtige deeltjes van den inhoud van A mee te voeren naar het water in C, werd wederom de lading bepaald van de vloeistof in A en C. Vindt men dan verminderde lading in A, dan kan men aannemen, dat de oplossing vluchtig is.

Bij reukstoffen kan men in C een lading aantoonen. Bij alcaloidoplossingen is mij dit niet gelukt. Voor oplossingen van stoffen, die geen lading geven is de methode natuurlijk niet te gebruiken.

Ik vond de volgende uitkomsten:

	Lading vóór door- zuigen.	Lading ná door- zuigen.	Vershil.
<i>I. Pyridinegroep.</i>			
coniine	7.5	6.5	1
nicotine	15	14.5	0.5
<i>II. Pyrrolidinegroep.</i>			
hyoscyamine	12	10	2
atropine	14	13	1
cocaine	3.7	2.4	1.3
homatropine	15	9.5	5.5 ¹⁾
<i>III. Chinolinegroep.</i>			
cinchonine	3	2.2	0.8
cinchonidine	3	3	0
brucine	5	3.8	1.2
<i>IV. Isochinolinegroep.</i>			
Narceine	15	8.5	6.5
<i>V. Phenanthreengroep.</i>			
codeine 1 : 10.000	7	4.4	2.6
thebaine 1/2000n	2.7	2.2	0.5
dionine	11	11	0
heroïne	9	6.9	2.1

1) Eenige vermindering kan op rekening worden geschreven der inmiddels ingetreden polymerisatie, door de doorborrelende zuurstof bevorderd, daar homatropine reeds in 1 $\frac{1}{2}$ uur het polymerisatie verschijnsel duidelijk vertoond. Bij de andere stoffen gaat dit proces zooveel langzamer dat dit niet in 10 min. merkbaar kan zijn.

	Lading vóór door- zuigen.	Lading nà door- zuigen.	Vershil.
VI. <i>Purinegroep.</i>			
coffeine	11.5	10	1.5
VII. <i>Alcaloiden van onbekende structuur.</i>			
chinamine	5.5	2.8	2.7
colchicine	9.5	7.2	2.3
conchinamine 1/8000n	3	2	1
VIII. <i>Buiten deze groepeerling valt.</i>			
santonine	max.	11.6	> 2.4

§ 5. RIEKEN VAN ALCALOIDEN.

De geschiedenis van het ladingsverschijnsel maakt het zonder meer van belang bij een onderzoek naar het ladend vermogen van een groep stoffen ook haar reuk na te gaan. In de eerste plaats de geur van de alcaloid-stoffen zelf. Vervolgens werd steeds opgemerkt of de nevel riekte. Tenslotte werd de olfactiewaarde der waterige oplossing der sterk riekende alcaloiden in een reukmeter bepaald. Hierbij maakte ik gebruik van een precisie-olfactometer van Zwaardemaker. De reukstofcylinders werden den vorigen dag gevuld met de waterige 0.001 n. oplossingen van de riekende alcaloiden, zoodat bij het onderzoek de poreuze binnenwand goed doordrenkt was. Met de waterluchtpomp werd gedurende $\frac{1}{2}$ minuut de buitenlucht door den reukstofcylinder en vervolgens door het 100 c.c. groote reuk-reservoir gezogen. Nadat de luchtpomp was afgesloten werd aan het reukreservoir nagegaan bij welke minimum-uitschuiving van den reukstofcylinder een geur was waar te nemen.

Deze uitschuiving, in c M. uitgedrukt, is een maat voor de reukkracht.

Hier volgen de waarden.

RIEKKRACHT VAN MILLIMOLECULAIRE SOLUTIES.

(Reciproque van het aantal c.M. beantwoordend aan 1 olfactie,) olfactiewaarde hier aangegeven.

coniine	0.1
nicotine	2
piperine	2
sparteine	3
aconitine ¹⁾	2
delphinine	5
emetine	1
gelsemine	0.5
pelletierine	1

Onderzoekt men de alcaloiden groepsgewijs dan valt op te merken, dat:

Groep I riekt krachtig.

" II riekt over het algemeen, hoewel zwak, behalve pilocarpine en sparteine.

" III, IV, V, VI rieken nagenoeg niet, terwijl groep VII zich onderscheidt door op 2 uitzonderingen na te rieken, in 4 gevallen zelfs krachtig.

