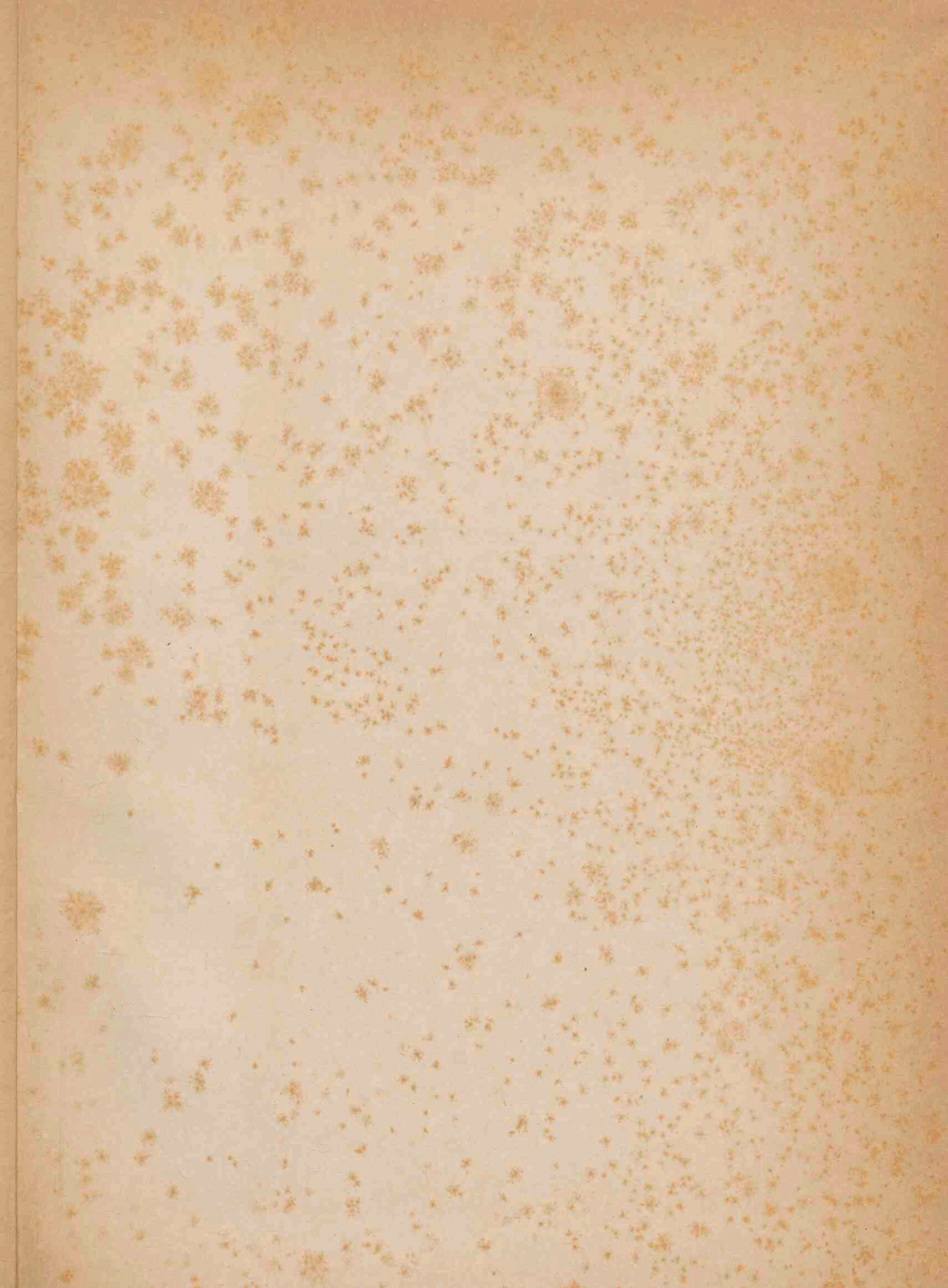




Quantitatieve onderzoeken over het antagonisme van sulfas atropini tegenover hydrochloras pilocarpini, salicylas physostigmini en hydrochloras muscarini (Grübler) op overlevende darmen van zoogdieren

<https://hdl.handle.net/1874/295312>

QUANTITATIEVE ONDERZOEKINGEN OVER HET ANTA-
GONISME VAN ATROPINI TEGENOVER HYDRO-
CHLORAS PILOCARPINI, SALICYLAS PHYSOSTIGMINI
EN HYDROCHLORAS MUSCARINI (GRÜBLER) OP OVER-
LEVENDE DARMEN VAN ZOOGDIEREN





QUANTITATIEVE ONDERZOEKINGEN OVER HET ANTA-
GONISME VAN SULFAS ATROPINI TEGENOVER HYDRO-
CHLORAS PILOCARPINI, SALICYLAS PHYSOSTIGMINI
EN HYDROCHLORAS MUSCARINI (GRÜBLER) OP OVER-
LEVENDE DARMEN VAN ZOOGDIEREN

Diss Utrecht 1916

Quantitatieve onderzoekingen over het antagonisme
van sulfas atropini tegenover hydrochloras pilocarpini,
salicylas physostigmini en hydrochloras muscarini
(Grübler) op overlevende darmen van zoogdieren

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR P. H. DAMSTÉ, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 7 NOVEMBER 1916
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR
ALBERT PETER VAN LIDTH DE JEUDE
GEBOREN TE TIEL



A. H. KRUYT — UITGEVER — AMSTERDAM — 1916

AAN MIJNE VROUW

De voltooiing van mijn proefschrift, waarmede mijne academische opleiding wordt afgesloten, biedt mij eene welkome gelegenheid U, Hoogleeraren en Lectoren der philosophische en medische faculteiten der Utrechtsche Universiteit, mijne groote erkentelijkheid te betuigen voor het van U genoten onderricht.

In het bijzonder ben ik dank verschuldigd aan U, Hooggeleerde MAGNUS. De buitengewoon aangename wijze, waarop Gij degenen, die op uw laboratorium komen werken, tot zelfstandigen arbeid weet op te wekken en de vriendelijke belangstelling, welke Gij steeds aan den dag legt, waardoor schier ongemerkt door U de weg wordt aangewezen, die moet gevolgd worden en dien men meent uit eigen beweging te zijn ingeslagen, maken de onder uwe leiding doorgebrachte uren tot de onvergetelijkste uit mijnen studietijd. Hoezeer uw vertrek naar uw vaderland, waardoor ik bij de voortzetting van mijn onderzoek uwe zeer gewaardeerde voorlichting niet onverminderd kon genieten, mij teleurstelde, kunnen slechts diegenen beseffen, die, evenals ik, het voorrecht hadden, bij U werkzaam te zijn. Dat Gij, niettegenstaande uwe drukke werkzaamheden in Duitschland, mij bij de verdere bewerking van mijn proefschrift steeds met uwen raad zijt blijven steunen, wordt door mij zeer gewaardeerd.

Zeer erkentelijk ben ik U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, voor de groote welwillendheid, waarmede ik U bereid mocht vinden de taak van Professor MAGNUS over te nemen, toen ik met een reeds bijna voltooid proefschrift mij tot U wendde.

De heusche wijze, waarop Gij mijn verzoek hiertoe hebt ontvangen, de belangstelling, waarmede Gij kennis hebt genomen van mijn onderwerp en mij den juisten weg uit oprijzende moeilijkheden hebt helpen vinden, zal ik steeds dankbaar gedenken.

Een groot voorrecht acht ik het, Zeergeleerde BOSSCHA, dat het mij vergund was gedurende enkele jaren uw assistent te zijn. De onder uwe leiding verworven klinische kennis en ervaring zijn een kostbaar bezit voor mijn geheele leven.

Voor de bereidwilligheid, waarmede Gij, Zeergeleerde RINGER, mij uwe hulp hebt willen verleenen, breng ik U bij dezen mijnen oprechten dank.

Met vreugde grijp ik de mij hier geboden gelegenheid aan, om tot U, waarde STORM VAN LEEUWEN, een woord van erkentelijkheid te richten voor de belangstelling, die ik steeds van uwe zijde mocht ondervinden en voor de moeite, welke Gij U voor mijn werk hebt willen getroosten.

Ik wil niet verzuimen hier de aangename uren te gedenken, die ik met U, mijne vrienden, gedurende onzen studententijd heb doorgebracht; steeds zal ik het als een voorrecht blijven beschouwen lid te zijn geweest van het Utrechtsch Studentencorps en wil dit voorwoord eindigen met den wensch uit te spreken, dat het U. S. C. steeds de eervolle plaats moge blijven innemen aan de Utrechtsche Hoogeschool, welke het zich door het verleden en het heden heeft verworven.

INHOUD.

	Bldz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Litteratuur-overzicht	6
HOOFDSTUK II. Proefinrichting	27
HOOFDSTUK III. Inleidende onderzoekingen (met gebruik van darmen van konijnen, katten en caviae)	31
§ 1. Antagonisme hydrochloras pilocarpini-sulfas atropini	32
§ 2. Antagonisme salicylas physostigmini-sulfas atropini	34
§ 3. Antagonisme hydrochloras muscarini (Grübler)-sulfas atropini	36
HOOFDSTUK IV. Antagonisme hydrochloras pilocarpini-sulfas atropini (uitsluitend met konijnedarmen)	41
§ 1. Antagonisme onder de, als punt van uitgang genomen, omstandigheden	43
A. Proeven met per proef constante pilocarpinedosis bij wisselende vatgrootten	44
B. Proeven met per proef constante pilocarpineconcentratie bij wisselende vatgrootten	60
C. Proeven met per proef sterk wisselende pilocarpinedoses, weinig wisselende pilocarpineconcentraties bij wisselende vatgrootten	64
D. Proeven met per proef sterk wisselende pilocarpineconcentraties, weinig wisselende pilocarpinedoses bij wisselende vatgrootten	67
E. De bij A verrichte voorproeven met per proef gelijke vloeistofhoeveelheden en sterk wisselende pilocarpinedoses, zoowel als pilocarpineconcentraties	70
§ 2. Proeven met sterken zuurstofstroom	72

	Bldz.
§ 3. Onderzoek naar den invloed van verschillende sterkten van den zuurstofstroom op het antagonisme	79
§ 4. Hoeveel atropine werd vereischt voor het antagonisme, indien uiterst geringe darmprikkelingen door zoo klein mogelijke pilocarpine-doses waren opgewekt?	84
§ 5. Onderzoek naar den invloed van den, tus-schen toediening van vergif en tegengif ver-loopen, tijd op het antagonisme	89
§ 6. Onderzoek naar den invloed van verschillende vloeistoffen op het antagonisme	98
§ 7. Onderzoek naar de mogelijkheid eener pilo-carpineprikkeling na voorafgegane atropine-toediening, tevens bijdrage tot de kennis der werking van atropine op overlevende konijne-darmen	112
§ 8. Onderzoek naar den invloed der tempera-tuur op het antagonisme	136
HOOFDSTUK V. Hoeveel pilocarpine is in verschillende vloeistof-hoeveelheden noodig, om gelijke, of ten minste gelijkwaardige, prikkelingstoestanden te ver-oorzaken?	148
SAMENVATTING	154

INLEIDING.

Over antagonisme van vergiften zijn reeds vele onderzoeken gedaan. De hierbij verkregen resultaten loopen vrij sterk uiteen. Ten deele zijn deze verschillen waarschijnlijk een gevolg van het feit, dat niet steeds dezelfde vergiften voor de onderzoeken werden gebruikt en directe vergelijking van twee groepen van antagonisten niet geoorloofd is. Voor een ander deel is de oorzaak van het uiteenloopen der meeningen waarschijnlijk ook hierin gelegen, dat de uitkomsten over antagonistische werkingen zijn verkregen met proeven op verschillende diersoorten of dierlijke organen.

Gebruiken twee onderzoekers verschillende diersoorten, ten einde de werking van een vergif na te gaan, en krijgen zij hierbij uiteenloopende uitkomsten, dan kan dit zijn toe te schrijven aan verschillende gevoeligheid der proefdieren voor het gebruikte vergif. Bij gebruik van ééncellige organismen of van zoo laag in de ontwikkelingsrij staande, dat nog geen scheiding in, bijzondere functies verrichtende, organen heeft plaats gehad, is de vergifwerking nog betrekkelijk eenvoudig en zullen de verschillen over het algemeen van minder beteekenis zijn.

Zoodra echter de, bij het onderzoek gebruikte, dieren uit eenige, physiologisch min of meer afzonderlijke, eenheden zijn opgebouwd, wordt ook eene vergelijking der verkregen uitkomsten veel minder eenvoudig. Het is dan b.v. mogelijk, dat de eene onderzoeker een diersoort gebruikt, waarbij het vergif zijnen invloed voornamelijk doet gelden op een orgaan, dat bij, door een anderen onderzoeker gebruikte, proefdieren veel minder ontwikkeld is, zelfs misschien niet bestaat, of voor het leven veel minder beteekenis heeft. Maar zelfs, al zou de eerste werking van het vergif bij beide gebruikte diersoorten goed vergelijkbaar zijn, dan kunnen nog zoo sterke verschillen in de totale samenstelling van het lichaam bestaan, dat eene vergelijking zeer wordt bemoeilijkt. Indien toch één orgaan door vergiftiging eene functie-wijziging ondergaat, zullen meestal ook de andere, het lichaam samenstellende, deelen hiervan eenigen invloed ondervinden en ook van die

zijde is dus eene bijzondere reactie te verwachten. Deze is dan slechts ten deele te beschouwen als veroorzaakt door het toegevoerde vergif, maar moet grootendeels als indirect gevolg van de vergiftiging opgevat worden. Ook deze, als het ware medereagerende, deelen van het lichaam nu kunnen bij verschillende diersoorten in wisselende mate tot ontwikkeling zijn gekomen en niet alleen in functiegrootte, maar ook in belangrijkheid voor het behoud van het leven zeer uiteenloopen.

Bij gebruik van ééNZelfde diersoort is het ook mogelijk, dat twee onderzoekers tot eenigszins van elkaar afwijkende gevolgtrekkingen komen aangaande de werking van een toegevoerd vergif, doordat zij den invloed daarvan op verschillende organen in het oog hebben gevat. Zoo kan b.v. de eene onderzoeker den directen invloed op een, in het bijzonder voor de vergifwerking gevoelig, orgaan hebben nagegaan, terwijl de ander slechts in hoofdzaak de indirecte werking heeft beschouwd. Ook de wijze van toediening der gebruikte stoffen, indien deze verschilt, zal van invloed kunnen zijn op de verkregen uitkomsten. Direct ter plaatse gebrachte vergiften toch zullen veelal hunne werking in sterkere mate ontvouwen dan subcutaan of intraveneus ingespotene; de laatste toch bereiken de plaats, waar de uitwerking vooral wordt nagegaan, slechts als verdunde oplossing in de lichaamsvochten en, als zij ter plaatse worden opgehoopt, heeft deze ophooping dus ook eenigen tijd noodig, waarna de geheele werking zich pas kan ontvouwen. Het gevolg eener vergiftiging zal dan ook niet onder alle omstandigheden hetzelfde zijn.

Wat nu geldt voor de werking van ééne stof, geldt mutatis mutandis, ook voor twee stoffen, waarvan men de antagonistische werking wil bepalen. Deze beide kunnen eveneens afzonderlijk eenen invloed uitoefenen, waarbij voor ieder de bovengenoemde beschouwingen gelden. Bovendien kunnen zij door hare onderlinge beïnvloeding de opgewekte reacties wijzigen. Deze wijziging zal dan ook weer afhangen van de oorspronkelijk opgewekte verandering in de, voor hare werking vatbare, organen, zoowel als van de, als reactie van den 2den graad op te vatten, nieuwe functie van andere organen. Voor vergelijking van uitkomsten aangaande antagonisme van vergiften gelden dan ook dezelfde bezwaren als voor vergelijking eener eenvoudige vergifwerking. Hierdoor wordt het vraagstuk nog ingewikkelder.

Om nu na te gaan, of een antagonisme tusschen twee bepaalde stoffen aan vaste voorwaarden is gebonden en hoe dit antagonisme eigenlijk verloopt, is het, in verband met het bovenstaande, gewenscht, een zoo eenvoudig mogelijk, duidelijk op de toegevoerde vergiften

reageerend, object te kiezen, aan welke eischen overlevende organen in vele opzichten voldoen.

H. MEYER ¹⁾ geeft van verschillende soorten van antagonisme eene uiteenzetting, aan de hand waarvan, met wijziging der volgorde, het volgende overzicht kan worden opgesteld:

I. In het uit verscheidene organen samengestelde lichaam kan men een antagonisme onderscheiden, waarbij de beide stoffen op geheel verschillende plaatsen aangrijpen, waarvan als voorbeeld zou kunnen worden genoemd de opheffing van den, bij infectieziekten door periphere vaatverlamming veroorzaakten, collaps door toediening van cardiotonica. Hier is het de, door de herstellend werkende stoffen opgewekte, sterkere functie van een ander orgaan, die wel niet de werking van het eerste schadelijke agens wegneemt, maar het nadeelige gevolg hiervan voor het organisme doet verloren gaan. Het is eigenlijk slechts een schijnbaar antagonisme, want het tegengift werkt symptomatisch, zonder eigenlijk herstel te bewerken van het bestaande kwaad, waarvan het alleen de gevolgen door tijdelijke overfunctie van een ander orgaan bestrijdt.

II. De afscheidingsproducten der klieren met interne secretie kunnen in menig opzicht als antagonisten worden beschouwd. De invloed dezer stoffen op verschillende levensprocessen is, door de onderzoekingen van den laatsten tijd, steeds meer op den voorgrond geschoven en, hoewel op dit gebied nog vele vraagstukken onopgelost zijn gebleven, zoo is toch reeds gebleken, dat deze afscheidingsproducten in vele gevallen synergetisch zoowel als antagonistisch werken kunnen.

Deze beide vormen van antagonisme, die slechts mogelijk zijn in een orgaan-complex, kunnen bij beoordeeling der, met overlevende darmen verkregen, uitkomsten buiten beschouwing blijven.

III. Deelen van het lichaam en organen, die zoowel onder invloed staan van para-sympathische als van sympathische zenuwen, kunnen nog in tegengestelden zin worden beïnvloed door enkele bijzondere groepen van vergiften.

Dit antagonisme ontstaat dan, doordat de eene groep van vergiften hare werking uitoefent op de para-sympathische zenuwen, terwijl de sympathische zenuwen er ongevoelig voor zijn, terwijl de andere groep integendeel eene reactie verwekt op sympathische zenuwen en de para-sympathische zenuwen onbeïnvloed laat. Zoo kan b.v. het tot de 1ste groep behorende pilocarpine de pupil vernauwen en het tot de 2de groep behorende adrenaline deze verwijden.

¹⁾ H. MEYER. Ueber den Antagonismus der Gifte. Wiener klin. Wochenschrift XXI, No. 17 en MEYER und GOTTLIEB. Experimentelle Pharmakologie, III Auflage, S. 553.

Hierbij grijpen dus beide antagonistisch werkende stoffen op verschillende plaatsen aan en geven dus, eenigszins in analogie van den sub I genoemden vorm van symptomatisch antagonisme, eenen tegengestelden uitslag door langs verschillende zenuwstelsels prikkels aan het orgaan toe te voeren.

IV. Sommige vergiften, o.a. alkaloiden, hebben eene groote neiging tot verdeeling over, en werking op, bepaalde organen, zoodat zij, in zeer kleine dosis aan een organisme toegevoerd, hunnen invloed in het bijzonder op enkele deelen van het lichaam doen gevoelen. Indien nu twee stoffen bijzondere neiging hebben tot eenzelfde orgaan, terwijl zij tegengestelde uitwerking hebben, dan kan men uit deze eigenschappen reeds verwachten, dat zij, ook zonder eenige directe chemische werking op elkaar uit te oefenen, elkaars werking geheel of gedeeltelijk kunnen opheffen. Maar hiertoe zou zelfs niet de eisch behoeven gesteld te worden, dat zij in geheel tegengestelden zin ter plaatse werken; men kan zich ook voorstellen, dat zij, als het ware, een strijd voeren, welke van beide haren invloed zal mogen doen gelden en dat zij daardoor elkaars werking beletten.

Dit antagonisme meent H. MELJER te moeten verklaren door aan te nemen, dat de eene stof de andere verdringt uit hare verbinding met het orgaan of van de oppervlakte van het orgaan.

Bij koolmonoxydvergiftiging b.v. bestaat eene vrij vaste binding tusschen het CO en de haemoglobine van de roode bloedcellen. Door O₂-toevoer wordt de CO van de haemoglobine verdrongen, zonder dat beide stoffen direct chemisch op elkaar inwerken.

Ook het antagonisme tusschen atropine eenerzijds en pilocarpine en muscarine anderzijds meent MELJER als verdedigingsverschijnsel te moeten opvatten.

W. STRAUB¹⁾ daarentegen meent, dat atropine de indringingssnelheid van muscarine vermindert, waardoor dit laatste geene werking meer kan uitoefenen, hoewel het nog wel binnendringt.

Het zou evenwel ook nog mogelijk zijn²⁾, dit op andere wijze te verklaren, b.v.:

a. door aan te nemen, dat de eerste stof het orgaan in eenen toestand brengt, waarin het onvatbaar is geworden voor de werking van de andere stof;

¹⁾ W. STRAUB. Quantitative Untersuchungen über das Eindringen von Alkaloiden in lebende Zellen. Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Alkaloidwirkung. PFLÜGER'S Archiv, Bd 98, S. 233.

²⁾ R. MAGNUS. Pharmacotherapie. Lehrbuch der Therapie innerer Krankheiten v. KRAUSE und GARRÉ.

(Chloroform brengt het zenuwstelsel b.v. in eenen toestand, waarin het onvatbaar is voor strychnine, zoodat in chloroformnarcose geen strychninekrampen optreden.)

b. door aan te nemen, dat de eene stof eene verandering veroorzaakt in de verdeeling van de andere stof in de cellen, waardoor de eerstaanwezige haren invloed op de celfunctie verliest.

Het resultaat van deze op organotropie berustende antagonistische werkingen nu zal afhangen:

- α . van de relatieve vergiftaffiniteiten tot de organen;
- β . van de hoeveelheden der beide vergiften;
- γ . van den tijd, welke voor de reacties noodig is.

V. De eenvoudigst te verklaren vorm van antagonisme is zeker wel die, waarbij de beide stoffen direct chemisch op elkaar inwerken, waarbij dus, ten gevolge van een scheikundig proces, uit het eerste vergif door toevoeging van het tegengif indifferente, onoplosbare of op andere wijze onwerkzame stoffen ontstaan.

Indien dan de nadeelig werkende stof niet in zoo groote hoeveelheid of gedurende zoo langen tijd heeft ingewerkt, dat onherstelbare veranderingen opgetreden zijn, kan door toevoer van het tegengif de werking worden te niet gedaan, doordat dit laatste de schadelijke stof terstond vernietigt en bij voldoende toevoer alle vergif ter plaatse onschadelijk maakt.

Als voorbeeld hiervan zou genoemd kunnen worden de gunstige werking van bicarbonas natricus bij acidose, waar de gevormde zuren door het toegevoerde alkali worden vernietigd.

HOOFDSTUK I.

LITTERATUUR-OVERZICHT.

De voorliefde der alkaloïden voor bepaalde plaatsen in het lichaam maakte het onderzoek op overlevende organen tot een uitermate geschikt middel, om een nader inzicht te verkrijgen in de werking dezer vergiften. Onderzoekingen in deze richting hebben reeds vele feiten aan het licht gebracht en toonden tevens, dat ook antagonistische werkingen op deze wijze duidelijk aantoonbaar waren, zoodat een nauwkeurig onderzoek, over het antagonisme van enkele dezer stoffen op overlevende darmen, goede uitkomsten beloofde.

Dit gaf mij aanleiding de antagonistische werking van enkele alkaloïdzouten te onderzoeken op overlevende darmen van zoogdieren.

Van de onderzoekingen over de werking van alkaloïden op overlevende organen verdienen in de eerste plaats vermeld te worden die, welke W. STRAUB met overlevende harten van koudbloedige dieren, n.l. *Aplysia limacina*, *Torpedo ocellata* en *Rana esculenta* deed.

In hoeverre de resultaten, op het hart van koudbloedige dieren verkregen, te vergelijken zijn met die aan darmen van zoogdieren, is moeilijk uit te maken. De gebruikte vergiften veroorzaken op hart en darm soms physiologisch tegengestelde werkingen, zoodat de, den darm prikkelende, het hart juist remmen of verlammen of omgekeerd. Toch mogen, vooral met betrekking tot zijne uitkomsten over het antagonisme, de vondsten van STRAUB niet buiten beschouwing blijven. Zijne uitkomsten waren in het kort de volgende:

Hij vond, dat de meeste alkaloïden bij hunne werking waarschijnlijk geene scheikundige verandering ondergaan. De werkzame stoffen worden in de organen, waartoe zij bijzondere neiging hebben, opgehoopt ¹⁾

¹⁾ Voor het begrip, dat in het Duitsch door „speichern” wordt uitgedrukt, gelukte het mij niet eene in alle opzichten bevredigende uitdrukking te vinden; het beste meende ik dit nog door „ophoopen” te kunnen weergeven.

en de organen kunnen hiervan vaak eene zeer groote hoeveelheid in zich opnemen. Tegenover de verschillende alkaloiden gedraagt het hart zich, ook wat de wijze van ophooping en de reactie in verband hiermede betreft, verschillend.

Zoo bleek¹⁾, dat veel meer veratrine in het hart van *aplysia limacina* kon worden opgehoopt, dan noodig was, om het maximum van werking te doen ontstaan en dat de ophooping slechts ten deele afhankelijk was van de vergifconcentratie in de vullingsvloeistof, en daarnaast van de absolute hoeveelheid afhing, hoewel de snelheid van ophooping wel toenam met de concentratie. Nooit werd alle veratrine uit de vullingsvloeistof in de hartspier opgenomen. De werking van het veratrine begon eerst op te treden bij een zekeren graad van ophooping.

Bij uitwasschen werd weder veratrine door de hartspier afgegeven, in hoeveelheid afhankelijk van de in de hartspier aanwezige dosis veratrine. Als een overmaat van veratrine was opgehoopt, bleef bij uitwassching de maximale werking nog een tijdlang bestaan, terwijl de veratrinewerking reeds ophield, als nog een zekere hoeveelheid vergift in de hartspier achtergebleven was. Hoewel dus in grove trekken voor veratrine de bereikte uitslag evenredig was aan de hoeveelheid opgenomen vergif, bestonden toch, zooals vermeld, enkele afwijkingen. (Er werd ten slotte meer vergift opgenomen dan noodig was voor de maximale werking en bij uitwasschen hield de werking reeds geheel op, voordat alle vergift uit de hartspier verwijderd was.)

Atropine werd wel in de hartspier van *aplysia* opgehoopt, maar had geen werking. Ophooping en werking vallen dus volgens STRAUB niet samen; mogelijk is ophooping zonder werking, maar voor werking is ophooping een vereischte.

In tegenstelling met hetgeen voor veratrine was gevonden bleek²⁾ bij de vergiftiging van het hart van *aplysia limacina* met muscarine reeds een werkingsmaximum mogelijk te zijn bij zeer kleine, nog niet aantoonbare hoeveelheden vergif in de hartspier. Langzamerhand ging bijna alle muscarine uit de vullingsvloeistof in de hartspier over, waarna de muscarinewerking ophield. Het in de hartspier aanwezige vergif had geen werking; de aanwezigheid van het vergif in de hartspier was dus zeker zonder eenigen invloed; alleen het muscarine,

¹⁾ W. STRAUB. Quantitative Untersuchungen über das Eindringen von Alkaloiden in lebende Zellen. Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Alkaloidwirkung. PFLÜGER's Archiv, Bd 98, S. 233, 1903.

²⁾ W. STRAUB. Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin—Atropin. PFLÜGER's Archiv, Bd 119, S. 127.

dat bezig was in de spier binnen te dringen, veroorzaakte reactie. Voor muscarine vielen dus sterkste werking en maximum van ophooping zeer zeker niet samen.

De concentratie was slechts in zooverre van invloed, dat bij sterkere concentratie eene snellere en sterkere werking optrad, welke ook langer duurde, daar het evenwicht minder snel bereikt werd.

Bij verversching van de voedingsvloei-stof van het hart werd de bestaande muscarinewerking terstond onderbroken.

Het hart van deze *aplysia* heeft geen *n. vagus*, dus kan volgens STRAUB de muscarinewerking hier niet berusten op prikkeling eener remzenuw.

Van hogere diersoorten, waarbij wel een *n. vagus* bestaat, werden onderzocht *torpedo ocellata* en *rana esculenta*.

Het hart van *torpedo ocellata* vertoonde dezelfde muscarinewerking als dat van *aplysia*. Bij *rana esculenta* was de werking eenigszins anders, daar hier, na maximalen diastolischen stilstand door muscarine, geen spontaan herstel optrad; uitwasschen had echter ook hier herstel van de hartswerking ten gevolge. Het niet optreden van spontaan herstel wees er op, dat hier dus het *in* de spier opgehoopte muscarine toch niet zonder beteekenis was.

Waar dus voor de veratrinewerking op het hart de aanwezigheid van eene vrij groote hoeveelheid vergif in de spier hoofdvoorwaarde was en de werking binnen zekere grenzen in kracht overeenstemde met de hoeveelheid opgehoopte stof, bleek dit voor muscarine geenszins het geval te zijn en was voor de werking hiervan de opgehoopte vergifmassa vrijwel zonder waarde, terwijl slechts de binnendringende stof een reactie veroorzaakte, althans bij *aplysia* en *torpedo*.

De muscarinewerking is dus te beschouwen als een prikkel, die ontstaat bij het binnendringen van het vergif, en hangt slechts indirect samen met de ophooping. STRAUB nam aan (zonder hiervoor bewijzen bij te brengen), dat physostigmine en pilocarpine met muscarine tot eenzelfde pharmacologische groep behooren en dat ook hunne werking een gevolg zou zijn van prikkeling bij het binnendringen in de, voor hunnen invloed vatbare, cellen. Bij gelegenheid dezer onderzoekingen over de werking van muscarine, deed STRAUB ook enkele proeven aangaande het antagonisme tusschen muscarine en atropine op overlevende harten van de genoemde diersoorten. Hierbij bleek aan het hart van *aplysia limacina* dit antagonisme niet op te treden, terwijl het daarentegen wel gevonden werd bij harten van *torpedo ocellata*. STRAUB meende nu dit verschil tusschen de harten der

beide diersoorten te kunnen verklaren, door aan te nemen, dat voor dit antagonisme een remzenuw noodig zou zijn, terwijl aplysia, gelijk reeds opgemerkt, geen n. vagus heeft.

Ook C. LOVATT EVANS ¹⁾ vond, dat aan het hart van helix pomatia wel eene muscarinewerking optrad, doch dat deze niet was op te heffen door atropine.

In zijn electro-graphische proeven op kikvorschharten vond STRAUB ²⁾ eveneens wel een antagonisme tusschen muscarine en atropine. Het electrogram werd ook door atropine op zich zelf gewijzigd in tegen-gestelden zin van de verandering, door muscarine veroorzaakt, zoodat hier dus wel eene werking van atropine op het hart van rana esculenta bleek te bestaan, in tegenstelling met de vroeger gevonden onwerkzaamheid op het aplysihart.

Het antagonisme werd dus wel gevonden bij diersoorten, waar atropine zelf eene werking op het hart uitoefende, terwijl het ontbrak, waar atropine zelf onwerkzaam was. Zou dus het, niettegenstaande ophooping in de hartspier, onwerkzaam zijn van atropine bij aplysiharten misschien op dezelfde oorzaak berusten als het ontbreken van het antagonisme?

Uit de antagonismeproeven op torpedoharten konden de volgende feiten worden afgeleid:

1^o. Een voorafgegeven atropinedosis verlangzaamde het binnendringen van het muscarine in het hart, terwijl ten slotte toch evenveel muscarine in de hartspier zich ophoopte als zonder voorafgegane atropinevergiftiging.

2^o. Door deze verlangzaamde binnendringing had muscarine na atropine geen werking.

3^o. Bij opheffing van den, door muscarine veroorzaakten, diastolischen hartstilstand door atropine werd geen muscarine verdrongen, d.w.z. het spierextract van een, met muscarine tot stilstand gebracht, torpedohart, dat daarna weder door middel van atropine in beweging was gebracht, had eene even sterke muscarinewerking op aplysiharten, als het spierextract van een met muscarine vergiftigd torpedohart, dat niet door atropine weder tot functie was gebracht.

In de hierboven aangehaalde electro-graphische onderzoeken, waarbij o.a. bleek, dat atropine een directen invloed uitoefende op het

¹⁾ C. LOVATT EVANS. Toxikologische Untersuchungen an bioelectrischen Strömen. Zeitschrift für Biologie, Bd 59, S. 397.

²⁾ W. STRAUB. Das electromotorische Verhalten der Gifte der Muskarin- und Atropin-gruppe am Froschherzventrikel. Zentrallblatt für Physiologie, Bd 26, S. 990, 1912.

cardiogram van kikvorschen (bestaande in een naar omlaag verplaatsen van het gedeelte tusschen R. en T.) veroorzaakte muscarine eene gedeeltelijke samensmelting der beide toppen R. en T., gepaard aan verplaatsing van het stuk tusschen R. en T. naar boven.

Deze muscarinewerking kon door atropine worden opgeheven en een overmaat van atropine had dan zelfs nog eene daling van het verbindingsstuk tusschen beide toppen ten gevolge.

Na eene aanvankelijke atropinewerking, als boven beschreven, gaf pilocarpine eene stijging van het stuk tusschen R. en T. tot zelfs boven de norm. Bovendien kon, na opheffing eener muscarine- of pilocarpinewerking door atropine, nog opnieuw met grootere dosis muscarine of pilocarpine eene voor deze laatste vergiften typische reactie worden te voorschijn geroepen, indien ten minste de gebruikte atropinedosis niet al te groot was geweest.

In deze proeven bleek ook scopolamine eenen duidelijken antagonistischen invloed uit te oefenen tegen muscarine.

Het gelukte R. MAGNUS¹⁾ kattedarmstukken in verschillende lagen te splitsen en op deze wijze verschillende physiologische gegevens te verzamelen, en vooral de functie van plexushoudende en plexuslooze praeparaten te onderscheiden, waardoor de beteekenis van den Auerbachschen plexus duidelijk aan het licht werd gebracht.

De gevonden physiologische feiten deden verwachten, dat proeven op overlevende darmen veel zouden kunnen bijdragen tot de kennis van de werking van verschillende vergiften, welke de darmbewegingen beïnvloeden. De scheiding toch in deelen met behouden Auerbachschen plexus, en ringspierpraeparaten, die geheel van dezen plexus beroofd waren, maakte het mogelijk te onderzoeken, of de werking van bedoelde stoffen van de aanwezigheid van den plexus afhankelijk was.

Ook voor het antagonisme tusschen den darm prikkelende vergiften en zulke, die de bewegingen doen verminderen, zou langs dezen weg misschien eene verklaring gevonden kunnen worden. Ten minste was de mogelijkheid ontstaan, om uit te maken, of voor eene antagonistische beïnvloeding een aangrijpen der beide stoffen op hetzelfde punt een vereischte is.

Nadat MAGNUS de physiologische grondslagen had bekend gemaakt,

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Mitteilung I, II, III, IV. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 102, S. 123; S. 349 Bd 103, S. 515; S. 525.

R. MAGNUS. Die Bewegungen des Verdauungskanal. Ergebnisse der Physiologie, VII Jahrgang, S. 39.

werden door hem zelf en eenige anderen onderzoekingen gedaan omtrent de werking van een groot aantal vergiften op den overlevenden darm, waarbij zoowel intacte darmstukken, als darmlagen met of zonder Auerbachschen plexus gebruikt werden.

De verkregen uitkomsten voor atropine, muscarine, pilocarpine en physostigmine zullen in het kort worden aangestipt.

Voor *atropine* vond MAGNUS ¹⁾, dat dit op plexuslooze praeparaten van kattedarmen alleen in vrij groote dosis eene werking uitoefende, in verlamming bestaande.

Op plexushoudende praeparaten van kattedarmen werkten kleine doses atropine (25—150 mgr. op 200 cc Ringer ²⁾ = 0.0125—0.075 %) prikkelend, terwijl middelmatige doses (50—600 mgr. op 200 cc Ringer = 0.025—0.3 %) de, aanvankelijk met tonuswisselingen gepaarde, bewegingen regelmatig maakten en groote doses (150—600 mgr. op 200 cc Ringer = 0.075—0.3 %) verlamming veroorzaakten. Atropine grijpt dus voor de prikkelende werking zeker aan in den plexus van Auerbach, terwijl het in groote doses eenen verlammen invloed heeft ook zonder aanwezigheid van deze zenuwcentra.

K. KRESS ³⁾ deed, geheel volgens de methode van MAGNUS en onder diens leiding, proeven met darmen van konijnen en honden en kreeg bij deze diersoorten, ten opzichte van atropine, gelijklopende resultaten als MAGNUS bij de kat. Ook hij vond, dat kleine doses atropine (12.5—212.5 mgr. op 200 cc Ringer = 0.00625—0.10625 %) prikkelend werkten (12.5 mgr. gaf vergrooting der slingerbewegingen zonder tonustoename, 62.5 mgr. gaf tonustoename + vergrooting der slingerbewegingen, 212.5 mgr. gaf nog sterkere tonustoename met zeer sterke slingerbewegingen), terwijl groote doses (250 à 300 en meer mgr. op

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm V. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 108, S. 1.

R. MAGNUS. Die Bewegungen des Verdauungsrohres. Handbuch der Physiologie Methodik, S. 99.

R. MAGNUS. Atropin. Real Encyclopädie der gesamten Heilkunde, S. 77.

R. MAGNUS. Zur Wirkung kleinster Atropinmengen auf den Darm. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 123, S. 95.

²⁾ Enkele schrijvers spreken nu eens van Locke's dan weder van Ringer's vloeistof, waarmede dan eene oplossing van dezelfde samenstelling wordt bedoeld. Ten einde verwarringen te voorkomen, heb ik in al die gevallen slechts den naam Ringer overgenomen, daar de samenstelling der gebruikte vloeistoffen hoogstens in zeer geringe mate uiteenliep.

³⁾ K. KRESS. Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 109, S. 608.

200 cc Ringer = 0.125 % en hooger) ook de darmen van konijnen en honden verlamden.

M. UNGER ¹⁾, die zijne proeven deed in eene 10 × grootere hoeveelheid Ringer's vloeistof en, evenals MAGNUS, kattedarmen gebruikte, kwam over het algemeen tot uitkomsten, welke vrijwel overeenstemmen met die van MAGNUS en KRESS, maar vond nog bovendien eene vierde werking van atropine.

Hij zag namelijk, dat zeer kleine atropinedoses, vele malen kleiner dan de kleinste door MAGNUS en KRESS gebruikte, nog eene bijzondere werking op overlevende darmen van katten hadden, die door de vorige onderzoekers niet was uitgevonden. Minimale hoeveelheden toch gaven in zijne proeven eenen uitslag, die tegengesteld was aan dien, welchen MAGNUS en KRESS ten gevolge van de kleinste door hen gebruikte doses hadden gevonden. De door hem gebruikte veel kleinere dosis (0.1—50 mgr. atropine) gaf geen prikkeling, maar deed integendeel eenen toestand van betrekkelijke rust intreden, waarbij de slingerbewegingen veel minder sterk werden en de tonus meestal tot beneden de norm daalde, terwijl ook de tonuswisselingen bijna steeds afnamen of verdwenen.

Eene dergelijke atropinewerking vertoonde zich ook bij mijne proeven, in die gevallen, waar eerst atropine werd toegevoerd en later pilocarpine.

R. MAGNUS ²⁾ deed proeven, die ten doel hadden deze bevinding van UNGER te controleeren en kon zijne uitkomsten ten opzichte van de werking dezer uiterst kleine doses atropine niet bevestigen. Het bleek later, dat deze atropinewerking niet altijd, bij gebruik van Ringer's oplossing, bij kattedarmen werd verkregen, maar dat hij wel steeds optrad in Tyrode's oplossing en vooral bij konijnedarmen, zooals NEUKIRCH en GUGGENHEIM in het laboratorium van MAGNUS zagen. (Deze vondsten zijn nog niet gepubliceerd.)

P. TRENDELENBURG ³⁾ heeft deze atropinewerking, na inspuiting van 0.5 mgr. sulfas atropini, waargenomen aan konijnedarmen, welke in het lichaam in situ waren gelaten, en waarvan de bewegingen werden opgeschreven door eene opening in den buikwand heen, waarin een

¹⁾ M. UNGER. Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 119, S. 373.

²⁾ R. MAGNUS. Zur Wirking kleinster Atropinmengen auf den Darm. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 123, S. 95.

³⁾ P. TRENDELENBURG. Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschrift für Biologie, Bd 61, S. 67.

glazen buis was bevestigd. Om het uitdrogen der darmen te voorkomen, werd de buikholte met Ringer's oplossing gevuld, totdat de vloeistof in de glazen buis tot boven de, met de schrijfstift verbonden, darmlis stond.

Ook G. KATSCH¹⁾ zag door een aangelegd buikvenster, waarin eene celluloidplaat was ingenaaid, aan intacte darmen, na intraveneuse toediening van kleine atropinedoses, de darmbeweging afnemen.

Muscarine.

Reeds met 2—4 mgr. van dit vergif verkreeg MAGNUS²⁾ eene prikkeling op plexushoudende praeparaten, terwijl hij op plexuslooze praeparaten geene uitwerking waarnam.

Muscarine grijpt dus aan in den Auerbachschen plexus. (Of muscarine werkelijk alleen in den Auerbachschen plexus aangrijpt, en niet, evenals pilocarpine en physostigmine, ook een peripheer hiervan gelegen aangrijpingspunt heeft, trekt MAGNUS echter in twijfel. De hier vermelde uitkomst moet nog nader bevestigd worden door onderzoekingen met grootere doses van een sterker werkend muscarinepraeparaat.)

Pilocarpine.

Voor deze stof vond MAGNUS²⁾ met overlevende kattedarmen, bij gebruik van 2.5—30 mgr. pilocarpinum hydrochloricum, aan intacte darmstukken, zoowel bij opschrijving der ringspierbewegingen als bij de curven verkregen van in de lengte opgespannen darmstukken langdurende tonustoename met behoud der slingerbewegingen; terwijl praeparaten, alleen bestaande uit de overlangsche spierlaag met Auerbachschen plexus, nu eens tonustoename vertoonden, dan weer vergrooing en versnelling der slingerbewegingen.

Plexuslooze praeparaten geraakten door dergelijke pilocarpinevergiftiging in spasmus tonicus, terwijl nooit rhythmische bewegingen optraden.

Hieruit viel dus te besluiten, dat pilocarpine misschien aan den Auerbachschen plexus aangrijpt, maar zeker ook een peripheer daarvan gelegen aangrijpingspunt heeft.

KRESS³⁾ vond, dat pilocarpine ook op den overlevenden konijnedarm sterk prikkelend werkt, hij kreeg:

¹⁾ G. KATSCH. Beiträge zum Studium der Darmbewegungen, III Mittheilung. Zeitschrift für experimentelle Pathologie, Bd 12, S. 253.

²⁾ R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm V. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 108, S. 1.

³⁾ K. KRESS. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 109, S. 608.

na 10 mgr. piloc. hydrochl. tonustoename met behoud der slingerbewegingen,

na 50 mgr. piloc. hydrochl. tonustoename tot spasmus tonicus, soms nog eenige slingerbewegingen.

P. NEUKIRCH¹⁾ deed in het pharmakologisch instituut te Utrecht zeer uitgebreide en nauwkeurige onderzoekingen over de werking van pilocarpine op overlevende darmen. Zijne methode week in enkele opzichten af van de tot toen toe gevolgde. Hij gebruikte in de eerste plaats geen Ringer's vloeistof, maar eene door TYRODE²⁾ in 1910 aangegeven oplossing, die voor de proeven met overlevende darmen van konijnen veel beter geschikt bleek te zijn. De verkregen curven waren van den beginne af veel mooier in deze vloeistof en bovendien bleven zij veel langer in ongewijzigde duidelijkheid en nauwkeurigheid behouden. Ook deed hij zijne proeven niet zooals MAGNUS e.a. in platte schalen met bevestiging der darmen in horizontale richting, maar gebruikte cilindrische vaatjes met 100 cc vloeistof, waarin de darmstukken vertikaal werden opgehangen. Hij gebruikte konijnedarmen, terwijl de temperatuur nauwkeurig op 38° C. werd gehouden.

Pilocarpinum hydrochloricum veroorzaakte steeds prikkeling en de kleinste hoeveelheid, die nog eenige vergrooting van de slingerbewegingen gaf, was 0.005 mgr., maar hierdoor was niet altijd eene waarneembare werking te verkrijgen; wel was dit het geval met 0.01 mgr. (1/10 000 000); 0.02—1 mgr. gaf niet alleen vergrooting van de uitslagen, maar bovendien reeds duidelijke tonustoename, waarbij dan de voetpunten en de toppen der contracties ongeveer evenveel omhoog gingen, dus de amplitude niet werd gewijzigd; de tonustoename bleef meestal niet in zoo sterke mate bestaan, als zij terstond na de vergiftiging was geworden, maar nam meestal spoedig iets af; de dan nog blijvende rest der darmverkorting bleef uren lang even sterk. Deze, spoedig optredende, gedeeltelijke teruggang der tonustoename hadden ook MAGNUS e.a. reeds gevonden.

Grootere hoeveelheden pilocarpine (10—50 mgr.) veroorzaakten sterke tonustoename en vaak spasmus tonicus, zooals ook KRESS na 50 mgr. pilocarpine had gezien; bleven nog slingerbewegingen bestaan, of keerden zij, na voorbijgaanden spasmus tonicus, terug, dan waren zij vaak onregelmatig.

De pilocarpinewerking bleek omkeerbaar te zijn, ten minste na vol-

¹⁾ P. NEUKIRCH. Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 147, S. 153.