Dat er stoffen zijn b.v. nicotine, die zelf rieken, maar in den nevel geen geur geven en weinig vluchtig zijn, behoeft niet te verwonderen als men bedenkt dat de vluchtigheid uit water (die wij steeds onderzochten) niet gelijk is aan die van de stof.

Omgekeerd zijn er stoffen, die niet rieken en b.v. toch het ladingsverschijnsel vertoonen zooals thebaine, dionine en heroine. Hierom is het van belang na te gaan of deze stoffen misschien niet rieken doordat zij in lipoiden onoplosbaar zijn of te langzaam oplosbaar.

Wij weten²⁾ dat *oplosbaar* in olie zijn:

a. coniine, nicotine, santonine, strychnine en narcotine.

b. *moeilijk* oplosbaar zijn:

atropine, chinine en morphine.

c. *onoplosbaar* zijn:

emetine, brucine, (hydroch. morphini, nitras strychnini).

Dat de eerste 4 stoffen van a in olie oplosbaar zijn is duidelijk daar zij sterk rieken.

De zwakke geur van brucine, atropine en emetine, niettegenstaande hun krachtig ladingsvermogen (zie volgend hoofdstuk) komt overeen met hun slechte oplosbaarheid in olie.

Bovendien moet steeds in het oog worden gehouden, dat een reden van niet rieken kan zijn:

1) ontbreken van een odoriphore groep.

2) compensatië van geuren.

1) Deze oplossing was bij uitzondering in een verdunning 0,0005 moleculair genomen.

2) Vlg. Schwenkenbacher Engelman's. Arch. 1904, p. 125.

Vergelijken we tenslotte de uitkomsten van het onderzoek naar den reuk met die naar de oppervlaktespanningverlaging, moleculair gewicht, kamferphaenomeen en vluchtigheid, dan zien we:

- Groep I geringe oppervlaktespanningverlaging, laag moleculair gewicht onder 200, geen kamferphaenomeen, weinig vluchtig uit water, en toch sterk riekend.
- " II tamelijke oppervlaktespanningverlaging, matig moleculair gewicht, ± 300 , duidelijk kamferphaenomeen, duidelijk vluchtig, matig riekend,
- " III matige oppervlaktespanningverlaging, matig moleculair gewicht ± 300 , matig kamferphaenomeen, geringe vluchtigheid, zeer zwakke geur,
- " IV geringe oppervlaktespanningverlaging, hoog moleculair gewicht boven 300, geen kamferphaenomeen, geringe vluchtigheid, geen geur,
- " V wisselende oppervlaktespanningverlaging, matig moleculair gewicht ± 300 , wisselend kamferphaenomeen, wisselende vluchtigheid, zeer zwakke geur,
- " VI nauwelijks oppervlaktespanningverlaging, laag moleculair gewicht onder 200, nauwelijks kamferphaenomeen, niet vluchtig, niet riekend.
- " VII sterke oppervlaktespanningverlaging, voorzoover zij een zeer hoog moleculair gewicht hebben boven 500, bovendien krachtig kamferphaenomeen zeer vluchtig en riekend,
- " VIII piperazine in alle bovengenoemde eigenschappen zwak, santonine in alle matig krachtig.

§ 6. STERKTE DER LADING VAN DE WATERIGE OPLOSSING EN BIJ UITZOUTEN ENZ.

Aangezien de alcaloiden niet op de weefsels inwerken in een waterige omgeving, maar in een die isosmotisch is met 0.9 % NaCl oplossing, onderzocht ik welken invloed de toevoeging van een oplossing van NaCl en eenige andere stoffen op het ladings-verschijnsel had. Bij 5 c.c. alcaloid oplossing deed ik 5 c.c. 1.8 % NaCl, 12 % suiker, 5 % salicylas natricus of 3.5 % CaCl_2 , waardoor een met de lichaamssappen isotonische oplossing verkregen werd. ¹⁾

1) Voor reukstoffen werd een soortgelijk onderzoek verricht door E. C. Backman. Pfl. Arch. Bd. 168, p. 351.

Daar de alcaloid oplossing dan echter niet meer 0.001 n., maar 0.0005 n. sterk was, werd ook de lading bepaald van 0.001 n. oplossing à water, waarmee dus de bij het uitzouten gevonden getallen vergeleken moeten worden. Steeds werd nagegaan of de NaCl, suiker, salicylas natricus en CaCl_2 oplossingen zelf lading gaven. De keukenzout-oplossing leverde in deze nooit moeilijkheden, de suiker-oplossing beschimmelde na eenigen tijd, ging muf reken en gaf dan een lading tusschen 3 en 7 deelstrepen. Versche suikeroplossingen laadden nooit. De salicylas natricus-oplossing gaf bij de concentratie, waarmee ik werkte, geen lading, mits zij versch bereid werd. Dit zelfde geldt voor de CaCl_2 oplossing. De werking van salicylas natricus-oplossing had daarom bijzonder belang, omdat volgens Neuberg salicylas natricus hydro-tropisch is, d.w.z. zich gedraagt tegenovergesteld aan suiker- en zout-oplossing, dus het in oplossing brengen bevordert. Men zou verwachten, dat de lading dus minder zou worden, hetgeen intusschen, zooals de tabel uitwijst, niet het geval is!

In de volgende tabel heeft men een overzicht over de uitkomsten.

In de tweede kolom vindt men de lading van 1/1000 n. oplossing uitgedrukt in het aantal deelstrepen, dat de electroscop uitsloeg.

De derde kolom geeft den optimum afstand d. i. de afstand tusschen schijf en versproeier waarbij de grootste lading gevonden wordt.

De overige kolommen geven de lading aan van de erboven vermelde mengsels.

Vergelijken we deze tabel met de vorige dan blijkt over het algemeen een parallel te bestaan tusschen Δ en de lading der waterige oplossing, vooral echter tusschen deze laatste en het kamferphaenomeen. Treffender is echter nog de overeenkomst tusschen Δ en de lading bij uitzouten met NaCl en CaCl_2 oplossingen, b.v. bij chinine, aconitine, cevadine, veratrine, delphinine, emetine, solanine.

Deze laatste stoffen hebben alle een zeer hoog moleculair gewicht, terwijl de purine groep, die een zeer laag moleculair gewicht heeft, bij uitzouten nagenoeg niet laadt.

	Lading	Opt. afst.	$\frac{1}{1000}$ n ¹⁾ in gelijke deelen vermengd met				
			H ₂ O	NaCl. 1.8 ‰	Suiker 12 ‰	Sal. natr. 5 ‰	CaCl ₂ 3.5 ‰
<i>I. Pyridine-groep.</i>							
coniine	11	20	10	3	max.	max.	2
nicotine	15	30	3,2	10	max.	max.	
piperine	7	20	3	0	10,8	0,7	0
<i>II. Pyrrolidine-groep.</i>							
pilocarpine	1,5	20	0,2	0	0	2	0,1
hyoscyamine	11	20	3	max.	max.	max.	max.
atropine	14	20	2,1	max.	3,3	max.	max.
cocaine	8,7	20	3,6	4	11,7	max.	
homatropine	max.	25	5	11,5	max.	max.	1,2
sparteine	9	25	8,7	11	max.	max.	max.
scopolaminum hydrochl.	8,8	20	2,8	3	max.	max.	0,1
<i>III. Chinoline-groep.</i>							
chinine	0		1,8	max.	7	max.	max.
chinidine	1,9	20	1,7	14	7,4	max.	max.
cinchonine	3	20	0,9	1,1	4,1	7,7	0,1
cinchonidine	5,6	20	3,9	6	max.	max.	max.
strychnine	1,8	30	0	0	1,8	1,9	0,4
brucine	5	25	2,6	max.	11,5	max.	max.
<i>IV. Isochinoline-groep.</i>							
papaverine	0		0	0	2	1,2	0
narcotine	0		0	0	0	1	0,1
narceine	max.	25	4,2	max.	12	max.	max.
hydrastine	0,2	30	0	0,1	3,4	2,6	0,1

1) Daar de oplosbaarheid van sommige stoffen millimoleculair niet geheel volkomen was, werd voor de volgende het onderzoek ook verricht voor 0,3 millimoleculair solutie. De uitkomsten waren als volgt:

chinidine 5,5, cinchonine 3,9, papaverine 0, narcotine 0, morphine 0,8, bebeerine 0, chinamine 6,2, emetine 2,5.