²⁾ M. V. TYRODE. The mode of action of some purgative salts. Archiv international de pharmacodynamie, Vol. 20, S. 205.

doende uitwasschen verdween de prikkelende werking weder geheel en schreven de darmen curven, die volkomen overeenstemden met die, welke vóór de vergiftiging waren verkregen. Merkwaardig was de vondst, dat bij de verversching der vloeistof de darmstukken eene vaak belangrijke, prikkelingsreactie vertoonden. De proeven, naar aanleiding hiervan gedaan, bewezen, dat deze prikkeling afhankelijk moest zijn van het uittreden van pilocarpine uit den vergiftigden darm. (De uitwaschprikkeling kon worden opgeheven door toevoeren van pilocarpine, waardoor het uittreden van het vergift verhinderd werd. Dat ook werkelijk een darm, die in eene pilocarpineoplossing gelegen had, pilocarpine afgaf, werd tevens aangetoond.)

Pilocarpine wordt in de darmen wel opgehoopt maar niet in sterke mate.

Physostigmine.

De physostigminewerking op den darm gelijkt veel op die van muscarine en pilocarpine, maar MAGNUS¹⁾ vond toch enkele in het oog loopende verschillen. Op een intact darmstuk gaf 40 mgr. physostigminum salicylicum sterke tonustoename met behoud der slingerbewegingen, welke tonustoename na eenigen tijd iets verminderde, terwijl dan bij geringe blijvende verkorting de slingerbewegingen vergroot bleven.

Aan praeparaten, bestaande uit overlansche spierlaag met Auerbachschen plexus, gaf 20 of 25 mgr. tonustoename met versterking en versnelling der slingerbewegingen.

Deze vondsten stemden dus volkomen overeen met het voor muscarine en pilocarpine gevondene.

Waar echter muscarine, bij toevoer aan plexuslooze praeparaten, geen gevolg had en pilocarpine daar spasmus tonicus veroorzaakte, gaf physostigmine aanleiding tot het optreden van rhythmische samentrekkingen. Daar dit misschien eene aanwijzing zou kunnen zijn, dat de plexus van Auerbach niet geheel verwijderd was, werden de proeven met bijzondere zorg herhaald en werd het verkregen resultaat bevestigd.

Deze proeven brachten MAGNUS tot het besluit, dat physostigmine peripheer van den Auerbachschen plexus aangrijpt.

KRESS²⁾ vond, dat ook de konijnedarm door physostigmine geprikkeld werd en wel sterker dan door pilocarpine; 40 mgr. physostigmine gaf aan den intacten darm spasmus tonicus.

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm V. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 108, S. 1.

²⁾ K. KRESS. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 109, S. 608.

UNGER ¹⁾ gebruikte bij zijne proeven ook van physostigmine veel kleinere hoeveelheden dan de vorige onderzoekers; hij verkreeg reeds eene duidelijke prikkelende werking, bestaande in tonustoename met of zonder vergrooting der slingerbewegingen, of in vergrooting der slingerbewegingen zonder tonustoename, na 0.3—5.5 mgr. physostigmine.

Hij besluit uit zijn proeven, in tegenstelling van hetgeen MAGNUS had gevonden, dat physostigmine niet werkt op plexuslooze praeparaten en dus aangrijpt in den Auerbachschen plexus. In zijn stuk kon ik echter slechts eene enkele proef op een plexusloos praeparaat vinden, waarbij zelfs 610 mgr. physostigmine geen invloed had. Tegenover de uitvoerige, en in het bijzonder op de gevonden eigenaardige physostigminewerking gerichte proeven van MAGNUS is dus zijne weerlegging wel door weinig bewijsmateriaal gesteund.

KUYER en WIJSENBEK ²⁾ vonden bij hunne onderzoekingen omtrent de ontgiftigingsprikkeling, dat op den darm na kleine doses der prikkelende vergiften (muscarine, pilocarpine en physostigmine) eenvoudig door uitwasschen de werking kon worden opgeheven, terwijl na grootere doses steeds eene nieuwe prikkeling optrad bij vervanging der vergiftoplossing door versche Tyrodesche vloeistof. Deze tweede prikkeling kon dan worden opgeheven door nieuwen toevoer der prikkelende vergiften, waarmee bewezen was, dat zij berust op uittreding van deze stoffen uit den darm. Deze uitkomsten stemmen volkomen overeen met hetgeen NEUKIRCH voor pilocarpine reeds had gevonden.

Muscarine, pilocarpine en physostigmine werken dus waarschijnlijk zoowel bij het binnendringen in, als bij het uittreden uit den darm. Na deze korte bespreking van de werkingen der genoemde stoffen, ieder afzonderlijk, volgt thans eene opsomming van hetgeen in de litteratuur over haar *antagonisme* gevonden werd, voor zoover dit met het oog op mijn onderzoek van belang is.

In 1903 schreef MAGNUS ³⁾, in overeenstemming met de toen algemeen heerschende meening, dat, aangezien nicotine, pilocarpine en muscarine in den darmwand zelf aangrepen, en atropine hunne werking onderdrukte en belette, terwijl het laatstgenoemde aan de nerveuse elementen van den darmwand aangreep, de genoemde prikkelende stoffen ook ditzelfde, of een meer centraal gelegen, aangrijpingspunt

¹⁾ M. UNGER. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 119, S. 373.

²⁾ A. KUYER und I. A. WIJSENBEK. Ueber Entgiftungserregung und Entgiftungshemmung. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 154, S. 16.

³⁾ R. MAGNUS. Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen. Ergebnisse der Physiologie, II Jahrgang, 2e Abteilung, S. 637.

moesten hebben. Daar physostigmine ook aan, vooraf door atropine vergiftigde, darmen nog eene prikkeling veroorzaakte, dus deze beide stoffen echte dubbelzijdige antagonistischen waren, moesten zij ééNZelfde aangrijpingspunt hebben. Voorloopig nam hij toen aan, dat nicotine e.a. op de nerveuse motorische centra van den darmwand werkten en dat atropine en physostigmine hun aangrijpingspunt in peripheer van deze centra gelegen nerveuse elementen hadden.

Bij latere onderzoekingen bleek hem echter, dat deze gevolgtrekkingen niet juist waren.

De pogingen trouwens, om uit hunne houding tegenover atropine af te leiden, op welk gedeelte van den darm de prikkelende vergiften aangrepen, zijn vrij talrijk geweest.

Als na atropine geen reactie meer door de vergiften (muscarine, pilocarpine, enz.) kon worden opgewekt, of eene bestaande vergifwerking door atropine kon worden opgeheven, besloot men, dat deze stoffen aan de ganglionaire apparaten van den darmwand aangrepen, terwijl in het tegenovergestelde geval het aangrijpingspunt meer peripheer zou moeten liggen. Deze gevolgtrekking is, volgens MAGNUS¹⁾, onjuist op de volgende gronden: Men ging van de verkeerde veronderstelling uit, dat atropine slechts één enkel aangrijpingspunt had, n.l. de peripheer van den Auerbachschen plexus gelegen, nerveuse elementen van den darmwand, en dat muscarine, pilocarpine, enz. centraal hiervan, physostigmine enz. terzelfder plaatse aangrepen. Atropine grijpt echter op verschillende plaatsen in den darmwand aan.

Ook meende men ten onrechte, dat na atropineverlamming eene prikkeling door een ander vergif uitgesloten was. LANGLEY²⁾ vond echter b.v., dat de atropineverlamming der chorda tympani door pilocarpine kon worden opgeheven.

Bovendien nam men stilzwijgend aan, dat tot opheffing van de, door pilocarpine e. a. ontstane, prikkeling atropinedoses vereischt werden, die reeds verlammend werken. Dit is volstrekt niet het geval, want reeds veel kleinere doses zijn voldoende, zelfs verkrijgt men dit antagonisme met atropinehoeveelheden, welke 100—250 × kleiner zijn dan de, volgens MAGNUS den darm prikkelende, hoeveelheden.

1) R. MAGNUS. Die Bewegungen des Verdauungskanal's. Ergebnisse der Physiologie, VII Jahrgang, S. 28.

" Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? PFLÜGER's Archiv, Bd 123, S. 99.

2) J. N. LANGLEY. Antagonism of poisons, Journal of physiology 3, 1880, p. 11.

Verder dacht men ¹⁾, dat dubbelzijdige antagonisten hetzelfde aangrijpingspunt moesten hebben, hetgeen ook bleek niet op te gaan. Zoo meende men b.v., naar aanleiding van antagonistische werkingen, dat pilocarpine aan den Auerbachschen plexus aangreep, terwijl in de vermelde proeven van MAGNUS aan gescheiden darmlagen bleek, dat het zeker ook nog een peripheer van dezen plexus gelegen aangrijpingspunt heeft. Evenmin grijpen physostigmine en atropine precies terzelfder plaatse aan. Trouwens ook voor andere dubbelzijdige antagonisten gaat de bovengenoemde stelling niet op, zooals MAGNUS met vele voorbeelden bewijst.

De mogelijkheid is volstrekt niet uitgesloten, dat eene stof antagonistische werking kan ontvouwen tegenover eene of meer andere stoffen op plaatsen, waar zij zelf geene werking kan uitoefenen.

De proeven van MAGNUS met overlevende kattedarmen leverden het onomstootelijk bewijs, dat men niet uit antagonistische werkingen tot bepaling van het aangrijpingspunt van stoffen mag besluiten.

Ten opzichte van het *antagonisme muscarine-atropine* vond hij, dat, na prikkeling van een darmstuk door 4 mgr. muscarine, hetgeen sterke tonustoename veroorzaakte, deze door 50 mgr. atropine terstond werd opgeheven, waarbij de slingerbewegingen eerst tijdelijk bijna geheel ophielden, maar later bij lagen, zelfs subnormalen, tonus weder optraden. De muscarinewerking was meestal snel voorbijgaand en, als de prikkelingstoestand geweken was, had atropine geen invloed meer, maar gingen de darmbewegingen ongewijzigd door. Als de darm eerst onder inwerking van atropine werd gebracht, waartoe steeds 50 mgr. werd gebezigd, dus eene prikkelende hoeveelheid, dan was, na betrekkelijk korten duur van de atropinevergiftiging (20 minuten) door muscarine geen werking meer te verkrijgen.

Nu is muscarine een betrekkelijk zwak werkend vergif, waarvan het effect gewoonlijk snel voorbijgaat, zoodat de verschillende mate van giftigheid der stoffen zou kunnen verklaren, dat de zwakkere na de sterkere geen invloed heeft.

De resultaten, welke STRAUB met harten van koudbloedige dieren verkreeg, heb ik reeds uitvoerig besproken.

Verdere onderzoekingen over het antagonisme dezer beide stoffen heb ik niet gevonden.

Bij vergelijking der door MAGNUS en STRAUB verzamelde gegevens valt op te merken:

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überl. Dünndarm V, PFLÜGER's Archiv, Bd 108, S. 1.
 " Bovenvermeld. " " Bd 123, S. 99.

1^o. Er bestaat volkomen overeenstemming omtrent de werking van muscarine nà atropine. Geen van beiden toch vond op deze wijze eene muscarinewerking, ofschoon STRAUB in zijne electromotorische onderzoekingen, na opheffing eener muscarinewerking door kleine doses atropine, met groote hoeveelheden muscarine nog eene reactie kon verkrijgen.

(Dat beide onderzoekers, na voorafgegane atropinetoediening, geene muscarinewerking meer zagen optreden, zal zeker wel geweten moeten worden aan de kleinheid der gebruikte hoeveelheden muscarine, met grootere doses zal hoogstwaarschijnlijk nog wel eene muscarinewerking kunnen verkregen worden na voorafgegane atropinetoediening.)

2^o. De muscarinewerking werd in beide proefreeksen reeds door kleine doses atropine opgeheven.

Antagonisme pilocarpine-atropine.

Ook de pilocarpinewerking werd, in de darmproeven van MAGNUS ¹⁾, door atropine opgeheven en wel was, nadat een intact darmstuk door 10 mgr. pilocarpine in verhoogden tonus was gebracht met behoud der slingerbewegingen, 10 of 20 mgr. atropine voldoende, om deze prikkeling geheel te niet te doen en den tonus tot de norm, of zelfs daar beneden te doen afnemen. Waar de door MAGNUS gebruikte kleine atropinedoses, die eene darmprikkeling veroorzaakten, 50 mgr. bedroegen, hieven dus nog kleinere hoeveelheden van dit vergif, die dus zeker niet toereikend waren, om eene verlamming ten gevolge te hebben, de pilocarpinewerking op.

Voor dit antagonisme waren trouwens, zoowel bij pilocarpine als bij muscarine, reeds hoeveelheden atropine voldoende, die 100—250× kleiner waren dan de prikkelende atropinedosis ²⁾.

Ook de, aan plexuslooze praeparaten door pilocarpine veroorzaakte, tetanus werd door 50 mgr. atropine te niet gedaan. Dus wordt dit atropine-antagonisme niet veroorzaakt door werking van deze stof op den Auerbachschen plexus, waardoor de atropineprikkeling ontstaat. Het is dus ook niet mogelijk uit dit antagonisme af te leiden, welk aangrijpingspunt pilocarpine heeft. Het antagonisme heeft dus, volgens MAGNUS, niets te maken met de normale atropinewerking. Waarschijnlijk zou het een gevolg zijn van verdringing van de eene stof door de andere.

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überl. Dünndarm V. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 108, S. 1.

²⁾ R. MAGNUS. Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? Archiv für die ges. Physiologie, Bd 123, S. 99.

Vooraf door atropine vergiftigde darmen waren, indien de vergiftiging ten minste niet al te lang had geduurd, nog vatbaar voor prikkeling door pilocarpine; na langere inwerking van het atropine, als dit reeds verlamming had doen intreden, bleef pilocarpine zonder invloed.

Had atropine 20 minuten ingewerkt, dan gaf pilocarpine nog eenen duidelijken uitslag, had atropine $\frac{1}{2}$ uur ingewerkt, dan gaf pilocarpine nog slechts eenen zwakken uitslag, had atropine $1\frac{1}{2}$ uur ingewerkt, dan trad geen pilocarpineprikkeling meer op.

KRESS kreeg, met betrekking tot dit antagonisme, de volgende uitkomsten: Voor opheffing eener pilocarpineprikkeling was reeds 6 mgr. atropine voldoende, dus, evenals bij MAGNUS, eene dosis, die kleiner was dan de zelf den darm prikkelende (de kleinste prikkelende atropinedosis was 12.5 mgr.) en zeker kleiner dan de verlamrende hoeveelheid.

Na voorafgegene atropinevergiftiging (met 12.5—50 mgr.) waren de konijnedarmen niet meer door pilocarpine prikkelbaar.

Bij vergelijking dezer resultaten blijkt:

1^o. Beide onderzoekers hadden ter opheffing eener pilocarpineprikkeling slechts eene kleine dosis atropine noodig, kleiner dan de prikkelende dosis, dus zeker kleiner dan de verlamrende.

2^o. Na atropinevergiftiging kon MAGNUS nog eene prikkeling door pilocarpine opwekken, indien ten minste het atropine niet al te lang had ingewerkt, zoodat hierdoor verlamming was ontstaan. Dit gelukte KRESS niet.

Antagonisme physostigmine-atropine.

MAGNUS vond, dat ook de door physostigmine geprikkelde kattedarm door atropine weder in den oorspronkelijken toestand terug te brengen was, maar hiervoor werden grootere atropinedoses vereischt dan die, welke bij pilocarpine en muscarine reeds voldoende waren (50—200 mgr.). Ook de rhythmische bewegingen, door physostigmine aan plexuslooze praeparaten opgewekt, werden door kleine doses atropine niet, of slechts ten deele, opgeheven. De voor het antagonisme vereischte hoeveelheid was echter, evenals bij muscarine en pilocarpine, toch altijd nog niet zoo groot, dat zij op zich zelf eene verlamming moest veroorzaken.

Evenals met pilocarpine was het ook met physostigmine mogelijk nog eene prikkeling te veroorzaken aan darmen, die vooraf met atropine vergiftigd waren en ook hier was na langeren duur der atropinevergiftiging de physostigminewerking moeilijker te verkrijgen.

Had atropine 18 minuten ingewerkt, dan gaf physostigmine nog eene duidelijke prikkeling, had atropine $\frac{1}{2}$ uur ingewerkt, dan gaf physostig-

mine nog slechts eene zeer zwakke prikkeling, had atropine langer dan $\frac{1}{2}$ uur ingewerkt, dan trad geen physostigmineprikkeling meer op.

De onderzoekingen van KRESS op konijndarmen vertoonden integendeel geen verschil in de atropinedosis, welke vereischt werd om eene pilocarpine- of eene physostigmineprikkeling op te heffen; bij zijne proeven werd eene vergiftiging door physostigmine eveneens door kleine atropinegiften te niet gedaan.

Na voorafgegane atropinevergiftiging was meestal geen prikkeling door physostigmine meer op te wekken; dit gelukte hem slechts één enkele maal (met 40 mgr. physostigmine na 40 mgr. atropine).

UNGER had, met kattedarmen werkende, in tegenstelling met MAGNUS, ook voor opheffing van eene physostigmineprikkeling slechts zeer weinig atropine noodig; 0.5 mgr. was vaak reeds voldoende, om den darm tot de norm terug te voeren; terwijl dan voor nieuwe prikkeling eene grootere dosis physostigmine moest gebruikt worden. Ook hierna was 0.5 mgr. atropine voldoende, om de prikkeling te doen teruggaan.

De door hem, tot opheffing der physostigminewerking, benooidige dosis atropine komt dus overeen met die, welke MAGNUS noodig had, ten einde muscarine en pilocarpine antagonistisch te beïnvloeden.

Na atropine werkte physostigmine nog wel, doch dan moest veel van dit vergif worden toegevoerd; bij zekere grens werkte het na atropine niet meer, zooals ook MAGNUS had gevonden.

In het kort kan men deze feiten aldus samenvatten:

1^o. MAGNUS had voor opheffing eener physostigmineprikkeling aan den kattedarm veel meer atropine noodig dan onder gelijke omstandigheden vereischt werd, om de, onder inwerking van muscarine en pilocarpine staande, darmen weder tot de norm terug te brengen. KRESS vond aan den konijndarm evenmin als UNGER aan den kattedarm een dergelijk verschil, daar deze beiden voor tenietdoening der physostigminewerking slechts kleine hoeveelheden atropine behoeften te gebruiken.

2^o. Na atropinetoevoer kon MAGNUS aan kattedarmen, evenals door pilocarpine, ook door physostigmine nog eene prikkeling verkrijgen, indien het atropine niet te lang had ingewerkt en nog geen verlamming was ingetreden. KRESS verkreeg aan konijndarmen slechts een enkele maal een dergelijk resultaat, terwijl de proeven van UNGER het door MAGNUS gevondene in dit opzicht geheel bevestigden.

In het feit, dat de duur der voorafgegane atropinewerking van invloed is op het al of niet nog werkzaam zijn der prikkelende ver-

giften, ziet MAGNUS een bewijs, dat het antagonisme niet een gevolg is van chemische reactie tusschen de, elkaars werking tegengaande, stoffen. Hoe stelde men zich nu voor, dat het antagonisme tot stand zou komen?

STRAUB stelde, bij zijne proeven op harten van koudbloedige dieren, de hypothese op, dat atropine de werking van muscarine tegen- ging, door het binnendringen van dit vergif in het orgaan te bemoei- lijken. Hij steunde deze stelling op de volgende feiten:

1^o. Na atropine drong muscarine langzamer in het hart binnen, had geen uitwerking, maar ten slotte was toch evenveel muscarine in een vooraf geatropiniseerd als in een niet aldus voorbehandeld hart.

2^o. Bij opheffing van de muscarinewerking door atropine bleef het muscarine in het hart, dus had geene eigenlijke verdringing plaats.

MAGNUS meende daarentegen, in overeenstemming met de op- vating van LANGLEY ¹⁾, het antagonisme te mogen verklaren uit eene verdringing der vergiften van de eene groep uit hunne binding aan de, voor hunne werking vatbare, orgaanelementen, door vergiften der andere groep.

Indien men aanneemt, dat het antagonisme berust op eene dergelijke verdringing, dan verdringt atropine b.v. de andere vergiften van de voor hun werking vatbare orgaanelementen, onafhankelijk, waar de laatste stoffen aangrijpen. De werking is dan dus onafhankelijk van de normale werking der vergiften.

De bovenvermelde invloed van den tijd op het antagonisme is dan volgens MAGNUS ook te verklaren door aan te nemen, dat op den duur eene vastere binding ontstaat tusschen darmen en atropine, zoodat de verdringing bemoeilijkt wordt.

Het gelukte I. TRAUBE ²⁾, in zijn stalagmometrische onderzoekingen over de werking van basen en basische zouten op alkaloïdzouten, ook in vitro het antagonisme tusschen sulfas atropini en hydrochloras pilocarpini aan te toonen.

Toevoeging van enkele druppels 1 % Na_2CO_3 aan eene waterige oplossing van atropinesulfaat verlaagde de oppervlaktespanning, eene reactie, die volgens zijne bevinding steeds gepaard gaat met toename van de giftigheid; voegde hij daarna enkele druppels 1 % hydrochloras pilocarpini toe, dan nam de oppervlaktespanning weer toe, dus ver-

¹⁾ J. N. LANGLEY. On the antagonism of poisons. Journal of physiology III, p. 11.

²⁾ I. TRAUBE. Ueber die Wirkung von Basen und basischen Salzen auf alkaloidsalze. Biochemische Zeitschrift, Bd 42, S. 470.

minderde de toevoeging van het pilocarpinezout direct de giftigheid van de atropinezoutoplossing.

Ter verduidelijking laat ik de tabel van TRAUBE volgen:

	<i>Druppelgetal</i>
50 cc H ₂ O + 30 dr. 1% at. SO ₄	49.75
50 cc " + 30 " " + 3 dr. 1% Na ₂ CO ₃	50.6
50 cc " + 30 " " + 8 " "	52.05
50 cc " + 30 " " + 3 " " + 30 dr. 1% piloc. HCl	50.1
50 cc " + 30 " " + 8 " " + 30 " "	50.1
50 cc " + 60 " " + 20 " "	55.1
50 cc " + 120 " " + 20 " "	55.6
50 cc " + 60 " " + 20 " " + 60 " "	50.1
50 cc " + 120 " " + 20 " " + 120 " "	50.3

Ter controle van de giftigheid gebruikte hij bij zijne proeven kikvorschlarven en watervlooien. Het bleek nu, dat verlagings van de oppervlaktespanning den levensduur dezer dieren in de oplossingen steeds verkortte. In eene gemengde oplossing van sulfas atropini en hydrochloras pilocarpini bleven kikvorschlarven vele uren goed leven, terwijl zij in oplossingen van ieder afzonderlijk spoediger dood gingen.

CUSHNY¹⁾ ging na, hoe de quantitative verhouding van pilocarpine en atropine was, wat betreft hun antagonisme bij hunnen invloed op de speekselafscheiding van honden, bij welke eenige maanden te voren de uitvoergang van de glandula submaxillaris in de huid was geplant. Eerst werd bepaald de hoeveelheid speeksel, welke normaliter uit deze speekselfistel werd afgescheiden in 5 minuten. Dan werd atropine onderhuidsch ingespoten en 10 minuten later hydrochloras pilocarpini op dezelfde wijze toegevoerd. Het doel was, na te gaan, hoeveel atropine moest gebruikt worden om de, door het pilocarpinezout veroorzaakte, secretievermeerdering te beletten.

Hij kwam, naar aanleiding der verrichte proeven, tot de gevolgtrekking, dat de verhouding $\frac{\text{atropine}}{\text{pilocarpine}}$, welke vereischt werd om het effect der beide vergiften te neutraliseeren, vrijwel constant was, hoe groot ook de werkelijk ingespoten hoeveelheden waren. Als dus eene dosis x atropine de werking van eene hoeveelheid y pilocarpine tegenging, werd ook voor ny pilocarpine nx atropine vereischt.

Bij hogere doses kreeg hij eene geringe afwijking, waar n.l. de

¹⁾ A. R. CUSHNY. Quantitative observations on antagonism. Journal of pharmacology and experimental therapeutics VI, p. 439.

verhouding in zijne gevallen meestal $\frac{1}{10}$ was, werd dit bij hoogere doses ongeveer $\frac{0.8}{10}$.

CUSHNY zegt, dat volgens de meening, welke STRAUB zich had gevormd aangaande het antagonisme, naar aanleiding zijner onderzoekingen met muscarine en atropine, de grootere atropinedoses dus de permeabiliteit van de celwanden zoo sterk zouden veranderen, dat zelfs groote doses pilocarpine bij het binnendringen dermate bemoeilijkt werden, dat zij minder uitwerking hadden, terwijl kleine hoeveelheden atropine, ten opzichte van een dergelijke bemoeilijking der binnendringing, minder invloed hadden tegenover naar verhouding even kleine pilocarpinedoses.

CUSHNY vond ook, dat het tijdsverloop tusschen de subcutane toediening der beide vergiften, bij grootere doses meer invloed had dan bij kleinere, zoodat het pilocarpine blijkbaar, na langere inwerking van atropine, meer moeilijkheden ontmoette bij de verdringing van deze stof uit hare verbinding met er voor vatbare orgaanelementen, zooals ook MAGNUS e.a. bij hunne proeven op overlevende darmen reeds hadden vastgesteld.

Hij meende dus de bovengenoemde afwijking in de verhouding der benodigde vergifhoeveelheden ten deele op rekening van dezen tijdsinvloed te mogen schrijven.

Hoewel pilocarpine en atropine niet chemisch op elkaar inwerken, scheen dus bij hun antagonisme evengoed eene constante verhouding te bestaan, als b.v. bij de neutralisering van zuren door basen.

De graad van antagonisme tusschen atropine en pilocarpine zou, naar zijne meening, dus afhangen van de verhouding, waarin zij aan de organen, waarop zij werken, aangeboden worden, d.w.z. de relatieve concentratie zou de overwegende factor zijn en niet de absolute dosis.

Hij kwam dus ten opzichte van pilocarpine en atropine tot eene overeenkomstige opvatting als LANGLEY ¹⁾ had verworven voor het antagonisme tusschen curare en nicotine bij zijne proeven op skeletspieren. De laatste toch vond, dat, indien de overige omstandigheden gelijk waren, de mate van verslapping door curare tot eene zekere grens afhing van de verhouding in concentratie van curare en nicotine. Curare ging de prikkelende werking van nicotine tegen tot eenen graad, die afhing van de relatieve concentratie der beide stoffen.

¹⁾ J. N. LANGLEY. The antagonism of curari and nicotine in skeletal muscle. Journal of physiology 48, p. 74.

Hetgeen reeds was vastgesteld omtrent het antagonisme van alkaloiden op overlevende darmen, was dus slechts ten deele overeenstemmend. Over het algemeen was gebleken, dat voor opheffing eener, door muscarine, pilocarpine en physostigmine opgewekte, darmprickeling slechts uiterst kleine hoeveelheden atropine werden vereischt, hoewel MAGNUS na physostigmine meer atropine noodig had dan na de andere vergiften. De meeste onderzoekers waren van meening, dat de antagonistisch werkende dosis zoo klein was, dat zij op zich zelf volkomen onwerkzaam zou zijn; slechts UNGER had voor deze kleine, de werking der prikkelende vergiften opheffende, dosis eenen bijzonderen invloed op den overlevenden darm gevonden.

Na voorafgegane atropinevergiftiging was somtijds nog eene werking der prikkelende vergiften te verkrijgen. Daartoe moesten de volgende voorwaarden vervuld zijn:

1^o. De atropinedosis moest niet al te groot geweest zijn.

2^o. Het atropine moest niet al te lang hebben ingewerkt.

Over de verklaring van het antagonisme in het algemeen liepen de meeningen eenigszins uiteen; STRAUB en MAGNUS b.v. hadden verschillende opvattingen hieromtrent.

Het met mijn onderzoek beoogde doel was nu, om door middel van proeven over het antagonisme van atropine tegenover pilocarpine, physostigmine en muscarine op overlevende darmen van zoogdieren:

I. De quantitatieve verhoudingen vast te leggen, d. w. z. na te gaan, hoeveel atropine onder bepaalde omstandigheden werd vereischt, om de, door verschillende stoffen veroorzaakte, darmprickeling tegen te gaan.

II. Na te gaan, in hoeverre na atropine nog eene werking der, den darm prikkelende, vergiften was te verkrijgen.

III. De relatieve verhoudingen vast te leggen, d. w. z. te bepalen, of er verschil bestond in de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis bij wisselende hoeveelheden der prikkelende vergiften. Of er dus een soort constante verhouding der vergiftdoses zou bestaan, zooals LANGLEY had gevonden ¹⁾.

IV. Uit te maken, of er een invloed van den tijd moest worden aangenomen.

V. Te onderzoeken, of verschillende samenstelling der voedings-

¹⁾ De onderzoekingen van CUSHNY zijn gepubliceerd toen reeds mijn onderzoek over het antagonisme pilocarpine-atropine grootendeels was afgelopen.

vloeistof, vooral verschil in alkaliteit, van invloed is op het antagonisme. De vondsten van TRAUBE e. a. omtrent de versterking der giftigheid van alkaloïdoplossingen door Na_2CO_3 zouden iets dergelijks kunnen doen verwachten.

VI. Te onderzoeken, of temperatuurverschillen ook van beteekenis waren voor het optreden eener antagonistische werking.

HOOFDSTUK II.

PROEFINRICHTING.

NEUKIRCH¹⁾ vond, dat darmen, die, terstond nadat zij uit het dierlijk lichaam genomen waren, met Ringer's oplossing (NaCl 0.9 ‰, KCl 0.042 ‰, CaCl₂ 0.024 ‰, NaHCO₃ 0.03 ‰) waren uitgespoeld, veel beter voor de proeven waren te gebruiken dan onuitgespoelde darmen, daar zij langer hunne normale bewegingen bleven uitvoeren. Maar ook, na het nemen van dezen voorzorgsmaatregel waren de contracties dikwijls onregelmatig, en, al was dit laatste niet het geval, dan trad toch vaak reeds na 1 uur eene belangrijke vermindering van de uitslag-grootte op, na ± 2 à 3 uur door stilstand gevolgd.

De door TYRODE²⁾ aangegeven vloeistof (NaCl 8, KCl 0.2, CaCl₂ 0.2, MgCl₂ 0.1, NaH₂PO₄ 0.05, NaHCO₃ 1, dextrose 1, aqua destillata 1000) bleek verre boven Ringer's vloeistof te verkiezen. De darmstukjes schreven hierin volkomen regelmatige curven gedurende meerdere uren, en zelfs na 3 uur waren zij voor pharmacologische onderzoekingen nog even bruikbaar als bij het begin der proeven.

Bovendien kon worden vastgesteld, dat de uit het proefdier genomen darmen hunne bruikbaarheid langer en beter behielden, als zij op eenigszins andere wijze werden bewaard, totdat er de, voor de proeven vereischte, stukjes werden afgenomen. Spoelde men de darmen terstond met, op lichaamstemperatuur gebrachte, Tyrodesche vloeistof goed schoon, zoodat de inhoud zooveel mogelijk verwijderd was, en bewaarde men ze daarna in schoone Tyrode bij 28—30° C. onder voortdurenden O₂-toevoer, dan bleven zij 3 uur lang zoo goed, dat zij, ten opzichte hunner geschiktheid voor de proeven, niet van pas uit het lichaam gehaalde darmen waren te onderscheiden. Op deze wijze

¹⁾ P. NEUKIRCH. Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 147, S. 153.

²⁾ M. V. TYRODE. The mode of action of some purgative salts. Archiv international de Pharmacodynamie, Vol. 20, p. 205.

was het dus mogelijk met darmen van éézelfde dier proeven te doen, die 6 uur duurden.

De opstelling, welke in de eerste reeks proeven gebruikt werd, vertoonde slechts enkele onbeduidende afwijkingen van die, welke door NEUKIRCH beschreven is.

In een bekerglas van 1.3 liter inhoud werd een metalen houder geplaatst, waarin 3 cylindervaatjes, ieder van 75 cc inhoud, gezet werden, terwijl er nog bovendien een thermoregulator in werd bevestigd, om de temperatuur nauwkeurig op 38° C. te houden. Op den bodem van ieder cylindervat was een glazen haakje aangebracht, waaraan de darmstukken konden worden vastgemaakt en bovendien mondde daar een dun glazen buisje uit, dat voor den zuurstoftoevoer diende.

De contracties der drie, in de vaatjes opgehangen, darmstukken werden door middel van eenvoudige, met een schrijfstift voorziene, kleine hefboomen op een langzaam loopend kymographion (in 1 uur 74 c.M.) opgeschreven. Aan het vrije hefboomeinde werd een gewicht van 1 gram opgehangen. De lengte van de gebruikte darmstukken wisselde iets, naar gelang der diersoort, waaraan zij ontnomen waren.

Bij proeven met *konijndarmen* werden stukken van ± 3 c.M. lengte gebruikt, die aan het eene einde eene lus kregen ter bevestiging aan het haakje op den bodem van het vat, terwijl aan het andere uiteinde de naar de schrijfinrichting voerende draad geknoopt werd.

Van *kattedarmen* werden stukken benut van 6 à 7 c.M. lengte, daar kortere stukjes geen goede contracties uitvoeren. De voor het haakje op den bodem van het vaatje bestemde lus werd aangebracht aan het eene uiteinde, terwijl de naar het schrijfstiftje voerende draad, op ± 3 c.M. afstand van dit vaste punt, alleen door de buitenste lagen van den darmwand werd vastgeknoopt; het overige gedeelte bleef dan vrij hangen. Op deze wijze waren de opgeschreven curven slechts het resultaat der bewegingen van de tusschen de beide ophangpunten gelegen 3 c.M.

Bij gebruikmaking van darmen van *caviae* nam ik stukken van 4 à 5 c.M. lengte, die evenals de konijndarmen werden bevestigd.

Er werd zoo nauwkeurig mogelijk voor gezorgd, dat de beide ophangpunten op dezelfde plaats van den omtrek aangrepen, ten einde onregelmatigheden door spiraaldraaiing te voorkomen, zooals MAGNUS dit reeds vroeger had aangegeven.

Nadat eenigen tijd op deze wijze gewerkt was, kwam ik tot de overtuiging, dat, ter bereiking van mijn doel, eenige wijzigingen noodzakelijk waren, daar de volgende bezwaren aan den dag traden:

In de eerste plaats schenen de darmen van verschillende, tot dezelfde soort behorende, proefdieren in hunne gevoeligheid voor de gebruikte vergiften eenigszins uiteen te loopen.

Dit zou ten gevolge hebben, dat de, op verschillende dagen, verkregen gegevens niet tot in bijzonderheden met elkaar konden vergeleken worden. Daar nu toch een rechtstreeksche vergelijking tusschen een zoo groot mogelijk aantal proeven wenschelijk was, diende reeds hierom naar eene wijziging gezocht te worden, die de mogelijkheid opende een grooter aantal darmstukken van hetzelfde dier voor het onderzoek te gebruiken, dan tot nu toe kon geschieden. Met de gebruikte opstelling moest ik reeds zeer tevreden zijn, indien het gelukte in éénen middag 9 darmstukken te benutten.

Bovendien scheen, niettegenstaande alle voorzorgen zoo nauwkeurig mogelijk genomen werden, toch ook de bij 28 à 30° C. bewaarde darm in den loop van enkele uren eenige verandering in gevoeligheid voor de vergiften, bijna steeds in vermindering bestaande, te ondergaan, zoodat eene latere opstelling ook al niet meer volkomen vergelijkbaar was met de eerste.

Om bovengenoemde redenen werd naar een middel gezocht, dat in staat zou stellen meer dan 3 darmstukken gelijktijdig in werking te kunnen brengen, die dan zeker physiologisch en pharmacologisch gelijkwaardig waren, hetgeen dan tevens het vooruitzicht zou openen een veel grooter aantal onderzoekingen met darmen van hetzelfde dier te kunnen verrichten.

Te dien einde werd gebruik gemaakt van een groot, langzaam loopend kymographion (30 c.M. in 1 uur bij proef 82 tot 255; 38.5 c.M. in 1 uur bij proef 255—524), waarlangs op zoo nauwkeurig mogelijk gelijke afstanden 4 bekerglazen van 1.3 liter, ieder bevattende een thermoregulator en 3 cylindervaatjes, werden geplaatst, zoodat 12 darmstukken tegelijkertijd werden opgehangen. Deze konden dan terstond na elkaar op hunne antagonistische verhoudingen onderzocht worden, welk onderzoek zelf gewoonlijk minder dan $\frac{1}{2}$ uur in beslag nam, zoodat rechtstreeksche vergelijking nu zonder eenig bezwaar was. Het volgende twaalfstal darmstukken was dan ongeveer $1\frac{1}{2}$ uur na het begin van het eerste onderzoek weder voor vergiftiging gereed, zoodat ook deze nog vrijwel in gelijke omstandigheden verkeerden.

Aldus kon ik 24 darmstukken van éézelfde dier voor mijn proeven gebruiken binnen den tijd, welke vroeger voor 9 darmstukken vereischt werd.

Waar ik vroeger in het bekersglas 3 gelijke cylindervaatjes, elk

gevuld met 75 cc vloeistof, bracht, plaatste ik nu in ieder bekeerglas 3 vaatjes van verschillende doorsnede en ook eenigszins wisselende hoogte, opvolgend gevuld met 150 cc, 75 cc en 15 cc Tyrodesche vloeistof. (Zie figuur 1 en 2.)

Hierdoor waren vergelijkingen over den invloed der vergifconcentratie gemakkelijker, en kon bovendien b.v. worden nagegaan, of eene vergifwerking veel sneller optrad bij kleinere vloeistofhoeveelheid, doordat dan de darm in korteren tijd bereikt werd.

Op verdere bijzonderheden van mijn methode zal ik beter gelegenheid hebben, bij de beschrijving mijner proeven nader in te gaan.

HOOFDSTUK III.

INLEIDENDE ONDERZOEKINGEN.

Iedere proef bestond uit 3 cylindervaten, die alle 75 cc vloeistof bevatten, waarin darmstukken op de beschreven wijze werden opgehangen. De vergiften werden nauwkeurig afgewogen en opgelost in Tyrodesche vloeistof. Dan werd eerst in ieder der 3 vaten met een pipet eene verschillende dosis van het prikkelende vergif gebracht en, nadat eene reactie was opgetreden, nagegaan hoe groot de atropine-dosis was, die deze weder geheel kon opheffen. Het atropine werd ook per cc met eene pipet toegevoegd, waarbij getracht werd eerst met eene bepaalde dosis atropine de prikkeling te doen teruggaan en, indien niet de gewenschte uitslag werd verkregen, werd eene nieuwe dosis atropine (meestal het tienvoudige van de gebruikte) toegevoegd.

Reeds voordat de prikkelende vergiften werden bijgevoegd, vertoonden de curven, met darmen der drie gebruikte diersoorten verkregen, opmerkelijke verschillen. De stukken *konijndarm* voerden zeer regelmatige slingerbewegingen uit, alle bijna juist van gelijke amplitudo in zeer regelmatig tempo, zoodat de curven volkomen geleken op die, welke NEUKIRCH¹⁾ heeft beschreven.

De met *kattedarmen* verkregen beelden waren, ook in de normaalperiode, veel minder fraai; vaak ontbraken de bewegingen geheel, of bijna geheel en, zoo zij al optraden, waren zij meestal klein en onregelmatig. Slechts bij uitzondering traden duidelijke spontane bewegingen op; deze gaven niet het door MAGNUS e.a. als typisch beschreven beeld, bestaande in slingerbewegingen *met* tonuswisselingen, maar de tonuswisselingen bleven uit.

De door NEUKIRCH en RONA²⁾ voor den konijndarm gevonden groote voordeelen van het gebruik van Tyrodesche vloeistof boven

¹⁾ P. NEUKIRCH. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 147, S. 153.

²⁾ P. NEUKIRCH und P. RONA. Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darmes III. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 148, S. 273.

Locke-Ringersche oplossing schijnen dus voor den kattedarm niet te bestaan. (Vergelijk hoofdstuk IV, § 6.)

Misschien zou de verschillende aard van het voedsel, door konijnen en katten gebruikt, van beteekenis kunnen zijn voor het zich uiteenlopend gedragen der darmen dezer beide diersoorten in de normaalperiode; daarom werd getracht na te gaan, of gedurende eenigen tijd verstoken blijven van voedsel van invloed was op de bewegingen der kattedarmen. Gedurende 24 uur hongeren der dieren had geen merkbaren invloed op de darmbewegingen.

Terwijl de, de schrijfstift voerende, hefboompjes bij konijne- en kattedarmen met een gewicht van 1 gram belast waren, werd deze belasting bij caviadarmen vervangen door ± 0.1 gram. Spontane bewegingen traden bij de proeven met darmen van deze diersoort eigenlijk nooit duidelijk op, enkele malen vertoonden de hiermee geschreven curven eene lichte aanduiding van slingerbewegingen.

Ook indien het gewicht aan den vrijen hefboomarm werd vergroot, bleven de bewegingen steeds uit.

§ 1. *Antagonisme hydrochloras pilocarpini-sulfas atropini* ¹⁾.

In de proeven met *konijnedarmen* werd de pilocarpineprikkeling over het algemeen opgewekt bij één darmstuk door 0.01—0.03 mgr., waarvan het gevolg gewoonlijk bestond in geringe tonustoename met behoud van normale, of iets vergrootte, slingerbewegingen.

Het tweede darmstuk kreeg steeds 0.1 mgr. pilocarpine toegevoegd, hetgeen vrij groote, langzaam toenemende, tonusversterking ten gevolge had, met behoud van, meestal regelmatige, iets verkleinde slingerbewegingen.

Het derde darmstuk werd vergiftigd met 10 mgr. pilocarpine, waardoor de tonus plotseling zeer sterk toenam, de slingerbewegingen gewoonlijk tijdelijk geheel ophielden, om na korten tijd, bij iets minder sterke darmverkorting, weder onregelmatig en kleiner dan normaal op te treden.

Op deze wijze werden 24 proeven, te zamen dus met 72 darmstukken, verricht, waarbij de verhouding der pilocarpinedoses in de 3 cylindervaten meestal was 1 : 5 : 500, of 1 : 3.3 : 333.

Bij *kattedarmen* waren de toegevoerde pilocarpinedoses gewoonlijk

¹⁾ Korthheidshalve wordt in de beschrijving, in plaats van de volledige namen der zouten steeds te noemen, slechts gesproken van pilocarpine en atropine.

per proef 0.03, 0.1 en 10, of 0.03, 1 en 30 mgr. De, door deze verschillende pilocarpinedoses verkregen, uitslagen kwamen over het algemeen overeen met de, bij konijndarmen opgewekte, prikkelingsgraden; alleen scheen in enkele gevallen de kattedarm sterker te reageeren, zoodat reeds 0.03 mgr. pilocarpine eene vrij sterke tonus-toename ten gevolge had.

Op deze wijze werden 17 proeven, te zamen dus met 51 darmstukken, verricht, waarbij per proef de verhouding der pilocarpinedoses in de 3 cylindervaten gewoonlijk was 1 : 3.3 : 333 of 1 : 33 : 1000.

Met *caviadarmen* werden 8 proeven, te zamen dus met 24 darmstukken, verricht, waarbij per proef de darmstukken in de 3 cylindervaten geprikkeld werden door 0.03, 1 en 30 mgr. pilocarpine.

Indien eene reactie op pilocarpine optrad, welke somtijds geheel uitbleef, bestond deze in min of meer sterke tonus-toename, terwijl enkele malen bij verhoogden tonus eene aanduiding van slingerbewegingen aan den dag trad.

Voor opheffing der opgetreden pilocarpineprikkelingen werden atropinedoses vereischt, welke

bij konijndarmstukken	wisselden van	0.00008—0.4444 mgr.,
„ kattedarmen	„ „	0.0004 —4.444 „ ,
„ caviadarmen	„ „	0.444 —4.444 „ .

De uiterste waarden, welke bij konijne- en kattedarmen verkregen werden, waren slechts uitzonderingen, en zullen wel een gevolg zijn van verschillen in proefopstelling. In verband met hetgeen in hoofdstuk IV, § 3 vermeld wordt, zijn deze uiterste waarden waarschijnlijk afhankelijk van uiteenloopende sterkte van den zuurstofstroom.

Worden, in verband hiermede, van de uitkomsten met konijndarmstukken 12 en van de uitkomsten met kattedarmen 10 buiten beschouwing gelaten, dan wisselen de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses slechts:

bij konijndarmen	tusschen	0.0044 en 0.0444 mgr.,
bij kattedarmen	„	0.0444 en 0.4444 mgr.,
bij caviadarmen	„	0.444 en 4.444 mgr..

De regel was dus, dat bij iedere diersoort, ter opheffing van, door sterk stijgende pilocarpinedoses veroorzaakte, darmprikkelingen bijna gelijke, hoogstens tienvoudige atropinedoses werden vereischt.

Op de figuren 3, 4, en 5 is te zien, hoe het verloop der proeven was, bij gebruik van darmen der drie verschillende diersoorten.

Bij ↑ werd pilocarpine, bij ↓ werd atropine toegevoegd.

De, bij de pijltjes geplaatste, getallen geven het aantal milligrammen der vergiften aan.

Als in eene proef verschillende atropinedoses voor het antagonisme noodig waren, behoorden steeds de hoogere atropinewaarden bij de hoogere pilocarpinewaarden.

Eene vaste verhouding tusschen de doses der beide vergiften bestond zeker niet. Bij sterk stijgen der pilocarpinewaarden nemen de atropinehoeveelheden, zoo al, dan toch slechts weinig toe.

Daar de, ter opheffing der pilocarpineprikkeling, achtereenvolgens toegevoegde atropinedoses zich verhielden als 1:10:100 enz., werden kleine verschillen over het hoofd gezien, zoodat de gevonden waarden sterker uiteenloopen dan eigenlijk noodig zou geweest zijn.

§ 2. *Antagonisme salicylas physostigmini — sulfas atropini*¹⁾.

De physostigmine-oplossing werd reeds spoedig lichtrood gekleurd en werd iederen dag versch bereid.

In de proeven met *konijnedarmen* werden de prikkelingen opgewekt door 0.3—30 mgr. physostigmine.

Steeds werd in één cylindervat 0.3 mgr. gegeven, hetgeen vaak eene vrij belangrijke darmverkorting met verlies der slingerbewegingen veroorzaakte.

Het tweede darmstuk werd vergiftigd met 1 mgr. physostigmine, waardoor meestal sterke, vrij snel optredende, tonustoename ontstond, die slechts weinig terugging, terwijl geene duidelijke slingerbewegingen meer plaats hadden, maar de curven een onregelmatig golvend verloop verkregen.