	Lading	Opt. afst.	$\frac{1}{1000}$ n in gelijke deelen vermengd met				
			H ₂ O	NaCl. 1.8 ‰	Suiker 12 ‰	Sal. natr. 5 ‰	CaCl ₂ 3.5 ‰
<i>V. Phenanthreen-groep.</i>							
morphine	1,2	20	0,3	0,1	2,8	1,8	0,3
codeine	max.	25	8,2	max.	max.	max.	max.
thebaine	3,7	20	1,2	8	4,5	max.	2,8
dionine	11	20	6,5	8	max.	max.	13
heroïne	9	20	7,3	max.	13	max.	
bebeerine	0		0,5	0	0	2,1	0
<i>VI. Purine-groep.</i>							
xanthine	0		0	0	0,1	0	
hypoxanthine	0		0	0	0	0,3	0
theobromine	0		0	0	1,3	0,1	0,8
coffeine	0		0	0	1,1	0,2	0
theophylline	0		0	0	1,1	0,2	0,6
<i>VII. Alcaloiden van onbekende structuur.</i>							
aconitine	1,7	20	2,1	max.	3,3	max.	max.
cevadine	1,2	15	0,4	max.	0,7	max.	max.
chinamine	6,2	25	1,2	0,1	3,1	12	0
colchicine	9,5	30	2,5	12	9,5	max.	max.
delphinine	1,9	30	1,6	max.	6	max.	max.
emetine	7,4	15	1,5	max.	7	max.	max.
gelsemine	0		0	0,2	1,9	1,4	0
pelletierine	1,4	25	0	1,8	2,5	14	0,2
solanine	0,7	20	0,1	7	1	8,5	6
veratrine	3,2	25	3,7	max.	6	max.	
conchinamine $\frac{1}{8000}$ n	4,2	15	0,3	0,7	6,2	8	0,2
picrotoxine 0,4 ‰	1,4	25	0	0,4	3,5	0,1	
<i>VIII. Buiten de groepeeringsvallen</i>							
piperazine	0		0	0	0,8	0	0,4
santonine	max.	20	5,8	max.	max.	max.	max.

Ook de invloed van geleidelijke verdunning werd nagegaan. Hierbij bleek dat zelfs sterk ladende alcaloidoplossingen bij verdunnen zeer spoedig indifferent worden. Men zou als het ware kunnen spreken van electrische odeurs in tegenstelling met parfums, zooals deze indeeling ook van reukstoffen bestaat, (de eerste sterk riekend, maar bij verdunnen snel hun geur verliezend, de tweede zwak riekend. maar bij verdunnen hun geur lang behoudend).

Bijvoorbeeld:

	$1/20$ n.	$1/40$ n.	$1/100$ n.	$1/200$ n.	$1/500$ n.	$1/1000$ n.	$1/2000$ n.	$1/5000$ n.	$1/10000$ n.
coffeïne . .	max.	max.	6,2	2,3	0.6	0			
cinchonidine						5.6	3.9	1.1	0.2
santonine .						max.	5.8		0.7
codeïne . .						max.	8.2	1	0
colchicine .						9.2		0.5	0.1
narceïne . .						max.	4.2	1	0.8
cocaïne . .						8.7		0	
sparteïne. .						9		2.7	1.4
coniïne . .						11	10	2	0.2
heroïne . .						9	7.3	2.5	0.5
emetine . .						7.4	1.5	0	
homatropine						15	0	0	0.4
„	aà water.					5	0.4	0.4	0.1
„	aà NaCl-sol.					14	0	0	0
„	aà suiker-sol					14.5	0.6	0	0
„	aà salicylas natricus-sol					max.	10.5	5.2	1
„	aà CaCl ₂ -sol					1.2	0.4	0.4	

Met de verdunning wordt ook het uitzoutend vermogen, dat aan NaCl of het uitsuikerend vermogen, dat aan suiker eigen is, gewijzigd. Hieromtrent geeft het nu volgend staatje uitkomst ¹⁾. Ik vond n.l. dat voor de mengsels waarin zout

¹⁾ Ook bij het verstuiven van mengsels van alcohol, van verschillende sterkte, met NaCl, CaCl₂ of sal. natr. oplossingen vond ik een zeer duidelijk omslagpunt.

voorkomt een *omslagpunt* bestaat. Bij $1/2000$ n homatropine wordt de lading door NaCl toevoeging en door suiker verhoogd, bij $1/10000$ n verlaagd.

homatropine	$1/1000$ n	aà water	5
"	"	aà NaCl opl.	14
"	$1/5000$ n	aà water	0.4
"	"	aà NaCl opl.	0
"	$1/1000$ n	aà suiker opl.	14.5
"	$1/5000$ n	aà suiker opl.	0

Een tweede merkwaardig verschijnsel ziet men, wanneer men uitzout met mengsels van NaCl- en CaCl_2 -oplossingen in verschillende verhoudingen.

B.v.

Homatropine:					lading
$1/1000$ n	aà water				3 10
5 deelen	" + 5 deelen	CaCl_2 opl.			1,2 4
5 "	" + 4 "	+ 1 NaCl. opl.			0 5,1
5 "	" + 3 "	+ 2 "			1,6 6.2
5 "	" + 2 "	+ 3 "			2,5 8,3
5 "	" + 1 "	+ 4 "			3,2 13,5
5 "	" +	5 "			11 max.
5 "	" + $1\frac{1}{2}$ "	+ $3\frac{1}{2}$ "			11

We ontmoeten op die wijze ook hier het bekende verschijnsel van de *balanceerende ionen*, het onderling tegenwerken van de Ca- en Na-ionen. Dit komt hier echter alleen aan het licht, wanneer we werken met een oplossing, die onder het omslagpunt ligt.

Ook uit de volgende proefneming blijkt dit.

Homatropine:					lading
$1/1000$ n	aà CaCl_2 opl.				1
"	"	" + 100 mg.	NaCl.		0,9
"	"	" + 200 "	" "		2,5
"	"	" + 300 "	" "		3,2
"	"	" + 400 "	" "		3,2
"	"	H_2O			2,1

Een dergelijk onderzoek ingesteld bij atropine en hyoscyamine gaf de volgende resultaten.

Atropine:		lading
$\frac{1}{1500}$ n	aà H ₂ O	8,8
"	aà NaCl opl.	max
"	aà CaCl ₂ opl.	6,3
"	+ 4 " + 1 NaCl opl.	6,9
"	+ 3 " + 2 "	7,8
"	+ 2 " + 3 "	8,4
"	+ 1 " + 4 "	11,5
"	+ 1 $\frac{1}{2}$ " + 3 $\frac{1}{2}$ "	8,7

Hyoscyamine:

$\frac{1}{1000}$ n	aà H ₂ O	10,3
	aà CaCl ₂ opl.	16.

Daar we dus boven 't omslagpunt waren nam ik:

$\frac{1}{2000}$ n	aà H ₂ O		6
"	aà CaCl ₂ opl.		2,9
"	+ 4 " + 1 NaCl opl.		3,2
"	+ 3 " + 2 " "		3,4
"	+ 2 " + 3 " "		3,6
"	+ 1 " + 4 " "		4,6
"		+ 5 " "	10,5
"	+ 1 $\frac{1}{2}$ " + 3 $\frac{1}{2}$ "		4,9
"	+ 5 druppels CaCl ₂ + 5 NaCl.		5,5
"	+ 2 druppels " + 5 NaCl.		7,4

Ook kan men aantoonen dat het ladingsverschijnsel parallel gaat met de polymerisatie. Een duidelijk voorbeeld geeft hiervan de homatropine:

$\frac{1}{1000}$ n	opl.	lading om 3 u.	30	15
"	"	" 5 u.	15	7
"	"	na 24 uur		4,5

Hetzelfde verschijnsel vond ik bij atropine, hyoscyamine, nicotine en aconitine.

Met het oog op de antagonistische toxicologische werking van pilocarpine en

atropine, was het interessant na te gaan in hoeverre deze ook door het ladingsverschijnsel werd aangegeven. Ook hierin stelde dit laatste ons niet te leur.

pilocarpine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	1,6
atropine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	8
atropine	$\frac{1}{1000}$ n. aà pilocarpine $\frac{1}{1000}$ n.	5,5

Zoo ook:

pilocarpine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	1.6
hyoscyamine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	10.3
pilocarpine	$\frac{1}{1000}$ n. aà hyoscyamine $\frac{1}{1000}$ n.	8.3
homatropine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	10
homatropine	$\frac{1}{1000}$ n. aà pilocarpine $\frac{1}{1000}$ n.	6.2

Ook voor het aantoonen van potentieering trachtte ik het ladingsverschijnsel te gebruiken, wat ook werkelijk gelukte bij atropine-hyoscyamine.

atropine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	8
hyoscyamine	$\frac{1}{1000}$ n. aà H_2O	10,3
atropine	$\frac{1}{1000}$ n. aà hyoscyamine $\frac{1}{1000}$ n.	12
atropine	$\frac{1}{1000}$ n.	10
hyoscyamine	$\frac{1}{1000}$ n.	12

BESLUIT.