Als grootste dosis werd in enkele proeven 10 mgr., maar in de meeste proeven 30 mgr. physostigmine gegeven. De laatste dosis veroorzaakte wel steeds tonustoename, maar in zeer verschillende mate, nu eens langzaam stijgend tot matigen graad, met behoud der slingerbewegingen, dan weer plotseling sterk toenemend met verlies der slingerbewegingen, en vele malen snel weder voorbijgaand tot bijna de oorspronkelijke tonus werd bereikt, waarbij dan min of meer regelmatige slingerbewegingen, van vaak normale amplitudo, terugkeerden.

Bij *kattedarmen* wisselden de physostigminedoses van 0.06—30 mgr.

De door deze vergiftoediening opgewekte prikkelingstoestanden

¹⁾ Ook nu zal in de beschrijving steeds slechts gesproken worden over physostigmine en atropine, waarmede dan de zouten bedoeld worden.

waren over het algemeen geringer dan bij de konijnedarmen. Eigenaardig was vooral, dat na 30 mgr. physostigmine gewoonlijk de tonus-toename, zoo zij al optrad, veel geringer was dan na kleinere hoeveelheden van dit vergif; meestal bestond de opgewekte verandering grootendeels in sterke vergrooting der slingerbewegingen.

Ter prikkeling van *caviadarmstukken* werden physostigminedoses gebruikt van 0.2—30 mgr.

De opgewekte prikkelingstoestanden kwamen geheel overeen met die, welke na pilocarpine verkregen werden.

In de verschillende proeven liepen de antagonistische atropinedoses eenigszins uiteen, hetgeen hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt werd doordat de zuurstofstroom in de eene proef sterker was dan in eene andere.

Zoo kwam bij gebruik van konijnedarmen het antagonisme tot stand in sommige proeven steeds door 0.0044 mgr. atropine,

"	andere	"	"	"	0.0444 mgr.	"	,
"	"	"	"	"	0.4444 mgr.	"	; terwijl

ook bij gebruik van katten- en caviadarmen* dergelijke verschillen voorkwamen.

Bij alle proeven met darmstukken der 3 diersoorten trad, niettegenstaande het groote verschil in physostigminedoses, het antagonisme echter per proef steeds op bij constante atropinedoses.

Hoe het antagonisme physostigmine-atropine op darmen der drie verschillende diersoorten verliep, blijkt uit de figuren 6, 7 en 8.

Bij ↑ werd physostigmine, bij ↓ atropine toegevoegd. De, bij de pijltjes geplaatste, getallen geven het aantal milligrammen der vergiften aan.

Daar de toevoer van het atropine steeds plaats had met hoeveelheden, welke trapsgewijze stegen (1:10:100 enz.), konden kleine verschillen onopgemerkt zijn gebleven, zoodat het mogelijk is, dat bij langzamer stijgende atropinetoediening toch zal blijken, dat bij sterk toenemen der physostigminedoses, de voor het antagonisme vereischte atropinedoses in zeer geringe mate stijgen.

§ 3. *Antagonisme hydrochloras muscarini* ¹⁾ — *sulfas atropini* ²⁾.

Met muscarine werden slechts enkele proeven gedaan. De gegeven muscarinedoses wisselden van 0.005—6 mgr. Met 0.005 mgr. werd tweemaal bij konijnedarmstukken eene prikkeling opgewekt; de uitslag bestond in minimale vergrooting der slingerbewegingen zonder tonustoename. Reeds 0.04 mgr. veroorzaakte bij caviadarmstukken vrij sterke tonustoename, terwijl de konijnedarm na 0.05 mgr. slechts geringe tonustoename vertoonde. Zelfs 0.1 mgr. had bij konijnedarmstukken slechts geringe tonustoename ten gevolge, terwijl de kattedarm hierop met duidelijk grootere tonustoename met behouden slingerbewegingen reageerde. De gevoeligheid voor de prikkelende werking van muscarine scheen dus het grootste te zijn bij den caviadarm, daarna volgde de konijnedarm en het minst gevoelig voor dit vergif scheen de kattedarm.

Bij de *konijnedarmstukken* was voor opheffing der muscarineprikkeling (0.005—6 mgr.) eene atropinedosis noodig, wisselende van 0.04—4.444 mgr.; de kleinste hoeveelheid (0.04 mgr.) was slechts één enkele maal voldoende en wel na 2.5 mgr. muscarine; de grootste waarde (4.444 mgr.) werd slechts in één proef vereischt na alle daar gegeven muscarinedoses (0.005, 0.05 en 0.25 mgr.), terwijl 9 maal na 0.444 mgr. atropine het antagonisme optrad (na 0.005, 0.1, 0.01, 0.55, 1.—, 1.005, 2.5, 2.75 en 6 mgr. muscarine).

Bij toename der hoeveelheid muscarine was dus niet meer atropine voor het antagonisme noodig.

De *kattedarm* behoefde, na prikkeling door 0.05—5 mgr. muscarine, slechts éénmaal van 9 darmstukken eene atropinedosis van 0.444 à 4.444 mgr.; de overige 8 hadden alle 4.444 mgr. noodig, om tot de norm terug te keeren. Hier ziet men dus al zeer sterke gelijkheid der hoeveelheden atropine na, om het honderdvoudige wisselende, doses muscarine. Evenals na pilocarpine en physostigmine schijnt na muscarine bij de kat een grootere atropinedosis noodig te zijn dan bij het konijn.

De *caviadarmstukken* kregen 0.04—5 mgr. muscarine, waarop steeds eene vrij groote tonustoename volgde. Om deze prikkelingsreactie op te heffen waren atropinedoses noodig, wisselende van 0.04—0.444 mgr., dus ook hier vrijwel constante waarden (nooit meer verschil dan 1 tot 10, het kleinste, dat met de gebruikte methode mogelijk was).

¹⁾ Het gebruikte muscarinepraeparaat is kunstmatig muscarine van GRÜBLER.

²⁾ Bij de beschrijving zal weder gesproken worden over muscarine en atropine, waarmee de bovengenoemde zouten bedoeld worden.

Ter verduidelijking der medegedeelde uitkomsten voor het antagonisme muscarine-atropine, op darmen der drie gebruikte diersoorten verkregen, mogen dienen de figuren 9, 10 en 11.

Bij \uparrow werd muscarine, bij \downarrow atropine gegeven. De, bij de pijltjes geplaatste, getallen geven het aantal milligrammen der vergiften aan.

Bij konijne- en kattedarmen waren de gevonden atropinedoses per proef steeds volkomen gelijk; alleen de proeven, met caviadarmen verricht, gaven tot uitkomst, dat bij prikkeling door veel grootere muscarinedoses iets meer atropine voor het antagonisme werd vereischt.

Opmerkelijk was nu:

a. dat de caviadarmstukken, die op pilocarpine en physostigmine minder sterk reageerden dan darmstukken van konijnen en katten, ten opzichte van muscarine eene sterkere prikkelbaarheid vertoonden dan die der andere gebruikte diersoorten;

b. dat door muscarine geprikkelde caviadarmen reeds door kleinere atropinehoeveelheden tot de norm konden worden teruggebracht, dan met deze stof vergiftigde darmstukken der beide andere diersoorten.

Ten opzichte der prikkelbaarheid door de drie gebruikte stoffen was de volgorde der darmen:

1^o. Voor pilocarpine, konijne- en kattedarm, vrijwel even sterk, caviadarm minder sterk prikkelbaar.

2^o. Voor physostigmine, konijnedarm het sterkst, dan kattedarm, caviadarm het minst prikkelbaar.

3^o. Voor muscarine, caviadarm het sterkst, dan kattedarm, konijnedarm het minst prikkelbaar.

De benoodigde atropinedoses hadden als volgorde:

Na pilocarpine en physostigmine werd het minste atropine vereischt bij konijnedarmen, meer bij kattedarmen, het meest bij caviadarmen.

Na muscarine werd het minste atropine vereischt bij caviadarmen, meer bij konijnedarmen en het meest bij kattedarmen, ofschoon de verschillen bij kattedarm en konijnedarm zeer gering zijn.

Het wekt den indruk, dat de prikkeling des te gemakkelijker antagonistisch is te beïnvloeden, dat dus des te minder atropine voor het antagonisme vereischt wordt, naarmate de uitwerking van eene bepaalde hoeveelheid prikkelend vergif op een darmstuk grooter is.

De benoodigde atropinedoses na de verschillende prikkelende vergiften bij darmen der drie gebruikte diersoorten, kan men overzichtelijk aldus samenvatten:

TABEL I

Proefnummers	Vatinhoud in c.M. ³ .	Dosis salicylati- physostigmini in milligrammen	Dosis sulfatis atropini in milligrammen		
			in Tyrode's vloeistof	in Ringer's vloeistof	
304 en 305	75	10	0.004-0.044	$\left. \begin{array}{l} 0.004 + ? \\ 0.04 + \end{array} \right\}$	0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$
	150	20	0.004-0.044	$\left. \begin{array}{l} 0.004 + ? \\ 0.04 + \end{array} \right\}$	0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$
306 en 307	75	10	0.004		0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$
	150	20	0.004		0.444 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 - \\ 0.4 + \end{array} \right.$
308 en 309	75	10	0.004-0.044	$\left. \begin{array}{l} 0.004 + \\ 0.04 + \text{(daalde)} \\ \text{nog} \end{array} \right\}$	0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$
	150	20	0.004-0.044	$\left. \begin{array}{l} 0.004 + \\ 0.04 + \text{(daalde)} \\ \text{nog} \end{array} \right\}$	0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$
310 en 311	75	10	0.004		0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$
	150	20	0.004		0.044 $\left\{ \begin{array}{l} 0.004 - \\ 0.04 + \end{array} \right.$

Vermoedelijk hangt dit verschil in uitkomst samen met de verschillende opstelling der proeven. MAGNUS e. a. gebruikten platte schalen, terwijl in de hierv vermelde proeven cilindervaatjes werden gebezigd, die zonder twijfel eene snellere menging der vergiften waarborgen.

Uit de, in dit hoofdstuk vermelde, proeven blijkt dus:

1^o. dat het antagonisme bij darmen van alle drie gebruikte diersoorten volgens hetzelfde principe verloopt, zoowel voor pilocarpine-atropine als physostigmine-atropine, als muscarine-atropine;

2^o. dat, bij zeer sterk wisselende hoeveelheden der prikkelende vergiften, de, voor het antagonisme vereischte, hoeveelheden atropine, zoo al, dan toch slechts zeer weinig uiteenloopen. Zeker bestaat geen evenredigheid tusschen de stijging der doses prikkelend vergif en de toename der atropinedoses. Als, bij wisselende hoeveelheden van het prikkelend vergif, de atropinedoses veranderden, behoorde steeds de

kleinste hoeveelheid atropine bij de kleinste dosis van het prikkelend vergif.

De vraag, of, bij wisselende doses van het prikkelend vergif, constante of wisselende atropinedoses voor het antagonisme noodig zijn, kan slechts worden opgelost door proeven, waarbij de toegediende hoeveelheden atropine langzamer stijgen. (Zie hoofdstuk IV.)

HOOFDSTUK IV.

ANTAGONISME HYDROCHLORAS PILOCARPINI-SULFAS ATROPINI ¹⁾.

Nadat uit de, in het vorige hoofdstuk vermelde, proeven was gebleken, dat het antagonisme bij overlevende darmen van verschillende diersoorten in grove trekken op dezelfde wijze verliep, werden voor het verdere onderzoek slechts konijnedarmen gebruikt. Bovendien werd nu de, op bl. 29 medegedeelde, wijziging in opstelling aangebracht, waardoor 4 proeven tegelijkertijd werden verricht, en waarbij per proef de cylindervaten van verschillende grootte waren, zoodat zij achtereenvolgens 15, 75 en 150 cc vloeistof bevatten. In 4 gelijktijdige proeven werden dus 12 darmstukken gebruikt.

De, hiermede beoogde, voordeelen zijn ten deele vroeger reeds geschetst, zoodat daarop niet meer behoeft teruggekomen te worden. Het was echter herhaaldelijk gebleken, dat de gebruikte wijze van toediening der atropine-oplossingen niet fijn genoeg was. De verschillen tusschen de onwerkzame hoeveelheid en de daaropvolgende, tienmaal grootere, werkzame waren te aanzienlijk.

Daarom werd nu niet meer gebruik gemaakt van verschillende oplossingen, waarvan het atropinegehalte zich verhiel als 1 : 10 : 100 enz., maar nu werd per proef van eene en dezelfde atropine-oplossing zooveel malen achtereen, met bepaalde tusschentijden (van 5—20 sec.) $\frac{1}{4}$ c.M³. uit eene pipet toegevoerd, totdat de pilocarpineprikkeling was opgeheven.

In sommige gevallen deed reeds de eerste $\frac{1}{4}$ c.M³. atropine-oplossing de prikkeling teruggaan, maar dit kwam toch gelukkig slechts bij uitzondering voor. Deze waarden toch zijn minder bruikbaar, daar dan ook reeds de kans bestaat, dat nog minder atropine reeds voldoende zou geweest zijn.

¹⁾ Wederom zal korthedshalve in het volgende slechts over pilocarpine en atropine worden gesproken, waarmede dan deze zouten worden bedoeld.

Als tijdsruimte tusschen de toediening der opeenvolgende vierdedeelen van c.M³. werd aanvankelijk 5 seconden gekozen. Het vermoeden rees, dat in dezen korten tijd de vermenging dezer vergif-dosis met de vloeistof in de cilindervaten onvoldoende was, waardoor de darmstukken nog niet volkomen onder den invloed der eerste atropine-dosis stonden, als reeds de tweede toevoeging plaats had.

Dientengevolge zouden de gevonden waarden te hoog zijn en zou bij verlenging dezer tijdsruimten de opheffing der pilocarpineprikkeling reeds met kleinere atropinehoeveelheden mogelijk kunnen zijn.

Dat deze veronderstelling niet volkomen ongegrond was, bleek terstond toen de tweede dosis, inplaats van na 5 seconden, pas na het dubbele tijdsverloop werd toegevoegd. Ook deze tijdsverlenging scheen nog geen waarborg voor voldoende menging van het tegengif, in de cilindervaten en voor inwerking hiervan op de darmstukken, te geven, waarom de tijdsruimte nog tot 15 en ten slotte tot 20 seconden werd uitgebreid, hetgeen toch nog zeer kort kan genoemd worden.

De kleinste hoeveelheid, die reeds enkele malen voor het antagonisme toereikend was, bedroeg 0.000625 mgr. Dit werd als eenheid aangenomen bij berekening der vetgedrukte cijfers in de tabellen; deze cijfers vereenvoudigen het overzicht der uitkomsten in niet geringe mate.

In alle tabellen is de inhoud van ieder bekerglas, dus bestaande uit 3 cilindervaatjes met daarin opgehangen darmstukken, als één proef beschouwd en op deze wijze genummerd, terwijl, voor zoover dit mogelijk was, bindteekens aangeven, dat de proeven met darmstukken van éénzelfde dier verricht zijn.

Aanvankelijk werd iederen keer nagegaan, hoe groot de, voor opheffing der pilocarpineprikkeling, vereischte hoeveelheid atropine bij de darmstukken van het gebruikte dier ongeveer zouden zijn; deze voorproeven zijn slechts opgenomen voor zoover zij volgens de, als grondslag der in dit hoofdstuk behandelde proeven genomen, atropinetoe-diening per $\frac{1}{4}$ c.M³. zijn verricht.

Indien in eene proef reeds de eerst bijgevoegde hoeveelheid atropine de pilocarpineprikkeling ophief, werd voor de volgende onderzoeken van dien dag eene, tweemaal zoo sterk verdunde, atropine-oplossing gebruikt.

Niet alle nummers geven den uitslag van bepalingen aan *drie* darmstukken, daar het nu en dan voorkwam, dat een of meerdere dier stukken onbruikbaar waren en niet, of slecht, op den pilocarpine-toevoer reageerden, òf om andere redenen ongeschikt waren om er aan

na te gaan, hoeveel atropine voor het antagonisme moest worden toegevoerd.

De getallen, welke in de tabellen de concentraties der vergiften weergeven, zijn berekend als 1 op 1500 000 000. Procentsgewijze berekening zou ten gevolge hebben gehad, dat deze getallen vaak in zoo-vele decimalen moesten worden uitgedrukt, dat hierdoor het overzicht zeer zou bemoeilijkt worden.

§ 1. *Antagonisme onder de, als punt van uitgang genomen, omstandigheden.*

Onder deze omstandigheden werd hierbij verstaan:

1^o. Vulling der cylindervaten met *Tyrodese vloeistof*, al naar de vaatgrootte wisselend en wel in een vat 15, in het 2de vat 75 en in het 3de vat 150 cc.

2^o. Instelling en handhaving van de *temperatuur*, door middel van thermoregulators, nauwkeurig op 38° C.

3^o. *Regelmattige zuurstoftoevoer*, zoodat de zuurstof langzaam door de vloeistof in kleine bellen doorparelde.

4^o. Darmprickeling door middel eener vooraf vastgestelde hoeveelheid pilocarpine. Deze pilocarpinedoses werden afgewisseld van 0.05—50 mgr.

5^o. *Nadat eene pilocarpineprickeling* was ingetreden, werd op de vroeger beschreven wijze getracht de *atropinedosis* te bepalen, die vereischt werd, om deze prikkeling op te heffen. Hierbij werd niet gelet op den, sedert de pilocarpinetoediening verlopen, tijd, zoodat soms de atropine-oplossing vrijwel terstond werd bijgevoegd, maar in andere gevallen, een min of meer lang tijdsverloop de toevoeging der beide vergiften scheidde. (Zooals later bleek (hoofdstuk IV, § 5) had dit tijdsverloop slechts weinig invloed op het antagonisme.)

Het op deze wijze verkregen materiaal kan in 5 deelen worden gesplitst:

A. Een deel, waarbij per proef de pilocarpinedosis gelijkblijvend was, terwijl de concentratie in de drie cylindervaten wisselde en zich verhiel als 10 : 2 : 1 (Tabel II—VII).

B. Een deel, waarbij per proef de concentratie in de 3 vaten gelijk was, maar de hoeveelheid pilocarpine zich verhiel als 1 : 5 : 10 (Tabel X).

C. Een deel, waarbij de pilocarpinedoses werden afgewisseld, zoodat in het vat met 15 cc vloeistof 0.1 mgr. werd gegeven, in het vat

met 75 cc vloeistof 1 mgr. en in het vat met 150 cc vloeistof 10 mgr., zoodat de concentraties zich dan verhielden als 1 (vat 15 cc) : 2 (vat 75 cc) : 10 (vat 150 cc) (Tabel XI).

D. Een deel, waarbij de pilocarpinedoses werden afgewisseld, zoodat in het vat met 15 cc vloeistof 5 mgr. werd gegeven, in het vat met 75 cc vloeistof 1 mgr. en in het vat met 150 cc vloeistof 0.5 mgr., zoodat de concentraties zich verhielden als 100 : 4 : 1 (Tabel XII).

E. De op bl. 42 genoemde voorproeven, waarbij de vloeistofhoeveelheden in alle vaten 75 c.M³. bedroegen en de pilocarpinedoses per proef sterk wisselden (Tabel XIII).

A. Proeven met, per proef, constante pilocarpinedoses.

De hierbij in de verschillende proeven gebruikte pilocarpinedoses waren:

0.05 mgr.	in de 15 proeven van tabel II
0.1 mgr.	in proef 145
1 mgr.	in de 18 proeven van tabel III
5 mgr.	" " 21 " " " IV
10 mgr.	" " 6 " " " V
25 mgr.	" " 9 " " " VI
50 mgr.	" " 3 " " " VII

Bij onderzoek, hoe het in deze proeven gesteld was met de, per proef voor het antagonisme noodige, hoeveelheden atropine in de 3 verschillende cylindervaten, blijkt terstond, dat in eenige gevallen deze eene volkomen gelijke waarde hadden. Deze uitkomst werd verkregen in 14 van 73 proeven.

In 2 van de overige 59 proeven werden geen vergelijkbare uitkomsten verkregen. In 32 proeven steeg de, voor opheffing der pilocarpineprikkeling vereischte, atropinedosis met toename van de vatgrootte en daarmee verband houdende grootere vloeistofhoeveelheid, hoewel deze stijging der hoeveelheid tegengif steeds gering was in vergelijking tot de toename der vloeistofhoeveelheid.

In 25 proeven daarentegen was in grootere vloeistofvolumina, minder atropine voor het antagonisme noodig dan in kleinere vaten, terwijl soms de gevonden getalreeksen zeer onregelmatig waren. (Zie b.v. pr. 144, tabel III en pr. 133, tabel VI.)

De tegenstrijdigheid der uitkomsten, in de beide laatste groepen van proeven verkregen, wekt, in verband met de 14 proeven met per proef gelijke atropinedoses, den indruk, dat in werkelijkheid de, voor opheffing eener prikkeling door gelijke pilocarpinedoses, dus bij wisselende pilocarpineconcentraties, vereischte atropinedoses per proef steeds gelijk moesten zijn. De wisselende uitkomsten in verschillende proeven zouden een gevolg kunnen zijn van wisselvalligheden, zooals in alle proeven met dieren of dierlijke organen nu en dan voorkomen, of zouden hare oorzaak b.v. kunnen vinden in de wisselende vatgrootte of in verschillen in sterkte van den zuurstofstroom. (Zie § 3 van dit hoofdstuk.)

De uitkomsten van eenige proeven zijn niet geheel betrouwbaar, n.l.:

1^o, van die proeven, waarbij in een of meer der vaten reeds de eerste atropinetoevoer de pilocarpineprikkeling ophief en dus de mogelijkheid bestaat, dat ook reeds minder tegengif voldoende zou geweest zijn voor het antagonisme;

2^o, van die proeven, waarbij het antagonisme onvolkomen was;

3^o. van die proeven, waarbij niet in alle 3 cilindervaten eene uitkomst verkregen werd. Indien deze proeven worden weggelaten, blijven er 36 over, waarbij zekere uitkomsten werden verkregen in alle 3 cilindervaten.

Bij optelling der hierbij in de cilindervaten, van iedere grootte afzonderlijk, verkregen atropinedoses blijkt, dat in:

de vaten met 15 cc vloeistof in deze 36 proeven moest worden toegevoerd 1707×0.000625 mgr. atropine, gemiddeld dus 47.42×0.000625 mgr.,

de vaten met 75 cc vloeistof in deze 36 proeven moest worden toegevoerd 1790×0.000625 mgr. atropine, gemiddeld dus 49.72×0.000625 mgr.,

de vaten met 150 cc vloeistof in deze 36 proeven moest worden toegevoerd 1981×0.000625 mgr. atropine, gemiddeld dus 55.03×0.000625 mgr.

Waar dus de vloeistofhoeveelheden zich verhielden als 15 : 75 : 150, dus als 1 : 5 : 10, verhielden zich de gemiddelde atropinedoses als 47.42 : 49.72 : 55.03 dus als 1 : 1.05 : 1.16. De laatste loopten dus al zeer weinig uiteen, zoodat deze uitkomsten het recht geven tot de gevolgtrekking, dat de pilocarpineconcentratie geen invloed heeft op de voor het antagonisme vereischte atropinedosis.

Dat in grootere vloeistofhoeveelheden iets meer atropine voor het antagonisme noodig is, moet worden toegeschreven aan langzamere menging der vergiften onder deze omstandigheden, waardoor in den betrekkelijk korten tijd van 20 sec. het eerst toegevoerde tegengif nog niet voldoende op de darmen heeft kunnen inwerken, voordat de volgende atropinetoediening plaats heeft. (Vergelijk § 3 en de opmerkingen bij tabel III.)

Als de vaten nog $100 \times$ grooter waren, zou hoogstwaarschijnlijk hetzelfde gelden, als men dan den tijd tusschen de opvolgende toevoeringen van atropine uit de pipet nog eenige malen grooter nam.

De pilocarpineconcentratie is in de kleinere vaten steeds hoger en, zou deze dus van invloed zijn op de vereischte absolute hoeveelheid atropine, dan zou men moeten verwachten, dat in de kleinere vaten meer atropine voor het antagonisme vereischt werd dan in de grootere. Dit nu is zeker in het meerendeel der proeven niet het geval, zoodat ook bij beschouwing der proeven afzonderlijk met bijna volkomen zekerheid mag worden uitgesloten, dat de pilocarpineconcentratie van invloed is op de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis.

Gelijk uit de proeven van hoofdstuk V blijkt, is de pilocarpinewerking afhankelijk van de pilocarpineconcentratie.

De atropineconcentratie is steeds in sterke mate wisselend, zoodat deze in de kleinere vaten steeds aanmerkelijk hoger was dan in de grootere vaten.

Samenvatting.

Met zekerheid mag dus worden uitgesloten:

- 1^o. dat bij gelijke pilocarpinedosis eene vaste atropineconcentratie voor het antagonisme zou vereischt worden;
- 2^o. dat er eenig verband zou bestaan tusschen de pilocarpineconcentratie en de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis;
- 3^o. dat de atropineconcentratie als zoodanig een overwegende beteekenis heeft voor het antagonisme.

Gevolgtrekking.

Mogelijk blijft, dat voor het antagonisme noodig is:

- 1^o. eene bepaalde verhouding tusschen de doses van pilocarpine en atropine;
 - 2^o. eene bepaalde verhouding tusschen de concentraties van pilocarpine en atropine;
 - 3^o. eene kleine hoeveelheid atropine als zoodanig, zonder dat de grootte der atropinedosis in een bepaald verband staat tot de dosis of de concentratie van het prikkelend vergif.
- Gelijk reeds werd aangegeven, werden de proeven met in alle 3 cilindervaten

gelijke pilocarpinedoses, dus per proef wisselende pilocarpineconcentraties, naar de hoeveelheid van het prikkelend vergif, in afzonderlijke tabellen gerangschikt.

De kleinste pilocarpinedosis, *0.05 mgr.*, werd gegeven in 15 proeven. (Zie tabel II.) Bij uitsluiting der proeven, welke om vroeger genoemde 3 redenen niet geheel betrouwbare uitkomsten opleverden, blijven 6 volledige proeven over.

De gemiddelde atropinedoses, uit deze 6 proeven berekend, waren:

$$\left. \begin{array}{l} \text{in 15 cc vloeistof 5.3} \\ \text{in 75 cc vloeistof 3.83} \\ \text{in 150 cc vloeistof 5.5} \end{array} \right\} \times 0.000625 \text{ mgr.}$$

Deze waarden loopen dus weinig uiteen en geven het recht aan te nemen, dat feitelijk in verschillende vloeistofhoeveelheden het antagonisme, na gelijke pilocarpinedoses, tot stand komt door gelijke atropinehoeveelheden.

Hieruit mag dus tot dezelfde gevolgtrekkingen worden besloten als zooeven naar aanleiding der 36 volledige proeven zijn opgesteld.

Eene pilocarpinedosis van *0.1 mgr.* per vat werd alleen gebruikt in proef 145. De hierbij verkregen gelijkheid der atropinehoeveelheden in de 3 cylindervaten, waar steeds $2 \times \frac{1}{4}$ c.M³. eener atropine-oplossing, welke per c.M³. 0.0025 mgr. bevatte, uit de pipet moest worden toegevoegd, geeft steun aan de reeds opgestelde gevolgtrekkingen.

In 18 proeven werd de darmprikkeling in alle 3 cylindervaten veroorzaakt door *1 mgr.* pilocarpine (Tabel III).

Bij uitsluiting der niet geheel betrouwbare uitkomsten blijven van tabel III 9 proeven over met geheel volledige uitkomsten.

Hieronder waren 6 gevallen, waarbij per proef de, voor het antagonisme noodige, hoeveelheid atropine in de 3 cylindervaten gelijk was, terwijl in de 3 andere proeven de benodigde doses tegengif aan lichte, onregelmatige schommelingen onderhevig waren, welke hoogstens berustten op het al of niet noodig zijn van ééne bijvoeging van $\frac{1}{4}$ cc der atropine-oplossing uit de pipet. [Deze uitkomsten geven dus steun aan de opvatting, dat na gelijke pilocarpinedoses, ook bij wisselende pilocarpineconcentraties, de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses feitelijk per proef steeds gelijk moesten zijn.

De gemiddelde atropinedoses, welke in deze 9 proeven voor het antagonisme vereischt werden, waren:

$$\left. \begin{array}{l} \text{in 15 cc vloeistof 104.4} \\ \text{in 75 cc vloeistof 112.2} \\ \text{in 150 cc vloeistof 120.9} \end{array} \right\} \times 0.000625 \text{ mgr.}$$

Tabel III geeft dus eveneens aanleiding tot de reeds opgestelde gevolgtrekkingen.

Verschillen in, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis in verschillende proeven werden in hoofdstuk III steeds toegeschreven aan wisselingen der zuurstofdoorstroming van de vloeistoffen.

Daar was hiervoor dan ook geen andere verklaring mogelijk, daar de gebruikte atropine-oplossingen steeds dezelfde verhouding tot elkaar hadden en geen reden bestond, om eene andere verklaringmogelijkheid voor het uiteenloopen der hoeveelheden tegengif te zoeken.

De uitkomsten van § 3 van dit hoofdstuk rechtvaardigen dit trouwens volkomen.

De verschillen in, voor het antagonisme benodigde, atropinehoe-

TABEL II

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochloratis pilocarpini in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Concentratie hydrochlor. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
				Aantal malen 0.000625 mgr.			
118	15	0.05	Per 20 sec. 1/4 cc van	1 X = 0.0125 mgr.	20	5000	1250
	75	0.05	atr. opl. per cc	1 X = 0.0125 "	20	1000	250
	150	0.05	0.05 mgr.	1 X = 0.0125 "	20	500	125
119	15	0.05	Per 20 sec. 1/4 cc van	1 X = 0.00625 "	10	5000	625
	75	0.05	atr. opl. per cc	1 X = 0.00625 "	10	1000	125
	150	0.05	0.025 mgr.	2 X = 0.0125 "	20	500	125
126	15	0.05		1 X = 0.00625 "	10	5000	625
	75	0.05	"	1 X = 0.00625 "	10	1000	125
	150	0.05	"	2 X = 0.0125 "	20	500	125
131	15	0.05	Per 20 sec. 1/4 cc van	1 X = 0.003125 "	5	5000	312.5
	75	0.05	atr. opl. per cc	1 X = 0.003125 "	5	1000	62.5
	150	0.05	0.0125 mgr.	2 X = 0.00625 "	10	500	62.5
203	15	0.05	Per 20 sec. 1/4 cc van	3 X = 0.0075 "	12	5000	750
	75	0.05	atr. opl. per cc	2 X = 0.005 "	8	1000	100
	150	0.05	0.01 mgr.	3 X = 0.0075 "	12	500	75
207	15	0.05		1 X = 0.0025 "	4	5000	250
	75	0.05	"	2 X = 0.005 "	8	1000	100
	150	0.05	"	2 X = 0.005 "	8	500	50
286	15	0.05	Per 20 sec. 1/4 cc van	3 X = 0.001875 "	3	5000	187.5
	75	0.05	atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	2 X = 0.00125 "	2	1000	25
287	15	0.05	"	2 X = 0.00125 "	2	5000	125
	150	0.05	"	3 X = 0.001875 "	3	500	18.75
288	15	0.05		2 X = 0.00125 "	2	5000	125
	75	0.05	"	2 X = 0.00125 "	2	1000	25
	150	0.05	"	2 X = 0.00125 "	2	500	12.5
289	15	0.05		2 X = 0.00125 "	2	5000	125
	75	0.05	"	3 X = 0.001875 "	3	1000	37.5
	150	0.05	"	4 X = 0.0025 "	4	500	25
290	15	0.05		8 X = 0.005 "	8	5000	500
	75	0.05	"	4 X = 0.0025 "	4	1000	50
	150	0.05	"	7 X = 0.004375 "	7	500	43.75
291	15	0.05	"	4 X = 0.0025 "	4	5000	250
	75	0.05	"	4 X = 0.0025 "	4	1000	50
292	15	0.05		4 X = 0.0025 "	4	5000	250
	75	0.05	"	3 X = 0.001875 "	3	1000	37.5
	150	0.05	"	4 X = 0.0025 "	4	500	25
293	15	0.05		4 X = 0.0025 "	4	5000	250
	75	0.05	"	3 X = 0.001875 "	3	1000	37.5
	150	0.05	"	4 X = 0.0025 "	4	500	25
294	15	0.05	"	7 X = 0.004375 "	7	5000	437.5
	75	0.05	"	3 X = 0.001875 "	3	1000	37.5

TABEL III

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantal malen 0.000625 mgr.	Concentratie hydrochlor. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
82	15	1	Per 5 sec. 1/4 cc van	4 X = 0.35	mgr.	560	100 000	35000
	75	1	atr. opl. per cc	4 X = 0.35	"	560	20 000	7000
	150	1	0.35 mgr.	4 X = 0.35	"	560	10 000	3500
83	15	1	Per 10 sec. 1/4 cc van	2 X = 0.175	"	280	100 000	17500
	75	1	atr. opl. per cc 2 à	3 X = 0.175 à 0.2625	mgr.	280—420	20 000	3500—5250
	150	1	0.35 mgr.	3 X = 0.2625	mgr.	420	10 000	2625
109	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van	3 X = 0.01875	"	30	100 000	1875
	75	1	atr. opl. per cc	3 X = 0.01875	"	30	20 000	375
	150	1	0.025 mgr.	3 X = 0.01875	"	30	10 000	187.5
110	15	1	"	2 X = 0.0125	"	20	100 000	1250
	75	1	"	2 X = 0.0125	"	20	20 000	250
	150	1	"	3 X = 0.01875	"	30	10 000	187.5
113	15	1	"	2 X = 0.0125	"	20	100 000	1250
	75	1	"	2 X = 0.0125	"	20	20 000	250
	150	1	"	2 X = 0.0125	"	20	10 000	125
120	15	1	"	1 X = 0.00625	"	10	100 000	625
	75	1	"	2 X = 0.0125	"	20	20 000	125
	150	1	"	2 X = 0.0125	"	20	10 000	125
125	15	1	"	2 X = 0.0125	"	20	100 000	1250
	75	1	"	2 X = 0.0125	"	20	20 000	250
	150	1	"	2 X = 0.0125	"	20	10 000	125
130	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van	1 X = 0.003125	"	5	100 000	312.5
	75	1	atr. opl. per cc	2 X = 0.00625	"	10	20 000	125
	150	1	0.0125 mgr.	4 X = 0.0125	"	20	10 000	125
135	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van	3 X = 0.00375	"	6	100 000	375
	75	1	atr. opl. per cc	3 X = 0.00375	"	6	20 000	75
	150	1	0.005 mgr.	2 X = 0.0025	"	4	10 000	25
144	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 X = 0.00125	"	2	100 000	125
	75	1	atr. opl. per cc	1 X = 0.000625	"	1	20 000	12.5
	150	1	0.0025 mgr.	3 X = 0.001875	"	3	10 000	18.75
151	15	1	"	5 X = 0.003125	"	5	100 000	312.5
	75	1	"	2 X = 0.00125	"	2	20 000	25
152	15	1	"	1 X = 0.000625	"	1	100 000	62.5
	150	1	"	5 X = 0.003125	"	5	10 000	31.25
153	15	1	"	2 X = 0.00125	"	2	100 000	125
	75	1	"	5 X = 0.003125	"	5	20 000	62.5
	150	1	"	11 X = 0.006875	" ? Onduidelijk	11?	10 000	68.75
154	15	1	"	4 X = 0.0025	"	4	100 000	250
	150	1	"	5 X = 0.003125	"	5	10 000	31.25
156	15	1	"	2 X = 0.00125	"	2	100 000	125
	75	1	"	2 X = 0.00125	"	2	20 000	25
	150	1	"	2 X = 0.00125	"	2	10 000	12.5
157	15	1	"	2 X = 0.00125	"	2	100 000	125
	75	1	"	2 X = 0.00125	"	2	20 000	25
	150	1	"	2 X = 0.00125	"	2	10 000	12.5
158	15	1	"	1 X = 0.000625	"	1	100 000	62.5
	75	1	"	2 X = 0.00125	"	2	20 000	25
	150	1	"	3 X = 0.001875	"	3	10 000	18.75
159	15	1	"	1 X = 0.000625	"	1	100 000	62.5
	75	1	"	2 X = 0.00125	"	2	20 000	25
	150	1	"	3 X = 0.001875	"	3	10 000	18.75

[151—159 zie tijdproeven tabel XVIII]

veelheid bij diverse proeven dezer tabel zijn op geheel andere wijze te verklaren.

Het heeft er hier allen schijn van, dat de concentratie der atropine-oplossing in de pipet moet beschouwd worden als eigenlijke *oorzaak*, dat niet in alle proeven met éézelfde pilocarpinedosis steeds dezelfde atropinedoses voor het antagonisme vereischt werden.

Naar de concentratie der atropine-oplossingen in de pipet kan men de volledige proeven dezer tabel in 4 groepen onderscheiden n.l.:

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| a. proef 82 en 83 | met per cc 0.35 mgr. atropine ; |
| b. proef 109, 110, 113, 125 | met per cc 0.025 mgr. atropine ; |
| c. proef 135 | met per cc 0.005 mgr. atropine ; |
| d. proef 156, 157 | met per cc 0.0025 mgr. atropine. |

De hoeveelheden atropine per cc-oplossing in de pipet verhouden zich hier als 140:10:2:1 en de gemiddelde, voor het antagonisme benoedigde, hoeveelheden staan tot elkaar als 221 of 233:11.7:2.7:1.

De betrekkelijk zeer hooge atropinewaarden in proef 82 moeten worden toegeschreven aan de omstandigheid, dat hier de tijdsruimte, welke verliep tusschen de toevoeging van iedere $\frac{1}{4}$ cc der gebruikte oplossing, slechts 5 sec. bedroeg, dus zeker *te* kort was genomen, zoodat de menging der vorige hoeveelheid atropine in de cilindervaten nog niet voldoende was, als de volgende dosis werd bijgevoegd en het atropine nog niet genoeg op de darmstukken had kunnen inwerken.

In proef 83 was deze tijdsruimte op 10 sec. gebracht en nu was ook veel minder atropine noodig. Bij uitsluiting van proef 82 wordt de verhoudingsreeks der per proef gebruikte gemiddelde atropinehoeveelheden $\pm 175:11.7:2.7:1$.

Deze getallen komen nu opmerkelijk sterk overeen met die, welke de verhouding van de sterkten der atropine-oplossingen weergeven, vooral als men hierbij in aanmerking neemt, dat de eerste waarde (± 175) betrekkelijk *nog te hoog* is, daar in proef 83 de tijdsruimte tusschen de toevoegingen van $\frac{1}{4}$ cc uit de pipet slechts 10 sec. was en in de overige proeven steeds 20 sec.

Hoe verdunder dus de atropine-oplossingen uit de pipet zijn, des te kleiner is ook de absolute atropinehoeveelheid, welke de pilocarpineprikkeling te niet doet. (Zie figuur 14.)

Dit zou er op wijzen, dat feitelijk niet de hier gevonden hoeveelheden atropine noodig zijn, om de prikkelende werking van 1 mgr.

pilocarpine op te heffen, maar dat reeds zeer kleine hoeveelheden van het tegengif voldoende zouden zijn, indien slechts zorg wordt gedragen, dat voldoende menging hiervan in de vloeistof wordt verkregen en aan het atropine genoeg tijd wordt vergund, om zijne werking te ontvouwen.

Worden nu de uitkomsten der volledige proeven van tabel II, waar de darmstukken aan de prikkelende werking van 0.05 mgr. pilocarpine waren blootgesteld, ook op deze wijze beschouwd, dan kunnen daar 2 groepen worden onderscheiden naar de sterkte der gebruikte atropine-oplossingen in de pipet, n.l.:

a. proef 203 met per cc 0.01 mgr. atropine;

b. proef 288, 289, 290, 292 en 293 met per cc 0.0025 mgr. atropine.

De hoeveelheden atropine per cc-oplossing verhouden zich dus als 4 : 1 en de gemiddelde, voor het antagonisme benoodigde, hoeveelheden staan tot elkaar als 2.87 : 1, zoodat ook na 0.05 mgr. pilocarpine hetzelfde verschijnsel aan den dag trad, dat minder tegengif behoefde te worden toegevoerd, indien de atropine-oplossing in de pipet minder geconcentreerd was.

In 21 proeven werden in alle 3 cylindervaten de darmstukken onder inwerking gebracht van 5 mgr. pilocarpine (Tabel IV).

Hieronder waren 8 gevallen, waarbij door verschillende oorzaken geen volledige en betrouwbare uitkomsten werden verkregen. Na uitsluiting hiervan blijven nog 13 proeven over, welke voor nadere bespreking in aanmerking komen.

De gemiddelde atropinedoses, uit deze 13 volledige proeven met darmprikkeling door 5 mgr. pilocarpine berekend, waren:

in 15 cc vloeistof 35	} × 0.000625 mgr.
in 75 cc vloeistof 33.3	
in 150 cc vloeistof 32.77	

Deze waarden loopen dus slechts zeer weinig uiteen en staan niet in verhouding tot de verschillen in vatgrootte of tot de uiteenlopende pilocarpineconcentraties. Zij geven weder steun aan de opvatting, dat na gelijke doses pilocarpine, ook bij wisselende pilocarpineconcentratie, de, voor het antagonisme vereischte, atropinehoeveelheden feitelijk per proef steeds gelijk moesten zijn.

De uitkomsten dezer tabel leiden dus eveneens tot de reeds opgestelde gevolgtrekkingen.

Tabel IV geeft nog tot gelijke opmerkingen aanleiding, als aan het einde der bespreking van de vorige tabel zijn gemaakt.

Naar de sterkte der atropine-oplossingen in de pipet kunnen hier de 13 volledige proeven in 4 groepen worden gesplitst:

a. proef 101, 107 en 108 met per cc 0.05 mgr. atropine;

b. proef 105 en 106 met per cc 0.025 mgr. atropine;

TABEL IV

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantal malen 0.000625 mgr.	Concentratie hydrochlor. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
101	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van	4 × = 0.05	mgr.	80	500 000	5000
	75	5	atrop. opl. per cc	2 × = 0.025	"	40	100 000	500
	150	5	0.05 mgr.	2 × = 0.025	"	40	50 000	250
102	15	5		3 × = 0.0375	"	60	500 000	3750
	75	5	"	2 × = 0.025	"	40	100 000	500
	150	5	"	1 × = 0.0125	"	20	50 000	125
103	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.0125	"	20	500 000	1250
	75	5	atrop. opl. per cc	1 × = 0.00625	"	10	100 000	125
	150	5	0.025 mgr.	2 × = 0.0125	"	20	50 000	125
104	15	5		3 × = 0.01875	"	30	500 000	1875
	75	5	"	3 × = 0.01875	"	30	100 000	375
	150	5	"	1 × = 0.00625	"	10	50 000	62.5
105 ¹⁾	15	5		7 × = 0.04375	"	70	500 000	4375
	75	5	"	6 × = 0.0375	"	60	100 000	750
	150	5	"	5 × = 0.03125	"	50	50 000	312.5
106 ²⁾	15	5		2 × = 0.0125	"	20	500 000	1250
	75	5	"	3 × = 0.01875	"	30	100 000	375
	150	5	"	4 × = 0.025	"	40	50 000	250
107	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.025	"	40	500 000	2500
	75	5	atrop. opl. per cc	4 × = 0.05	"	80	100 000	1000
	150	5	0.05 mgr.	2 × = 0.025	"	40	50 000	250
108	15	5		2 × = 0.025	"	40	500 000	2500
	75	5	"	2 × = 0.025	"	40	100 000	500
	150	5	"	3 × = 0.0375	"	60	50 000	375
160	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van	12 × = 0.0075	"	12?	500 000	750 ?
	75	5	atrop. opl. per cc	15 × = 0.009075	"	15	100 000	181.5
	150	5	0.0025 mgr.	19 × = 0.0011875	"	19	50 000	118.75
161	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.0025	"	4?	500 000	250 ?
	75	5	atrop. opl. per cc	2 × = 0.0025	"	4?	100 000	50 ?
	150	5	0.005 mgr.	3 × = 0.00375	"	6	50 000	37.5
165	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc v. atr.	3 × = 0.0075	"	12	500 000	750
	75	5	opl. per cc 0.01 mgr.					
			Per 20 sec. 1/4 cc v. atr. opl. per cc	{ 0.0025 mgr. 20 × — } = 0.0225	" ?	?	100 000	?
169	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc v. atr.	6 × = 0.015	"	24	50 000	150
	75	5	opl. per cc 0.01 mgr.					
			Per 20 sec. 1/4 cc van	7 × = 0.004375	"	7	500 000	437.5
		atrop. opl. per cc	7 × = 0.004375	"	7	100 000	87.5	
		0.0025 mgr.	8 × = 0.005	"	8	50 000	50	

(160, 161, 165 zie tijdproeven tabel XVIII; 169—202 zie onderzoek voedingsvloeistoffentabel XXI)

¹⁾ Temp. 43° C.²⁾ Temp. 35° C.

TABEL IV (vervolg)

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantalmalen 0.000625 mgr.	Concentratie hydrochlor. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
173	15	5	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van atrop. opl. per cc 0.01 mgr.	$6 \times = 0.015$	mgr.	24	500 000	1500
	75	5		$6 \times = 0.015$	"	24	100 000	300
	150	5		$4 \times = 0.01$	"	16	50 000	100
179	15	5	"	$5 \times = 0.0125$	"	20	500 000	1250
	75	5		$6 \times = 0.015$	"	24	100 000	300
	150	5		$5 \times = 0.0125$	"	20	50 000	125
183	15	5	"	$10 \times = 0.025$	"	40	500 000	2500
	75	5		$9 \times = 0.0225$	"	36	100 000	450
	150	5		$10 \times = 0.025$	"	40	50 000	250
187	15	5	"	$5 \times = 0.0125$	"	20	500 000	1250
	75	5		$5 \times = 0.0125$	"	20	100 000	250
	150	5		$6 \times = 0.015$	"	24	50 000	150
191	15	5	"	$10 \times = 0.025$	"	40	500 000	2500
	75	5		$6 \times = 0.015$	"	24	100 000	300
	150	5		$11 \times = 0.0275$	"	44	50 000	275
195	15	5	"	$3 \times = 0.0075$	"	12	500 000	750
	75	5		$3 \times = 0.0075$	"	12	100 000	150
	150	5		$3 \times = 0.0075$	"	12	50 000	75
198	15	5	"	$10 \times = 0.025$	"	40	500 000	2500
	75	5		$9 \times = 0.0225$	"	36	100 000	450
	150	5		$8 \times = 0.02$	"	32	50 000	200
199	15	5	"				500 000	
	75	5		$4 \times = 0.01$	"	16	100 000	200
	150	5		$6 \times = 0.015$	"	24	50 000	150
202	15	5	"	$2 \times = 0.005$	"	8?	500 000	500?
	75	5		$6 \times = 0.015$	"	24	100 000	300
	150	5		$6 \times = 0.015$	"	24	50 000	150

c. proef 173, 179, 183, 187, 191, 195 en 198 met per cc 0.01 mgr. atropine;

d. proef 169 met per cc 0.0025 mgr. atropine.

De sterkten der atropine-oplossingen in de pipet staan dus tot elkaar als 20 : 10 : 4 : 1.

In groep *b* is één proef, no. 105, gedaan bij 43° C., waar de vereischte hoeveelheden atropine betrekkelijk hoog zijn, hetgeen misschien moet worden toegeschreven aan deze hooge temperatuur, waarom het geoorloofd schijnt, deze proef bij de vergelijking der waarden buiten te sluiten. Indien dit geschiedt, wordt de verhouding der gemiddelde atropinedoses 51.1 : 30 : 26.7 : 7.3 dus ten naasten bij 7 : 4.1 : 3.7 : 1.

De voor het antagonisme vereischte hoeveelheid atropine neemt ook hier, met het verminderen der concentratie van de atropine-oplossing in de pipet, af.

Met 10 mgr. pilocarpine werden de darmstukken in alle cylindervaten geprikkeld in 6 proeven (Tabel V).

Bij drie hiervan n.l. no. 124, 134 en 143 was in de grootere vaten meer atropine noodig, om de prikkeling op te heffen, dan in de kleinere, terwijl bij twee andere proeven, n.l. no. 138 en 148, in de kleinere cylindervaten het meeste atropine werd vereischt; bij proef 129 waren de atropinedoses in de vaten met 15 en 150 cc gelijk, terwijl in dat met 75 cc de dubbele hoeveelheid moest worden toegevoegd. De verschillen in hoeveelheid atropine zijn per proef steeds gering, behalve in proef 143, maar daar was het oogenblik, waarop de pilocarpineprikkeling werd opgeheven, niet nauwkeurig te bepalen.

Het feit, dat in een deel der proeven in grootere vloeistofhoeveelheden meer atropine voor het antagonisme vereischt werd, terwijl in evenveel proeven het tegengestelde het geval was, geeft het recht aan te nemen, dat de atropinedoses feitelijk steeds per proef gelijk moesten zijn.

Deze uitkomsten geven wederom tot de vroeger vermelde gevolgtrekkingen aanleiding.

De proeven van tabel V geven, in onderling verband beschouwd, weder tot uitkomst, dat de, voor opheffing van darmprikkelingen na 10 mgr. pilocarpine, vereischte atropinedoses kleiner zijn, naarmate de atropine-oplossing in de pipet slapper is.

Eene onaangename omstandigheid, waarop ook reeds NEUKIRCH¹⁾ bij zijne onderzoekingen over de pilocarpinewerking op overlevende darmen had gewezen, was, dat de hoogere giften van deze stof aanvanke-lijk eene hevige tonustoename, soms met voorbijgaanden spasmus tonicus, ten gevolge hadden, maar dat deze prikkeling spoedig weer in sterke mate terugging. Hierna waren de bewegingen vaak uiterst gering, maar

¹⁾ P. NEUKIRCH. Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 147, S. 153.

TABEL V

Proefnummer	Vatthoud in c.Ms.	Dosis hydrochlor. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		Concentratie hydrochl. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
			Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van atr. opl. per cc	Aantal malen 0.000625 mgr.		
124	15	10	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van $5 \times = 0.03125$ mgr.	50	1000 000	3125
	75	10	atr. opl. per cc ?	?	200 000	?
	150	10	0.025 mgr. $7 \times = 0.04375$ "	70	100 000	437.5
129	15	10	$2 \times = 0.0125$ "	20	1000 000	1250
	75	10	$4 \times = 0.025$ "	40	200 000	500
	150	10	$2 \times = 0.0125$ "	20	100 000	125
134	15	10	$1 \times = 0.00625$ "	10	1000 000	625
	75	10	$2 \times = 0.0125$ "	20	200 000	250
	150	10	$3 \times = 0.01875$ "	30	100 000	187.5
138	15	10	Per 20 sec. $\frac{1}{2}$ cc van $5 \times = 0.125$ "	200	1000 000	12500
	150	10	atr. opl. per cc 0.05 mgr. $2 \times = 0.05$ "	80	100 000	500
143	15	10	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van $3 \times = 0.001875$ mgr. ?	3-27 ?	1000 000	187.5 ? of 1687.5 ?
	75	10	atr. opl. per cc $6 \times = 0.00375$ "	6-30 ?	200 000	75 of 375
	150	10	0.0025 mgr. $9 \times = 0.005625$ "	9	100 000	56.25
148	15	10	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van $5 \times = 0.0125$ "	20	1000 000	1250
	75	10	atr. opl. per cc $3 \times = 0.0075$ "	12	200 000	150
	150	10	0.01 mgr. $3 \times = 0.0075$ "	12	100 000	75

Onvolkomen, daarna stijging, dan $6 \times \frac{1}{4}$ cc 0.01 = 0.015 mgr.
 ?
 Onvolkomen, daarna stijging, dan $6 \times \frac{1}{4}$ cc 0.01 = 0.015 mgr.

ook in vele gevallen zeer onregelmatig, waardoor de beoordeeling van den antagonistischen atropine-invloed in niet geringe mate bemoeilijkt werd. Ook bleef de spontane teruggang der tonustoename dikwijls langen tijd voortduren, hetgeen de bepaling nog moeilijker maakte. Na 50 mgr. pilocarpine zijn dan ook geen goede volledige uitkomsten verkregen; wel was dit nog het geval na 25 mgr. pilocarpine, zoodat de genoemde eigenschappen de beoordeeling wel bemoeilijkten, doch geene overwegende belemmering kunnen genoemd worden.

In 9 proeven werden de darmstukken in de 3 cilindervaten onder de inwerking gebracht van 25 mgr. pilocarpine (Tabel VI).

In drie proeven (no. 115, 147 en 112) werden in de kleinste cilindervaten geen uitkomsten verkregen, daar hier de aanvankelijke pilocarpineprikkeling spontaan weder voorbijging. In proef 142 werden de pilocarpineprikkelingen niet geheel opgeheven.

Worden deze 4 proeven buiten rekening gelaten, dan blijven er van tabel VI nog 5 over, welke geheel volledige, betrouwbare gegevens kunnen verschaffen.

Hieronder waren 2 proeven (no. 117 en 123), waar de opgewekte pilocarpineprikkeling in de 3 cilindervaten door dezelfde hoeveelheid atropine werd opgeheven. Deze beide proeven geven dus aanleiding tot de reeds opgestelde gevolgtrekkingen. De vereischte doses liepen, bij vergelijking der beide proeven met elkaar, vrij belangrijk uiteen, maar zij werden ook verricht op twee verschillende dagen, zoodat dit misschien ter verklaring hiervan kan dienen, daar de O₂-stroom verschillend krachtig kan geweest zijn.

In de 3 andere proeven (no. 121, 128 en 133) waren in groote vloeistofhoeveelheden hogere atropinedoses voor het antagonisme noodig, uitgezonderd proef 133, waar in het vat van 75 cc inhoud minder atropine werd vereischt dan in het 5 × kleinere cilindervat.

Deze proeven zouden dus eenigszins eene aanwijzing kunnen zijn, dat aan de atropineconcentratie als zoodanig eene zekere beteekenis zou moeten worden toegekend. De toename in atropinedosis is echter te gering, om grond te geven, de atropineconcentratie als zoodanig eene groote waarde toe te kennen, want zelfs in deze proeven loopden de concentraties van het tegengif nog steeds meer uiteen dan de absolute atropinedoses.

Reeds werd er op gewezen, dat de beoordeeling der uitkomsten na toediening van groote hoeveelheden pilocarpine zooveel moeilijker was, doordat de opgewekte prikkeling reeds zonder toediening van een tegengif in sterke mate terugging. Voor een deel zijn de uiteenloopende gegevens zeker wel hierdoor te verklaren: mijns inziens stijgen duidelijke resultaten, als in proef 117 en 123 werden verkregen, hierdoor nog in waarde.

In verband hiermede schijnen de proeven met darmprikkeling door 25 mgr. pilocarpine recht te geven tot eensluidende gevolgtrekkingen als bij de andere proeven zijn opgesteld, ofschoon hier uit een deel der proeven schijnt te blijken, dat de atropineconcentratie als zoodanig niet geheel zonder beteekenis is voor het optreden van het antagonisme.

De laatste, hier te bespreken, serie omvat 3 proeven, waarbij in alle cilindervaten de darmstukken onder inwerking van 50 mgr. pilocarpine werden gebracht (no. 111, 116 en 122, tabel VII).

De uitkomsten voor het antagonisme na deze hooge pilocarpine-

TABEL VI

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini				Aantal malen 0.000625 mgr.	Concentratie hydrochl. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
112	15	25	Per 20 sec. 1/4 cc van	1 × = 0.0125	mgr.	20	2500 000	1250	
	75	25	atrop. opl. per cc	2 × = 0.025	"	40	500 000	500	
	150	25	0.05 mgr.	2 × = 0.025	"	40	250 000	250	
115	15	25	Per 20 sec. 1/4 cc van	?		?	2500 000	?	
	75	25	atrop. opl. per cc	?		?	500 000	?	
	150	25	0.1 mgr.	2 × = 0.05	"	80	250 000	500	
117	15	25	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.025	"	40	2500 000	2500	
	75	25	atrop. opl. per cc	2 × = 0.025	"	40	500 000	500	
	150	25	0.05 mgr.	2 × = 0.025	"	40	250 000	250	
121	15	25	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.0125	"	20	2500 000	1250	
	75	25	atrop. opl. per cc	5 × = 0.03125	"	50	500 000	625	
	150	25	0.025 mgr.	5 × = 0.03125	"	50	250 000	312.5	
123	15	25		10 × = 0.0625	"	100	2500 000	6250	
	75	25	"	10 × = 0.0625	"	100	500 000	1250	
	150	25		10 × = 0.0625	"	100	250 000	625	
128	15	25		3 × = 0.01875	"	30	2500 000	1875	
	75	25	"	4 × = 0.025	"	40	500 000	500	
	150	25		9 × = 0.05625	"	90	250 000	562.5	
133	15	25		5 × = 0.03125	"	50	2500 000	3125	
	75	25	"	4 × = 0.025	"	40	500 000	500	
	150	25		10 × = 0.0625	"	100	250 000	625	
142	15	25	Per 20 sec. 1/4 cc van	3 × = 0.0075	"	12	2500 000	750	
	75	25	atrop. opl. per cc	9 × = 0.0225	" ? Onvolk. daling	36?	500 000	450 ?	
	150	25	0.01 mgr.	22 × = 0.055	" ? "	88?	250 000	550 ?	
147	75	25	"	6 × = 0.015	"	24	500 000	300	
	150	25		6 × = 0.015	"	24	250 000	150	

TABEL VII

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ ,	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Concentratie hydrochl. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
					Aantal malen 0.000625 mgr.		
111	15	50	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van	$1 \times = 0.0125$ mgr. ? ¹⁾	20 ? ¹⁾	5000 000	1250 ?
	75	50	atrop. opl. per cc	$4 \times = 0.05$ "	80	1000 000	1000
	150	50	0.05 mgr.	$5 \times = 0.0625$ "	100	500 000	625
116	15	50		? ²⁾	—	5000 000	—
	75	50	"	$4 \times = 0.05$ "	80	1000 000	1000
	150	50	"	$3 \times = 0.0375$ "	60	500 000	375
122	15	50	Per 20 sec $\frac{1}{4}$ cc van	? ²⁾	—	5000 000	—
	75	50	atrop. opl. per cc	? ²⁾	—	1000 000	—
	150	50	0.025 mgr.	? ²⁾	—	500 000	—

¹⁾ Of hier werkelijk antagonisme intrad was twijfelachtig, daar later weder eene prikkeling ontstond. Mogelijk is, dat toevallig een spontane teruggang der prikkeling samenviel met de toediening van het tegengif.

²⁾ De aanvankelijke prikkeling ging spontaan terug, waarbij ten slotte de bewegingen geheel ophielden.

dosis zijn *te onzeker* en het aantal proeven te gering, om met eenige zekerheid gevolgtrekkingen toe te laten.

Daar evenwel deze dosis eene blijkbaar te sterk toxische werking had, om door uitbreiding der proeven een beter materiaal te doen verwachten, werden hiermee geen nadere onderzoekingen verricht.

Het belang dezer proeven is echter hierin gelegen, dat zij eene aanwijzing geven, dat de pilocarpinewerking meer verband houdt met de concentratie, dan met de absolute hoeveelheid van dit vergif.

Steeds toch werkte 50 mgr. pilocarpine in 15 cc vloeistof toxisch, zoodat de aanvankelijke prikkeling spontaan voorbij ging (zie figuur 60), terwijl deze pilocarpinedosis in grootere vloeistofhoeveelheden nog vaak eene blijvende prikkeling veroorzaakte.

De inrichting der tot dusver beschreven proeven maakt ze minder geschikt om uit te maken, of er verband bestaat tusschen de grootte der dosis vergif en tegengif, of tusschen de concentraties der beide vergiften. (Vergelijk bl. 49 bij tabel III.)

In tabel VIII zijn de gemiddelde atropinewaarden weergegeven, welke na de verschillende pilocarpinedoses, met daarbij behoorende concentraties, noodig waren. Deze gemiddelden zijn berekend uit die proeven van tabel II—VII, welke geheel volledige, betrouwbare uitkomsten hadden opgeleverd.

TABEL VIII

Pilocarpinedosis in milligrammen	Pilocarpineconcentratie per 1500 000 000			Gemiddelde atropinedosis in aantal malen 0.000625 mgr.			Gemiddelde atropine- concentratie per 1500 000 000		
	vat 15 cc	vat 75 cc	vat 150 cc	vat 15 cc	vat 75 cc	vat 150 cc	vat 15 cc	vat 75 cc	vat 150 cc
0.05	5000	1000	500	5.3	3.83	5.5	333.3	47.9	34.7
0.1	10 000	2000	1000	2	2	2	125	25	12.5
1	100 000	20 000	10 000	14.3	14.3	15.43	893	178.57	96.44
5	500 000	100 000	50 000	(104.4	112.2	120.9)	(6527.8	1402.8	755.6)
10	1 000 000	200 000	100 000	34.85	33.3	32.77	2177.9	416.35	204.8
25	2 500 000	500 000	250 000	20	26	16	1250	325	100
				48	54	76	3000	675	475

(De tusschen haakjes geplaatste waarden zijn uit alle proeven met 1 mgr. pilocarpine berekend; daar echter in proef 82 en 83 buitengewoon hooge atropinewaarden werden gevonden, meende ik deze beide proeven eigenlijk bij berekening der gemiddelden te moeten uitsluiten; de eerstgegeven waarden na 1 mgr. pilocarpine zijn dan ook berekend zonder proef 82 en 83.)

Met darm prikkeling door 0.1 mgr. pilocarpine in alle 3 cylindervaten werd slechts één enkele proef gedaan, zoodat de verkregen waarden daar minder beteekenis hebben en zeker weinig geschikt zijn, om gebruikt te worden ter vergelijking met de andere gemiddelde getallen, welke uit uitkomsten van meerdere proeven zijn berekend. Daarom is, bij de volgende uiteenzettingen naar aanleiding van tabel VIII de, na 0.1 mgr. verkregen, uitkomst buiten rekening gelaten.

Uit deze tabel kan het volgende worden afgeleid:

In de 1ste plaats geven de, voor iedere pilocarpinehoeveelheid met daarmee samenhangende pilocarpineconcentratie berekende, gemiddelde atropinewaarden eene volkomen bevestiging der uit tabel II—VII gemaakte gevolgtrekkingen.

In de 2de plaats blijkt, dat, bij stijging der pilocarpinedoses, de voor het antagonisme vereischte atropinedoses over het algemeen toenemen, hoewel de atropinestijging *veel* geringer is dan die van het pilocarpine.

De verschillende atropineconcentraties schijnen slechts afhankelijk te zijn van de atropinedoses, maar geen verband te houden met de pilocarpineconcentraties.

Bij eene pilocarpineconcentratie $\frac{100\ 000}{1500\ 000\ 000}$ behooren toch 3 zeer uiteenlopende atropineconcentraties, naarmate deze pilocarpineconcentratie het gevolg is eener pilocarpinedosis van 1 mgr. in 15 cc, van 5 mgr. in 75 cc of van 10 mgr. in 150 cc vloeistof.

In verband echter met de beschouwingen na tabel III scheen nog eene andere verklaring mogelijk voor de gevonden lichte stijging der atropinewaarden. De proeven werden toch niet steeds verricht met in de pipet eene atropine-oplossing van constante sterkte, maar met verschillende oplossingen van het tegengif. Nu was gebleken, dat voor

opheffing eener darmprickeling, welke was veroorzaakt door eene bepaalde dosis pilocarpine, des te minder atropine noodig was, naarmate de gebruikte atropine-oplossing in de pipet slapper was.

Het zou nu mogelijk zijn, dat het uiteenloopen der gemiddelde atropinewaarden niet, of ten minste niet uitsluitend, een gevolg was van het wisselen der gegeven hoeveelheden van het prikkelend vergif, maar eigenlijk voor een groot gedeelte afhankelijk was van het gebruik van atropine-oplossingen van verschillende sterkte in de pipet.

Ten einde dit nader na te gaan, werd in tabel IX nogmaals een overzicht gegeven van de proeven, welke de gegevens voor tabel VIII verschaft hadden, en nu geordend naar de sterkte der atropine-oplossingen, waarmede het antagonisme werd opgewekt.

Uit deze tabel blijkt dus, dat met stijging der gegeven pilocarpinedosis ook gepaard gaat eene toename in sterkte der, voor opwekking van het antagonisme, gebruikte atropine-oplossingen in de pipet.

De stijging der gemiddelde atropinewaarden bij hooger worden der gegeven pilocarpinehoeveelheden kan dus behalve van de pilocarpine-waarden ook nog afhankelijk zijn van de sterkte der atropine-oplossingen in de pipet.

De mogelijkheid blijft dan bestaan, dat het antagonisme uitsluitend tot stand komt door den toevoer eener kleine dosis atropine, terwijl

TABEL IX

Pilocarpinedosis in milligrammen	AANTAL PROEVEN										Sterkte der gebruikte atropine-oplossing in de pipet			
											per cc min- der dan 0.01 mgr.	per cc 0.01 mgr. of meer		
0.05	6, waarvan 5 met in de pipet eene atr. opl. met per cc 0.0025 mgr.											5	1	
	" 1 " " " " " " " " " " " " 0.01 mgr.													
1	7, " 2 " " " " " " " " " " " " 0.0025 mgr.											3	4	
	" 1 " " " " " " " " " " " " 0.005 mgr.													
	" 4 " " " " " " " " " " " " 0.025 mgr.													
5	13, " 1 " " " " " " " " " " " " 0.0025 mgr.											1	12	
	" 7 " " " " " " " " " " " " 0.01 mgr.													
	" 2 " " " " " " " " " " " " 0.025 mgr.													
	" 3 " " " " " " " " " " " " 0.05 mgr.													
10	2, " 1 " " " " " " " " " " " " 0.01 mgr.											0	2	
	" 1 " " " " " " " " " " " " 0.025 mgr.													
25	5, " 4 " " " " " " " " " " " " 0.025 mgr.											0	5	
	" 1 " " " " " " " " " " " " 0.05 mgr.													

de grootte van deze laatste volkomen onafhankelijk is van de gegeven pilocarpinedosis of pilocarpineconcentratie.

De tot nu toe in dit hoofdstuk behandelde proeven geven dus tot uitkomsten:

1^o. Bij *toenemende pilocarpineconcentratie* is *geen grootere atropinedosis* voor het antagonisme noodig.

2^o. Bij *gelijke pilocarpinedosis* komt het antagonisme *niet* steeds tot stand bij *gelijke atr. concentr.*

3^o. Het antagonisme treedt op bij zeer uiteenlopende *atropineconcentratie*; deze schijnt *als zoodanig niet van beteekenis* te zijn.

4^o. *Mogelijk* is, dat er *eenig verband* zou bestaan *tusschen de concentraties* der beide vergiften, ofschoon tabel VIII dit onwaarschijnlijk maakt.

5^o. Bij prikkeling door gelijke pilocarpinedoses loopen de antagonistische atropinedoses zeer weinig uiteen, zoodat het *mogelijk* is, dat het antagonisme wordt beheerscht door *eene zekere verhouding tusschen de vergifdoses*. Bij sterk stijgen der pilocarpinedoses nemen de atropinewaarden slechts zeer weinig toe, zoodat *van eene vaste verhouding der doses vergif en tegengif geen sprake is*. (In verband met de uitkomsten van tabel IX is nog mogelijk, dat deze geringe toename der atropinewaarden bij sterk stijgen der pilocarpinedoses, grootendeels een gevolg is van het gebruik van atropine-oplossingen van wisselende sterkte in de pipet.)

6^o. *Mogelijk* is ook nog (in verband met tabel II, III, IV, V en IX), dat *louter de bijvoeging van eene zeer kleine hoeveelheid atropine* voor het tot stand komen van het *antagonisme toereikend* was, in grootte onafhankelijk van de gegeven pilocarpinewaarden.

B. Proeven met constante pilocarpineconcentratie.

Nadat in het voorgaande die proeven zijn besproken, welke onder de, als punt van uitgang genomen, omstandigheden verricht zijn met per proef constante pilocarpinedosis, zullen nu dezulke worden behandeld, waarbij de pilocarpineconcentratie in de 3 cylindervaten dezelfde was, en dus de hoeveelheden van dit vergif zich, evenals de vloeistofmassa's, verhielden als 1 : 5 : 10.

In tabel X zijn deze 17 proeven samengebracht; in de kleinste cylindervaten werden de darmstukken aan de werking van 1 mgr. pilocarpine blootgesteld, terwijl in de vaten met 75 cc vloeistof 5 mgr. en in die met 150 cc inhoud 10 mgr. van het prikkelend vergif werd toegevoegd.

TABEL X

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Concentratie hydrochlor. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
					Aantal malen 0.000625 mgr.		
84	15	1	Per 10 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.2 mgr.	5 × = 0.25 mgr.	400	100 000	25000
	75	5		6 × = 0.3 "	480	"	6000
	150	10		?	?	"	?
85	15	1	"	3 × = 0.15 "	240	"	15000
	75	5		5 × = 0.25 "	400	"	5000
	150	10		? Dosis niet juist te bepalen	?	"	?
86	15	1	Per 15 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.1 mgr.	2 × = 0.05 "	80	"	5000
	75	5		2 × = 0.05 "	80	"	1000
	150	10		2 × = 0.05 "	80	"	500
87	15	1	"	2 × = 0.05 "	80	"	5000
	75	5		2 × = 0.05 "	80	"	1000
	150	10		2 × = 0.05 "	80	"	500
88	15	1	"	2 × = 0.05 "	80	"	5000
	75	5		2 × = 0.05 "	80	"	1000
	150	10		3 × = 0.075 "	120	"	750
89	15	1	Per 15 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.05 mgr.	2 × = 0.025 "	40	"	2500
	75	5		3 × = 0.0375 "	60	"	750
	150	10		2 × = 0.025 "	40	"	250
90	15	1	"	2 × = 0.025 "	40	"	2500
	75	5		3 × = 0.0375 "	60	"	750
	150	10		5 × = 0.0625 "	100	"	625
91	15	1	Per 15 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.1 mgr.	3 × = 0.075 "	120	"	7500
	75	5		3 × = 0.075 "	120	"	1500
	150	10		2 × = 0.05 "	80	"	500
92	15	1	"	2 × = 0.05 "	80	"	5000
	75	5		2 × = 0.05 "	80	"	1000
	150	10		2 × = 0.05 "	80	"	500
93	15	1	Per 15 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.05 mgr.	1 × = 0.0125 "	20	"	1250
	75	5		2 × = 0.025 "	40	"	500
	150	10		5 × = 0.0625 "	100	"	625
94	15	1	"	2 × = 0.025 "	40	"	2500
	75	5		4 × = 0.05 "	80	"	1000
	150	10		6 × = 0.075 "	120	"	750
95	15	1	"	1 × = 0.0125 "	20	"	1250
	75	5		2 × = 0.025 "	40	"	500
	150	10		2 × = 0.025 "	40	"	250
96	15	1	"	2 × = 0.025 "	40	"	2500
	75	5		2 × = 0.025 "	40	"	500
	150	10		2 × = 0.025 "	40	"	250
97	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.1 mgr.	1 × = 0.025 "	40	"	2500
	75	5		6 × = 0.15 "	240	"	3000
	150	10		4 × = 0.1 "	160	"	1000
98	15	1	"	2 × = 0.05 "	80	"	5000
	75	5		1 × = 0.025 "	40	"	500
	150	10		3 × = 0.075 "	120	"	750
99	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.05 mgr.	3 × = 0.0375 "	60	"	3750
	75	5		2 × = 0.025 "	40	"	500
	150	10		2 × = 0.025 "	40	"	250
100	15	1	"	1 × = 0.0125 "	20	"	1250
	75	5		3 × = 0.0375 "	60	"	750
	150	10		2 × = 0.025 "	40	"	250

In alle proeven dezer tabel liepen de atropineconcentraties, waarbij het antagonisme tot stand kwam, belangrijk uiteen, zoodat zeker niet de atropineconcentratie als zoodanig het antagonisme doet optreden, terwijl evenmin eene vaste verhouding bleek te bestaan tusschen de concentraties van vergif en tegengif. Bovendien was steeds de atropineconcentratie het grootst in de kleinste vaten, dus na de kleinste pilocarpinedosis, zoodat met zekerheid mag worden uitgesloten, dat de verhouding tusschen deze beide grootheden het antagonisme zou beheerschen.

Bij de verdere beschouwingen, naar aanleiding van tabel X, kan dus de atropineconcentratie stilzwijgend worden voorbijgegaan en behoeft slechts rekening te worden gehouden met de dosis van het tegengif.

In 5 proeven (no. 93, 95, 97, 98 en 100) trad in een der cylindervaten reeds na de eerste toevoeging van $\frac{1}{4}$ cc der gebruikte atropineoplossing het antagonisme in, zoodat mogelijk nog minder van het tegengif reeds tot het beoogde doel zou kunnen gevoerd hebben; terwijl in no. 84 en 85 niet in alle 3 cylindervaten uitkomsten werden verkregen. De overige 10 gevallen gaven volledige en betrouwbare uitkomsten; in 4 hiervan (no. 86, 87, 92 en 96) waren de vereischte atropinedoses in de 3 cylindervaten per proef gelijk, terwijl in 3 proeven (no. 88, 90 en 94) met toename der vloeistofhoeveelheden en der pilocarpinedoses, ook de, voor het antagonisme benodigde, hoeveelheid atropine steeg en in 3 andere daarentegen in kleinere vaten, dus ook na kleinere hoeveelheden van het prikkelend vergif, *meer* tegengif moest toegevoegd worden.

Deze wisselingen der uitkomst wekken den indruk, dat feitelijk per proef steeds constante atropinedoses hadden gevonden moeten worden.

De uit deze 10 proeven met volledige, geheel betrouwbare, uitkomsten berekende gemiddelde atropinedoses waren:

in de vaten van 15 cc inhoud, na 1 mgr. pilocarpine 66×0.000625 mgr. atropine,

in de vaten van 75 cc inhoud, na 5 mgr. pilocarpine 72×0.000625 mgr. atropine,

in de vaten van 150 cc inhoud, na 10 mgr. pilocarpine 78×0.000625 mgr. atropine.

Vergelijkt men de hier gevonden uitkomsten voor de gemiddelde atropinedoses met die, welke zijn berekend uit alle volledige proeven

met per proef constante pilocarpinedosis (zie bl. 45), dan loopen de cijfers in beide gevallen bijna evenveel en in gelijken zin uiteen.

Hieruit zou men dus misschien mogen besluiten, dat de, in beide proefreeksen gevonden, verschillen in atropinedoses in verschillende vloeistofhoeveelheden uitsluitend een gevolg zijn van de verschillen in vatgrootte en niet afhankelijk zijn van de hoeveelheden of concentraties der beide vergiften.

De proeven met constante pilocarpineconcentratie geven dus tot uitkomst:

1^o. Na wisselende pilocarpinedoses liepen de atropineconcentraties steeds uiteen in tegengestelden zin, zoodat tusschen deze beide waarden zeker geen verband bestond.

2^o. De atropineconcentratie als zoodanig beheerscht het antagonisme niet.

3^o. Er bestond geene bepaalde verhouding tusschen de concentraties der beide vergiften.

4^o. In eenige gevallen kwam het antagonisme na gelijke pilocarpineconcentratie tot stand bij éézelfde atropinedosis in de 3 cylindervaten.

5^o. In de overige gevallen nam, bij stijging der pilocarpinedosis (1—5—10), de antagonistische atropinedosis nu eens toe, dan weder af. Deze proeven pleiten er dus ook eenigermate tegen, dat het antagonisme afhankelijk zou zijn van eene verhouding tusschen de doses van vergif en tegengif.

6^o. Het is in verband met sub 5^o ook nog mogelijk, dat het intreden van het antagonisme uitsluitend het gevolg is van de toevoeging eener zeer kleine atropinedosis, zonder dat de grootte der pilocarpinewaarden van merkbaren invloed is op de hoeveelheid atropine.

Bij beschouwing van tabel X in het licht der slotopmerking bij de tabellen III e.a. kunnen ook hier de proeven, naar de sterkte der gebruikte atropine-oplossingen in de pipet, in 3 groepen worden verdeeld:

a. proef 84 en 85 met per cc 0.2 mgr. atropine;

b. proef 86, 87, 88, 91, 92, 97 en 98 met per cc 0.1 mgr. atropine;

c. proef 89, 90, 93, 94, 95, 96, 99 en 100 met per cc 0.05 mgr. atropine.

De proeven van groep a gaven geen volledige uitkomsten, zoodat zij beter buiten beschouwing kunnen worden gelaten.

De sterkten der atropine-oplossingen in de pipet in de beide groepen b en c verhielden zich als 2:1. De gemiddelde, het antagonisme tot stand brengende, hoeveelheden atropine, berekend uit de volledige, geheel betrouwbare proeven, dus met uitsluiting van no. 93, 95, 97, 98 en 100 stonden in deze beide groepen tot elkaar als 88:56, dus ongeveer als 1.57:1.

Deze getallen loopen dus bijna evenveel uiteen als die, welke de verhouding der sterkten van de atropine-oplossingen in de pipet uitdrukken.

C. Proeven van tabel XI.

Hierbij wisselden de pilocarpinedoses per proef sterker dan in tabel X, daar in het vat met 15 cc vloeistof slechts 0.1 mgr. werd gegeven, in het vat met 75 cc vloeistof 1 mgr. en in het grootste vat met 150 cc vloeistof 10 mgr. De *pilocarpinedoses* stonden dus tot elkaar als 1 : 10 : 100.

Waar in de proeven van tabel X de pilocarpineconcentraties steeds gelijk waren en in de proeven van tabel II—VII de concentraties zich per proef verhielden als 10 (vat 15) : 2 (vat 75) : 1 (vat 150) stonden, in de hier te bespreken proeven, de *pilocarpineconcentraties* tot elkaar als 1 (vat 15) : 2 (vat 75) : 10 (vat 150).

Daar gebleken was, dat verschillende concentraties der atropine-oplossingen in de pipet eenen sterken invloed uitoefenen op de uitkomsten voor het antagonisme, werd in deze proeven steeds ééne atropine-oplossing in de pipet genomen, welke per cc 0.0025 mgr. atropine bevatte.

Bij het tot stand komen van het antagonisme was steeds de atropineconcentratie in de kleinste vaten veel grooter dan in de grootere vloeistofhoeveelheden; de gemiddelde atropineconcentraties waren:

in 15 cc vloeistof	262.5	} op 1500 000 000
in 75 cc vloeistof	62.5	
in 150 cc vloeistof	47.5	

Deze verhielden zich dus ongeveer als 5.53 : 1.32 : 1.

Uit deze uitkomsten blijkt dus met nog grooter zekerheid dan uit tabel VIII en tabel X, dat er bij het antagonisme geene betrekking bestaat tusschen de concentraties van pilocarpine en atropine ¹⁾.

¹⁾ Ook de uitkomsten van tabel XIV pleiten tegen eene betrekking tusschen de concentraties der beide vergiften; hieromtrent zou het volgende overzicht kunnen worden opgesteld:

Pilocarpineconcentratie per 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande gemiddelde atropineconcentratie per 1 500 000 000
500 (met 0.05 mgr. pilocarpine in 150 cc vloeistof)	19.21
1000 (" 0.05 " " " 75 " ")	33.93
2500 (" 0.25 " " " 150 " ")	21.875
5000 (" 0.05 " " " 15 " ")	142.86
(" 0.25 " " " 75 " ")	38.54
10 000 (" 1 " " " 150 " ")	22.66
20 000 (" 1 " " " 75 " ")	42.19
25 000 (" 0.25 " " " 15 " ")	140.625

Deze uitkomst is in tegenspraak met de meening van CUSHNY¹⁾, dat de graad van antagonisme tusschen pilocarpine en atropine zou afhangen van de verhouding, waarin zij aan de organen, waarop zij werken, aangeboden worden en dat de relatieve concentratie de overwegende factor zou zijn.

De uitkomsten van LANGLEY²⁾, omtrent het antagonisme tusschen curare en nicotine op skeletspieren, waarbij hij vond, dat dit ten deele afhankelijk was van de relatieve concentratie der beide vergiften, zijn ook niet in overeenstemming met hetgeen door mij voor het antagonisme pilocarpine-atropine op overlevende konijnedarmen werd gevonden.

In alle proeven van tabel XI moest in grootere cylindervaten en ook na grootere pilocarpinedoses meer atropine worden toegevoerd dan in kleinere vloeistofhoeveelheden en na kleinere pilocarpinedoses (behalve in proef 299, waar in 15 cc vloeistof iets meer atropine noodig was dan in 75 cc vloeistof): de verschillen zijn echter bijna steeds

Pilocarpineconcentratie per 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande gemiddelde atropineconcentratie per 1500 000 000
50 000 (met 5 mgr. pilocarpine in 150 cc vloeistof)	35.625
100 000 (" 1 " " " 15 " ")	148.44
(" 5 " " " 75 " ")	63.75
(" 10 " " " 150 " ")	51.56
200 000 (" 10 " " " 75 " ")	98.96
250 000 (" 25 " " " 150 " ")	58.125
500 000 (" 5 " " " 15 " ")	300
(" 25 " " " 75 " ")	107.5
1 000 000 (" 10 " " " 15 " ")	427.1
2 500 000 (" 25 " " " 15 " ")	406.25

Er is dus geen sprake van eene regelmatigige stijging der atropineconcentratie bij sterk toenemen der pilocarpineconcentratie. Wel neemt over het algemeen ook de atropineconcentratie eenigermate toe, doch dit verschijnsel kan uitsluitend afhankelijk zijn van de gevonden geringe stijging der atropinedoses bij sterk stijgen der pilocarpinedoses.

Bij gelijke pilocarpineconcentratie komt het antagonisme zelfs tot stand bij sterk uiteenlopende atropineconcentratie, naar gelang deze pilocarpineconcentratie ontstaat door eene kleine pilocarpinedosis in eene kleine vloeistofhoeveelheid, of door eene grootere pilocarpinedosis in meer vloeistof. Zoo worden b.v.:

bij eene pilocarpineconcentratie $\frac{5000}{1500000000}$	2 waarden voor de atropineconcentratie gevonden,
" " " " $\frac{100000}{1500000000}$	3 " " " " " "
" " " " $\frac{500000}{1500000000}$	2 " " " " " "

¹⁾ A. R. CUSHNY. Quantitative observations on antagonism. Journal of physiology and experimental therapeutics VI, p. 439.

²⁾ J. N. LANGLEY. The antagonism of curari and nicotine in skeletal muscle. Journal of physiology, Bd 48, p. 74.

TABEL XI

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Concentratie hydrochl. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulfatis atropini als 1 op 1500 000 000
				Aantal malen 0.000625 mgr.			
295	15	0.1	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	$2 \times = 0.00125$ mgr.	2	10 000	125
	75	1		$3 \times = 0.001875$ "	3	20 000	37.5
	150	10		$4 \times = 0.0025$ "	4	100 000	25
296	15	0.1	"	$3 \times = 0.001875$ "	3	10 000	187.5
	75	1		$3 \times = 0.001875$ "	3	20 000	37.5
	150	10		$4 \times = 0.0025$ "	4	100 000	25
297	15	0.1	"	$5 \times = 0.003125$ "	5	10 000	312.5
	75	1		$6 \times = 0.00375$ "	6	20 000	75
	150	10		$10 \times = 0.00625$ "	10	100 000	62.5
298	15	0.1	"	$2 \times = 0.00125$ "	2	10 000	125
	75	1		$5 \times = 0.003125$ "	5	20 000	62.5
	150	10		$10 \times = 0.00625$ "	10	100 000	62.5
299	15	0.1	"	$9 \times = 0.005625$ "	9	10 000	562.5
	75	1		$8 \times = 0.005$ "	8	20 000	100
	150	10		$10 \times = 0.00625$ "	10	100 000	62.5

zeer gering en houden zeker geen gelijken tred met de stijging der pilocarpinedoses. (Zie figuur 15.)

De gemiddelde atropinedoses, waarbij het antagonisme optrad, waren :

in 15 cc vloeistof $\frac{21}{5} = 4.2$ }
 in 75 cc vloeistof $\frac{25}{5} = 5$ } $\times 0.000625$ mgr.
 in 150 cc vloeistof $\frac{38}{5} = 7.6$ }

Deze waarden staan dus tot elkaar als 4.2 : 5 : 7.6 of ongeveer als 1 : 1.2 : 1.8, terwijl de pilocarpinedoses zich verhiielden als 1 : 10 : 100.

De geringe verschillen in atropinedoses kunnen uitsluitend een gevolg geweest zijn van de verschillen in vatgrootte, waardoor de menging langzamer volledig genoeg werd, om de darmen onder den atropine-invloed te doen komen.

Dan blijft dus de mogelijkheid bestaan, dat het antagonisme tot stand komt door den toevoer van zeer kleine hoeveelheden atropine, terwijl de grootte hiervan *niet* afhankelijk is van de gegeven pilocarpinewaarden.

D. Proeven van tabel XII.

Dat het optreden van het antagonisme zou afhangen van eenige verhouding tusschen de concentraties van vergif en tegengif, kon naar aanleiding der tabellen VIII, X en XI reeds beslist worden uitgesloten.

Het bleef nog steeds mogelijk, hoewel ook dit reeds meerdere malen in twijfel moest worden getrokken, dat, bij sterk stijgen der doses van het prikkelend vergif, ook de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses eenigszins moesten toenemen, hoewel in zeer veel mindere mate.

Tot nu toe was vaak in grootere vloeistofhoeveelheden iets meer atropine voor het antagonisme noodig.

De gemiddelde atropinedoses stonden, in de proeven met constante pilocarpinedosis, bij verhouding der vloeistofhoeveelheden van 1 : 5 : 10, tot elkaar als 47.42 : 49.72 : 55.03 (dus als 1 : 1.05 : 1.16).

De gemiddelde atropinedoses stonden, in de proeven met constante pilocarpineconcentratie, waar dus de pilocarpinedoses zich verhielden als 1 : 5 : 10 (Tabel X), bij verhouding der vloeistofhoeveelheden van 1 : 5 : 10, tot elkaar als 66 : 72 : 78 (dus als 1 : 1.09 : 1.18).

In de proeven van tabel XI, waar de pilocarpinedoses zich verhielden als 1 : 10 : 100, stonden de gemiddelde atropinedoses, bij verhouding der vloeistofhoeveelheden van 1 : 5 : 10, tot elkaar als 4.2 : 5 : 7.6 (dus als 1 : 1.19 : 1.8).

Worden dus in verschillende vloeistofhoeveelheden gelijke pilocarpinedoses gegeven, dan loopen de atropinedoses slechts zeer weinig uiteen in dien zin, dat in meer vloeistof iets meer atropine noodig is voor het antagonisme; de voor het antagonisme vereischte atropinedoses gaan evenwel sterker uiteenloopen in denzelfden zin, als in grootere vloeistofhoeveelheden meer pilocarpine wordt gegeven dan in kleinere vloeistofhoeveelheden, terwijl de verschillen in atropinedoses iets aangroeien, naarmate de sprongen der, per proef in de verschillende vloeistofmassa's gegeven, pilocarpinedoses grooter worden. Bij beschouwing van tabel VIII blijkt de invloed van verschillende vloeistofhoeveelheden slechts uiterst gering te zijn, zooals daar vooral duidelijk is uit de uitkomsten na darmprikkeling door 5 mgr. pilocarpine en uit die na 10 mgr. en na 0.05 mgr. pilocarpine.

Het schijnt dus, dat de hoeveelheid vloeistof, waarin de darmstukken zijn opgehangen, zoo al, dan toch zeker slechts weinig invloed uitoefent op de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis.

Indien nu werkelijk de vereischte atropinedosis afhankelijk was van de grootte der pilocarpinedosis, moest, als in de kleinere vaten meer pilocarpine werd gegeven dan in de grootere vaten, ook de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis in de kleinere vaten de hoogste waarde bereiken.

Ten einde na te gaan, of dit werkelijk het geval was, werden de proeven van tabel XII verricht, waarbij in de vaten met 15 cc vloeistof 5 mgr. pilocarpine werd gegeven, in de vaten met 75 cc vloeistof 1 mgr. pilocarpine werd gebracht en de darmstukken in de vaten met 150 cc vloeistof werden blootgesteld aan de werking van 0.5 mgr. pilocarpine. Waar de vloeistofhoeveelheden zich dus verhielden als 1 : 5 : 10, stonden hier de pilocarpinedoses tot elkaar als 10 : 2 : 1. In de beide proeven no. 300 en 303 werd in 1 der 3 cylindervaten geen uitkomst verkregen, daar het darmstuk niet voldoende op de pilocarpinetoediening reageerde, om een onderzoek naar het antagonisme toe te laten, terwijl in proef 316 in het vat met 75 cc vloeistof, na eene aanvankelijke prikkeling door 1 mgr. pilocarpine, spontaan tonusverlaging tot beneden de norm volgde, zoodat het antagonisme niet meer te beoordeelen was.

In proef 318 werd de prikkeling door 5 mgr. pilocarpine in 15 cc vloeistof opgewekt, door 0.004375 mgr. atropine slechts ten deele opgeheven, maar daarna had ook 0.005 mgr. atropine geen invloed meer. Deze uitkomst is dus moeilijk te beoordeelen en wordt beter buiten rekening gelaten. In de overige 11 proeven met volledige uitkomsten, welke niet aan twijfel onderhevig zijn, was gewoonlijk in de kleinste cylindervaten, dus na de grootste pilocarpinedosis, iets meer atropine voor het antagonisme noodig.

Uitzonderingen hierop vormen slechts de proeven 301, 302 en 314, waar de atropinewaarden *zeer* kleine, onregelmatige schommelingen vertoonen.

Berekening der gemiddelde atropinedoses uit deze 11 proeven geeft tot uitkomst, dat

in 15 cc vloeistof, na 5 mgr. pilocarpine gemiddeld noodig was 6.36	} × 0.000625 mgr. atropine
in 75 cc vloeistof, na 1 mgr. pilocarpine gemiddeld noodig was 4.45	
in 150 cc vloeistof, na 0.5 mgr. pilocarpine gemiddeld noodig was 4.09	

TABEL XII

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini				Concentratie hydrochlor. pilocarpini als 1 op 1500 000 000	Bij het antagonisme bestaande concentratie sulf. atropini als 1 op 1500 000 000
300	15	5	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc v. atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	$3 \times = 0.001875$ mgr.		3	500 000	187.5
	75	1		$6 \times = 0.00375$ "		6	20 000	75
301	15	5	"	$4 \times = 0.0025$ "		4	500 000	250
	75	1		$3 \times = 0.001875$ "		3	20 000	37.5
	150	0.5		$4 \times = 0.0025$ "		4	5 000	25
302	15	5	"	$6 \times = 0.00375$ "		6	500 000	375
	75	1		$5 \times = 0.003125$ "		5	20 000	62.5
	150	0.5		$7 \times = 0.004375$ "		7	5 000	43.75
303	75	1	"	$8 \times = 0.005$ "		8	20 000	100
	150	0.5		$6 \times = 0.00375$ "		6	5 000	37.5
312	15	5	"	$5 \times = 0.003125$ "		5	500 000	312.5
	75	1		$4 \times = 0.0025$ "		4	20 000	50
	150	0.5		$3 \times = 0.001875$ "		3	5 000	18.75
313	15	5	"	$8 \times = 0.005$ "		8	500 000	500
	75	1		$8 \times = 0.005$ "		8	20 000	100
	150	0.5		$7 \times = 0.004375$ "		7	5 000	43.75
314	15	5	"	$5 \times = 0.003125$ "		5	500 000	312.5
	75	1		$4 \times = 0.0025$ "		4	20 000	50
	150	0.5		$6 \times = 0.00375$ "		6	5 000	37.5
315	15	5	"	$10 \times = 0.00625$ "		10	500 000	625
	75	1		$7 \times = 0.004375$ "		7	20 000	87.5
	150	0.5		$4 \times = 0.0025$ "		4	5 000	25
316	15	5	"	$4 \times = 0.0025$ "		4	500 000	250
	150	0.5		$6 \times = 0.00375$ "		6	5 000	37.5
317	15	5	"	$10 \times = 0.00625$ "		10	500 000	625
	75	1		$5 \times = 0.003125$ "		5	20 000	62.5
	150	0.5		$3 \times = 0.001875$ "		3	5 000	18.75
318	15	5	"	$7 \times = 0.004375$?	Onvolk. daling	7?	500 000	437.5
	75	1		$5 \times = 0.003125$ "		5	20 000	62.5
	150	0.5		$4 \times = 0.0025$ "		4	5 000	25
319	15	5	"	$6 \times = 0.00375$ "		6	500 000	375
	75	1		$4 \times = 0.0025$ "		4	20 000	50
	150	0.5		$3 \times = 0.001875$ "		3	5 000	18.75
320	15	5	"	$4 \times = 0.0025$ "		4	500 000	250
	75	1		$3 \times = 0.001875$ "		3	20 000	37.5
	150	0.5		$3 \times = 0.001875$ "		3	5 000	18.75
321	15	5	"	$7 \times = 0.004375$ "		7	500 000	437.5
	75	1		$4 \times = 0.0025$ "		4	20 000	50
	150	0.5		$3 \times = 0.001875$ "		3	5 000	18.75
322	15	5	"	$5 \times = 0.3125$ "		5	500 000	312.5
	75	1		$2 \times = 0.00125$ "		2	20 000	25
	150	0.5		$2 \times = 0.00125$ "		2	5 000	12.5

Vergelijking met de bovenaangehaalde cijfers, waarbij in grootere vloeistofhoeveelheden gemiddeld meer atropine noodig was, terwijl hier in het kleinste vat de hoogste gemiddelde atropinewaarde werd gevonden, geeft het recht te besluiten, dat de hier verkregen uitkomst een gevolg is van het feit, dat in het kleinste vat de grootste pilocarpinehoeveelheid was gegeven. Als voorbeeld is in figuur 16 proef 319 afgebeeld.