In de voorafgaande bladzijden is de electriche lading bestudeerd, die de verstuivingsnevel van een uiterst verdunde (millimoleculair) waterige oplossing van een alcaloid aan de voorwerpen mededeelt, welke zulk een nevel ontmoeten. Wegens het gevaar voor vergiftiging moeten zulke proeven natuurlijk in een zuurkast plaats grijpen, waarin een voldoende ventilatie onderhouden wordt. In een geheel afgesloten en volmaakt rustige ruimte mogen zij echter niet geschieden, want de lading verraadt zich alleen, wanneer zich de uiterst kleine negatieve deeltjes, welke de nevel naast de groote positieve bevat, behoorlijk kunnen verspreiden.

De alcaloiden deelen de merkwaardige eigenschap bij verstuiving electriche ladingen tot stand te brengen met alle physiologisch werkzame stoffen (reukstoffen, saponinen, glycosiden, antipyretica, fermenten, organische smaakstoffen enz.).

Daar de vroegere bewerkers van dit thema, het vermogen ladingen te verwekken, in verband hadden gebracht met andere eigenschappen, zooals oppervlakte-activiteit, vluchtigheid, reuk, heb ik mij beijverd, ook voor de alcaloiden deze eigenschappen zooveel mogelijk quantitatief na te gaan. Ongetwijfeld gaat het laadvermogen der alcaloiden met eenige dezer andere eigenschappen op en neer, maar toch niet zoo, dat ik mij kan denken, dat het er onmiddellijk aan gebonden is. Van de grootste beteekenis is de verlaging der oppervlakte-spanning gebleken. Daarnevens toonde zich de vluchtigheid van groot belang. Met deze beide eigenschappen samen hangt dan het riekend vermogen der alcaloiden, in wier moleculen kennelijk chemische kernen voorhanden zijn, die zich als odoriphoren openbaren. De biologische beteekenis van dit laatste behoort niet tot mijn onderwerp. Wel de

samenhang van laadvermogen en vermindering der oppervlaktespanning, welke laatste omstandigheid misschien de voorwaarde is, waardoor chemische moleculen, die een cel omringen, zich aan de gelstructuren van het protoplasma kunnen hechten en daarna hun werking kunnen uitoefenen. Dat onder zulke omstandigheden de aanwezigheid van andere stoffen met name de in de weefsels steeds tegenwoordige balanceerende ionen van gewicht blijkt, is niet verwonderlijk.

STELLINGEN.

I.

De nevelectriciteit van physiologisch werkzame stoffen vindt haar oorsprong in de eigenaardigheden van de meeste dezer stoffen om de oppervlaktespanning van het grensvlak lucht-water te verlagen.

II.

Het grooter worden van den optimum-afstand bij het verstuiven van telkens verdunde reukstofoplossingen, kan niet in de eerste plaats van de vluchtigheid afhankelijk zijn.

III.

Het is onnoodig een patient, die een ongecompliceerde roodvonk heeft doorgemaakt en geen enkele pathologische afscheiding meer vertoont, ten volle zes weken te isoleeren.

IV.

Bij de verspreiding van febris typhoidea speelt contactinfectie een hoofdrol.

V.

De op de ovaria voorkomende groeven zijn niet enkel ovulatielittekens.

VI.

Niet alleen de rol, maar ook het bestaan van de interstitieele klier in de ovaria vereischt nader onderzoek.

VII.

Aan de interne secretie van de placenta mag geen directen invloed op het al of niet beginnen van de baring worden toegeschreven.

VIII.

Het is wenschelijk de werking van pilocarpine na te gaan bij geëmotioneerde zielszieken, speciaal bij angsttoestanden.

IX.

Bij hooge totale doorsnijding van het ruggemerg kunnen de peesreflexen aan de beenen op den duur terugkeeren. De wet van Bastian — hoewel dus niet juist — heeft echter wel practische waarde.

X.

De verhouding van het totaal leucocyten-aantal en het percentage der polymorphonucleaire leucocyten heeft prognostische waarde b.v. bij appendicitis.

XI.

Er moet worden aangenomen, dat het bij de vertebraten voorkomt, dat skeletdeelen afkomstig zijn uit het ectoderm.

XII.

Ten onrechte wordt aangenomen, dat de rechtopgaande gang van den mensch op de kuitspieren geringen invloed heeft.

XIII.

De operatie van West ter bestrijding van de dacryocystitis verdient de voorkeur boven de trepanatie van het os lacrimale volgens van Lint.

XIV.

De z.g.n. „abortief kuur” bij gonorrhoe behandeling is af te keuren.

XV.

De militair geneeskundige dienst kan worden afgeschaft.





A