Ook als, in verband met tabel VIII, wordt aangenomen, dat verschillen in vloeistofhoeveelheden geenen invloed van beteekenis hebben, wijzen de uitkomsten van tabel XII er op, dat bij vergiftiging door vrij sterk stijgende pilocarpinedoses de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses in zeer geringe mate toenemen.

De proeven van tabel XII leveren dus het bewijs, dat er *wel* eenig verband bestaat tusschen de doses van vergif en tegengif en dat n.l. bij vrij sterk stijgen der pilocarpinehoeveelheden de, het antagonisme tot stand brengende, atropinedoses slechts in zeer geringe mate behoeven toe te nemen.

E. De, op bl. 42 reeds terloops vermelde, voorproeven werden verricht met 3 cilindervaten met 75 cc vloeistof, en met per proef sterk uiteenlopende pilocarpinedoses.

Zij zouden dus misschien geschikt zijn, om een nader inzicht te geven in de verhoudingen tusschen de doses der beide vergiften bij het antagonisme. Vóór den toevoer van het tegengif zijn hier toch alle omstandigheden, behalve de dosis pilocarpine, per proef geheel gelijk. In tabel XIII zijn zij samengebracht.

Uit deze uitkomsten schijnt wel te blijken, dat met sterk stijgen der pilocarpinedoses eene slechts geringe toename der antagonistische atropinedoses gepaard gaat, doch, daar geene der proeven geheel zekere uitkomsten heeft opgeleverd, is het niet mogelijk hieruit iets naders te besluiten.

De proeven onder de, als punt van uitgang genomen, omstandigheden geven dus tot deze gevolgtrekkingen aanleiding:

1^o. De pilocarpineconcentratie heeft geen invloed op de voor het antagonisme vereischte atropinedosis.

2^o. Er bestaat geen verband tusschen de grootte der pilocarpinedosis en de bij het antagonisme bestaande atropineconcentratie.

3^o. De atropineconcentratie als zoodanig is niet van belang.

4^o. Er bestaat *geene betrekking tusschen de concentraties* der beide vergiften.

De eerste 4 groepen van proeven, die in deze paragraaf werden onderscheiden, hadden pilocarpineconcentraties, welke zich per proef verhielden:

TABEL XIII

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantal malen 0.000625 mgr.
127	75	25	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van	$4-8 \times = 0.025-0.05$	mgr.	40—80
	75	1	atr. opl. per cc	$2 \times = 0.0125$	"	20
	75	0.05	0.025 mgr.	$2 \times = 0.0125$	"	20
132	75	25	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc of $\frac{1}{2}$ cc	$16 \times \frac{1}{2} \text{ cc} = 0.08$	" ? Onvolk. daling	128?
	75	1	van atr. opl. per cc	$2 \times \frac{1}{2} \text{ cc} = 0.01$	"	16
	75	0.05	0.01 mgr.	$4 \times \frac{1}{4} \text{ cc} = 0.01$	"	16
137	75	25		$16 \times \frac{1}{4} \text{ cc} = 0.04$	" ? Onvolk. daling	64?
	75	1	"	$10 \times \frac{1}{2} \text{ cc} = 0.05$	"	80
	75	0.05	"	$7 \times \frac{1}{2} \text{ cc} = 0.035$	"	56
141	75	25	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van	$3 \times \frac{1}{4} \text{ cc} = 0.0375$	"	60
	75	1	atr. opl. per cc 0.05 mgr.	$1 \times \frac{1}{4} \text{ cc} = 0.0125$	"	20
	75	0.05	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van atr. opl. per cc 0.01 mgr.	$1 \times \frac{1}{4} \text{ cc} = 0.0025$	"	4

in groep A als 10:2:1.

B " 1:1:1.

C " 1:2:10.

D " 100:4:1.

Desondanks vertoonden de, bij het antagonisme bestaande, atropineconcentraties onderling ongeveer gelijke schommelingen.

Door deze uitkomsten wordt dus bewezen, vooral door de tabellen X en XI, dat het antagonisme niet beheerscht wordt

door eene of andere verhouding tusschen de concentraties van vergif en tegengif.

5°. In grootere vloeistofhoeveelheden was in een groot deel der gevallen iets meer atropine noodig dan in kleinere vloeistofhoeveelheden. Het wekt den indruk, dat dit hoofdzakelijk afhankelijk is van de grootere vloeistofmassa, waardoor de menging vertraagd wordt, zoodat de darmen minder spoedig den invloed van het atropine ondervinden.

6°. Hoe verdunder de atropine-oplossing in de pipet is, des te kleiner is bij de gebruikte methode (snelle opeenvolging van doses atropine) de hoeveelheid atropine, welke de pilocarpineprikkeling opheft. (Dit blijkt duidelijk uit de tabellen II, III, IV, V, IX en X.)

7°. Er bestaat wel eene zekere betrekking doch *geene vaste verhouding tusschen de doses der beide vergiften.*

Uit een deel der uitkomsten (tabel VIII, XI, XII en XIII) volgt, dat, bij *sterk stijgen der pilocarpinedoses, de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis in zeer geringe mate toeneemt.* Zooals uit tabel IX blijkt, is deze uitkomst in de tabel VIII zeker ten deele een gevolg van het gebruik van atropine-oplossingen van wisselende sterkte. (Vergelijk sub 6°.)

Na hoogere pilocarpinedoses werden gewoonlijk bij de proeven, waaruit de gemiddelde atropinewaarden van tabel VIII werden berekend, sterkere atropine-oplossingen gebruikt.

De proeven van tabel X wekken, bij vergelijking met de uitkomsten der proeven met per proef constante pilocarpinedosis, twijfel aan de juistheid der veronderstelling, dat bij toename der pilocarpinedoses de, voor het antagonisme noodige, atropinedosis stijgt; de geringe stijging in deze serie proeven, welke geheel overeenkomt met de stijging in proeven met constante pilocarpinedosis, kan geheel verklaard worden door den invloed der wisselende vloeistofhoeveelheden. (Vergelijk sub 5°.)

De uitkomsten van tabel XII leveren echter het onomstootelijk bewijs, dat bij vrij sterk stijgen der pilocarpinedoses de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis in geringe mate toeneemt.

§ 2. Proeven met sterken zuurstofstroom.

De, in de vorige § verkregen, uitkomsten hadden wel reeds bewezen, dat, bij sterke stijging der pilocarpinedoses, de, voor het

antagonisme vereischte, atropinedoses slechts in geringe mate toenamen (vergelijk bl. 72 sub 7^o), maar het was, vooral met het oog op de, daar sub 6^o vermelde, foutenbron, gewenscht, hieromtrent nog een nader onderzoek in te stellen. Bij gebruik toch van éézelfde atropine-oplossing van constante concentratie in de pipet moest het mogelijk zijn, nog overtuigender gegevens te verzamelen. Hiertoe nu was het in de eerste plaats noodzakelijk deze atropine-oplossing zoo slap mogelijk te kiezen, ten einde kleine verschillen te kunnen vaststellen, terwijl een tweede eisch was, de pilocarpinedoses zoo sterk mogelijk te doen uiteenloopen.

Het voornemen was dus, bij gebruik eener atropine-oplossing in de pipet, welke per c.M³. 0.0025 mgr. sulfas atropini bevatte, geheel volgens de, als punt van uitgang genomen, omstandigheden eene proevenreeks te verrichten, met per proef constante pilocarpinedoses. Zoowel met 0.05, als met 0.25, 1, 5, 10 en 25 mgr. pilocarpine zou dan een aantal proeven gedaan worden.

Nu bleek, dat, met deze atropine-oplossing, bij zwakken zuurstofstroom, slechts uitkomsten te verkrijgen waren, na vergiftiging met de lagere pilocarpinedoses (0.05, 0.25 en 1 mgr.), terwijl na hoogere pilocarpinedoses (5, 10 en 25 mgr.) in deze omstandigheden, bij toediening der atropine-oplossing per $\frac{1}{4}$ cc met 20 secunden tusschentijd, geen juiste bepalingen mogelijk waren. Wel gelukte dit, als de zuurstofdruk werd verhoogd, om welke reden in de proeven van tabel XIV deze, tijdens de atropinetoediening, zoo hoog werd genomen, dat het gas krachtig door de vloeistof opborrelde.

De proeven zijn in deze tabel, ter vergemakkelijking van het overzicht, gerangschikt naar de grootte der pilocarpinedoses, in verband waarmede 6 rubrieken kunnen worden onderscheiden.

In alle 6 deze rubrieken blijkt, bij beschouwing van ieder afzonderlijk, duidelijk:

1^o. dat er geen verband bestaat tusschen de gegeven pilocarpinedosis en de, bij het antagonisme bestaande atropineconcentratie, en evenmin tusschen de gegeven pilocarpineconcentratie en de antagonistische atropinedosis;

2^o. dat de atropineconcentratie als zoodanig het antagonisme niet beheerscht.

Bij 3 proeven met darmprikkeling door 0.05 mgr. pilocarpine moest in alle 3 cylindervaten eene gelijke atropinedosis worden toegevoegd, terwijl in 3 proeven de atropinedoses, met toename der vloeistofhoeveelheden, in geringe mate stegen en zij in één proef lichte onregelmatige schommelingen vertoonden.

TABEL XIV

Proefnummer	Dosis hydrochloratis pilocarpini in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini (bij gebruik eener atropine-oplossing, ¹⁾ welke per cc 0.0025 mgr. bevatte)					
		in 15 cc vloeistof		in 75 cc vloeistof		in 150 cc vloeistof	
		in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.	in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.	in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.
323	0.05	1 × 1/4 cc = 0.000625 mgr.	1	3 × 1/4 cc = 0.001875 mgr.	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 mgr.	3
327	0.05	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 333	0.05	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 342	0.05	1 × 1/4 cc = 0.000625 "	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
352	0.05	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2
357	0.05	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2
367	0.05	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
326	0.25	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2
{ 334	0.25	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 338	0.25	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
{ 341	0.25	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 347	0.25	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
{ 349	0.25	1 × 1/4 cc = 0.000625 "	1	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 353	0.25	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
358	0.25	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
371	0.25	1 × 1/4 cc = 0.000625 "	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2
{ 373	0.25	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
{ 374	0.25	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 378	0.25	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
324	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2
328	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
329	1	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
339	1	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
345	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
361	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
364	1	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
365	1	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
331	5	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6
{ 337	5	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
{ 346	5	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3

TABEL XIV (vervolg)

Proefnummer	Dosis hydrochloratis pilocarpini in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini (bij gebruik eener atropine-oplossing, ¹⁾ welke per cc 0.0025 mgr. bevatte)					
		in 15 cc vloeistof		in 75 cc vloeistof		in 150 cc vloeistof	
		in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.	in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.	in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.
{ 348	5	3 × 1/4 cc = 0.001875 mgr.	3	5 × 1/4 cc = 0.003125 mgr.	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 mgr.	5
{ 354	5	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6
{ 359	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6
{ 363	5	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6
370	5	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
{ 375	5	12 × 1/4 cc = 0.0075 "	12	12 × 1/4 cc = 0.0075 "	12	12 × 1/4 cc = 0.0075 "	12
{ 380	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
{ 332	10	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	13 × 1/4 cc = 0.008125 "	13	9 × 1/4 cc = 0.005625 "	9
{ 335	10	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
343	10	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3	3 × 1/4 cc = 0.001875 "	3
{ 350	10	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7
{ 355	10	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
362	10	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7
372	10	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6
{ 376	10	15 × 1/4 cc = 0.009375 "	15	15 × 1/4 cc = 0.009375 "	15	17 × 1/4 cc = 0.010625 "	17
{ 377	10	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8
{ 379	10	16 × 1/4 cc = 0.01 "	16	17 × 1/4 cc = 0.010625 "	17	17 × 1/4 cc = 0.010625 "	17
{ 381	10	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7
{ 382	10	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6	9 × 1/4 cc = 0.005625 "	9	9 × 1/4 cc = 0.005625 "	9
325	25	2 × 1/4 cc = 0.00125 "	2	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	6 × 1/4 cc = 0.00375 "	6
{ 336	25	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8
{ 340	25	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4
{ 344	25	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5	5 × 1/4 cc = 0.003125 "	5
{ 351	25	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	13 × 1/4 cc = 0.008125 "	13	17 × 1/4 cc = 0.010625 "	17
{ 356	25	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8	13 × 1/4 cc = 0.008125 "	13	14 × 1/4 cc = 0.00875 "	14
360	25	4 × 1/4 cc = 0.0025 "	4	9 × 1/4 cc = 0.005625 "	9	9 × 1/4 cc = 0.005625 "	9
{ 366	25	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8	12 × 1/4 cc = 0.0075 "	12	12 × 1/4 cc = 0.0075 "	12
{ 368	25	12 × 1/4 cc = 0.0075 "	12	10 × 1/4 cc = 0.00625 "	10	10 × 1/4 cc = 0.00625 "	10
{ 369	25	7 × 1/4 cc = 0.004375 "	7	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8	8 × 1/4 cc = 0.005 "	8

1) Wijze van toediening der atropine-oplossing; iedere 20 sec. 1/4 cc.

Het is dus zeer goed mogelijk, dat de optredende verschillen in atropinedoses een gevolg zijn van de wisselende vloeistofhoeveelheden met daarvan afhankelijke mengingsverschillen, terwijl feitelijk na dezelfde pilocarpinedosis steeds dezelfde atropinedosis zou worden vereischt.

Ook de andere rubrieken voeren, bij afzonderlijke beschouwing, tot overeenkomstige uitkomsten:

- na 0.25 mgr. pilocarpine zijn 2 proeven met constante atr. dosis, 8 proeven met geringe stijging der atr. doses bij toename der vloeistofhoeveelheden en 2 met onregelmatige schommelingen,
- na 1 mgr. pilocarpine zijn 3 proeven met constante atr. dosis, 5 proeven met geringe stijging der atr. doses bij toename der vloeistofhoeveelheden,
- na 5 mgr. pilocarpine zijn 5 proeven met constante atr. dosis, 5 proeven met geringe stijging der atr. doses bij toename der vloeistofhoeveelheden,
- na 10 mgr. pilocarpine zijn 4 proeven met constante atr. dosis, 6 proeven met geringe stijging der atr. doses bij toename der vloeistofhoeveelheden en 2 met onregelmatige schommelingen,
- na 25 mgr. pilocarpine zijn 3 proeven met constante atr. dosis, 6 proeven met geringe stijging der atr. doses bij toename der vloeistofhoeveelheden en 1 met onregelmatige schommelingen.

Ook in dit opzicht komt dus tabel XIV overeen met de tabellen II—VII en geeft aanleiding tot gelijke gevolgtrekkingen als reeds vroeger zijn opgesteld. (Zie bl. 45.) Beschouwing der tabel in haar geheel levert een volkomen bevestiging van punt 7 der gevolgtrekkingen aan het einde der vorige §.

De gemiddelde atropinedoses waren n.l in deze proeven:

	in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	uit de geheele proeven
na 0.05 mgr.	2.29 × 0.000625 mgr.	2.71 × 0.000625 mgr.	3.14 × 0.000625 mgr.	2.71 × 0.000625 mgr.
" 0.25 mgr.	2.25 × "	3.08 × "	3.5 × "	2.94 × "
" 1 mgr.	2.375 × "	3.375 × "	3.625 × "	3.125 × "
" 5 mgr.	4.8 × "	5.1 × "	5.7 × "	5.2 × "
" 10 mgr.	6.83 × "	7.92 × "	8.25 × "	7.67 × "
" 25 mgr.	6.5 × "	8.6 × "	9.3 × "	8.13 × "

Zoowel in de vaten met 75 en 150 cc vloeistof, als in de geheele proeven stegen dus, met sterke stijging der pilocarpine-

doses, de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses wel doorlopend, doch slechts in geringe mate.

Ook in de kleinste vloeistofhoeveelheden (15 cc) namen over het algemeen de vereischte atropinedoses, bij sterk stijgen der pilocarpinedoses, in geringe mate toe, ofschoon de beide laagste en de beide hoogste waarden hierop eene uitzondering vormen. Hierbij moet in aanmerking worden genomen, dat de sterke O_2 -stroom de vloeistof meestal sterk deed schuimen, waardoor deze vrij spoedig eenigermate afnam en bovendien het bijdruppelen van het tegengif werd bemoeilijkt, welke bezwaren zich vooral in de kleine vaten lieten gelden. De uitkomsten in grootere vloeistofhoeveelheden zijn dus veel zekerder.

Als voorbeelden van het antagonisme na de verschillende pilocarpinedoses dienen de figuren 17—22.

In tabel X werden proeven beschreven, waarbij de pilocarpinedoses zoodanig afgewisseld werden, dat gelijke concentraties verkregen werden. Ditzelfde kan worden bereikt door samenvoeging van eenige der in deze § verkregen uitkomsten.

Aldus kan eene combinatie verkregen worden, waarbij de pilocarpinedoses, evenals de vloeistofhoeveelheden, zich verhouden als 1 : 5 : 10, zoodat de concentraties van het prikkelend vergif steeds gelijk zijn.

De voor het antagonisme vereischte gemiddelde atropinedoses waren:

na 1 mgr. pilocarpine in 15 cc vloeistof	2.375	}	× 0.000625 mgr.
na 5 mgr. " " 75 cc	5.1		
na 10 mgr. " " 150 cc	8.25		

de bij het antagonisme bestaande gemiddelde atropineconcentraties 148.44, 63.75 en 51.56 per 1500 000 000.

Bij toename der hoeveelheden prikkelend vergif, stijgt dus de, voor het antagonisme vereischte, dosis atropine in geringe mate, terwijl bij constante pilocarpineconcentratie de atropineconcentratie, welke bij het optreden van het antagonisme bestaat, geene vaste waarde heeft.

Vooral uit de proeven van tabel XI bleek, dat er bij het antagonisme geen verband bestaat tusschen de concentraties van vergif en tegengif. Om dit duidelijk te kunnen bewijzen, was het toen noodig de pilocarpinedoses sterk te doen wisselen, zoodat in de vaten met 15, met 75 en met 150 cc vloeistof resp. gegeven werd 0.1, 1 en 10 mgr. pilocarpine. Hierdoor werd de verhouding der pilocarpineconcentraties 1 : 2 : 10.

Indien nu met elkaar worden vergeleken de uitkomsten na 0.05 mgr. pilocarpine in 15 cc vloeistof verkregen met die, welke na 1 mgr. pilocarpine in 75 cc en na 25 mgr. pilocarpine in 150 cc gevonden zijn, dan

verhouden zich de pilocarpinedoses als 1 : 20 : 500, terwijl de pilocarpineconcentraties tot elkaar staan als 1 : 4 : 50. De voor het antagonisme vereischte gemiddelde atropinedoses waren dan in gemelde volgorde 2.29, 3.375 en 9.3×0.000625 mgr. en de bij het antagonisme bestaande gemiddelde atropineconcentraties 142.86, 42.19 en 58.125 per 1500 000 000. Dus valt ook hier in 't oog, dat met zeer sterk stijgen der pilocarpinedoses slechts eene geringe stijging der atropinedoses gepaard gaat, terwijl, niettegenstaande de pilocarpineconcentratie in 15 cc na 0.05 mgr. pilocarpine veel kleiner is dan in 75 cc na 1 mgr. pilocarpine en 150 cc na 25 mgr. pilocarpine, de bij het antagonisme bestaande atropineconcentratie het grootst is bij de kleinste pilocarpineconcentratie.

De, aan het slot van de vorige § sub 1^o, 2^o, 3^o, 4^o, 5^o en 7^o vermelde, gevolgtrekkingen worden dus alle door deze proeven bevestigd en versterkt.

Daar de, bij 28° C. bewaard wordende, darm, op het tijdstip, dat proef 374 en 375 werden voorbereid, beter bewoog aan het distale dan aan het proximale einde werden voor deze proeven darmstukjes genomen van het distale einde, terwijl gewoonlijk de darm werd gebruikt, beginnende aan het proximale einde.

Nu bleek, dat vooral in proef 375 bijzonder hooge atropinedoses noodig waren om de, door 5 mgr. pilocarpine veroorzaakte, prikkeling op te heffen. Dit kon nu wel toevallig zijn, doch het was ook mogelijk, dat het moest geweten worden aan het gebruik van dicht bij het colon gelegen darmstukken; ten einde dit na te gaan werden in proef 376 en 379 distale en in proef 377, 378, 380, 381 en 382 proximale darmstukken opgehangen, waarbij duidelijk bleek, dat in de beide eerstgenoemde proeven buitengewoon hooge atropinedoses vereischt werden, terwijl deze in de andere proeven de gewone waarde hadden.

Bij prikkeling door éézelfde dosis is bij distale stukken van den dunnen darm meer atropine voor het antagonisme noodig dan bij proximale stukken van den dunnen darm. (Vergelijk figuur 23 met figuur 21.)

Door uit de proeven van tabel XII de uitkomsten per vatgrootte afzonderlijk te beschouwen, konden waarden worden verkregen, welke goed vergelijkbaar waren. (Zie bl. 70.) Ten einde echter nog zekerder uitkomsten te verkrijgen, aangaande de verhouding der doses van vergif

en tegengif met geheel gelijkwaardige darmstukken, werd nog eene proefreeks verricht met gelijke vloeistofhoeveelheden (steeds 75 cc) en sterk wisselende pilocarpinedoses (Tabel XV).

Ook nu bleek, bij belangrijke stijging der pilocarpinehoeveelheden, de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis slechts in geringe mate toe te nemen.

De gemiddelde atropinedosis was:

na 0.05 mgr. pilocarpine	2.42	} × 0.000625 mgr.
na 0.25 mgr. "	3.17	
na 1 mgr. "	4.42	
na 5 mgr. "	7.17	
na 25 mgr. "	12.13	

Waar dus de verhouding der pilocarpinedoses was 1 : 5 : 20 : 100 : 500, was de stijging der voor het antagonisme vereischte atropinehoeveelheden slechts gering, en in verhoudingsreeks 1 : 1.31 : 1.83 : 2.96 : 5.

Er bestaat dus wel eene zekere betrekking tusschen de doses van vergif en tegengif, maar van eene vaste waarde der verhouding dosis pilocarpine dosis atropine is geen sprake, zoodat de reeds meermalen genoemde meening van CUSHNY hieromtrent (vergelijk bl. 24) zeker niet opgaat.

In figuur 24 is de totaaluitkomst van tabel XV in beeld gebracht, waaruit, evenals uit figuur 25, duidelijk te zien is, dat bij sterk stijgen der pilocarpinedoses de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis slechts zeer weinig toeneemt.

§ 3. *Onderzoek naar den invloed van verschillende sterkten van den zuurstofstroom op het antagonisme.*

Meermalen werd in het voorgaande verondersteld, dat de kracht, waarmede de zuurstof door de vloeistof geleid werd, van invloed zou kunnen zijn op de verkregen uitkomsten.

In sommige gevallen, waar volstrekt geen O₂ meer toetrad, zouden de darmstukken door gebrek aan dit gas schade kunnen lijden en hierdoor minder bruikbaar worden.

Doch ook afgezien van de vitale waarde der zuurstof was het mogelijk, dat wisselende sterkte van den toevoer van dit gas eenen vrij belangrijken invloed zou kunnen uitoefenen op de uitkomsten.

De menging der vergiften in de, den darm omringende, vloeistof toch zal sneller of langzamer plaats hebben, naarmate deze meer of minder in beweging wordt gebracht.

TABEL XV

Proefnummer	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulf. atropini		Proefnummer	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulf. atropini	
		in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.			in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.
406	0.05	3 × = 0.001875 mgr.	3	413	0.05	2 × = 0.00125 mgr.	2
	0.25	6 × = 0.00375 "	6		0.25	2 × = 0.00125 "	2
	1	8 × = 0.005 "	8		1	4 × = 0.0025 "	4
	5	13 × = 0.008125 "	13		5	5 × = 0.003125 "	5
407	0.05	2 × = 0.00125 "	2	25	8 × = 0.005 "	8	
	0.25	4 × = 0.0025 "	4	414	0.05	3 × = 0.001875 "	3
	1	3 × = 0.001875 "	3		0.25	2 × = 0.00125 "	2
	5	5 × = 0.003125 "	5		1	3 × = 0.001875 "	3
408	0.05	3 × = 0.001875 "	3		5	5 × = 0.003125 "	5
	0.25	2 × = 0.00125 "	2	25	9 × = 0.005625 "	9	
	1	3 × = 0.001875 "	3	415	0.05	2 × = 0.00125 "	2
	5	5 × = 0.003125 "	5		0.25	3 × = 0.001875 "	3
25	8 × = 0.005 "	8	1		5 × = 0.003125 "	5	
409	0.05	3 × = 0.001875 "	3		5	5 × = 0.003125 "	5
	0.25	4 × = 0.0025 "	4	25	9 × = 0.005625 "	9	
	1	5 × = 0.003125 "	5	416	0.05	3 × = 0.001875 "	3
	5	7 × = 0.004375 "	7		0.25	4 × = 0.0025 "	4
25	18 × = 0.01125 "	18	1		5 × = 0.003125 "	5	
410	0.05	1 × = 0.000625 "	1		5	7 × = 0.004375 "	7
	0.25	1 × = 0.000625 "	1	25	18 × = 0.01125 "	18	
	1	2 × = 0.00125 "	2	417	0.05	4 × = 0.0025 "	4
	5	10 × = 0.00625 "	10		0.25	5 × = 0.003125 "	5
25	15 × = 0.009375 "	15	1		8 × = 0.005 "	8	
411	0.05	1 × = 0.000625 "	1		5	11 × = 0.006875 "	11
	0.25	2 × = 0.00125 "	2	412	0.05	2 × = 0.00125 "	2
	1	2 × = 0.00125 "	2		0.25	3 × = 0.001875 "	3
	5	6 × = 0.00375 "	6		1	5 × = 0.003125 "	5
25	12 × = 0.0075 "	12	5		7 × = 0.004375 "	7	

Vatinhoud steeds 75 cc.

Atropinetoediening: Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc eener atrop. oplossing, welke per cc 0.0025 mgr. bevatte.

Vooral met het oog op den betrekkelijk korten tusschentijd tusschen de opvolgende bijvoegingen van $\frac{1}{4}$ c.M³. der atropine-oplossing uit de pipet (meestal 20 sec.) kunnen mengingsverschillen van vrij grooten invloed zijn op de verkregen uitkomsten.

Ten einde na te gaan, of werkelijk hieraan zooveel beteekenis moest worden toegeschreven, dat de gevonden verschillen in vele gevallen ook ten deele aan den wisselenden O₂-stroom mochten geweten worden, werden de, in tabel XVI vermelde, proeven verricht.

Tot het oogenblik der atropinetoediening werd de O₂-toevoer op de gewone wijze geregeld, doch op het oogenblik, dat atropine zou worden bijgevoegd, werd in een deel dezer proeven de zuurstofstroom afgesloten, in een ander deel normaal gelaten en in het derde deel zeer krachtig gemaakt.

Daar de vloeistof met dit gas verzadigd was, kon in het korte tijdsverloop der antagonistische atropinetoediening geen tekort hieraan ontstaan. NEUKIRCH en RONA ¹⁾ vonden, dat konijnedarmen in Tyrode's vloeistof nog 15—20 minuten hunne bewegingen ongewijzigd voortzetten, indien geen zuurstof meer wordt doorgeleid; de in de oplossing geabsorbeerde zuurstof is blijkbaar een tijdlang voldoende. Indien dus verschillen aan den dag traden, moesten deze hoofdzakelijk een gevolg zijn van mengingsonderscheiden.

Het bleek nu, dat de verschillen zeer belangrijk waren, de gemiddelde, voor het antagonisme vereischte atropinedoses waren n.l.:

	in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	in de geheele proeven
bij O ₂ —	4.375 × 0.000625 mgr.	6 × 0.000625 mgr.	6.75 × 0.000625 mgr.	5.7 × 0.000625 mgr.
„ O ₂ +	3.5 × „	3.875 × „	4.75 × „	4.04 × „
„ O ₂ + +	2.125 × „	2.75 × „	3.75 × „	2.875 × „

De meer of mindere kracht der O₂-doorstrooming heeft dus een belangrijken invloed op de verkregen uitkomsten, welke zeker hoofdzakelijk aan mengingsverschillen moet worden toegeschreven. Mogelijk heeft verschil in O₂-toevoer ook nog eenige beteekenis, doordat bij sterkeren zuurstofstroom de H-ionenconcentratie afneemt, maar de invloed hiervan op het antagonisme is zeker slechts gering. (Vergelijk § 5.)

¹⁾ P. NEUKIRCH und P. RONA. Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darmes II. Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd 146, S. 371.

TABEL XVI

O ₂ -				O ₂ +				O ₂ + +						
Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini	
				Aantal malen 0.000625 mgr.					Aantal malen 0.000625 mgr.					Aantal malen 0.000625 mgr.
383	15	1	4 × = 0.0025 mgr.	4	382	15	1	4 × = 0.0025 mgr.	4	384	15	1	1 × = 0.000625 mgr.	1
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	5 × = 0.003125 "	5		150	1	2 × = 0.00125 "	2
385	15	1	6 × = 0.00375 "	6	387	15	1	3 × = 0.001875 "	3	386	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	3 × = 0.001875 "	3		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	10 × = 0.00625 "	10		150	1	4 × = 0.0025 "	4		150	1	4 × = 0.0025 "	4
388	15	1	5 × = 0.003125 "	5	390	15	1	2 × = 0.00125 "	2	389	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	5 × = 0.003125 "	5		75	1	3 × = 0.001875 "	3		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	4 × = 0.0025 "	4
392	15	1	2 × = 0.00125 "	2	395	15	1	3 × = 0.001875 "	3	391	15	1	1 × = 0.000625 "	1
	75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	2 × = 0.00125 "	2
	150	1	3 × = 0.001875 "	3		150	1	3 × = 0.001875 "	3		150	1	4 × = 0.0025 "	4
394	15	1	4 × = 0.0025 "	4	398	15	1	4 × = 0.0025 "	4	393	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	2 × = 0.00125 "	2
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	4 × = 0.0025 "	4		150	1	4 × = 0.0025 "	4
396	15	1	5 × = 0.003125 "	5	399	15	1	4 × = 0.0025 "	4	397	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	2 × = 0.00125 "	2
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	5 × = 0.003125 "	5		150	1	3 × = 0.001875 "	3
400	15	1	3 × = 0.001875 "	3	403	15	1	4 × = 0.0025 "	4	401	15	1	3 × = 0.001875 "	3
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	5 × = 0.003125 "	5		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	8 × = 0.005 "	8		150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	5 × = 0.003125 "	5
402	15	1	6 × = 0.00375 "	6	405	15	1	4 × = 0.0025 "	4	404	15	1	4 × = 0.0025 "	4
	75	1	9 × = 0.005625 "	9		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	4 × = 0.0025 "	4
	150	1	9 × = 0.005625 "	9		150	1	5 × = 0.003125 "	5		150	1	4 × = 0.0025 "	4

Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.

Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.

Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.

TABEL XVI

O ₂ -				O ₂ +				O ₂ + +						
Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini	
				Aantal malen 0.000625 mgr.					Aantal malen 0.000625 mgr.					Aantal malen 0.000625 mgr.
383	15	1	4 × = 0.0025 mgr.	4	382	15	1	4 × = 0.0025 mgr.	4	384	15	1	1 × = 0.000625 mgr.	1
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	5 × = 0.003125 "	5		150	1	2 × = 0.00125 "	2
385	15	1	6 × = 0.00375 "	6	387	15	1	3 × = 0.001875 "	3	386	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	3 × = 0.001875 "	3		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	10 × = 0.00625 "	10		150	1	4 × = 0.0025 "	4		150	1	4 × = 0.0025 "	4
388	15	1	5 × = 0.003125 "	5	390	15	1	2 × = 0.00125 "	2	389	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	5 × = 0.003125 "	5		75	1	3 × = 0.001875 "	3		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	4 × = 0.0025 "	4
392	15	1	2 × = 0.00125 "	2	395	15	1	3 × = 0.001875 "	3	391	15	1	1 × = 0.000625 "	1
	75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	2 × = 0.00125 "	2
	150	1	3 × = 0.001875 "	3		150	1	3 × = 0.001875 "	3		150	1	4 × = 0.0025 "	4
394	15	1	4 × = 0.0025 "	4	398	15	1	4 × = 0.0025 "	4	393	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	2 × = 0.00125 "	2
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	4 × = 0.0025 "	4		150	1	4 × = 0.0025 "	4
396	15	1	5 × = 0.003125 "	5	399	15	1	4 × = 0.0025 "	4	397	15	1	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	2 × = 0.00125 "	2
	150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	5 × = 0.003125 "	5		150	1	3 × = 0.001875 "	3
400	15	1	3 × = 0.001875 "	3	403	15	1	4 × = 0.0025 "	4	401	15	1	3 × = 0.001875 "	3
	75	1	6 × = 0.00375 "	6		75	1	5 × = 0.003125 "	5		75	1	3 × = 0.001875 "	3
	150	1	8 × = 0.005 "	8		150	1	6 × = 0.00375 "	6		150	1	5 × = 0.003125 "	5
402	15	1	6 × = 0.00375 "	6	405	15	1	4 × = 0.0025 "	4	404	15	1	4 × = 0.0025 "	4
	75	1	9 × = 0.005625 "	9		75	1	4 × = 0.0025 "	4		75	1	4 × = 0.0025 "	4
	150	1	9 × = 0.005625 "	9		150	1	5 × = 0.003125 "	5		150	1	4 × = 0.0025 "	4

Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.

Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.

Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.

De figuren 26, 27, 28 en 29 geven een beeld van den invloed der wisselende sterkte van den zuurstofstroom.

Een zóó sterk verschil in O₂-stroom kwam nu wel per proef zeker nooit voor, maar geringe verschillen waren niet steeds te vermijden en kunnen vaak kleine verschillen in uitkomst hebben veroorzaakt.

Ook de invloed der vatgrootte op het antagonisme kan zeker ten deele aan vertraagde menging van het atropine in grootere vloeistofmassa worden toegeschreven, daar bij even sterken O₂-stroom de menging toch in kleinere vaten sneller voltooid zal zijn, waardoor minder atropine behoeft te worden toegevoegd, afgezien van den mogelijken invloed der zuurstof op de H-ionenconcentratie.

Zoo is dus verklaarbaar, dat bij een zoo groot deel der proeven in grootere vloeistofhoeveelheden iets meer atropine werd vereischt, ter opheffing eener prikkeling door gelijke pilocarpinedoses. Ook de onregelmatige schommelingen in atropinedosis, die in een deel der proeven aan den dag traden, zijn nu alleszins begrijpelijk, daar b.v. als in 15 en 150 cc vloeistof gelijke atropinedoses vereischt werden, doch in 75 cc vloeistof meer tegengif noodig was, dit zijn oorzaak kan vinden in betrekkelijk zwakken O₂-stroom in het vat van middelmatige grootte, of ook in betrekkelijk sterken O₂-stroom in het grootste vat.

§ 4. *Hoeveel atropine werd voor het antagonisme vereischt, indien uiterst geringe darmprikkelingen door zoo klein mogelijke pilocarpinedoses waren opgewekt.*

Het doel van dit onderzoek was tweeledig en beoogde in de eerste plaats, na te gaan hoeveel pilocarpine bij mijne proeven vereischt werd, om eene darmprickeling te veroorzaken en in de tweede plaats de daarbij behorende antagonistische atropinedoses te bepalen.

NEUKIRCH had gevonden, dat de kleinste pilocarpinedosis, die gewoonlijk in 100 cc vloeistof nog eene minimale prikkeling aan konijnedarmen verwekte, was 0.005 mgr. hydrochloras pilocarpini, terwijl 0.0025 mgr. steeds zonder uitwerking was.

Indien nu de pilocarpinewerking afhankelijk is van de concentratie van dit vergif in de, de organen omspoelende, vloeistof, dan zou dus bij mijn proeven kunnen verwacht worden, dat

in de kleinste vaten reeds 0.00075 mgr.,

in de vaten met 75 cc inhoud 0.00375 mgr.,

" " " " 150 cc " 0.0075 mgr. werkzaam zou zijn.

De uitkomsten van mijn onderzoek zijn in tabel XVII neergelegd.

Hierbij zijn een aantal proeven, die voor de oplossing van de vraag naar de kleinste werkzame pilocarpinedosis ongeschikt zijn, daar de gebruikte pilocarpine-oplossingen te sterk waren, zoodat reeds de eerste bijvoeging van dit vergif eene duidelijke prikkeling veroorzaakte. Het is in die gevallen best mogelijk, dat ook kleinere pilocarpinehoeveelheden reeds werkzaam zouden geweest zijn.

Met betrekking tot de kleinste vaten zijn slechts bruikbaar: proef 237, 244, 245, 246, 247, 248, 466, 467, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476 en 477; de pilocarpinedoses wisselden hier van 0.00125—0.005 mgr. (gemiddeld 0.00282 mgr.).

Voor bepaling der kleinste werkzame pilocarpinedosis in 75 cc vloeistof kunnen benut worden de proeven no. 236, 237, 240, 241, 244, 245, 248, 468, 473, 475, 476 en 477; de pilocarpinehoeveelheden wisselden daar van 0.001875 mgr. — 0.025 mgr. (gemiddeld 0.0115 mgr.).

In 150 cc vloeistof wisselden de kleinste, prikkeling gevende, hoeveelheden pilocarpine volgens de proeven no. 236, 237, 240, 242, 244, 246, 247, 248, 466, 467, 468, 473, 475, 477 van 0.00234—0.035 mgr. (gemiddeld 0.0118 mgr.).

Uit deze getallen blijkt, dat de, voor prikkeling vereischte, pilocarpinedosis per bepaalde vloeistofhoeveelheid geen vaste waarde heeft, maar belangrijke verschillen kan vertoonen en nu leert eene vergelijking op de tabel, dat deze pilocarpinedosis toeneemt evenwijdig met de sterkte der gebruikte oplossing in de pipet. Blijkbaar is bij gebruik eener meer verdunde pilocarpine-oplossing reeds minder van dit vergif in staat eene prikkeling te verwekken, hetgeen hoogstwaarschijnlijk berust op de betrekkelijk snellere menging van het vergif in de vloeistof; de pilocarpinetoediening had plaats per $\frac{1}{4}$ c.M³. pilocarpine-oplossing iedere 20 seconden, dus volgde betrekkelijk snel op elkaar.

Gebruikt men b.v. 2 oplossingen, waarvan de eene dubbel zoo sterk is als de andere, en voegt men van ieder in de gekozen tijdseenheid eene bepaalde hoeveelheid toe, dan is na 2 tijdseenheden evenveel van de slappere oplossing bijgebracht als in 1 tijdseenheid van de sterkere, zoodat de mengingskans voor eene bepaalde dosis vergif uit de slappere oplossing dubbel zoo groot is. Hierdoor kan verklaard worden, dat, waar eene bepaalde dosis vergif uit de slappere oplossing reeds werkzaam is, dezelfde hoeveelheid vergif uit de sterkere oplossing nog geene prikkeling geeft, daar de menging nog niet zoover is voltooid, dat de organen aan voldoende gifwerking worden blootgesteld.

In kleinere vaten zou dus ook snellere menging plaats hebben en reeds in verband hiermede kon verwacht worden, dat in grootere vaten

TABEL XVII

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Voor darm prikkeling vereischte dosis hydrochloratis pilocarpini			Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			
				Aantal malen 0.000625 mgr.			Aantal malen 0.000625 mgr.	
237	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.05 mgr.	1 X = 0.0125 mgr.	20	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.01 mgr.	1 X = 0.0025 mgr.	4	
	75		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4	
	150		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4	
238	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.01 mgr.	1 X = 0.0025 "	4	"	1 X = 0.0025 "	4	
	75		2 X = 0.005 "	8		1 X = 0.0025 "	4	
	150		2 X = 0.005 "	8		1 X = 0.0025 "	4	
239	15	"	2 X = 0.005 "	8	"	1 X = 0.0025 "	4	
	75		2 X = 0.005 "	8		1 X = 0.0025 "	4	
	150		3 X = 0.0075 "	12		2 X = 0.005 "	8	
240	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.005 mgr.	1 X = 0.00125 "	2	"	1 X = 0.0025 "	4	
241	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.05 mgr.	1 X = 0.0125 "	20	"	1 X = 0.0025 "	4	
	75		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4	
	150		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4	
242	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.025 mgr.	1 X = 0.00625 "	10	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.005 mgr.	1 X = 0.00125 "	2	
	75		2 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.00125 "	2	
	150		2 X = 0.0125 "	20		2 X = 0.0025 "	4	
243	15	"	1 X = 0.00625 "	10	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		4 X = 0.025 "	40		1 X = 0.00125 "	2	
244	15	"	1 X = 0.00625 "	10	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		1 X = 0.00625 "	10		1 X = 0.00125 "	2	
	150		2 X = 0.0125 "	20		2 X = 0.0025 "	4	
245	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.0125 mgr.	1 X = 0.003125 "	5	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		1 X = 0.003125 "	5		2 X = 0.0025 "	4	
	150		1 X = 0.003125 "	5		3 X = 0.00375 "	6	
246	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.003125 mgr.	2 X = 0.0015625 "	2.5	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		4 X = 0.003125 "	5		1 X = 0.00125 "	2	
	150		2 X = 0.0015625 "	2.5		1 X = 0.00125 "	2	
247	15	"	2 X = 0.0015625 "	2.5	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		7 X = 0.00546875 "	8.75		2 X = 0.0025 "	4	
248	15	"	2 X = 0.0015625 "	2.5	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		5 X = 0.00390625 "	6.25		2 X = 0.0025 "	4	
	150		7 X = 0.00546875 "	8.75		2 X = 0.0025 "	4	
249	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.0025 mgr.	3 X = 0.001875 "	3	"	1 X = 0.00125 "	2	
	150		5 X = 0.003125 "	5		4 X = 0.005 "	8	
250	15	"	2 X = 0.00125 "	2	"	1 X = 0.00125 "	2	
	75		3 X = 0.001875 "	3		2 X = 0.0025 "	4	
	150		6 X = 0.00375 "	6		3 X = 0.00375 "	6	
466	15	2 X 1/4 cc ¹⁾ (van pil. opl. per cc 0.0025 mgr.) = 0.00125	"	2	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	2 X = 0.00125 "	2	
	150		8 X 1/4 cc (") = 0.005	"		8	3 X = 0.001875 "	3
467	15	3 X 1/4 cc (") = 0.001875	"	3	"	2 X = 0.00125 "	2	
	150		5 X 1 cc (") = 0.0125	"		20	2 X = 0.00125 "	2
468	75	10 X 1/2 cc (van pil. opl. per cc 0.005 mgr.) = 0.025	"	40	"	2 X = 0.00125 "	2	
	150		2 X 1 cc (") = 0.01	"		16	2 X = 0.00125 "	2
469	15	4 X 1/4 cc (") = 0.005	"	8	"	1 X = 0.000625 "	1	
470	15	2 X 1/4 cc (") = 0.0025	"	4	"	2 X = 0.00125 "	2	
471	15	2 X 1/4 cc (van pil. opl. per cc 0.0025 mgr.) = 0.00125	"	2	"	3 X = 0.001875 "	3	
472	15	3 X 1/4 cc (") = 0.001875	"	3	"	2 X = 0.00125 "	2	
473	15	7 X 1/4 cc (") = 0.004375	"	7	"	4 X = 0.0025 "	4	
	75		4 X 1/2 cc (van pil. opl. per cc 0.005 mgr.) = 0.01	"		16	5 X = 0.003125 "	5
	150		4 X 1 cc (") = 0.02	"		32	5 X = 0.003125 "	5
474	15	4 X 1/4 cc (") = 0.005	"	8	"	3 X = 0.001875 "	3	
475	15	2 X 1/4 cc (") = 0.0025	"	4	"	6 X = 0.00375 "	6	
	75		5 X 1/2 cc (") = 0.0125	"		20	6 X = 0.00375 "	6
	150		7 X 1 cc (") = 0.035	"		56	3 X = 0.001875 "	3?
476	15	2 X 1/4 cc (van pil. opl. per cc 0.01 mgr.) = 0.005	"	8	"	6 X = 0.00375 "	6	
	75		3 X 1/2 cc (") = 0.015	"		24	11 X = 0.006875 "	11?
477	15	2 X 1/4 cc (") = 0.005	"	8	"	?	?	
	75		3 X 1/2 cc (") = 0.015	"		24	?	?
	150		3 X 1 cc (") = 0.03	"		48	?	?

¹⁾ In de proeven 466—477 werd tusschen de achtereenvolgende toevoegingen van eene bepaalde hoeveelheid pilocarpine-oplossing steeds 20 seconden gewacht, evenals dit bij de proeven 237—250 was geschied.

TABEL XVII

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Voor darmprickeling vereischte dosis hydrochloratis pilocarpini			Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		
				Aantal malen 0.000625 mgr.			Aantal malen 0.000625 mgr.
237	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.05 mgr.	1 X = 0.0125 mgr.	20	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.01 mgr.	1 X = 0.0025 mgr.	4
	75		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4
	150		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4
238	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.01 mgr.	1 X = 0.0025 "	4	"	1 X = 0.0025 "	4
	75		2 X = 0.005 "	8		1 X = 0.0025 "	4
	150		2 X = 0.005 "	8		1 X = 0.0025 "	4
239	15	"	2 X = 0.005 "	8	"	1 X = 0.0025 "	4
	75		2 X = 0.005 "	8		1 X = 0.0025 "	4
	150		3 X = 0.0075 "	12		2 X = 0.005 "	8
240	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.005 mgr.	1 X = 0.00125 "	2	"	1 X = 0.0025 "	4
241	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.05 mgr.	1 X = 0.0125 "	20	"	1 X = 0.0025 "	4
	75		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4
	150		1 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.0025 "	4
242	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.025 mgr.	1 X = 0.00625 "	10	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.005 mgr.	1 X = 0.00125 "	2
	75		2 X = 0.0125 "	20		1 X = 0.00125 "	2
	150		2 X = 0.0125 "	20		2 X = 0.0025 "	4
243	15	"	1 X = 0.00625 "	10	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		4 X = 0.025 "	40		1 X = 0.00125 "	2
244	15	"	1 X = 0.00625 "	10	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		1 X = 0.00625 "	10		1 X = 0.00125 "	2
	150		2 X = 0.0125 "	20		2 X = 0.0025 "	4
245	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.0125 mgr.	1 X = 0.003125 "	5	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		1 X = 0.003125 "	5		2 X = 0.0025 "	4
	150		1 X = 0.003125 "	5		3 X = 0.00375 "	6
246	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.003125 mgr.	2 X = 0.0015625 "	2.5	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		4 X = 0.003125 "	5		1 X = 0.00125 "	2
	150		2 X = 0.003125 "	2.5		1 X = 0.00125 "	2
247	15	"	2 X = 0.0015625 "	2.5	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		7 X = 0.00546875 "	8.75		2 X = 0.0025 "	4
248	15	"	2 X = 0.0015625 "	2.5	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		5 X = 0.00390625 "	6.25		2 X = 0.0025 "	4
	150		7 X = 0.00546875 "	8.75		2 X = 0.0025 "	4
249	15	Per 20 sec. 1/4 cc van pil. opl. per cc 0.0025 mgr.	3 X = 0.001875 "	3	"	1 X = 0.00125 "	2
	150		5 X = 0.003125 "	5		4 X = 0.005 "	8
250	15	"	2 X = 0.00125 "	2	"	1 X = 0.00125 "	2
	75		3 X = 0.001875 "	3		2 X = 0.0025 "	4
	150		6 X = 0.00375 "	6		3 X = 0.00375 "	6
466	15	2 X 1/4 cc ¹⁾ (van pil. opl. per cc 0.0025 mgr.) = 0.00125 "	2	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	2 X = 0.00125 "	2	
	150		8 X 1/4 cc (") = 0.005 "		8	3 X = 0.001875 "	3
467	15	3 X 1/4 cc (") = 0.001875 "	3	"	2 X = 0.00125 "	2	
	150	5 X 1 cc (") = 0.0125 "	20		2 X = 0.00125 "	2	
468	75	10 X 1/2 cc (van pil. opl. per cc 0.005 mgr.) = 0.025 "	40	"	2 X = 0.00125 "	2	
	150	2 X 1 cc (") = 0.01 "	16		2 X = 0.00125 "	2	
469	15	4 X 1/4 cc (") = 0.005 "	8	"	1 X = 0.000625 "	1	
470	15	2 X 1/4 cc (") = 0.0025 "	4	"	2 X = 0.00125 "	2	
471	15	2 X 1/4 cc (van pil. opl. per cc 0.0025 mgr.) = 0.00125 "	2	"	3 X = 0.001875 "	3	
472	15	3 X 1/4 cc (") = 0.001875 "	3	"	2 X = 0.00125 "	2	
473	15	7 X 1/4 cc (") = 0.004375 "	7	"	4 X = 0.0025 "	4	
	75	4 X 1/2 cc (van pil. opl. per cc 0.005 mgr.) = 0.01 "	16		5 X = 0.003125 "	5	
	150	4 X 1 cc (") = 0.02 "	32		5 X = 0.003125 "	5	
474	15	4 X 1/4 cc (") = 0.005 "	8	"	3 X = 0.001875 "	3	
475	15	2 X 1/4 cc (") = 0.0025 "	4	"	6 X = 0.00375 "	6	
	75	5 X 1/2 cc (") = 0.0125 "	20		6 X = 0.00375 "	6	
	150	7 X 1 cc (") = 0.035 "	56		3 X = 0.001875 "	3?	
476	15	2 X 1/4 cc (van pil. opl. per cc 0.01 mgr.) = 0.005 "	8	"	6 X = 0.00375 "	6	
	75	3 X 1/2 cc (") = 0.015 "	24		11 X = 0.006875 "	11?	
477	15	2 X 1/4 cc (") = 0.005 "	8	"	?	?	
	75	3 X 1/2 cc (") = 0.015 "	24		?	?	
	150	3 X 1 cc (") = 0.03 "	48		?	?	

¹⁾ In de proeven 466—477 werd tusschen de achtereenvolgende toevoegingen van eene bepaalde hoeveelheid pilocarpine-oplossing steeds 20 seconden gewacht, evenals dit bij de proeven 237—250 was geschied.

meer pilocarpine voor prikkeling noodig is. Er blijkt dan ook een opvallend verschil te bestaan in de kleinste prikkelende dosis in de vaten met 15 cc vloeistof eenerzijds en in die met 75 en 150 cc anderzijds, doch tusschen de beide laatste is geen duidelijk onderscheid in dezen zin.

De in de proeven van tabel XVII gebruikte pilocarpinedoses wisselden van 0.00125—0.0125 mgr.; zij wijzen dus uit, dat reeds zulke kleine hoeveelheden in staat zijn eene darmprikkeling te veroorzaken, maar de vraag, of de pilocarpinereactie afhankelijk is van de pilocarpineconcentratie in de omgevende vloeistof, of dat meer de absolute dosis den uitslag bepaalt, blijft hier onopgelost.

De uitkomsten omtrent de voor het antagonisme vereischte atropinedoses zijn weinig sprekend, daar vaak reeds de eerste bijvoeging van het tegengif voldoende was en dan de mogelijkheid bestaat, dat nog minder atropine ook reeds aan het doel zou hebben beantwoord.

Het laatste gedeelte der tabel echter, dat, evenals de proeven van § 2 van dit hoofdstuk, met sterken O₂-stroom verricht werd, biedt gelegenheid ook over het antagonisme na zeer kleine pilocarpinedoses eenig inzicht te verkrijgen. Hier toch bleek, dat ter opheffing eener darmprikkeling, welke veroorzaakt was door 0.00125-0.03 mgr. pilocarpine, slechts één enkele maal $1 \times \frac{1}{4}$ cc der atropine-oplossing (welke per cc 0.0025 mgr. bevatte) toereikend was, doch meestal meervoudige toevoeging van $\frac{1}{4}$ cc werd vereischt. De hier gevonden atropine-waarden zijn *niet lager* dan die, welke in tabel XIV na 0.05 mgr. pilocarpine noodig waren.

Het begin der grafische voorstelling in figuur 24 zal dus voor waarden onder 0.05 mgr. pilocarpine waarschijnlijk horizontaal verlopen.

Een onderzoek naar de kleinste atropinedosis, welke nog eene werking op den darm kan uitoefenen, bracht aan het licht:

1^o. dat minder dan 0.0005 mgr. atropine bij de gebruikte opstelling geen invloed uitoefent;

2^o. dat in enkele gevallen 0.0005 mgr. atropine reeds de slingerbewegingen verkleint, hetgeen zoowel in 150 cc, als in 75 cc, als in 15 cc bij uitzondering nu en dan voorkwam;

3^o. dat in alle vloeistofhoeveelheden (15, 75 en 150 cc) meestal reeds eene duidelijke verkleining der slingerbewegingen optreedt bij toevoer van 0.001 mgr. atropine.

Het blijkt dus, dat de kleinste atropinedosis, welke antagonistisch werkt, overeenkomt met deze minimale, eene eigen werking op overlevende konijnedarmen hebbende, atropinedosis.

Aangezien nu de hoeveelheid atropine, welke de werking van 0.05 mgr. pilocarpine opheft, reeds vrijwel met deze minimale atropinedosis overeenkomt, is het verklaarbaar, dat bij lagere pilocarpinewaarden eene verdere daling der atropinedosis uitblijft.

§ 5. *Onderzoek naar den invloed van den, tusschen toediening van vergif en tegengif verlopen, tijd op het antagonisme.*

Over de beteekenis van den, tusschen de toediening der beide vergiften verlopen, tijd op het antagonisme pilocarpine-atropine zijn, voor zoover kon worden nagegaan, nog slechts zeer weinig onderzoekingen gedaan.

Opgaven hieromtrent werden gevonden bij MAGNUS en KRESS (vergelijk bl. 20), maar die gegevens werden verkregen bij toediening van pilocarpine na atropinevergiftiging.

Zij vonden, dat bij langer bestaan eener atropinevergiftiging geen pilocarpineprikkeling meer was op te wekken, hetgeen MAGNUS¹⁾ verklaart, door aan te nemen, dat op den duur eene vastere binding ontstaat tusschen darm en atropine, waardoor dit laatste moeilijker te verdringen is.

Ook CUSHNY²⁾ meent, naar aanleiding van zijne proeven omtrent de speekselafscheiding bij honden, dat pilocarpine, na langer bestaan eener atropinewerking, meer moeilijkheden ondervindt bij de verdringing van dit laatste vergif van zijne physische of chemische binding met de orgaanbestanddeelen.

Een dergelijk vaster worden eener binding na verloop van tijd vond b.v. ook HEDIN³⁾ bij de opname van trypsine door houtskool.

Later werd dit nog nader bevestigd door onderzoekingen van HEDIN en JAHNSON BLOHM⁴⁾ over het antagonisme van colloïde stoffen op de

1) R. MAGNUS. Die Bewegungen des Verdauungskanal. Ergebnisse der Physiologie VII, S. 28

2) A. R. CUSHNY. Quantitative observations on antagonism. Journal of physiology and experim. therapeutics VI, p. 439.

3) S. G. HEDIN. Antitryptic effect of charcoal. Biochemical Journal I, p. 484.

4) S. G. HEDIN. Ueber Reaktionen zwischen Enzymen und anderen Substanzen. G. JAHNSON BLOHM. Die Einwirkung einiger kolloiden Substanzen auf die Hemmung der Enzymwirkungen. HOPPE-SEYLER's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd 82, S. 175.

remming van enzymen door kool e. a. Toen werd n.l. gevonden, dat, indien de tijd, gedurende welken het enzym met de adsorbentia in aanraking was geweest, eenigen invloed uitoefende, het enzym moeilijker van het adsorbens werd verdrongen, naarmate de werking tusschen enzym en adsorbens langer had geduurd.

Bij de, tot nu toe beschreven, proeven werd niet gelet op den, sedert de pilocarpinetoediening verlopen, tijd op het oogenblik, dat met toevoeging van het tegengif werd begonnen, zoodat dit laatste meestal spoedig werd bijgedruppeld, maar toch ook vaak eerst na verloop van enkele minuten.

In tabel XVIII zijn nu een aantal proeven vermeld, waarbij in het bijzonder de aandacht werd gewijd aan een mogelijken invloed van den duur der pilocarpineprikkeling op de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis.

De pilocarpinedoses werden hier per proef in de 3 cilindervaten gelijk genomen, zoodat de concentraties wisselden. In dit opzicht komen dus deze proeven overeen met die, welke in tabel II—VII en in tabel XIV werden behandeld.

Verder werden de op bl. 43 sub 1^o, 2^o en 3^o vermelde voorwaarden vervuld, terwijl de atropinetoediening plaats had, door per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van eene atropine-oplossing toe te dienen, totdat de pilocarpineprikkeling was opgeheven.

Naar de grootte der pilocarpinedoses, welke tot prikkeling der darmstukken gebezigd werden, kan tabel XVIII in 2 groepen worden gesplitst:

- a. proeven met prikkeling door 5 mgr. pilocarpine;
- b. " " " " 1 " " .

Groep a.

Reeds is gebleken, dat de, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis grooter is, naarmate de, bij het onderzoek gebruikte, atropine-oplossing in de pipet sterker wordt genomen.

In verband hiermede zijn de, met 5 mgr. pilocarpine verrichte, proeven over den invloed van den, tusschen pilocarpineprikkeling en atropinetoediening verlopen, tijd niet alle dadelijk onderling vergelijkbaar. De gebruikte atropine-oplossingen bevatten daar toch per cc deels 0.005 mgr., deels 0.01 mgr. en in een 3de deel 0.0025 mgr. atropine, zoodat het wenschelijk is deze 3 kleine groepen afzonderlijk te beschouwen.

a. In de eerste plaats komen dan de proeven 161, 162, 163, waar de atropine-oplossing in de pipet per cc 0.005 mgr. bevatte.

TABEL XVIII

Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in mgr.	Tijdsverloop tus- schen de toediening der beide vergiften in minuten			Aantallen malen 0.000625 mgr.
150	75	1	1	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	3 × = 0.001875 mgr.	3
	75	1	0		5 × = 0.003125 "	5
	75	1	5		3 × = 0.001875 "	3
151	15	1	0	"	5 × = 0.003125 "	5
	75	1	0		2 × = 0.00125 "	2
152	15	1	5	"	1 × = 0.000625 "	1
	150	1	0		5 × = 0.003125 "	5
153	15	1	5	"	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	5		5 × = 0.003125 "	5
	150	1	10		11 × = 0.006875 " ? (onduidelijk)	11 ?
154	15	1	10	"	4 × = 0.0025 "	4
	150	1	5		5 × = 0.003125 "	5
155	75	1	0	"	3 × = 0.001875 "	3
	75	1	5		8 × = 0.005 " ? (onduidelijk)	8 ?
	75	1	—		spontane daling	—
156	15	1	0	"	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	0		2 × = 0.00125 "	2
	150	1	0		2 × = 0.00125 "	2
157	15	1	5	"	2 × = 0.00125 "	2
	75	1	5		2 × = 0.00125 "	2
	150	1	5		2 × = 0.00125 "	2
158	15	1	10	"	1 × = 0.000625 "	1
	75	1	10		2 × = 0.00125 "	2
	150	1	10		3 × = 0.001875 "	3
159	15	1	15	"	1 × = 0.000625 "	1
	75	1	15		2 × = 0.00125 "	2
	150	1	15		3 × = 0.001875 " ? (onduidelijk)	3 ?
160	15	5	0	"	12 × = 0.0075 " (onvolkomen)	12
	75	5	0		15 × = 0.009075 " "	15
	150	5	0		19 × = 0.011875 " "	19
161	15	5	15	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.005 mgr.	2 × = 0.0025 " (onvolkomen)	4
	75	5	16		2 × = 0.0025 " (onvolkomen)	4
	150	5	15		3 × = 0.00375 " "	6
162	15	5	40	"	4 × = 0.005 " "	8
	75	5	43		3 × = 0.00375 " (onvolkomen)	6
	150	5	42		6 × = 0.0075 " (onvolkomen)	12
163	15	5	65	"	6 × = 0.0075 " (onvolkomen)	12
	75	5	63		3 × = 0.00375 " (onvolkomen)	6
	150	5	64		4 × = 0.005 " (onvolkomen)	8
164	75	5	0	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.01 mgr.	2 × = 0.005 " "	8
	75	5	15		2 × = 0.005 " "	8
	75	5	37		7 × = 0.0175 " ? (onduidelijk)	28 ?
165	15	5	0	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.01 mgr. } 0.0025 mgr. 20 × — } = 0.0225 mgr. ? van atr. opl. per cc } 0.01 " 4 × ?	3 × = 0.0075 " "	12
	75	5	0			?
	150	5	0		Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.01 mgr. 6 × = 0.015 mgr.	24
166	15	5	23	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.01 mgr.	3 × = 0.0075 " "	12
	75	5	20		4 × = 0.01 " "	16
	150	5	25		4 × = 0.01 " "	16

TABEL XVIII (vervolg)

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in mgr.	Tijdsverloop tus- schen de toediening der beide vergiften in minuten	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantal malen 0.000625 mgr.	
167	15	5	35	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.01 mgr.	2 × = 0.005	mgr. ? (later onregelmatig)	8 ?	
	75	5	32		4 × = 0.01		"	16
	150	5	30		5 × = 0.0125		"	20
168	15	5	60	"	2 × = 0.005	"	8	
	75	5	61		2 × = 0.005	"	8	
	150	5	62		3 × = 0.0075	"	12	
418	15	1	0	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	3 × = 0.001875	"	3	
	75	1	0		5 × = 0.003125	"	5	
	150	1	0		6 × = 0.00375	"	6	
419	15	1	20	"	1 × = 0.000625	"	1	
	75	1	20		2 × = 0.00125	"	2	
	150	1	20		3 × = 0.001875	"	3	
420	15	1	40	"	1 × = 0.000625	"	1	
	75	1	40		3 × = 0.001875	"	3	
	150	1	40		3 × = 0.001875	"	3	
421	15	1	60	"	4 × = 0.0025	"	4	
	75	1	60		2 × = 0.00125	"	2	
	150	1	60		2 × = 0.00125	"	2	
422	15	5	0	"	6 × = 0.00375	" ? (onvolkomen daling)	6	
	75	5	0		7 × = 0.004375	"	7	
	150	5	0		8 × = 0.005	"	8	
423	15	5	20	"	8 × = 0.005	"	8	
	75	5	20		8 × = 0.005	"	8	
	150	5	20		12 × = 0.0075	"	12	
424	15	5	40	"	11 × = 0.006875	"	11	
	75	5	40		5 × = 0.003125	"	5	
	150	5	40		10 × = 0.00625	"	10	
425	15	5	60	"	4 × = 0.0025	"	4	
	75	5	60		3 × = 0.001875	"	3	
	150	5	60		4 × = 0.0025	"	4	
426	15	1	0	"	3 × = 0.001875	"	3	
	75	1	0		5 × = 0.003125	"	5	
	150	1	0		6 × = 0.00375	"	6	
427	15	1	20	"	2 × = 0.00125	"	2	
	75	1	20		3 × = 0.001875	"	3	
	150	1	20		8 × = 0.005	"	8	
428	15	1	40	"	2 × = 0.00125	"	2	
	75	1	40		4 × = 0.0025	"	4	
	150	1	40		4 × = 0.0025	"	4	
429	15	1	60	"	1 × = 0.000625	"	1	
	75	1	60		3 × = 0.001875	"	3	
	150	1	60		3 × = 0.001875	"	3	
430	75	5	0	"	10 × = 0.00625	" ? (onvolkomen daling)	10	
	150	5	0		10 × = 0.00625	"	10	
431	15	5	20	"	6 × = 0.00375	"	6	
	75	5	20		6 × = 0.00375	"	6	
	150	5	20		6 × = 0.00375	"	6	
432	15	5	40	"	7 × = 0.004375	"	7	
	75	5	40		5 × = 0.003125	"	5	
	150	5	40		5 × = 0.003125	"	5	

TABEL XVIII (vervolg)

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in mgr.	Tijdsverloop tus- schen de toediening der beide vergiften in minuten	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantal malen 0.000625 mgr.
433	15	5	60	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	6 X = 0.00375 mgr.	6	
	75	5	60		6 X = 0.00375 "	6	
	150	5	60		6 X = 0.00375 "	6	
434	15	1	0	"	5 X = 0.003125 "	5	
	75	1	0		7 X = 0.004375 "	7	
	150	1	0		7 X = 0.004375 "	7	
435	15	1	20	"	4 X = 0.0025 "	4	
	75	1	20		3 X = 0.001875 "	3	
	150	1	20		4 X = 0.0025 "	4	
436	15	1	40	"	2 X = 0.00125 "	2	
	75	1	40		5 X = 0.003125 "	5	
	150	1	40		6 X = 0.00375 "	6	
437	15	1	60	"	1 X = 0.000625 "	1	
	75	1	60		3 X = 0.001875 "	3	
	150	1	60		4 X = 0.0025 "	4	
438	15	1	0	"	5 X = 0.003125 "	5	
	75	1	0		6 X = 0.00375 "	6	
	150	1	0		10 X = 0.00625 "	10	
439	15	1	20	"	3 X = 0.001875 "	3	
	75	1	20		3 X = 0.001875 "	3	
	150	1	20		4 X = 0.0025 "	4	
440	15	1	40	"	2 X = 0.00125 "	2	
	75	1	40		2 X = 0.00125 "	2	
	150	1	40		2 X = 0.00125 "	2	
441	15	1	60	"	2 X = 0.00125 "	2	
	75	1	60		2 X = 0.00125 "	2	
	150	1	60		2 X = 0.00125 "	2	
442	15	1	0	"	6 X = 0.00375 "	6	
	75	1	0		9 X = 0.005625 "	9	
	150	1	0		9 X = 0.005625 "	9	
443	15	1	20	"	3 X = 0.001875 "	3	
	75	1	20		4 X = 0.0025 "	4	
	150	1	20		6 X = 0.00375 "	6	
444	15	1	40	"	4 X = 0.0025 "	4	
	75	1	40		4 X = 0.0025 "	4	
	150	1	40		4 X = 0.0025 "	4	
445	15	1	60	"	3 X = 0.001875 "	3	
	75	1	60		3 X = 0.001875 "	3	
	150	1	60		4 X = 0.0025 "	4	
446	15	1	0	"	6 X = 0.00375 "	6	
	75	1	0		11 X = 0.006875 "	11	
447	75	1	20	"	4 X = 0.0025 "	4	
448	15	1	40	"	3 X = 0.001875 "	3	
	75	1	40		5 X = 0.003125 "	5	
	150	1	40		6 X = 0.00375 "	6	
449	15	1	60	"	2 X = 0.00125 "	2	
	75	1	60		4 X = 0.0025 "	4	
	150	1	60		4 X = 0.0025 "	4	

TABEL XVIII (vervolg)

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in mgr.	Tijdsverloop tus- schen de toediening der beide vergiften in minuten	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini			Aantal malen 0.000625 mgr.
450	15	1	0	Per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	$6 \times = 0.00375$	mgr.	6
	75	1	0		$7 \times = 0.004375$	"	7
	150	1	0		$8 \times = 0.005$	"	8
451	15	1	20	"	$6 \times = 0.00375$	"	6
	75	1	20		$4 \times = 0.0025$	"	4
	150	1	20		$5 \times = 0.003125$	"	5
452	15	1	40	"	$2 \times = 0.00125$	"	2
	75	1	40		$5 \times = 0.003125$	"	5
	150	1	40		$7 \times = 0.004375$	"	7
453	15	1	60	"	$5 \times = 0.003125$	"	5
	75	1	60		$8 \times = 0.005$	"	8
	150	1	60		$8 \times = 0.005$	"	8
454	15	1	0	"	$8 \times = 0.005$	"	8
	75	1	0		$9 \times = 0.005625$	"	9
	150	1	0		$5 \times = 0.003125$	"	5
455	15	1	20	"	$3 \times = 0.001875$	"	3
	75	1	20		$5 \times = 0.003125$	"	5
	150	1	20		$6 \times = 0.00375$	"	6
456	15	1	40	"	$4 \times = 0.0025$	"	4
	75	1	40		$5 \times = 0.003125$	"	5
	150	1	40		$4 \times = 0.0025$	"	4
457	15	1	60	"	$3 \times = 0.001875$	"	3
	75	1	60		$4 \times = 0.0025$	"	4
	150	1	60		$5 \times = 0.003125$	"	5
458	15	1	0	"	$6 \times = 0.00375$	"	6
	75	1	0		$10 \times = 0.00625$	"	10
	150	1	0		$8 \times = 0.005$	"	8
459	15	1	20	"	$3 \times = 0.001875$	"	3
	75	1	20		$5 \times = 0.003125$	"	5
	150	1	20		$5 \times = 0.003125$	"	5
460	15	1	40	"	$4 \times = 0.0025$	"	4
	75	1	40		$6 \times = 0.00375$	"	6
	150	1	40		$5 \times = 0.003125$	"	5
461	15	1	60	"	$2 \times = 0.00125$	"	2
	75	1	60		$7 \times = 0.004375$	"	7
	150	1	60		$7 \times = 0.004375$	"	7
462	15	1	0	"	$5 \times = 0.003125$	"	5
	75	1	0		$8 \times = 0.005$	"	8
	150	1	0		$9 \times = 0.005625$	"	9
463	15	1	20	"	$3 \times = 0.001875$	"	3
	75	1	20		$4 \times = 0.0025$	"	4
	150	1	20		$6 \times = 0.00375$	"	6
464	75	1	40	"	$4 \times = 0.0025$	"	4
	150	1	40		$5 \times = 0.003125$	"	5
465	15	1	60	"	$3 \times = 0.001875$	"	3
	75	1	60		$4 \times = 0.0025$	"	4
	150	1	60		$3 \times = 0.001875$	"	3

Zoowel in 15 cc als in 75 cc vloeistof was hier, na langer bestaan der pilocarpineprikkeling, *meer* atropine voor het antagonisme noodig. In 150 cc vloeistof daarentegen was de vereischte atropinedosis het grootst, nadat de pilocarpineprikkeling 42 minuten had bestaan, terwijl zij na 64 minuten pilocarpinevergiftiging kleiner was en het kleinst na 15 minuten.

Deze uitkomsten laten dus geen zekere gevolgtrekkingen toe, maar zijn vereenigbaar met de opvatting, dat tot op eene zekere grens bij langer bestaan eener pilocarpineprikkeling meer atropine voor het antagonisme wordt vereischt.

β. In de proeven 164, 165, 166, 167 en 168 werd eene atropine-oplossing gebruikt, welke per cc 0.01 mgr. bevatte.

Eene stijging der vereischte atropinehoeveelheden, bij langer bestaan der pilocarpineprikkeling, had hier zeker niet plaats.

In de kleinste vaten, met 15 cc inhoud, werd zelfs na 30—62 minuten minder tegengif vereischt dan terstond na de pilocarpinevergiftiging en nadat deze 23 minuten bestaan had, terwijl ook in de grootste vaten, met 150 cc inhoud, na ruim 1 uur minder tegengif noodig was dan terstond. In de vaten met 75 cc vloeistof was na ruim 1 uur de benoodigde atropinedosis gelijk aan die, welke bij onmiddellijke opheffing der prikkeling werd gevonden.

γ. De atropine-oplossing, welke in de proeven 160, 422, 423, 424, 425, 430, 431, 432 en 433 gebruikt werd, bevatte per cc 0.0025 mgr.

Hoewel de verschillen in atropinedoses hier niet groot zijn, en ook niet, met toename van den duur der pilocarpineprikkeling, eene regelmatige voortdurende daling der atropinehoeveelheden plaats heeft, *maken deze uitkomsten den indruk, alsof iets minder atropine voor het antagonisme toereikend is bij langer bestaan der pilocarpinevergiftiging.*

De proeven, met darmprikkeling door 5 mgr. pilocarpine, wekken dus het vermoeden, dat de duur der pilocarpineprikkeling, zoo al, dan toch slechts van weinig invloed is op de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses.

Groep b.

Met darmprikkeling door 1 mgr. pilocarpine werd eene uitgebreide reeks proeven, over den invloed van den, sedert de pilocarpinevergiftiging

verloopen, tijd op het antagonisme, gedaan, waarbij steeds eene atropine-oplossing werd gebruikt, welke per cc 0.0025 mgr. bevatte.

In de proeven 150—159 waren de verschillen in duur der pilocarpinewerking, op het oogenblik, dat met de atropinetoediening begonnen werd, slechts gering, n.l. 0—15 minuten.

Het kleine aantal proeven, dat met deze korte tijden verricht werd, maakt de uitkomsten voor vergelijking met de rest der proeven minder geschikt, zoodat eerst eene afzonderlijke beschouwing dezer 10 nummers zal plaats hebben.

Zoowel in no. 153 als in no. 155 komt eene twijfelachtige uitkomst voor, doordat het niet gelukte het juiste oogenblik te bepalen, waarop het antagonisme intrad; de gevonden waarden zijn dan dus waarschijnlijk te hoog. Bij de berekening der getallen in de volgende overzichtstabel zijn deze uitkomsten daarom niet meegeteld.

TABEL XIX

Dosis pilocarpine	Tijd tusschen de toediening der beide vergiften	GEMIDDELDE ATROPINEDOSIS						
		in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	uit alle uitkomsten			
1 mgr.	0 minuten	3.5	3	3.5	3.25			
1 mgr.	1 "	} $\times 0.000625$ mgr.	3	} $\times 0.000625$ mgr.	3	} $\times 0.000625$ mgr.		
1 mgr.	5 "		3.3		3.5		2.75	
1 mgr.	10 "		2.5		2		3	2.5
1 mgr.	15 "		1		2		3	2

Deze gemiddelden hebben slechts betrekkelijke waarde, daar zij uit een klein aantal uitkomsten zijn berekend, maar toch zijn zij reeds van belang, daar in alle 4 rubrieken overeenkomstige uitkomsten verkregen worden. Dit pleit er sterk voor, dat hieraan beteekenis mag worden toegekend, want het zou toch al zeer toevallig zijn, dat alle 4 getalreeksen eene gelijksoortige daling zouden aangeven, zonder dat dit een werkelijk gevolg der tijdsinvloeden was. In alle 3 vloeistofhoeveelheden was toch, na langer bestaan der pilocarpinevergiftiging, minder atropine voor het antagonisme noodig, terwijl in de reeks, uit alle uitkomsten berekende, gemiddelden eene voortdurende daling valt op te merken bij toename van den prikkelingsduur.

De tot nu toe in deze paragraaf beschreven proeven maakten het dus reeds waarschijnlijk, dat de, sedert het begin der pilocarpinetoed-

diening verlopen, tijd het antagonisme slechts in geringe mate beïnvloedt, maar dat toch bij langer bestaan der pilocarpinewerking over het algemeen iets minder atropine reeds voor het antagonisme toereikend is.

Het was nu echter nog gewenscht eene grootere proevenreeks met sterke tijdsverschillen te verrichten, ten einde zekerder gegevens te verkrijgen. Hiertoe werden weder telkens 4 proeven gelijktijdig opgesteld, waarbij in de 3 cilindervaten per proef steeds 1 mgr. pilocarpine werd gegeven, en nu in 1 proef terstond met de atropinetoediening werd begonnen, terwijl in de 3 andere achtereenvolgens 20, 40 en 60 minuten werd gewacht, voordat het tegengif werd gegeven.

Reeds een blik op tabel XVIII geeft gelegenheid op te merken, dat, vrijwel zonder uitzondering, bij spoedige toediening meer tegengif noodig was, dan na langer bestaan der pilocarpinewerking.

Tabel XX geeft een overzicht van de gemiddelde atropinedoses, welke, na verschillenden duur der pilocarpineprikkeling, werden vereischt in de proeven 418—421, 426—429 en 434—465, zoowel voor de verschillende vloeistofhoeveelheden afzonderlijk als voor de totale uitkomsten.

TABEL XX

Dosis pilocarpine	Tijd tusschen de toediening der beide vergiften	GEMIDDELDE ATROPINEDOSIS			
		in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	uit alle uitkomsten
1 mgr.	0	5.3	7.7	7.56	6.83
1 mgr.	20 minuten	3.11	3.7	5.22	4
1 mgr.	40 minuten	2.67	4.3	4.6	3.9
1 mgr.	60 minuten	2.6	4	4.2	3.6
		} × 0.000625 mgr.		} × 0.000625 mgr.	

Uit deze getallen blijkt nog duidelijker, dat, bij atropinetoediening spoedig na begin der pilocarpineprikkeling, meer tegengif wordt vereischt voor het antagonisme, dan wanneer het atropine wordt toegevoegd, nadat de prikkelingstoestand reeds eenigen tijd heeft bestaan. De daling in atropinedosis was vrij sterk bij verlenging van den duur der pilocarpinewerking van 0—20 minuten, terwijl, bij verdere toename van den, tusschen toediening van vergif en tegengif verlopen, tijd de vereischte atropinehoeveelheid slechts in geringe mate afnam.

In figuur 30 is tabel XX grafisch voorgesteld, terwijl in de figuren 31, 32, 33 en 34 een viertal proeven is afgebeeld, welke eenen indruk geven van het verloop van het, in deze paragraaf behandelde, onderzoek.

Al is dus de invloed van den, tusschen toediening van vergif en tegengif verlopen, tijd niet zeer groot, toch leveren de proeven van tabel XVIII het bewijs, dat minder atropine wordt vereischt voor het antagonisme, naarmate de pilocarpine-toediening langer geleden heeft plaats gehad.

Deze uitkomst is dus in tegenspraak met de bovenvermelde opvatting van andere onderzoekers, dat op den duur de verdringing van het eerste vergif door zijn antagonist moeilijker zou worden.

De verkregen uitkomsten zouden misschien op de volgende wijze verklaard kunnen worden:

Hoe langer de pilocarpinewerking heeft geduurd, des te meer pilocarpine zal in het orgaan zijn binnengedrongen. De pilocarpine-concentratie om den darm, waardoor volgens de uitkomsten van hoofdstuk V de werking van dit vergif wordt bepaald, neemt dus af. Bovendien kunnen celveranderingen zijn ontstaan, die het binnendringen van pilocarpine nog meer bemoeilijken of de gevoeligheid voor pilocarpine verminderen. Indien nu atropine toch nog antagonistisch werkt, zal het antagonisme, na langeren duur der pilocarpinewerking, gemakkelijker intreden, zoodat dan minder atropine behoeft te worden toegevoegd.

§ 6. *Onderzoek naar den invloed van verschillende vloeistoffen op het antagonisme.*

Dat de samenstelling der vloeistof, waarin de organen bewaard worden en waarmede de, voor de proeven gebruikte, vaten gevuld worden van vrij groote beteekenis is voor de functies der organen, was reeds aan vele onderzoekers gebleken.

Zoo deelde MAGNUS¹⁾ reeds in 1904 mede, dat toevoeging van 0.02—1 % rietsuiker aan Ringer's oplossing ten gevolge had, dat hierin gebrachte stukken kattedarm zich veel minder goed bewogen dan dit in zuivere Ringer het geval was.

Waar nu MAGNUS, KRESS e. a. zeer tevreden waren over de uitkomsten, bij gebruik van Ringer's oplossing verkregen, bij onderzoekingen op overlevende darmen van katten, konijnen en honden, vonden

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetiere I. Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd 102, S. 123.

NEUKIRCH en RONA ¹⁾, dat bij proeven op konijndarmen de, door TYRODE ²⁾ aangegeven, vloeistof verre hierboven te verkiezen was. Hierin voerden volgens NEUKIRCH ³⁾ konijndarmstukken gedurende zeer langen tijd volkomen regelmatige bewegingen uit, terwijl daarentegen in Ringer's ⁴⁾ vloeistof de bewegingen meestal onregelmatig waren en bovendien reeds vrij spoedig kleiner werden, om reeds na 2 à 3 uur volkomen op te houden.

Voor dit verschil tusschen beide vloeistoffen, ten opzichte der bewegingen van konijndarmen, bestaan volgens NEUKIRCH en RONA meerdere oorzaken:

1^o. Het *NaHCO₃-gehalte* van Tyrode's oplossing blijkt gunstiger te zijn. (Verhoogden zij n.l. in Locke-Ringer's oplossing het NaHCO₃-gehalte tot 1^o/₁₀₀, dan werden spoedig, of na korten tijd, de bewegingen gelijkmatig, rhythmisch, en kregen het Tyrode-type.)

NEUKIRCH en RONA schrijven: „Zweifellos müssen wir also hier in dem Karbonat-ion den Träger des den Rhythmus regulierenden Einflusses erblicken.“

2^o. Ook *acetaat- en phosphaat-ionen* verbeteren den rhythmus, maar in veel mindere mate dan het carbonaat-ion.

3^o. Er bestaat voor de bewegingen van konijndarmen in vloeistoffen eene *optimale H-ionenconcentratie* ($\pm 0.5 \cdot 10^{-7}$) ⁵⁾.

4^o. *Glucose-toevoeging* aan Locke-Ringer's oplossing blijkt de darmbewegingen vaak te vergrooten. (Bij de proeven werd glucose verbruikt, zoodat dit als werkelijke voedingsstof kan worden beschouwd.)

Zooals in hoofdstuk III werd medegedeeld geven mijne proeven aanleiding tot de veronderstelling, dat de, door NEUKIRCH gevonden, voordeelen der Tyrodesche vloeistof niet voor darmen van alle diersoorten gelden. De kattedarmstukken toch voerden hierin slechts geringe bewegingen uit, vaak ontbraken deze zelfs en, als zij optraden, waren zij meestal klein en onregelmatig, zonder dat de, door MAGNUS e.a. als typisch beschreven, tonuswisselingen aan den dag traden.

¹⁾ P. NEUKIRCH und P. RONA. Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darmes I, II, III. Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd 144, S. 355; Bd 146, S. 371 und Bd 148, S. 273.

²⁾ De door NEUKIRCH en RONA gebruikte Tyrode's oplossing had de volgende samenstelling: NaCl 8, KCl 0.2, CaCl₂ 0.2, MgCl₂ 0.1, NaH₂PO₄ 0.05, NaHCO₃ 1, glucose 1, aq. dest. 1000.

³⁾ P. NEUKIRCH. Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm. Arch. f. d. ges. Phys., Bd 147, S. 153.

⁴⁾ De door NEUKIRCH en RONA gebruikte Locke-Ringer's oplossing had de volgende samenstelling: NaCl 9—10, KCl 0.2, CaCl₂ 0.2, NaHCO₃ 0.1, aq. dest. 1000 (eventueel glucose 1).

⁵⁾ Colorimetrisch bepaald.

Ook NEUKIRCH en RONA vonden, dat kattedarmen in Tyrode's vloeistof soms regelmatige rhythmische bewegingen uitvoerden, maar spoedig (na $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ uur) werd ook in deze gunstige gevallen de beweging onregelmatig; nog vaker waren zij reeds van den aanvang af geheel onregelmatig.

Verhooging van het carbonaatgehalte had geenen gunstigen invloed; evenmin glucose, ofschoon geen direct remmende invloed van glucose kon vastgesteld worden, zooals MAGNUS dien voor rietsuiker had gevonden. Ook caviadarmstukken voerden bij mijne proeven in Tyrodesche vloeistof geen of slechts geringe spontane bewegingen uit.

De genoemde verschillen zouden eene aanwijzing kunnen zijn, dat het aanbeveling zou verdienen, bij het verrichten van proeven op organen van verschillende diersoorten gebruik te maken van verschillende vloeistoffen, ten einde steeds zoo gunstig mogelijke voorwaarden te scheppen. Zoowel aan het uiteenlopend glucosegehalte der vloeistoffen, als aan het feit, dat in Tyrode's oplossing meer carbonaat en bovendien nog fosphaat aanwezig is, moet dus zeker beteekenis worden toegekend. Maar bovendien kan nog het gehalte aan NaCl, KCl en CaCl₂ van invloed zijn evenals de aanwezigheid van MgCl₂ in Tyrode's oplossing.

Over de rol der zouten, bij het in leven houden van waterdieren, zoowel als van overlevende organen, zijn nog meerdere feiten bekend.

Zoo deelt b.v. W. STRAUB¹⁾ mede, dat organen slecht functioneeren in voedingsvloeistoffen (Ringer, Tyrode, enz.), waarin het calciumzout is weggelaten. De 0.2% CaCl₂ in Ringer e.a. is de meest geschikte concentratie van dit zout; indien de waarden hiervan hooger of lager werden genomen, waren de uitslagen van het hart van koudbloedige dieren kleiner. Bij vervanging van Ca-vrije door Ca-houdende Ringer's oplossing herstelden de harten zich snel, waaruit STRAUB besluit, dat het Ca-zout alleen op den buitenwand werkt.

NEUKIRCH en RONA²⁾ toonden aan, dat Ca ook voor de functie van de darmen van warmbloedige dieren onmisbaar is.

Wat is nu de nadere waarde van de aanwezigheid der verschillende zouten in de vullingsvloeistoffen?

H. MEYER³⁾ wijst er op, dat de weefsels slechts dan hunne nor-

1) W. STRAUB. Die Bedeutung der Zellmembran für die Wirkung chemischer Stoffe auf den Organismus. Verhandlung deutsche Naturforschersamml., Bd 1.

2) P. NEUKIRCH und P. RONA. Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darmes III. Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd 148, S. 273.

3) H. MEYER. MEYER und GOTTLIEB. Experimentelle Pharmakologie, III Auflage.

male eigenschappen, in het bijzonder hunne normale prikkelbaarheid, behouden, indien de kationen Ca, Mg, Na en K in goede verhouding tot elkaar in de weefsels aanwezig zijn. Als dit niet het geval is, maar b.v. één of meer zouten ontbreken, of onvoldoende vertegenwoordigd zijn, werken de andere schadelijk op de weefsels; bij juiste verhouding beletten zij elkaar het binnendringen in de cellen en werken zoo als het ware antagonistisch.

Met betrekking tot de beteekenis der zouten voor het leven deed J. LOEB ¹⁾ onderzoekingen.

De levensvoorwaarden voor lichaamscellen bleken het gunstigst te zijn in eene vloeistof, waarin NaCl, KCl en CaCl₂ in eene bepaalde verhouding, overeenkomende met die in zeewater, aanwezig waren (n.l. 100 moleculen NaCl, 2.2 moleculen KCl en 1.5 moleculen CaCl₂). Deze verhouding is hetzelfde in bloedserum, maar de concentratie in zeewater is driemaal zoo hoog.

In proeven op een in zee levende Crustacee (Gammarus) vond hij, dat de levenskansen slechts dan groot waren, als de dieren werden gebracht in eene zoutoplossing, die eene gelijke osmotische spanning had als zeewater en waarin NaCl, CaCl₂ en KCl vertegenwoordigd waren in de verhouding, waarin zij ook in zeewater voorkomen.

Hij toonde tevens aan, dat de zouten geen dienst doen als voedsel, dat dus eene, in de juiste verhouding gemengde, oplossing van NaCl + KCl + CaCl₂ niet te beschouwen is als voedingsvloeistof, maar meer eene beschermende vloeistof is.

Zijne proeven brachten hem tot de opvatting, dat de combinatie der 3 zouten, in bepaalde verhouding en concentratie, functioneert door vorming eener beschuttende laag om het protoplasma der cellen, waardoor deze beschermd worden tegen schadelijke werkingen.

De oppervlakkige laag van de cellen of organen verkrijgt door deze zoutoplossing dien graad van duurzaamheid en ondoordringbaarheid, die voor het leven noodig is. De oplossing der 3 zouten in de juiste verhouding kan meer soortvreemde ionen onschadelijk maken dan eenige andere combinatie. Niet de ionen (Ca, K en Na) zijn hiervan alleen oorzaak, maar de geheele chloride-moleculen. Het CaCl₂ heeft sterkere ontgiftende werking dan de andere chloriden, terwijl andere Ca-zouten minder of geene werking hebben. Onder de chloriden hebben slechts NaCl, CaCl₂ en MgCl₂ eenigen beschuttenden invloed.

¹⁾ JACQUES LOEB. The rôle of salts in the perservation of life. Science N. S. No. 881, p. 653.

De genoemde beschermende werking der samengestelde zoutoplossing is niet gebonden aan zeedieren, want zoetwaterorganismen gedragen zich hiertegenover op gelijke wijze.

Wat kan nu de beteekenis van dit alles zijn voor mijne proeven?

In de beide meest gebruikelijke oplossingen, ter verrichting van proeven met overlevende organen, n.l. die, welke door RINGER ¹⁾ en door TYRODE ¹⁾ zijn aangegeven, zijn de 3 bovengenoemde zouten aanwezig, in slechts weinig uiteenlopende verhoudingen. De oplossing volgens RINGER bevat al deze zouten in iets grootere concentratie en voornamelijk is het KCl hier, in vergelijking tot de Tyrodesche vloeistof, betrekkelijk sterk vertegenwoordigd.

Zouden misschien de verschillen in gedrag tusschen kattedarmen en konijnedarmen in beide vloeistoffen, waardoor kattedarmen in Ringer's oplossing beter bewegen dan in die volgens TYRODE, terwijl dit voor konijnedarmen juist omgekeerd is, ook ten deele berusten op dit wisselend zoutgehalte?

In allen geval zou het mogelijk zijn, dat de verschillen in samenstelling der vloeistoffen in eene of andere richting eenen invloed zouden uitoefenen op de functies der darmstukken en op hunne reactie op vergiften, als ook op hunne houding tegenover het antagonisme.

Ten einde na te gaan, of iets dergelijks werkelijk het geval was, werd besloten proeven te doen, waarbij de cylindervaten met verschillende vloeistoffen gevuld werden, waarvoor in de eerste plaats in aanmerking kwamen: Tyrode, Ringer en 0.85 % NaCl.

Er was nog een ander vraagstuk, dat kon doen verwachten, dat in vloeistoffen van verschillende samenstelling het antagonisme eenigszins verschillend zou verlopen. Deze oplossingen toch hebben eene, in meer of mindere mate, uiteenlopende alkaliteit en nu hadden reeds meerdere schrijvers gevonden, dat alkaliën en basische zouten de giftigheid van alkaloïdzout-oplossingen konden verhoogen. Zoo vond b.v. O. GROS ²⁾, dat NaOH de werking van cocainchloride sterk verhoogt, hetgeen hij toeschrijft aan het vrijkomen der cocainebase, die als zoodanig werkzamer is dan het cocainezout; ook vond hij, dat overmaat

¹⁾ Door mij werden oplossingen gebruikt, waarvan de samenstelling onder de tabel is aangegeven.

²⁾ O. GROS. Ueber Narkotica und Lokalanästhetica. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd 63, S. 80 en 67, S. 126.

van NaHCO_3 om dezelfde reden de werkzaamheid van novocaine-bicarbonaat verhoogt.

J. TRAUBE¹⁾ vond, dat basische zouten, waarvan hij vooral Na_2CO_3 gebruikte, de oppervlaktespanning van alkaloidzoutoplossingen verlaagden en hiermede evenredig hare giftigheid verhoogden. De giftwerking der alkaloiden zou niet berusten op chemische, maar op physische processen en afhangen van osmose.

Hij wees er nu op, dat er sterke evenredigheid bestaat tusschen de snelheid van osmose en de verlaging der oppervlaktespanning, zoodat er een nauw verband zou bestaan tusschen het druppelgetal en de mate van werkzaamheid van alkaloidzoutoplossingen. Bij zijn onderzoek bleek, dat niet-alkalische zouten (b.v. NaCl en CaCl_2) de oppervlaktespanning van alkaloidzoutoplossingen niet veranderden, terwijl Na_2CO_3 een sterken invloed daarop had in verlagenden zin, waarmede eene toename der giftigheid gepaard ging.

Ook BERZELLER en CZAKI²⁾ vonden, dat sterke loogen (KOH , NaOH , $\text{Ba}(\text{OH})_2$) de oppervlaktespanning van alkaloidoplossingen sterk verlaagden.

Door alkalische zouten en alkaliën werd dus de pharmacologische en toxische werking van vele alkaloiden en alkaloidzouten versterkt.

Dit zou eene aanwijzing kunnen zijn, dat sterkere alkaliteit der vloeistoffen bij mijne proeven ook eene versterking der vergifwerking zou kunnen veroorzaken.

In hoeverre het antagonisme ook een versnellenden of verlangzamenden invloed hiervan zou ondervinden was nog volkomen onbekend; hieromtrent is bij TRAUBE niets te vinden. De mogelijkheid kon echter niet a priori worden uitgesloten. Zooals reeds vroeger werd vermeld had TRAUBE wel gevonden, dat ook in vitro het antagonisme hydrochloras pilocarpini-sulfas atropini kon worden aangetoond.

Uit de, op bl. 23 weergegeven, tabel van TRAUBE schijnt te blijken, dat verhooging der hoeveelheid Na_2CO_3 hierop niet van invloed is, doch bewijzend is deze ééne uitkomst niet, daar slechts 2 getalreeksen vergelijkbaar zijn, n.l. regel 3 en 4 van genoemde tabel.

In verband met deze vondsten, omtrent den invloed van alkaliën op alkaloidzoutoplossingen, zou dus kunnen verwacht worden, dat,

1) J. TRAUBE. Ueber die Wirkung von Basen und basischen Salzen auf Alkaloid-Salze. Biochem. Zeitschrift, Bd 42, S. 470.

2) L. BERZELLER und L. CZAKI. Wirkungen von Laugen auf die Oberflächenspannung der Alkaloidsalzlösungen. Biochem. Zeitschrift, Bd 53, S. 238.

bij gebruik van verschillende vloeistoffen, waarin de darmstukken werden gebracht, de gifwerking der alkaloidzouten, evenredig met de alkaliteit der vloeistoffen, zou toenemen en misschien ook door verschillen in alkaliteit het antagonisme in een of anderen zin zou kunnen worden beïnvloed.

De alkaliteit van Tyrodesche en Ringersche vloeistof liep slechts betrekkelijk weinig uiteen; om grootere verschillen te verkrijgen werden nog proeven gedaan in 0.85 % NaCl en werden nog 2 vloeistoffen bereid, een met vervanging van het NaHCO_3 uit Tyrode door Na_2CO_3 en de andere nog bovendien met weglating van NaH_2PO_4 , glucose en MgCl_2 .

De samenstelling der 5, voor het onderzoek gebruikte, vloeistoffen is aan den voet van tabel XXI, welke een overzicht geeft van de op deze wijze verkregen uitkomsten, vermeld.

Dr W. E. RINGER te Utrecht, was zoo vriendelijk de H-ionenconcentratie der 5 vloeistoffen electricch te bepalen. Hieruit bleek, dat zij naar den graad van alkaliteit aldus moeten worden gerangschikt:

0.85 % NaCl	$C_H = 0.8 \times 10^{-7}$
Ringer's oplossing	$C_H = 9.19 \times 10^{-9}$
Tyrode's "	$C_H = 7.54 \times 10^{-9}$
gewijzigde Tyrode's opl. A	$C_H = 8.97 \times 10^{-11}$
" " " B	$C_H = 3.34 \times 10^{-11}$

NEUKIRCH en RONA ¹⁾ vonden als optimale H-ionenconcentratie ²⁾ der vloeistoffen voor konijnedarmen $0.5 \cdot 10^{-7}$, terwijl bij lagere, zoowel als bij hoogere, H-ionenconcentratie de darmbewegingen kleiner werden. Bij $C_H = 0.25 \cdot 10^{-5}$ en bij $C_H = 0.13 \cdot 10^{-8}$ traden geene bewegingen meer op, hetgeen zij aan deze verandering der reactie toeschrijven.

Deze opvatting gaat, zooals spoedig zal blijken, niet geheel op, want 4 der door mij gebruikte vloeistoffen waren nog sterker alkalisch, terwijl toch steeds darmbewegingen bleven bestaan.

De waarden, door NEUKIRCH en RONA langs colorimetriscchen weg gevonden, wijken niet onbelangrijk af van die, welke Dr W. E. RINGER voor mij electricch bepaalde; voor geheel volgens hetzelfde voorschrift bereide Tyrode's oplossing vonden NEUKIRCH en RONA $C_H = \pm 0.2 \cdot 10^{-7}$, terwijl de electricche bepaling eene waarde $C_H = 7.54 \cdot 10^{-9}$ opleverde.

¹⁾ P. NEUKIRCH en RONA l.cit.

²⁾ Colorimetriscch bepaald door middel van neutraalrood.

Bij mijne proeven bleek in de eerste plaats zeer duidelijk, dat de samenstelling der gebruikte vullingsvloeistoffen van groote beteekenis is voor het normaal functioneeren der organen. De darmen bewogen toch verreweg het beste in de *Tyrodesche oplossing*, waarin zij bijna steeds volkomen regelmatige slingerbewegingen uitvoerden (figuren 35 en 39).

In *Ringer's vloeistof* waren de bewegingen in de normaalperiode ook steeds vrijwel regelmatig, maar de uitslagen waren over het algemeen iets kleiner, zoodat deze vloeistof eenigszins minder gunstige levensvoorwaarden scheen op te leveren. De verschillen waren echter over het algemeen niet groot. (In proef 188, die in figuur 36 is afgebeeld, waren toevallig de spontane bewegingen buitengewoon groot.)

De darmen werden, nadat zij uit het lichaam waren genomen, bijna steeds schoongespoeld met, en bewaard in *Tyrodesche vloeistof*, welke op 28 à 29° C. werd gehouden. Op deze wijze bleven zij, ook na uren, nog geschikt, om voor de proeven te worden gebruikt. Enkele malen werden de darmen, in plaats van in *Tyrodesche oplossing*, bewaard in *Ringer's vloeistof*, waarbij steeds bleek, dat zij reeds vrij spoedig, na verloop van minder dan 1 uur, een groot deel hunner beweeglijkheid hadden verloren, zoodat zij dan in de normaalperiode onregelmatige en veel kleinere contracties te zien gaven.

Werden zij dan overgebracht in *Tyrodesche vloeistof*, zoo herstelden zij zich vaak, indien het verblijf in de *Ringersche vloeistof* niet al te lang had geduurd, weer eenigermate, zoodat in de normaalperiode weder regelmatige bewegingen werden uitgevoerd, die dan meestal kleiner waren, dan die van darmen, welke van den aanvang af in *Tyrode's oplossing* bewaard waren.

Bij vulling der cylindervaten met 0.85% *NaCl*, bleken de daarin gebrachte darmstukken in zeer veel slechtere omstandigheden te verkeeren; zij voerden spontaan geen, of bijna geen, bewegingen uit (Figuur 37).

Bij gebruik van *gewijzigde Tyrodesche oplossing A*, waarin het NaHCO_3 der *Tyrodesche vloeistof* was vervangen door Na_2CO_3 , waren de spontane bewegingen veel kleiner dan in gewone *Tyrode* of *Ringer* en bovendien onregelmatig, terwijl de darmen hierin steeds in verhoogden tonus verkeerden, zoodat de darmstukken, in vergelijking met de andere proeven, sterk verkort waren (Figuur 38).

In *gewijzigde Tyrodesche oplossing B*, zijnde de vorige oplossing met weglating van MgCl_2 , NaH_2PO_4 en glucose, gedroegen zich de darmen, als de vloeistof versch was, bijna geheel als in de vorige op-

lossing, maar de darmverkorting was dan veel minder uitgesproken (Figuur 40).

Het schijnt dus, dat gunstige levensvoorwaarden slechts aanwezig zijn in de beide eerste vloeistoffen, waarbij de Tyrodesche vloeistof in geringe mate nog de voorkeur verdient boven de Ringersche.

De drie andere vloeistoffen bleken een min of meer schadelijken invloed op de darmen uit te oefenen; het ongunstigst schenen de levenskansen te zijn in 0.85 % NaCl. In de beide gewijzigde Tyrodesche oplossingen ontstond terstond bij bereiding een dik neerslag en werden deze oplossingen steeds, voordat zij ter vulling der cylindervaten werden aangewend, gefiltreerd. In de Tyrode B bleek spoedig bijna alle Ca neer te slaan, en waren reeds na zeer korten tijd de darmen in deze vloeistof bewegingloos en niet meer door pilocarpine te prikkelen, zoodat deze oplossing steeds versch werd bereid, onmiddellijk vóór het gebruik.

De werkelijke samenstelling der gefiltreerde gewijzigde Tyrode-oplossing is mij niet bekend. De gefiltreerde Tyrode A bleek nog na langen tijd duidelijk Ca te bevatten.

Hoe kan nu de verschillende invloed der gebruikte vloeistoffen op de darmstukken, voordat vergiften werden toegediend, worden verklaard? Het voordeel van Ringer's en Tyrode's vloeistof boven physiologisch water moet hoofdzakelijk worden toegeschreven, in overeenstemming met de vondsten van JACQUES LOEB e.a., aan de aanwezigheid van KCl en CaCl₂ in deze beide vloeistoffen.

Zooals NEUKIRCH en RONA hebben gevonden mag ook nog, behalve aan de chloriden, aan het NaHCO₃ beteekenis worden toegeschreven.

Dat van beide genoemde oplossingen *Tyrodesche vloeistof* betere uitzichten opent aan het normaal functioneeren der konijnedarmstukken, kan deels worden toegeschreven aan het glucosegehalte, maar kan ook ten deele afhankelijk zijn van de nog bovendien aanwezige zouten (MgCl₂, NaH₂PO₄). Dat fosphaat eenen gunstigen invloed op de darmbewegingen heeft, werd door NEUKIRCH en RONA gevonden, het MgCl₂ kan hier nog bijzondere waarde hebben, daar, zooals LOEB vond, ook aan dit zout een beschuttende invloed mag worden toegeschreven.

De *gewijzigde Tyrode A* oefent eenen nadeeligen en prikkelenden invloed uit, welke blijkbaar uitsluitend aan het Na₂CO₃ moet worden geweten; of nu dit zout als zoodanig, of de, in deze vloeistof plaats grijpende omzettingen, welke een neerslag doen ontstaan, of de verhoogde alkaliteit van deze schadelijke werking moet worden beschuldigd, zal hier in het midden worden gelaten. Tegen de alkaliteit of het Na₂CO₃

als oorzaak hiervan kan worden aangevoerd, dat de gewijzigde Tyrode B, welke ten opzichte dezer beide punten slechts zeer weinig met deze vloeistof verschilt, wel eene schadelijke werking, maar in anderen zin veroorzaakt.

Dat de *gewijzigde Tyrode B* slechtere levenskansen biedt, *kan* afhankelijk zijn van het Na_2CO_3 als zoodanig, of van de hooge alkaliteit, maar schijnt grootendeels een gevolg te zijn van het geheel verdwijnen der Ca-zouten. Als deze n.l. nog *niet geheel* zijn neergeslagen, is de vloeistof nog in geringe mate bruikbaar voor de proeven, maar zoodra met kaliumoxalaat geen Ca meer is aan te toonen, verliezen de darmen geheel hunne beweeglijkheid en gevoeligheid voor pilocarpine. Dit is dus weder eene bevestiging, dat het Ca-zout een onmisbare factor is voor het normaal functioneeren der organen.

Na toediening van 5 mgr. pilocarpine trad, bij de darmstukken in 4 der vloeistoffen, eene plotselinge, sterke tonustoename op met tijdelijk verlies der slingerbewegingen, welke tonustoename vrij spoedig weder iets verminderde, waarna, bij min of meer sterke, blijvende darmverkorting, onregelmatige bewegingen werden uitgevoerd. De tonustoename was in NaCl 0.85%, over het algemeen iets geringer dan in Tyrode's, Ringer's en gewijzigde Tyrode's oplossing B, maar de verschillen in pilocarpinewerking waren in deze 4 vloeistoffen gering. (Zie afbeeldingen in fig. 35—40.)

Zeer eigenaardige beelden werden verkregen in de gewijzigde Tyrode A waar alleen het NaHCO_3 door Na_2CO_3 was vervangen (Figuur 38).

Zooals reeds hierboven werd vermeld, gedroegen de, in deze vloeistof gebrachte, darmen zich reeds terstond op bijzondere wijze, daar zij in vrij sterken tonus geraakten, voordat nog vergiften werden toegevoegd. Bijvoeging van 5 mgr. pilocarpine deed nu niet, zooals in de andere vloeistoffen, den tonus plotseling sterk stijgen, maar er trad gewoonlijk eene geringere, trapsgewijze ontstaande, nieuwe darmverkorting op.

Deze ging dan meestal spoedig voorbij; waarna onregelmatige bewegingen werden uitgevoerd, in enkele gevallen bij nog licht verhoogden tonus, in andere gevallen bij eenen tonus

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Dosis sulfatis atropini					
			Wijze van atrop. toediening	in Tyrode's vloeistof		in Ringer's vloeistof		
				Aantal malen 0.000625 mgr.		Aantal malen 0.000625 mgr.		
169, 170, 171, 172	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	7 × = 0.004375 mgr.	7	—	14 × = 0.00875 mgr.	14
	75	5		7 × = 0.004375 "	7	—	—	—
	150	5		8 × = 0.005 "	8	—	—	—
173, 174, 175, 176	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.01 mgr.	6 × = 0.015 "	24	8 × = 0.02 "	Onvolk. daling	32
	75	5		6 × = 0.015 "	24	8 × = 0.02 "	"	32
	150	5		4 × = 0.01 "	16	7 × = 0.0175 "	"	28
177, 178	15	5	"	—	—	10 × = 0.025 "	"	40
	75	5		—	—	8 × = 0.02 "	"	32
	150	5		—	—	8 × = 0.02 "	"	32
179, 180, 181, 182	15	5	"	5 × = 0.0125 "	20	6 × = 0.015 "	"	24
	75	5		6 × = 0.015 "	24	8 × = 0.02 "	"	32
	150	5		5 × = 0.0125 "	20	5 × = 0.0125 "	"	20
183, 184, 185, 186	15	5	"	10 × = 0.025 "	40	4 × = 0.01 "	"	16
	75	5		9 × = 0.0225 "	36	4 × = 0.01 "	"	16
	150	5		10 × = 0.025 "	40	3 × = 0.0075 "	"	12
187, 188, 189, 190	15	5	"	5 × = 0.0125 "	20	4 × = 0.01 "	"	16
	75	5		5 × = 0.0125 "	20	5 × = 0.0125 "	"	20
	150	5		6 × = 0.015 "	24	4 × = 0.01 "	"	16
191, 192, 193, 194	15	5	"	10 × = 0.025 "	40	—	Onvolk. daling	28
	75	5		6 × = 0.015 "	24	7 × = 0.0175 "	"	28
	150	5		11 × = 0.0275 "	44	6 × = 0.015 "	"	24
195, 196	15	5	"	3 × = 0.0075 "	12	—	—	—
	75	5		3 × = 0.0075 "	12	—	—	—
	150	5		3 × = 0.0075 "	12	—	—	—
198, 197	15	5	"	10 × = 0.025 "	40	—	—	—
	75	5		9 × = 0.0225 "	36	—	—	—
	150	5		8 × = 0.02 "	32	—	—	—
199, 200	15	5	"	—	—	—	—	—
	75	5		4 × = 0.01 "	16	—	—	—
	150	5		6 × = 0.015 "	24	—	—	—
202, 201	15	5	"	2 × = 0.005 "	8 ²⁾	—	—	—
	75	5		6 × = 0.015 "	24	—	—	—
	150	5		6 × = 0.015 "	24	—	—	—

SAMENSTELLING DER VLOEISTOFFEN

Tyrode		Ringer		0.85 % NaCl	
NaCl	8	NaCl	9		
KCl	0.2	KCl	0.42		
CaCl ₂	0.2	CaCl ₂	0.24		
MgCl ₂	0.1	NaHCO ₃	0.3	C _H = 9.19.10 ⁻⁹	C _H = 0.8.10 ⁻⁷
NaH ₂ PO ₄	0.05	Aquae dest.	1000		
NaHCO ₃	1				
Glucose	1				
Aquae dest.	1000				

Gewijzigde Tyrode A¹⁾

NaCl	8
KCl	0.2
CaCl ₂	0.2
MgCl ₂	0.1
NaH ₂ PO ₄	0.05
Na ₂ CO ₃	1
Glucose	1
Aquae dest.	1000

Gewijzigde Tyrode B¹⁾

NaCl	8
KCl	0.2
CaCl ₂	0.2
Na ₂ CO ₃	1
Aquae dest.	1000

Versch na filtratie: C_H = 3.34.10⁻¹¹
 Na 1 dag na filtratie: C_H = 2.49.10⁻¹¹

1) Bij bereiding ontstaat in de beide wijzigingen der Tyrodesche vloeistof een dik neerslag. Zij werden gebruikt na filtratie.
 2) De in de proeven 196 en 197 gebruikte vloeistof bleek na 3 dagen, toen de proeven 199—201 zouden verricht worden, onbruikbaar; zij bevatte geen Ca meer. De darmen bewogen er niet meer in en reageerden ook niet op pilocarpine. Ook in proef 201 waren de darmen bewegingloos en niet meer door pilocarpine te prikkelen. De, een paar uur te voren bereide, vloeistof, welke in proef 200 nog bruikbaar was, bleek ook nu weder bijna volkomen ontkalkt te zijn.

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochl. piloc. in milligrammen	Dosis sulfatis atropini				
			Wijze van atrop. toediening	in Tyrode's vloeistof		in Ringer's vloeistof	
				Aantal malen 0.000625 mgr.		Aantal malen 0.000625 mgr.	
169, 170, 171, 172	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.0025 mgr.	7 × = 0.004375 mgr.	7	—	14
	75	5		7 × = 0.004375 "	7	14 × = 0.00875 mgr.	14
	150	5		8 × = 0.005 "	8	—	—
173, 174, 175, 176	15	5	Per 20 sec. 1/4 cc van atrop. opl. per cc 0.01 mgr.	6 × = 0.015 "	24	8 × = 0.02 " Onvolk. daling	32
	75	5		6 × = 0.015 "	24	8 × = 0.02 " "	28
	150	5		4 × = 0.01 "	16	7 × = 0.0175 " "	40
177, 178	15	5	"	—	—	10 × = 0.025 " "	32
	75	5		—	—	8 × = 0.02 " "	32
	150	5		—	—	8 × = 0.02 " "	24
179, 180, 181, 182	15	5	"	5 × = 0.0125 "	20	6 × = 0.015 " "	32
	75	5		6 × = 0.015 "	24	8 × = 0.02 " "	20
	150	5		5 × = 0.0125 "	20	5 × = 0.0125 " "	16
183, 184, 185, 186	15	5	"	10 × = 0.025 "	40	4 × = 0.01 " "	16
	75	5		9 × = 0.0225 "	36	4 × = 0.01 " "	12
	150	5		10 × = 0.025 "	40	3 × = 0.0075 " "	16
187, 188, 189, 190	15	5	"	5 × = 0.0125 "	20	4 × = 0.01 " "	20
	75	5		5 × = 0.0125 "	20	5 × = 0.0125 " "	16
	150	5		6 × = 0.015 "	24	4 × = 0.01 " "	20
191, 192, 193, 194	15	5	"	10 × = 0.025 "	40	—	28
	75	5		6 × = 0.015 "	24	7 × = 0.0175 " Onvolk. daling	24
	150	5		11 × = 0.0275 "	44	6 × = 0.015 " "	—
195, 196	15	5	"	3 × = 0.0075 "	12	—	—
	75	5		3 × = 0.0075 "	12	—	—
	150	5		3 × = 0.0075 "	12	—	—
198, 197	15	5	"	10 × = 0.025 "	40	—	—
	75	5		9 × = 0.0225 "	36	—	—
	150	5		8 × = 0.02 "	32	—	—
199, 200	15	5	"	—	—	—	—
	75	5		4 × = 0.01 "	16	—	—
	150	5		6 × = 0.015 "	24	—	—
202, 201	15	5	"	2 × = 0.005 " Onvolk. daling	8?	—	—
	75	5		6 × = 0.015 "	24	—	—
	150	5		6 × = 0.015 "	24	—	—

Dosis sulfatis atropini				
in 0.85 % NaCl	Aantal malen 0.000625 mgr.	in gewijzigde Tyrode A		in gewijzigde Tyrode B
		Aantal malen 0.000625 mgr.	Aantal malen 0.000625 mgr.	
6 × = 0.00375 mgr.	6	?		
?		?		
—		?		
4 × = 0.01 "	16	3 × = 0.0075 mgr.	12	
—		4 × = 0.01 "	16	
—		6 × = 0.015 "	24	
—		—		
20 × = 0.05 " ? Onduidelijk	80?	—		
12 × = 0.03 "	48	—		
—		—		
12 × = 0.03 "	48	3 × = 0.0075 " Onvolk. daling	12	
11 × = 0.0275 "	44	5 × = 0.0125 " "	20	
12 × = 0.03 "	48	7 × = 0.0175 " "	28	
—		—		
4 × = 0.01 "	16	3 × = 0.0075 " "	12	
—		3 × = 0.0075 " "	12	
—		5 × = 0.0125 " "	20	
6 × = 0.015 "	24	—		
11 × = 0.0275 "	44	4 × = 0.01 " "	16	
7 × = 0.0175 "	28	6 × = 0.015 " "	24	
—		—		
—		3 × = 0.0075 " "	12	
—		4 × = 0.01 " "	16	
—		4 × = 0.01 " "	16	
—		—		
—		4 × = 0.01 mgr.	16	
—		6 × = 0.015 " "	24	
—		2 × = 0.005 " Onvolk. daling	8	
—		5 × = 0.0125 " "	20	
—		5 × = 0.0125 " "	20	
—		—		
—		7 × = 0.0175 " "	28	
—		6 × = 0.015 " "	24	
—		5 × = 0.0125 " "	20	
—		— } ²⁾		
—		— }		
—		— }		

SAMENSTELLING DER VLOEISTOFFEN

Tyrode	Ringer	0.85 % NaCl
NaCl 8	NaCl 9	
KCl 0.2	KCl 0.42	
CaCl ₂ 0.2	CaCl ₂ 0.24	
MgCl ₂ 0.1	NaHCO ₃ 0.3	
NaH ₂ PO ₄ 0.05	Aquae dest. 1000	
NaHCO ₃ 1		
Glucose 1		
Aquae dest. 1000		

C_H = 7.54.10⁻⁹ C_H = 9.19.10⁻⁹ C_H = 0.8.10⁻⁷

Gewijzigde Tyrode A ¹⁾	Gewijzigde Tyrode B ¹⁾
NaCl 8	NaCl 8
KCl 0.2	KCl 0.2
CaCl ₂ 0.2	CaCl ₂ 0.2
MgCl ₂ 0.1	Na ₂ CO ₃ 1
NaH ₂ PO ₄ 0.05	Aquae dest. 1000
Na ₂ CO ₃ 1	
Glucose 1	
Aquae dest. 1000	

Na filtratie Na 1 dag na filtratie: C_H = 3.34.10⁻¹¹
C_H = 8.97.10⁻¹¹

1) Bij bereiding ontstaat in de beide wijzigingen der Tyrodesche vloeistof een dik neerslag. Zij werden gebruikt na filtratie.
2) De in de proeven 196 en 197 gebruikte vloeistof bleek na 3 dagen, toen de proeven 199—201 zouden verricht worden, onbruikbaar; zij bevatte geen Ca meer. De darmen bewogen er niet meer in en reageerden ook niet op pilocarpine. Ook in proef 201 waren de darmen bewegingloos en niet meer door pilocarpine te prikkelen. De, een paar uur te voren bereide, vloeistof, welke in proef 200 nog bruikbaar was, bleek ook nu weder bijna volkomen ontkalkt te zijn.

gelijk aan dien vóór de pilocarpinetoediening, maar vaak bij belangrijk lageren tonus, dan vóór de bijvoeging van het prikkelend vergif bestond.

Altijd was atropine nog antagonistisch werkzaam, zoodat in de laatstbedoelde gevallen ten slotte een zeer groot verschil ontstond tusschen den darmtonus vóór de pilocarpinevergiftiging en nà de werking van het tegengif, waardoor uiterst eigenaardige beelden werden verkregen, welke zeer lastig te verklaren zijn (b.v. in proef 190 in 15 cc vloeistof, zie figuur 38). De proeven in deze vloeistof waren de eenige, waarbij somtijds nà pilocarpinetoediening de tonus zonder tegengif lager werd, dan hij was, voordat het prikkelend vergif werd toegediend.

Het pilocarpine schijnt hier eerder zwakker dan sterker te werken dan in de andere vloeistoffen en ook overigens bleek in de proeven van tabel XXI niets van eene sterkere giftigheid van pilocarpine in vloeistoffen met hoogere alkaliteit, zooals, in verband met de proeven van TRAUBE e. a., verwacht had mogen worden.

Ten slotte blijven nog te behandelen de uitkomsten over 't antagonisme in de verschillende vloeistoffen verkregen.

Ook in deze proeven kwam weder duidelijk uit, dat de verschillen in vatgrootte geen overwegenden invloed uitoefenen op de hoeveelheid atropine, welke voor het antagonisme wordt vereischt. De inhoud der cylindervaten mag dus buiten rekening worden gelaten en alle getallen kunnen dus direct met elkaar worden vergeleken.

De gebruikte pilocarpinedosis bedroeg steeds 5 mgr. Hierna waren de, voor het antagonisme benoodigde, hoeveelheden atropine:

- a. in Tyrode's vloeistof $7-44 \times 0.000625$ mgr. (aantal proeven 10);
- b. in Ringer's vloeistof $12-40 \times 0.000625$ mgr. (aantal proeven 7);
- c. in 0.85% NaCl $6-48 \times 0.000625$ mgr. (aantal proeven 6);
- d. in gewijzigde Tyrode A $12-28 \times 0.000625$ mgr. (aantal proeven 5);
- e. in gewijzigde Tyrode B $16-28 \times 0.000625$ mgr. (aantal proeven 3).

Deze getallen loopen, vooral voor de 3 eerstgenoemde vloeistoffen, per vloeistof vrij belangrijk uiteen.

In Tyrode's vloeistof nu werd 1 proef gedaan, waarin in alle 3 cylindervaten de vereischte atropinedoses klein waren en 3 proeven,

waarin betrekkelijk hooge waarden werden gevonden, terwijl de 6 andere proeven hoeveelheden atropine aangeven, wisselende tusschen 12 en 24×0.000625 mgr.

Eveneens komen, bij gebruik van Ringer's vloeistof, slechts enkele malen atropinewaarden voor, boven 24×0.000625 mgr., waarbij dan ten slotte de pilocarpineprikkeling nog meestal onvolledig werd opgeheven, terwijl in 0.85 % NaCl slechts éénmaal de kleinste waarde (6×0.000625 mgr. atr.) werd gevonden. De groote verschillen kunnen zeer goed een gevolg zijn van mengingsonderscheiden. Als dit in aanmerking wordt genomen, zijn in de overige proeven de verschillen in, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses al uiterst gering, bij gebruik van vloeistoffen van zeer uiteenlopende samenstelling en alkaliteit.

Vergelijkt men de proeven 173—176, dan zijn de gevonden atropinewaarden na 5 mgr. pilocarpine het hoogst bij gebruik van Ringer's vloeistof, terwijl in Tyrode, aqua phys. en Tyrode A ongeveer gelijke bedragen werden verkregen. Daarentegen zijn in de proeven 183—186 de gevonden atropinewaarden het hoogst in Tyrode's vloeistof, terwijl zij in de 3 andere oplossingen gelijk zijn; in de proeven 179—182 zijn de atropinedoses het grootst in aqua phys., terwijl in de 3 andere vloeistoffen gelijke uitkomsten werden verkregen. De verkregen uitkomsten zijn dus onregelmatig, zoodat nu eens in de eene, dan weer in eene andere vloeistof betrekkelijk hooge atropinedoses werden gevonden.

Deze volkomen onregelmatigheid geeft het recht de wisselingen in atropinedoses zeker voor een belangrijk deel aan bijkomstige omstandigheden toe te schrijven.

Berekening van de gemiddelde atropinedoses in de verschillende vloeistoffen, na prikkeling door 5 mgr. pilocarpine, uit alle duidelijke uitkomsten met volledige opheffing der pilocarpineprikkeling, geeft tot uitkomst:

in Tyrode	gemiddeld	23.93	} $\times 0.000625$ mgr. atropine
in Ringer	"	20.17	
in aqua phys.	"	32.2	
in Tyrode A	"	17.14	
in Tyrode B	"	21.7	

In 0.85 % NaCl schijnt dus voor het antagonisme *meer* atropine noodig te zijn; de verschillen, welke aan den dag traden in de 4 andere gebruikte vloeistoffen, zijn slechts gering.

In alkaliteit volgen de vloeistoffen op elkaar:

NaCl 0.85 %, Ringer, Tyrode, gewijzigde Tyrode A, gewijzigde

Tyrode B, terwijl volgens grootte der vereischte gemiddelde atropinedoses na gelijke pilocarpinehoeveelheden zij zouden kunnen gerangschikt worden:

Gewijzigde Tyrode A, Ringer, gewijzigde Tyrode B, Tyrode, NaCl 0.85%. De geringe verschillen in, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis bij gebruik der eerste 4 vloeistoffen loopen dus niet evenwijdig aan de verschillen in alkaliteit.

De proeven in 0.85% NaCl gelukten meestal slecht, daar de darmen in deze vloeistof reeds van den beginne af slecht bewogen en ook slecht op pilocarpine reageerden.

In hoofdstuk III werd de indruk verkregen, dat eene prikkeling (door pilocarpine, physostigmine of muscarine) des te gemakkelijker antagonistisch is te beïnvloeden, dat dus des te minder atropine voor het antagonisme vereischt wordt, naarmate de uitwerking van eene bepaalde hoeveelheid prikkelend vergif op een darmstuk grooter is. Het feit, dat in 0.85% NaCl meer atropine noodig is, dan in de andere gebruikte vloeistoffen, staat waarschijnlijk eveneens in verband met de omstandigheid, dat in 0.85% NaCl zooveel moeilijker eene pilocarpineprikkeling was te verkrijgen. (Vergelijk ook § 8 van hoofdstuk IV.)

Het schijnt dus, dat het antagonisme in wijde grenzen vrijwel onafhankelijk is van de samenstelling der gebruikte vloeistoffen en van hare alkaliteit, onder voorwaarde, dat de levensomstandigheden der darmstukken in de vloeistoffen niet al te slecht zijn.

§ 7. *Onderzoek naar de mogelijkheid eener pilocarpineprikkeling, na voorafgegane atropinetoediening, tevens bijdrage tot de kennis der werking van atropine op overlevende konijnedarmen.*

Gelijk op bl. 12 werd medegedeeld vond M. UNGER¹⁾, dat kleine doses atropine (0.1—64.5 mgr. op 2 liter Ringer) eene, nog niet beschreven, bijzondere werking hadden op overlevende kattedarmen, welke vondst later door andere onderzoekingen werd bevestigd. Na toediening dezer kleine atropinehoeveelheden werden de slingerbewegingen veel minder sterk en daalde de tonus meestal tot beneden de norm, terwijl ook de tonuswisselingen bijna steeds afnamen of verdwenen.

Bij mijne onderzoekingen was gebleken, dat zeer kleine hoeveel-

¹⁾ M. UNGER. Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen. PFLÜGER's Archiv, Bd 119, S. 373.

heden atropine voor het antagonisme voldoende waren en b.v. reeds met 0.0005 mgr. of minder in vele gevallen de pilocarpineprikkeling werd opgeheven.

Daarom werden de atropinedoses, welke bij de, in tabel XXII weergegeven, proeven vooraf werden toegevoegd, bepaald op 0.005, 0.02, 0.05, 0.5, 1.5, 5, 12.5, 50 en 100 mgr.

In de tabel zijn achter de getallen, welke het aantal milligrammen aangeven, vetgedrukte cijfers geplaatst, beteekenende het aantal malen 0.000625 mgr., met het doel eene vergelijking met de overige tabellen te vergemakkelijken.

Van de 111 darmstukken, welke aan de inwerking dezer atropinedoses werden blootgesteld, trad slechts bij 14 geen duidelijk waarneembare verandering op; de overige werden, met uitzondering der darmstukken in proef 266 in de vaten met 15 en 75 cc vloeistof, waar eerst eene prikkeling scheen op te treden, alle in hunne bewegingen beïnvloed in gelijken zin.

Na 0.005 mgr. atropine trad in 8 van de 9 gevallen eene wijziging in, bestaande uit *verkleining der slingerbewegingen* zonder tonusverandering (zie fig. 53 en 54);

na 0.02 mgr. atropine werden de *slingerbewegingen* steeds kleiner bij onveranderden tonus;

na 0.05 mgr. atropine werden bij 10 van 12 darmstukken de *slingerbewegingen kleiner*, terwijl bovendien in 5 van deze gevallen de *tonus* in geringe mate *afnam* (zie fig. 43 en 44);

na 0.5 mgr. atropine was bij 6 van de 24 gebruikte darmstukken niet met zekerheid eene wijziging te bespeuren, terwijl bij de overige eene *verkleining der slingerbewegingen* viel op te merken, 4 maal gepaard met *tonusafname*;

na 1.5 mgr. atropine trad bij alle darmstukken eene *verkleining der slingerbewegingen* op, in 6 van de 9 gevallen *gepaard met tonusafname*;

na 5 mgr. atropine vertoonden 8 van de 12 darmstukken eene *verkleining der slingerbewegingen*, in 1 geval gepaard aan geringe *verlaging van den tonus* (zie fig. 55);

na 12.5 mgr. atropine werden bij 11 der 12 darmstukken de *slingerbewegingen kleiner*, hetgeen 8 maal gepaard ging met *tonusverlaging*, terwijl het eene darmstuk, waarvan de slingerbewegingen niet verkleind werden, *wel eene afname van den tonus* onderging (zie fig. 45 en 46);

na 50 mgr. atropine scheen 2 maal eene *prikkeling* op te treden, welke echter slechts onduidelijk was en bovendien nog in 1 geval *door*

remming gevolgd werd; 1 maal had deze atropinedosis geen duidelijk gevolg, terwijl de overige 9 darmstukken er eene *verkleining der slingerbewegingen* door kregen, waarbij 5 maal tevens de *tonus afnam* (zie fig. 47, 48 en 49);

na 100 mgr. atropine trad slechts *verkleining der slingerbewegingen* op, enkele malen samengaande met *tonusverlaging* (zie fig. 41.)

De werking in deze proeven op de konijnedarmstukken uitgeoefend door 0.005—100 mgr. atropine in hoeveelheden Tyrode's vloeistof van 15—150 cc, komt dus geheel overeen met hetgeen UNGER zag na 0.1—64.5 mgr. atropine op kattedarmen in 2 liter Ringersche vloeistof.

De kleinste hoeveelheid atropine, welke eene dergelijke werking kan uitoefenen, bleek te zijn 0.0005—0.001 mgr. (Zie bl. 88. in § 4 van dit hoofdstuk.)

Zooals op bl. 11 en 12 werd medegedeeld, hadden vroegere onderzoekers eene duidelijke prikkelende werking van atropine op overlevende darmen van zoogdieren in Ringer's vloeistof gevonden. Bij mijne proeven in Tyrode's vloeistof was hiervan geen sprake.

Werden nu de, voor het onderzoek te gebruiken, darmen niet opgehangen in Tyrode's vloeistof, maar in Ringer's oplossing, dan veroorzaakte atropine iets vaker eene geringe darmprikkeling. (Zie tabel XXIII.)

Na 12.5 mgr. atropine trad dan bij 4 van 12 darmstukken eene geringe *vergrooting der slingerbewegingen* op, *zonder tonustoename*, terwijl in de overige 8 gevallen eene *remming* werd veroorzaakt, bestaande in *verkleining der bewegingen* of in *tonusverlaging*, of in de som dezer beide. (Zie fig. 50, 51 en 52.)

Op 50 mgr. atropine reageerden 18 van 23 darmstukken met *verkleining der slingerbewegingen*, of *tonusverlaging*, of een samengaan dezer beide, terwijl in 1 geval geen invloed merkbaar was. In de overige 4 gevallen trad eene geringe, snel *voorbijgaande, prikkeling* op, *gevolgd* door *verkleining der bewegingen* en *tonusverlaging*;

toevoer van 100 mgr. en 150 mgr. atropine had, ook in Ringer's vloeistof, *verkleining der slingerbewegingen*, met of zonder *tonusverlaging*, ten gevolge. (Zie fig. 42.)

Omtrent de werking van prikkelende vergiften, na voorafgegane atropinetoediening, zijn reeds eenige gegevens in de litteratuur te vinden. (Zie hoofdstuk I). Zoo meende men vroeger algemeen, dat na atropinevergiftiging andere stoffen geene uitwerking meer konden hebben, maar reeds LANGLEY¹⁾ toonde in 1880 aan, dat atropineverlamming der chorda tympani door pilocarpine kon worden opgeheven.

¹⁾ J. N. LANGLEY. On the antagonism of poisons. Journal of physiology III, p. 11.

W. STRAUB¹⁾ besloot uit zijne proeven op *aplysia*, *torpedo* e. a., dat atropine de celmembranen dermate zou wijzigen, dat zij muscarine slechts zoo langzaam zouden doorlaten, dat dit geene functieverandering meer kon veroorzaken, en dat het hart door atropine blijvend veranderd werd. Later vond hij echter, dat het electrogram van vooraf geatropiniseerde kikvorschharten door pilocarpine nog in typischen zin kon worden gewijzigd en dat, na opheffing eener muscarine- of pilocarpine-werking door atropine, nog door grootere doses dezer prikkelende vergiften een uitslag was te verkrijgen. Atropine belette dus ook hier niet volkomen de latere werking van prikkelende vergiften.

Met betrekking tot het hier te behandelen vraagstuk, aangaande de pilocarpinewerking op vooraf geatropiniseerde overlevende darmen, zijn bij MAGNUS en KRESS enkele uitvoerig medegedeelde feiten te vinden.

MAGNUS²⁾ vond op lengtespieraeparaten van kattedarmen in Ringer's vloeistof (vergelijk bl. 20), dat, bij voorafgegane toediening van 50 mgr. atropine, na verloop van 20 minuten nog door 25 mgr. pilocarpine eene maximale tonustoename kon worden opgewekt, terwijl, nadat het atropine $\frac{1}{2}$ uur had ingewerkt, dezelfde pilocarpinedosis nog slechts zwak werkzaam was en na $1\frac{1}{2}$ uur geene prikkelende werking meer door 25 mgr. pilocarpine werd verkregen.

KRESS³⁾ kreeg als uitkomst op konijnedarmen in Ringer's vloeistof, dat, na voorafgegane atropinevergiftiging met 12.5—50 mgr., geene pilocarpineprikkeling meer was op te wekken.

CUSHNY⁴⁾ kwam, bij zijne proeven over speekselafscheiding bij honden, waarbij hij met atropine eerst de secretie deed afnemen en daarna met pilocarpine weder normalen speekselvloed trachtte op te wekken, tot de uitkomst, dat *meer* pilocarpine hiertoe vereischt werd, indien de voorafgaande atropinewerking langer had bestaan.

1) W. STRAUB. Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 119, S. 127.

W. STRAUB. Die Bedeutung der Zellmembran für die Wirkung chemischer Stoffe auf den Organismus. Verhandlungen Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte 1912.

W. STRAUB. Das electromotorische Verhalten der Gifte der Muskarin- und Atropin-gruppe am Froschherzventrikel. Zentrallblatt für Physiologie, Bd 26, S. 990.

2) R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 108, S. 1.

3) K. KRESS. Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden. Archiv für die ges. Physiologie, Bd 109, S. 608.

4) A. R. CUSHNY. Quantitative observations on antagonism. Journal of physiology and experimental therapeutics VI, p. 439.

In tabel XXII zijn de uitkomsten vermeld, welke verkregen werden bij eene proevenreeks, waarbij aanvankelijk in de, met 15, 75 en 150 cc Tyrodesche vloeistof gevulde, cylindervaten atropine werd toegediend en, nadat de darmstukken korten of langeren tijd onder invloed van dit vergif hadden verkeerd, werd nagegaan, of nog eene prikkeling door pilocarpine was op te wekken, hoe groot de hiervoor benoodigde hoeveelheid van het prikkelend vergif was, en welke graad van uitslag hiermede werd verkregen.

De beteekenis der, in de tabel gebruikte, teekens is:

- = geene werking
- + = vergrooting der slingerbewegingen
- ++ = geringe tonustoename (geringe stijging der voetpunten)
- +++ = sterke tonustoename
- ++++ = zeer sterke tonustoename
- = uitwerking tegengesteld (d.w.z. pilocarpinetoevoer veroorzaakt geene prikkeling, doch verkleining der slingerbewegingen, verlaging van den tonus, of een mengsel dezer beide uitwerkingen).

Na voorafgegane atropinevergiftiging blijkt 0.05 mgr. pilocarpine, welke dosis op onvergiftigde darmstukken vrijwel zonder uitzondering eene duidelijke prikkelende werking uitoefent, slechts op 18 der 111 darmstukken nog werkzaam te zijn.

Dit was het geval:

- | | | |
|-------------------------------|---|--|
| 5 maal na 0.005 mgr. atropine | } | <p>3 × in 15 cc vloeistof, zoowel bij toediening spoedig na begin der atr. vergiftiging, als bij toediening 34 min. na begin der atr. vergiftiging,</p> <p>als bij toediening 58 min. na begin der atr. vergiftiging;</p> |
| 4 maal na 0.02 mgr. atropine | } | <p>1 × in 75 cc vloeistof, n.l. bij toediening spoedig na begin der atr. vergiftiging;</p> <p>1 × in 150 cc vloeistof, n.l. bij toediening 34 min. na begin der atr. vergiftiging;</p> <p>2 × in 15 cc vloeistof, n.l. bij toediening 22 min. na begin der atr. vergiftiging, bij toediening 30 min. na begin der atr. vergiftiging;</p> |
| 0 maal na 0.05 mgr. atropine; | | <p>1 × in 75 cc vloeistof, n.l. bij toediening 22 min. na begin der atr. vergiftiging;</p> <p>1 × in 150 cc vloeistof, n.l. bij toediening 22 min. na begin der atr. vergiftiging;</p> |

Proefnummer	Vainhoud in c.M.g.	SULFAS ATROPINI		HYDROCHLORAS PILOCARPINI					LATERE TOEVOEGINGEN	
		dosis	uitwerking	0.05 mgr.	0.5 mgr.	5 mgr.	25 mgr.	50 mgr.		100 mgr.
208	15 75 150	0.005 mgr. (8)	slingerbewegingen kleiner	spoedig +	spoedig ++	spoedig +++				na eenigen tijd 3 x 1/4 cc (0.01a) = 0.0075 mgr. 12 (onvolkomen antagonisme)
209	15 75 150	"	voorbiggaande stilstand, dan slingerbewegingen kleiner	na 34 min. ++ (later +)	na 38 min. +++	na 46 min. ++++				" " " 5 x 1/4 cc (0.01a) = 0.0125 mgr. 20
210	15 75 150	"	slingerbewegingen kleiner	na 58 min. +	na 64 min. +++ of ++++	na 68 min. ++++				" " " 2 x 1/4 cc (0.01a) = 0.005 mgr. 8
204	15 75 150	0.02 mgr. (32)	slingerbewegingen kleiner	spoedig -	spoedig ++	na 15 min. +++ (later +)	na 35 min. +++			" " " 1 x 1/2 cc (0.01a) = 0.005 mgr. + 8 later 1 x 1/4 cc (0.1a) = 0.025 mgr. + 40 dan nog 6 x 1/4 cc (0.1a) = 0.15 mgr. - 240
205	15 75 150	"	"	na 22 min. +	na 27 min. ++	na 33 min. +++				" " " 3 x 1/4 cc (0.01a) = 0.0075 mgr. + 12 later 1 x 1/4 cc (0.1a) = 0.025 mgr. + 40
206	15 75 150	"	"	na 30 min. +	na 35 min. ++?	na 40 min. +++	na 45 min. +++			" " " 4 x 1/4 cc (0.01a) = 0.01 mgr. + 16 later 2 x 1/4 cc (0.1a) = 0.05 mgr. + 80
219	15 75 150	0.05 mgr. (80)	slingerbewegingen kleiner	spoedig -	spoedig -	spoedig +	spoedig - (stilstand) ++, daarna stilstand ++, " onregelmatig			" " " 10 x 1/2 cc (0.01a) = 0.05 mgr. - 80 dan 3 x 1/4 cc (0.1a) = 0.075 mgr. + 120 (totaal 0.125 mgr. atropine) 200 (onvolk. antag.)
222	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 20 min. -	na ± 22 min. -	na ± 23 min. +	na ± 25 min. - slingerbewegingen onregelmatig			
220	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 45 min. -	na ± 46 min. ++	na ± 48 min. ++	na ± 49 min. - (slingerbewegingen weg, tonus lager)			
223	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 45 min. -	na ± 46 min. ++	na ± 48 min. ++	na ± 49 min. - (slingerbewegingen weg, tonus lager)			
211	15 75 150	0.5 mgr. (800)	slingerbewegingen kleiner	spoedig -	spoedig ++	spoedig ++ (dan verlamming?)	spoedig ++ (dan verlamming)	na 40 min. -		
212	15 75 150	"	"	na 20 min. +	na ± 21 min. +?	na ± 23 min. +	na 40 min. - (slingerbewegingen kleiner, tot stilstand) spoedig onregelmatig			
213	15 75 150	"	slingerbewegingen kleiner	na 47 min. +	na ± 48 min. ++	na ± 50 min. ++	na ± 52 min. - (tonus lager, langzaam ophouden der slingerbewegingen) ++ tot ++ (onregelmatig) ++ tot ++			
214	15 75 150	"	"	na 35 min. ++	na ± 36 min. +++?	na ± 38 min. +++?	na ± 60 min. - (tonus lager, ophouden der slingerbewegingen)			
256	15 75 150	"	slingerbewegingen kleiner, tonus lager	spoedig -	spoedig -	spoedig - (tonus lager)	spoedig - (tonus lager, langzaam verlamming)			
257	15 75 150	"	" " " tonus lager (tot volkomen stilstand)	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. - (slingerbeweg. kleiner)	na 20 min. - (tonus lager)			
258	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. + (zwak)	na 40 min. - (tonus lager)			
259	15 75 150	"	"	na 1 uur +?	na 1 uur +?	na 1 uur + (zwak)	na 1 uur +			
224	15 75 150	1.5 mgr. (2400)	" " " tonus lager	spoedig -	spoedig -	spoedig +?	spoedig - (slingerbewegingen weg, tonus lager)			
221	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 15 min. -	na ± 17 min. ++	na ± 19 min. -?	na ± 20 min. +, later - (slingerbewegingen weg, tonus lager)			
225	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 40 min. -	na ± 42 min. ++	na ± 43 min. ++	na ± 45 min. - (tonus lager, slingerbewegingen weg) ++			
215	15 75 150	5 mgr. (8000)	"	spoedig -	spoedig -	spoedig -	spoedig - (slingerbewegingen weg)			later 50 mgr. pil. - 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner)
216	15 75 150	"	"	na 22 min. -	na ± 23 min. -	na ± 25 min. +	na ± 26 min. - (slingerbewegingen weg)			later 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner en onregelmatig)
217	15 75 150	"	"	na 41 min. -	na ± 42 min. -	na ± 45 min. +	na ± 45 min. - (tonus lager)			" 100 " " - (minder slingerbewegingen)
218	15 75 150	"	slingerbewegingen kleiner " " " tonus lager	na 43 min. +	na ± 44 min. ++	na ± 45 min. - (zwak) ++ (zwak)	na ± 46 min. - (slingerbewegingen weg)			
260	15 75 150	12.5 mgr. (20 000)	tonus lager slingerbewegingen kleiner, tonus lager	spoedig -	spoedig -	spoedig -	spoedig - (tonus lager, slingerbewegingen kleiner)			
261	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 20 min. +	na 20 min. +	na 20 min. +	na 20 min. - (tonus lager)	na 20 min. 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner, tonus lager)		
262	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. +?	na 40 min. - (tonus lager)	na 40 min. 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner, tonus lager)		
263	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 1 uur +	na 1 uur +	na 1 uur +	na 1 uur - (tonus lager)	na 1 uur 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner, tonus lager)		
264	15 75 150	50 mgr. (80 000)	" " " tonus lager slingerbewegingen kleiner	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. - (slingerbewegingen weg)	spoedig 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner)		
265	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. -			
266	15 75 150	"	eerst lichte prikkeling, dan bewegingen weg prikkeling? slingerbewegingen kleiner	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner)		
267	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 1 uur -	na 1 uur -	na 1 uur -	na 1 uur -	na 1 uur 100 mgr. pil. - (slingerbewegingen kleiner)		
268	15 75 150	100 mgr. (160 000)	" " " tonus lager	spoedig -	spoedig -	spoedig -	spoedig -	spoedig 100 mgr. pil. - (slingerbeweg. kleiner en zeldzamer)		
269	15 75 150	"	weg, tonus lager kleiner	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. -	na 20 min. 100 mgr. pil. -		
270	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. -	na 40 min. 100 mgr. pil. -		
271	15 75 150	"	" " " tonus lager	na 1 uur -	na 1 uur -	na 1 uur -	na 1 uur -	na 1 uur 100 mgr. pil. - (tonus lager)		

b. De proeven met voorafgaande toediening van 1.5—100 mgr. atropine. Deze gedeelten zullen afzonderlijk worden behandeld, met voorbijgaan der reeds besproken kleinste pilocarpinedosis (0.05 mgr.).

Deel a.

Na 0.005 en 0.02 mgr. atropine was 0.5 mgr. pilocarpine (eigenlijk dus 0.55 mgr.), op ééne enkele uitzondering na, steeds werkzaam, terwijl deze pilocarpinedosis na 0.05 mgr. atropine slechts bij één van 12 darmstukken eene prikkeling veroorzaakte, en na 0.5 mgr. atropine nog in 8 van 24 gevallen eene werking ontvouwde. Duidelijk blijkt, dat de kans op pilocarpineprikkeling grooter is in de kleinere vloeistofhoeveelheden, want 12 maal trad eene prikkeling op in 15 cc vloeistof;

8 maal " " " " " 75 cc " ;

6 maal " " " " " 150 cc " , terwijl

bovendien in proeven, waar in meerdere cilindervaten nog eene pilocarpinewerking optrad, deze vrijwel zonder uitzondering sterker was in de kleinere vaten.

Bij toediening van 0.5 mgr. pilocarpine, *spoedig* na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 8 van 18

gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ maal } ++ \\ 3 \text{ maal } + \end{array} \right.$

bij toediening van 0.5 mgr. pilocarpine, 15—35 min. na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 6 van 12

gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ maal } ++ \\ 4 \text{ maal } + \end{array} \right.$

bij toediening van 0.5 mgr. pilocarpine, 35—50 min. na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 7 van 15

gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ maal } +++ \\ 2 \text{ maal } ++ \\ 3 \text{ maal } + \end{array} \right.$

bij toediening van 0.5 mgr. pilocarpine 50 min. en langer na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 5 van 9

gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ maal } +++ \\ 2 \text{ maal } ++ \text{ of } +++ \\ 1 \text{ maal } + \end{array} \right.$

De kans op pilocarpineprikkeling blijft dus vrijwel gelijk, of de pilocarpinetoediening spoedig na het begin der atropinevergiftiging plaats heeft, of als de laatste reeds eenigen tijd heeft geduurd; doch de *graad* der pilocarpineprikkeling neemt na langer bestaan der atropinevergiftiging toe. (Zie fig. 43 en 44 en fig. 53 en 54.)

Na 0.005 mgr. en 0.02 mgr. atropine was 5 mgr. *pilocarpine* (eigenlijk 5.55 mgr.) steeds werkzaam, terwijl deze pilocarpinedosis ook na 0.05 mgr. bijna zonder uitzondering en na 0.5 mgr. atropine nog in vele gevallen eene werking uitoefende.

Waar de nu gegeven pilocarpinehoeveelheid op onbeschadigde darmstukken steeds duidelijk prikkelend werkt, had zij, na voorafgegane vergiftiging met 0.5 mgr. atropine, in de proeven 256 en 257 in de vaten met 15 cc vloeistof integendeel ten gevolge, dat de tonus lager en de slingerbewegingen kleiner werden, terwijl in proef 211 in het kleinste cylindervat eerst eene prikkeling optrad, waarna spoedig de slingerbewegingen afnamen, totdat zij geheel ophielden. In deze gevallen had dus de opeenhooping der schadelijke invloeden verkleining der darmbewegingen ten gevolge. Overigens blijkt de kans op darmprikkeling door deze pilocarpinedosis, na voorafgegane atropinetoediening, grooter te zijn in de kleinere vloeistofhoeveelheden want:

16 maal trad eene prikkeling op in 15 cc vloeistof;

15 maal " " " " " 75 cc " ;

11 maal " " " " " 150 cc " , terwijl bovendien in proeven, waar in meerdere cylindervaten nog eene pilocarpinewerking werd verkregen, deze steeds sterker was in de kleinere vaten. (Zie b.v. fig. 54.)

Bij toediening van 5 mgr. *pilocarpine*, *spoedig* na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 12 van

15 gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ maal } +++ \\ 3 \text{ maal } ++ \\ 6 \text{ maal } + \end{array} \right.$

bij toediening van 5 mgr. *pilocarpine* 15—35 min. na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 11 van

15 gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ maal } +++ \\ 4 \text{ maal } ++ \\ 4 \text{ maal } + \end{array} \right.$ terwijl 1 maal de darmbewegingen kleiner werden,

bij toediening van 5 mgr. *pilocarpine* 35—50 min. na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 11 van

12 gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ maal } ++++ \\ 4 \text{ maal } +++ \\ 2 \text{ maal } ++ \\ 4 \text{ maal } + \end{array} \right.$

bij toediening van 5 mgr. *pilocarpine* 50 min. en langer na het begin der atropinevergiftiging trad nog eene prikkeling op in 8 van

12 gevallen, en wel $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ maal } ++++ \\ 3 \text{ maal } +++ \\ 2 \text{ maal } ++ \\ 2 \text{ maal } + \end{array} \right.$

De kans op pilocarpineprikkeling blijft dus vrijwel gelijk, of de pilocarpinetoediening spoedig na het begin der atropinevergiftiging plaats heeft, of als de laatste reeds eenigen tijd heeft geduurd; doch de *graad* der pilocarpineprikkeling *neemt* na langer bestaan der atropinevergiftiging *toe*. (Zie fig. 43 en 44 en fig. 53 en 54.)

Slechts in enkele gevallen werd 25 mgr. pilocarpine gegeven, zoodat de hiermee verkregen uitkomsten buiten beschouwing kunnen blijven.

Ten slotte werd 50 mgr. *pilocarpine* gegeven aan alle darmstukken, welke vooraf met 0.05 en 0.5 mgr. atropine vergiftigd waren. Bij proef 211 was ook reeds 25 mgr. pilocarpine bijgevoegd, zoodat deze voor vergelijking met de overige uitkomsten ongeschikt was geworden.

In de vaten met 15 cc vloeistof veroorzaakte 50 mgr. van het prikkelend vergif (eigenlijk dus 55.55 mgr.), op ééne enkele uitzondering met geringe tonustoenamen na, nooit prikkeling, maar had integendeel tonusverlaging, of verkleining der slingerbewegingen, of eene som van deze beide ten gevolge. (Zie fig. 43 en 44.) Deze groote pilocarpinedosis was dus in de kleine vaten, dus in sterke concentratie, voor de reeds vergiftigde darmstukken te hoog en had geene prikkelende werking meer, maar deed zelfs, door kleinere pilocarpinehoeveelheden veroorzaakte, tonustoenamen te niet.

Zooals op bl. 57 werd opgemerkt, geeft deze pilocarpinedosis op zich zelf in kleine vloeistofhoeveelheden eerst eene sterke prikkeling, welke evenwel vaak spoedig teruggaat.

In de grootere vloeistofhoeveelheden (75 en 150 cc) trad bij toediening van 50 mgr. pilocarpine *spoedig* na begin der atropinevergiftiging nog eene prikkeling op in alle 6 gevallen,

en wel $\left. \begin{array}{l} 5 \text{ maal} \\ 1 \text{ maal} \end{array} \right\} \begin{array}{l} ++ \\ + \end{array}$

bij toediening van 50 mgr. pilocarpine 15 à 35 min. na begin der atropinevergiftiging nog eene prikkeling op in alle 4 gevallen,

en wel $\left. \begin{array}{l} 3 \text{ maal} \\ 1 \text{ maal} \end{array} \right\} \begin{array}{l} ++ \\ + \end{array}$

bij toediening van 50 mgr. pilocarpine 35—50 min. na begin der atropinevergiftiging nog eene prikkeling op in alle 6 gevallen,

en wel $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ maal } + + + \\ 2 \text{ maal } + + \\ 2 \text{ maal } + \end{array} \right.$

bij toediening van 50 mgr. pilocarpine 50 min. en langer na begin der atropinevergiftiging nog eene prikkeling op in alle 6 gevallen,

en wel $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ maal } + + + \\ 1 \text{ maal } + + \\ 3 \text{ maal } + \end{array} \right.$

Onafhankelijk van den duur der voorafgegane atropinevergiftiging werkte deze groote pilocarpinedosis dus in de vaten met 75 en 150 cc vloeistof *steeds* nog prikkelend, doch de *graad* der pilocarpineprikkeling *nam*, na langer bestaan der atropinevergiftiging, *toe*. (Zie fig. 43 en 44.)

Ook hier valt op te merken, dat de prikkeling in 75 cc vloeistof bijna *steeds* sterker was dan in 150 cc.

Thans volgen de uitkomsten in *deel b* van tabel XXII (voorafgaande toediening van 1.5—100 mgr. atropine) met 0.5—100 mgr. pilocarpine verkregen.

Reeds terstond valt, bij beschouwing van dit gedeelte, in het oog, dat na deze grootere atropinedoses slechts zelden nog eene pilocarpineprikkeling optrad, hetgeen vrij goed overeenkomt met hetgeen vroeger bij proeven op overlevende konijnedarmen in 200 cc Ringersche vloeistof was gevonden door KRESS, aan wien het nimmer gelukte, na toediening van 12.5—50 mgr. atropine, nog eene pilocarpinewerking te verkrijgen.

De tegenovergestelde uitkomsten, door MAGNUS verkregen, kunnen misschien hare verklaring vinden in de omstandigheid, dat door dezen kattedarmen werden gebruikt, terwijl de proeven van KRESS en van mij met konijnedarmen verricht werden.

Met voorafgaande vergiftiging door 1.5 mgr. atropine werden 3 proeven gedaan, zoodat hieraan 9 darmstukken blootgesteld werden.

Met voorafgaande vergiftiging door 5 mgr. atropine werden 4 proeven gedaan, zoodat hieraan 12 darmstukken blootgesteld werden.

Met voorafgaande vergiftiging door 12.5 mgr. atropine werden 4 proeven gedaan, zoodat hieraan 12 darmstukken blootgesteld werden.

Met voorafgaande vergiftiging door 50 mgr. atropine werden 4 proeven gedaan, zoodat hieraan 12 darmstukken blootgesteld werden.

Met voorafgaande vergiftiging door 100 mgr. atropine werden 4 proeven gedaan, zoodat hieraan 12 darmstukken blootgesteld werden.

Toediening van 0.5 (eigenlijk 0.55) mgr. *pilocarpine* gaf:

na 1.5 mgr. atropine 2 maal eene geringe tonustoename
(in 15 cc vloeistof, nadat de atropinevergiftiging 17, resp. 42 min. geduurd had);

na 5 mgr. atropine 1 maal eene geringe tonustoename
(in 15 cc vloeistof, nadat de atropinevergiftiging \pm 44 minuten geduurd had);

na 12.5 mgr. atropine 2 maal eene geringe tonustoename
(in 15 cc vloeistof, nadat de atropinevergiftiging 20 minuten geduurd had)
en in 15 cc vloeistof, nadat de atropinevergiftiging 1 uur geduurd had);

na 50 mgr. atropine 2 maal eene twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen
(1^o. bij spoedige toediening na begin der atropinevergiftiging in 75 cc vloeistof, 2^o. bij toediening 20 minuten na begin der atropinevergiftiging in 75 cc vloeistof);

had na 100 mgr. atropine nimmer eenig gevolg.

Het aantal positieve uitkomsten met deze pilocarpinedosis is te gering, om nadere beschouwingen toe te laten.

Toediening van 5 (eigenlijk 5.55) mgr. *pilocarpine* werkte:

na 1.5 mgr. atropine 3 maal prikkelend

(1^o. gaf het, spoedig na begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 15 cc vloeistof,

2^o. gaf het, 19 minuten na begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof,

3^o. gaf het, 43 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 15 cc vloeistof);

na 5 mgr. atropine 5 maal prikkelend

(1^o. gaf het, 25 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 15 cc vloeistof,

2^o. gaf het, 45 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 15 cc vloeistof,

3^o. gaf het, 45 minuten na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof,

- 4^o. gaf het, 45 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 75 cc vloeistof,
 5^o. gaf het, 45 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof);
 na 12.5 mgr. atropine 4 maal prikkelend

(1^o. gaf het, spoedig na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof,

2^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 15 cc vloeistof,

3^o. gaf het, 40 minuten na begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 15 cc vloeistof,

4^o. gaf het, 1 uur na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 15 cc vloeistof);

na 50 mgr. atropine 3 maal prikkelend

(1^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 75 cc vloeistof,

2^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 150 cc vloeistof,

3^o. gaf het, 1 uur na het begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof);

had na 100 mgr. atropine nimmer eenig gevolg.

Behalve na 100 mgr. atropine, waarna geene prikkeling meer door deze pilocarpinedosis was op te wekken, trad nog vrijwel in een gelijk aantal gevallen eene reactie op na de verschillende atropinedoses (1.5, 5, 12.5 en 50 mgr.).

Deze hoeveelheid pilocarpine gaf, na voorafgegane, vrij sterke, atropinevergiftiging, vaker aanleiding tot prikkeling in kleinere dan in grootere vloeistofhoeveelheden, terwijl, na langer bestaan der atropinevergiftiging, de kans op pilocarpineprikkeling eer toe- dan afnam en ook de graad der pilocarpineprikkeling scheen toe te nemen. (Zie fig. 45 en 46.)

Toediening van 50 (eigenlijk 55.55) mgr. pilocarpine werkte in deze 19 proeven, dus bij 57 darmstukken, slechts 15 maal prikkelend, n.l.:

na 1.5 mgr. atropine 4 maal

(1^o. gaf het, spoedig na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof,

2^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, voorbijgaande geringe tonustoename in 15 cc vloeistof,

- 3^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof,
 4^o. gaf het, 45 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 150 cc vloeistof);

na 5 mgr. atropine 1 maal

(het gaf, 45 minuten na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof);

na 12.5 mgr. atropine 2 maal

- (1^o. gaf het, spoedig na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof,
 2^o. gaf het, spoedig na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof);

na 50 mgr. atropine 6 maal

- (1^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, vrij sterke tonustoename in 75 cc vloeistof,
 2^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof,
 3^o. gaf het, 40 minuten na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof,
 4^o. gaf het, 40 minuten na begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof,
 5^o. gaf het, 1 uur na begin der atropinevergiftiging, geringe tonustoename in 75 cc vloeistof,
 6^o. gaf het, 1 uur na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof);

na 100 mgr. atropine 2 maal

- (1^o. gaf het, spoedig na begin der atropinevergiftiging, twijfelachtige vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof,
 2^o. gaf het, 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 150 cc vloeistof).

Na alle gebruikte atropinedoses trad dus enkele malen nog eene prikkeling door 50 mgr. pilocarpine op, zonder dat sprake is van toe- of afname evenwijdig met de stijging der atropinehoeveelheden.

De, sedert het begin der atropinevergiftiging verlopen, tijd heeft weinig invloed, maar toch neemt, bij langer bestaan hiervan, de kans op pilocarpineprikkeling eer toe dan af, ofschoon na de hoogere atropinedoses de graad der pilocarpineprikkeling op den duur afneemt, zooals vooral duidelijk is bij de werking

van 50 mgr. pilocarpine na 50 mgr. atropine. (Zie fig. 47, 48 en 49.)

In dit opzicht zijn dus mijne uitkomsten steeds in tegenspraak met de vroegere vondst van MAGNUS, dat, na voorafgaande atropinetoediening nog eene pilocarpinewerking was op te wekken, indien het atropine nog niet zóó lang had ingewerkt, dat de darmbewegingen hierdoor waren afgenomen. MAGNUS verkreeg door 50 mgr. atropine darmprickeling, waarna 25 mgr. pilocarpine nog na 20 minuten en na $\frac{1}{2}$ uur prikkelend werkte, doch na $1\frac{1}{2}$ uur onwerkzaam was.

De door mij gebruikte atropinedoses, 0.005—100 mgr., gaven bij de proeven van tabel XXII geene darmprickeling, doch hadden in tegendeel ten gevolge, dat de slingerbewegingen kleiner werden en vaak de darmtonus in geringe mate afnam; na verloop van tijd ging in vele gevallen dit gevolg, ten minste na de kleinere atropinedoses, weder gedeeltelijk verloren, zoodat de amplitudo der slingerbewegingen weder toenam. In tegenstelling met de, op den duur toenemende, schadelijke werking der grootere atropinedoses, welke MAGNUS had gevonden, ging dus hier de vergiftiging op den duur terug.

Na voorafgegane vergiftiging met 50 en 100 mgr. atropine trad bij mijne proeven slechts zelden eene pilocarpineprickeling op, maar, indien dit nog het geval was, had het meer plaats na langeren duur der atropinevergiftiging dan bij pilocarpinetoediening spoedig na begin der atropinevergiftiging.

De tegenspraak in dit opzicht tusschen mijne uitkomsten en de vroeger door MAGNUS verkregene is misschien een gevolg van het gebruik van darmen van verschillende diersoorten, evenals dit reeds op bl. 37 werd verondersteld eene verklaring voor uiteenlopende uitkomsten te kunnen geven.

Met betrekking tot den invloed der vatgrootten kan worden vastgesteld, dat eene prikkeling door 50 mgr. pilocarpine na voorafgegane vergiftiging met 1.5—100 mgr. atropine ontstond:

slechts 1 maal in 15 cc vloeistof, welke prikkeling nog spoedig voorbij ging,

5 maal in 75 cc vloeistof, en wel	}	1 maal	+	+	+
		1 maal	+	+	
		3 maal	+		
9 " " 150 cc " " " "	}	1 maal	+	+	
		8 maal	+		

Hier wordt dus de kans op prikkeling grooter met toename der hoeveelheid vloeistof, waarin de darmen zijn opgehangen.

Proefnummer	Vatinhoud in c.M's.	SULFAS ATROPINI		HYDROCHLORAS PILOCARPINI					
		dosis	uitwerking	0.05 mgr.	0.5 mgr.	5 mgr.	50 mgr.	100 mgr.	
272	15	12.5 mgr. (20 000)	slingerbewegingen weg, tonus lager	spoedig — ? — (slingerbew. kleiner)	spoedig — ?	spoedig + ?	spoedig — (tonus lager)	spoedig — (tonus lager)	
	75		" " " "				— (" ")	— (" ")	
	150		" " " "				— (" ")	— (" ")	
273	15	" "	" " " " kleiner, tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. ++ +?	na 20 min. — (" ")	na 20 min. — (" ")	
	75		" " " "				— (" ")	— (" ")	
	150		" " " " grooter				—	— (" ")	— (" ")
274	15	" "	tonus lager	na 40 min. —	na 40 min. —	na 40 min. ++	na 40 min. — (" ")	na 40 min. — (" ")	
	75		slingerbewegingen grooter				—	— ? (" " ?)	— (" ")
	150		" " " " kleiner				—	— ? (" " ?)	— (" ")
275	15	" "	" " " " tonus lager	na 1 uur —	na 1 uur ++ (zwak)	na 1 uur ++	na 1 uur — (" ")	na 1 uur — (" ")	
	75		" " " "				—	— (" ")	— (" ")
	150		" " " "				—	— (" ")	— (" ")
276	15	50 mgr. (80 000)	" " " " " " " "	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	spoedig —	spoedig —	
	75		tonus lager				—	— (slingerbeweg. kleiner)	spoedig —
	150		slingerbewegingen kleiner, tonus lager				—	—	— (slingerbeweg. kleiner)
277	15	" "	" " " " " " " "	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	
	75		" " " " " " " "				++?	+++	+++
	150		" " " " " " " "				+	+	— (tonus lager)
278	15	" "	tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	
	75		slingerbewegingen weg				—	—	—
	150		" " " " " " " " kleiner				—	—	—
279	15	" "	tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	
	75		" " " " " " " "				—	—	—
	150		" " " " " " " " eerst geringe prikkeling, dan tonus lager				—	—	—
280	15	" "	slingerbewegingen weg, tonus lager	spoedig —	spoedig —	spoedig — (tonus lager)	spoedig — (tonus lager)	spoedig — (tonus lager)	
	75		" " " " " " " " eerst iets grooter, dan stilstand				—	—	— (" ")
	150		" " " " " " " " geene verandering				—	—	— (slingerbeweg. kleiner)
281	15	" "	tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	
	75		slingerbewegingen kleiner, tonus lager				—	— (tonus lager)	— (tonus lager)
	150		" " " " " " " "				—	— (" ")	— (" ")
282	15	" "	" " " " " " " " tonus lager	na 40 min. +	na 40 min. —	na 40 min. —	na 40 min. — (" ")	na 40 min. — (" ")	
	75		" " " " " " " " eerst geringe tonustoenname, dan tonus lager en slingerbew. kleiner				+	++	— (" ")
	150		" "				—	—	— (" ")
283	15	" "	slingerbewegingen weg, tonus lager	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	
	75		" " " " " " " " kleiner, tonus lager				—	++	++
	150		" "				—	—	—
284	15	100 mgr. (160 000)	" " " " " " " " weg, tonus lager	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	spoedig —	spoedig —	
	75		" " " " " " " " kleiner				—	+	+, dan langzaam ophouden der bewegingen
	150		" "				—	+	+, dan langzaam ophouden der bewegingen bij vrij hoogen tonus
285	15	150 mgr. (240 000)	" "	na 25 min. —	na 25 min. —	na 25 min. —	na 25 min. —	na 25 min. —	
	75		" "				—	++	— (tonus lager), later +
	150		" "				—	++	— (tonus lager), later +

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	SULFAS ATROPINI		HYDROCHLORAS PILOCARPINI				
		dosis	uitwerking	0.05 mgr.	0.5 mgr.	5 mgr.	50 mgr.	100 mgr.
272	15	12.5 mgr. (20 000)	slingerbewegingen weg, tonus lager	spoedig —	spoedig —	spoedig +	spoedig — (tonus lager)	spoedig —
	75		" " " "	— (slingerbeweg.)	?	?	— (" ")	— (tonus lager)
	150		" " " "	" " " "	?	?	— (" ")	— (" ")
273	15	" "	" " kleiner, tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. + +	na 20 min. — (" ")	na 20 min. — (" ")
	75		" " " "	—	—	+ ?	— (" ")	— (" ")
	150		" " " "	—	—	—	— (" ")	— (" ")
274	15	" "	tonus lager	na 40 min. —	na 40 min. —	na 40 min. + +	na 40 min. — (" ")	na 40 min. — (" ")
	75		slingerbewegingen groter	—	—	—	— ? (" ")	— (" ")
	150		" " kleiner	—	—	—	— ? (" ")	— (" ")
275	15	" "	" " " " tonus lager	na 1 uur —	na 1 uur + + (zwak)	na 1 uur + +	na 1 uur — (" ")	na 1 uur — (" ")
	75		" " " " " "	—	—	—	— (" ")	— (" ")
	150		" " " " " "	—	—	—	— (" ")	— (" ")
276	15	50 mgr. (80 000)	" " " " " "	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —
	75		tonus lager	—	—	—	— (slingerbeweg. kleiner)	spoedig — (slingerbeweg. kleiner)
	150		slingerbewegingen kleiner, tonus lager	—	—	—	—	—
277	15	" "	" " " " " "	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —
	75		" " " " " "	—	—	—	—	—
	150		" " " " " "	+ ?	+ ? (tonus lager)	+ +	+ + + (tonus lager)	+ + + (tonus lager)
278	15	" "	tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —
	75		slingerbewegingen weg	—	—	—	—	—
	150		" " kleiner	—	—	—	—	—
279	15	" "	tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —
	75		" " " "	—	—	—	—	—
	150		" " eerst geringe prikkeling, dan tonus lager	—	—	—	—	—
280	15	" "	slingerbewegingen weg, tonus lager	spoedig —	spoedig —	spoedig —	spoedig — (tonus lager)	spoedig — (tonus lager)
	75		" " " " eerst iets groter, dan stilstand	—	—	—	— (" ")	— (" ")
	150		" " " " geene verandering	—	—	—	— (slingerbeweg. kleiner)	— (" ")
281	15	" "	tonus lager	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —	na 20 min. —
	75		slingerbewegingen kleiner, tonus lager	—	—	—	— (tonus lager)	— (tonus lager)
	150		" " " "	—	—	—	— (" ")	— (" ")
282	15	" "	" " " " tonus lager	na 40 min. +	na 40 min. —	na 40 min. —	na 40 min. — (" ")	na 40 min. — (" ")
	75		" " " " eerst geringe tonustoenname, dan tonus lager en slingerbew. kleiner	—	—	—	— (" ")	— (" ")
	150		" " " " " " " " " " " " " " " "	—	—	—	— (" ")	— (" ")
283	15	" "	slingerbewegingen weg, tonus lager	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —
	75		" " " " kleiner, tonus lager	—	—	—	—	—
	150		" " " " " "	—	—	—	—	—
284	15	100 mgr. (160 000)	" " " " " "	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —
	75		" " " " " " " " " " " " " " " "	—	—	—	—	—
	150		" " " " " " " " " " " " " " " "	—	—	—	—	—
285	15	150 mgr. (240 000)	" " " " " "	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —	na 1 uur —
	75		" " " " " " " " " " " " " " " "	—	—	—	—	—
	150		" " " " " " " " " " " " " " " "	—	—	—	—	—

Deze uitkomst schijnt in strijd met hetgeen tot nu toe in dit opzicht was vastgesteld. Deze tegenstrijdigheid kan waarschijnlijk hare verklaring hierin vinden, dat deze groote pilocarpinedoses, in samenwerking met de groote voorafgegeven atropinedoses, vooral in kleinere vloeistofhoeveelheden vaak eenen te schadelijken invloed op de darmstukken uitoefenen, zoodat geene prikkeling meer ontstaat, terwijl in grootere vloeistofhoeveelheden nog wel eene pilocarpineprikkeling mogelijk is.

In de vaten met 15 cc vloeistof veroorzaakte 50 mgr. pilocarpine n.l., na voorafgegane vergiftiging met 1.5, 5 en 12.5 mgr. atropine, evenals dit na de kleinere atropinedoses het geval was, op twee uitzonderingen na, in stede van prikkeling, tonusverlaging of verkleining der slingerbewegingen, of eene som van deze beide.

In proef 261, met voorafgaande vergiftiging door 12.5 mgr. atropine, trad eene dergelijke reactie niet alleen op in het kleinste cylindervat, waar tonusverlaging volgde, maar hier had 50 mgr. pilocarpine ook in de beide grootere vloeistofhoeveelheden verkleining der slingerbewegingen ten gevolge. (Zie fig. 45.)

Na voorafgegane vergiftiging met 50 en 100 mgr. atropine was deze pilocarpinedosis in 15 cc vloeistof steeds zonder uitwerking op de darmstukken. Hier schijnen deze groote atropinedoses eene volkomen verlamming te hebben veroorzaakt.

Eene hoogere *pilocarpinedosis*, 100 mgr. (eigenlijk 155.55 mgr.) had na 50 mgr. atropine slechts 1 maal vergrooting der slingerbewegingen ten gevolge (1 uur na begin der atropinevergiftiging in 150 cc vloeistof) en gaf na 100 mgr. atropine nog 3 maal eene prikkeling

1^o. 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, vergrooting der slingerbewegingen in 75 cc vloeistof,

2^o. 20 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonus-toename in 150 cc vloeistof,

3^o. 40 minuten na begin der atropinevergiftiging, geringe tonus-toename in 150 cc vloeistof), terwijl zij in de overige gevallen, na vergiftiging met 12.5, 50 en 100 mgr. atropine, of geene werking meer uitoefende, of remmend werkte. Deze remming bestond dan in verkleining der slingerbewegingen, of in tonusverlaging, of in de som dezer beide uitwerkingen.

In de kleine vaten was deze dosis prikkelend vergif steeds zonder uitwerking, behalve in proef 263, waar zij, 1 uur na begin der vergiftiging met 12.5 mgr. atropine, in 15 cc vloeistof nog verkleining der slingerbewegingen met tonusverlaging veroorzaakte. Blijkbaar waren de

darmstukken hier, door de som der voorafgaande schadelijke invloeden, meestal geheel verlamd.

De proeven in Ringer's vloeistof (zie tabel XXIII) gaven met betrekking tot de pilocarpinewerking na voorafgaande atropinevergiftiging gelijke uitkomsten als die in Tyrode's oplossing. (Zie fig. 42, 50, 51 en 52.) Ook dan trad, na vergiftiging met 12.5—150 mgr. atropine, slechts bij uitzondering eene pilocarpineprikkeling op en was deze over het algemeen, bij toediening van 5 mgr. pilocarpine, in kleinere vloeistofhoeveelheden sterker, terwijl hogere pilocarpinedoses in sterkere concentratie geene prikkeling, doch verlamming gaven. Bovendien nam, bij langeren duur der atropinevergiftiging, de kans op pilocarpineprikkeling duidelijk toe. De boven reeds genoemde tegenspraak tusschen mijne uitkomsten en de vroeger door MAGNUS verkregene kan dus niet te wijten zijn aan het gebruik van verschillende vloeistoffen, maar moet met grooter waarschijnlijkheid worden toegeschreven aan het werken met darmen van verschillende diersoorten.

In enkele proeven werd, eenigen tijd na de laatste pilocarpine-toediening, weder atropine toegevoegd, ten einde na te gaan, hoeveel van deze stof nu zou moeten worden gegeven, om de opgetreden prikkeling weder op te heffen. Dit werd onderzocht in de proeven 209, 210, 204 en 206.

In de proeven 209 en 210 werden de darmstukken alle vooraf aan 0.005 mgr. atropine blootgesteld, welke dosis volgens de proeven van hoofdstuk IV, § 2 voldoende was, om de werking van 5 mgr. pilocarpine op te heffen en zelfs vaak in staat was de door 25 mgr. pilocarpine veroorzaakte prikkeling te bestrijden. Nu bleek, dat deze atropinedosis, vooraf toegediend, slechts in enkele gevallen in staat was de prikkelende werking van 0.05 mgr. pilocarpine te beletten. Ook 0.5 en 5 mgr. pilocarpine verwekten, na voorafgegane vergiftiging met 0.005 mgr. atropine, duidelijke prikkelingstoestanden; deze waren zelfs, over het algemeen, geenszins geringer dan het geval zou zijn geweest, indien niet vooraf atropine op de darmen had ingewerkt.

Ook YASUO IKEDA ¹⁾ vond bij onderzoekingen, op overlevende konijnedarmen in Ringer's vloeistof, over het antagonisme tusschen sulfas physostigmini eenerzijds en curare, nicotine, coniine, sparteïne en gelsemine anderzijds, dat over het algemeen meer der laatstgenoemde stoffen noodig was, om eene latere physostigminewerking te beletten,

¹⁾ YASUO IKEDA. Some experiments on antagonism between certain drugs. The journal of physiology L, p. 217.

dan vereischt werd, om eene bestaande physostigmineprikkeling op te heffen.

Nadat deze prikkelingstoestanden eenigen tijd hadden bestaan, werd nu getracht deze antagonistisch te beïnvloeden, waarbij bleek, dat bij proef 209 in het kleinste vat met 0.0075 mgr. atropine eene gedeeltelijke opheffing der prikkeling verkregen werd, terwijl in het vat met 75 cc vloeistof 0.0125 mgr. en in dat met 150 cc vloeistof 0.005 mgr. atropine de darmen bijna geheel in den oorspronkelijken toestand terugbracht.

Dit zijn dus hoeveelheden tegengif, welke eer hooger dan lager zijn, dan die zonder voorafgegane atropinevergiftiging voor het antagonisme zouden worden vereischt.

In proef 210 (zie fig. 54) werden, nadat de prikkelingstoestanden eenigen tijd hadden bestaan, eerst kleine atropinedoses toegevoegd, 0.005—0.01 mgr., welke slechts gedeeltelijken teruggang der tonusverhooging veroorzaakten; kort daarop werd nog meer atropine gegeven en aldus werd in het kleinste vat de prikkeling opgeheven door in het geheel 0.03 mgr., in het vat met 75 cc inhoud door 0.0325 mgr. en in dat met 150 cc vloeistof door 0.06 mgr. atropine.

Dit waren dus alle betrekkelijk hooge doses, zoodat zeker, na voorafgegane atropinevergiftiging geene kleinere hoeveelheden atropine voor opheffing eener latere pilocarpineprikkeling vereischt worden; het wekt zelfs den indruk, dat de voorafgang der atropinevergiftiging de volgende pilocarpinevergiftiging vaster maakt, zoodat voor antagonistische opheffing hiervan nog weer grootere nieuwe doses atropine noodig zijn.

Ook in de beide proeven no. 204 en 206, waar de darmen vooraf aan de inwerking van 0.02 mgr. atropine waren onderworpen, werd nagegaan hoeveel atropine ten slotte werd vereischt, om de, toch nog door pilocarpine ontstane, prikkelingstoestanden te niet te doen. Ook in deze proeven waren ten slotte betrekkelijk hooge doses atropine noodig, om gedeeltelijken teruggang van de opgewekte tonustoename te verkrijgen, zoodat *voorafgegane atropinevergiftiging* blijkbaar *niet ten gevolge heeft, dat daarna ontstane pilocarpineprikkelingen gemakkelijker zijn op te heffen*. Het tegendeel was veeleer het geval.

Dit komt overeen met hetgeen reeds was gevonden door MAGNUS ¹⁾,

¹⁾ R. MAGNUS. Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetiere V.
Archiv für die ges. Physiologie, Bd 108, S. 1.

welke zag, dat lengtespierpraeparaten van kattedarmen in Ringer's vloeistof, die 20 minuten aan de inwerking van 50 mgr. atropine waren blootgesteld, door 25 mgr. pilocarpine eene maximale tonustoenamen ondergingen, welke nu door eene volgende toediening van 50 mgr. atropine niet kon worden opgeheven.

Voor nadere beschouwing komen nog in aanmerking de uitkomsten, welke verkregen werden:

in proef 209 in de vaten met 75 en 150 cc vloeistof,
 " " 210 " " " " 15, 75 en 150 cc vloeistof,
 " " 204 " het vat " 150 cc vloeistof,
 " " 206 " " " " 75 cc vloeistof.

Hier toch keerden de darmen ten slotte geheel, of vrijwel geheel, in den oorspronkelijken toestand terug, terwijl in de overige gedeelten der 4 zoo juist besproken proeven het eind-antagonisme slechts onvolkomen was.

In het vat met 150 cc vloeistof van proef 209 en in het kleinste vat van proef 210 belette 0.005 mgr. atropine zelfs niet de werking van 0.05 mgr. pilocarpine, zoodat deze uitkomsten geene nadere gegevens opleveren.

In het vat met 75 cc vloeistof van proef 209 en in de vaten met 75 en 150 cc vloeistof van proef 210 zou de verhouding tusschen de vooraf gegeven atropinedosis en de onwerkzame pilocarpinedosis aldus kunnen worden uitgedrukt: $\frac{\text{atropine } 0.005 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 0.05 \text{ mgr.}}$, terwijl voor de eindtoestanden, waarbij weder vrijwel de oorspronkelijke toestand intrad, zou kunnen geschreven worden: $\frac{\text{atropine } 3.5 \times 0.005 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 111 \times 0.05 \text{ mgr.}}$
 $\frac{\text{atropine } 7.5 \times 0.005 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 111 \times 0.05 \text{ mgr.}}$ en $\frac{\text{atropine } 13 \times 0.005 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 111 \times 0.05 \text{ mgr.}}$.

Wordt hetzelfde verricht bij de proeven 204 en 206, dan is de eerste verhouding, zoowel in proef 204 in 150 cc vloeistof als in proef 206 in 75 cc vloeistof $\frac{\text{atropine } 0.02 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 0.05 \text{ mgr.}}$, terwijl ten slotte de verhouding in proef 204 in 150 cc vloeistof wordt $\frac{\text{atropine } 4.75 \times 0.02 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 611 \times 0.05 \text{ mgr.}}$
 of $\frac{\text{atropine } 3.8 \times 0.005 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 111 \times 0.05 \text{ mgr.}}$ en in proef 206 in 75 cc vloeistof:
 $\frac{\text{atropine } 2.5 \times 0.02 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 111 \times 0.05 \text{ mgr.}}$ of $\frac{\text{atropine } 10 \times 0.005 \text{ mgr.}}{\text{pilocarpine } 111 \times 0.05 \text{ mgr.}}$.

Ook hier blijkt dus bij het antagonisme eene sterke stijging der pilocarpinedosis samen te gaan met eene slechts geringe stijging der atropinedosis (evenals dit in § 2 van dit hoofdstuk gevonden werd).

Dat ten slotte, bij gelijke pilocarpinedoses aan het einde, de antagonistische atropinewaarden hier onderling eenigszins uiteenloopen is ten deele zeker een gevolg van de volgende omstandigheden:

- 1^o. zijn de vooraf gegeven atropinedoses willekeurig gekozen;
- 2^o. loopen de achtereenvolgens gegeven pilocarpinedoses vrij sterk uiteen (zij verhouden zich als 1:10:100), waardoor steeds de vooraf gegeven atropinedosis slechts de werking van 0.05 mgr. pilocarpine belette, terwijl het zeer goed mogelijk is, dat ook nog meer pilocarpine (b.v. 0.1 mgr.) nog geene prikkeling zou veroorzaken;
- 3^o. werd aan het einde der proeven niet steeds éézelfde atropine-oplossing van constante concentratie in de pipet gebruikt, om de pilocarpineprikkeling weder op te heffen, hetgeen volgens tabel III, tabel IX, e.a. eenen vrij sterken invloed op de einduitkomst kan hebben.

Hoe is nu het eigenaardige verschijnsel te verklaren, dat, na voorafgegane atropinevergiftiging, grootere pilocarpinedoses, vooral in de kleinste vaten, eene verkleining of stilstand der bewegingen veroorzaken met afname van den tonus, indien deze door de vroegere pilocarpinegiften verhoogd was?

In enkele gevallen ging aan deze reactie eene voorbijgaande prikkeling vooraf. Zooals reeds werd opgemerkt scheen, vooral na kleinere pilocarpinehoeveelheden, de graad der pilocarpinewerking afhankelijk te zijn van de concentratie van dit vergif in de, de darmstukken omgevende, vloeistof. Indien nu werkelijk de pilocarpineconcentratie de werking van dit vergif bepaalt, spreekt het vanzelf, dat grootere doses, vooral in kleine vloeistofhoeveelheden, in zeer sterke mate de darmen beschadigen. Het is dan begrijpelijk, dat deze schadelijke werking op, reeds door atropine vergiftigde, darmen eenen zeer na-deeligen invloed uitoefent. Deze opvatting vindt steun in de slotuitkomsten der proeven 215 en 216. De pilocarpineconcentratie in de vaten

met 15 cc inhoud is, na de toevoeging van 50 mgr. pilocarpine, $\frac{5\ 555\ 000}{1\ 500\ 000\ 000}$ werd nu in proef 215 ten slotte nog 150 mgr. in het vat met 75 cc vloeistof toegevoegd, dan trad hier, bij eene pilocarpineconcentratie $\frac{4\ 111\ 000}{1\ 500\ 000\ 000}$

eene verkleining der bewegingen op, gepaard aan onregelmatigheid, terwijl dezelfde dosis ook in 150 cc vloeistof, dus bij eene pilocarpineconcentratie $\frac{2\ 055\ 500}{1500\ 000\ 000}$, eene dergelijke uitwerking had.

In proef 216 (zie fig. 55) werden de contracties in het vat met 75 cc vloeistof onregelmatig en kleiner bij eene pilocarpineconcentratie $\frac{3\ 111\ 000}{1500\ 000\ 000}$, en nam in het vat met 150 cc vloeistof het aantal slingerbewegingen af bij eene pilocarpineconcentratie $\frac{1\ 555\ 500}{1500\ 000\ 000}$.

Bij eene terminale pilocarpineconcentratie $\frac{5\ 555\ 000}{1500\ 000\ 000}$ hielden dus de slingerbewegingen geheel op.

Bij eene terminale pilocarpineconcentratie $\frac{4\ 111\ 000}{1500\ 000\ 000}$ werden dus de slingerbewegingen klein en onregelmatig.

Bij eene terminale pilocarpineconcentratie $\frac{3\ 111\ 000}{1500\ 000\ 000}$ werden dus de slingerbewegingen klein en onregelmatig.

Bij eene terminale pilocarpineconcentratie $\frac{2\ 055\ 500}{1500\ 000\ 000}$ werden dus de slingerbewegingen klein.

Bij eene terminale pilocarpineconcentratie $\frac{1\ 555\ 500}{1500\ 000\ 000}$ nam het aantal slingerbewegingen af, terwijl de uitslagen regelmatig bleven en niet kleiner werden.

Hier springt dus duidelijk in het oog, dat, na atropinevergiftiging, de nadeelige invloed van groote hoeveelheden pilocarpine, waardoor de darmbewegingen afnemen, toeneemt met stijgen der pilocarpineconcentratie.

Uit de tabellen XXII en XXIII valt dus te besluiten:

10. *Atropinedoses van 0.005—100 mgr. veroorzaken, op konijnedarmstukken, welke in 15—150 cc Tyrode's oplossing, op de boven beschreven wijze (zie bl. 28), zijn opgehangen, verkleining der slingerbewegingen, vaak gepaard aan geringe tonusverlaging. Ook bij vervanging der Tyrodesche oplossing door Ringer's oplossing oefent 12.5—150 mgr. atropine op konijnedarmstukken*

bijna steeds eene dergelijke werking uit, ofschoon in deze omstandigheden enkele malen (bij 8 van 41 darmstukken) eene lichte prikkeling door deze atropinedoses aan den dag treedt.

- 2^o. *Hoe grooter de vooraf gegeven atropinedosis is, des te geringer wordt over het algemeen de kans voor het optreden eener latere pilocarpineprikkeling.*

Na doses boven 0.5 mgr. atropine treedt slechts zelden eene pilocarpineprikkeling op, maar zelfs na 100 mgr. atropine gebeurt dit nog enkele malen.

- 3^o. Indien, na voorafgaande atropinevergiftiging, nog eene pilocarpineprikkeling wordt verkregen, is dit, over het algemeen, meer het geval in de kleinere dan in de grootere cylindervaten en, indien per proef in meerdere vaten van verschillende inhoud eene pilocarpineprikkeling optreedt, is de graad hiervan over het algemeen in kleinere vaten grooter. *Het blijkt dus, dat sterkere pilocarpineconcentratie de kans op darmprikkeling door dit vergif verhoogt, terwijl sterkere atropineconcentratie van veel minder beteekenis schijnt te zijn.* (Vergelijk sub 5^o.)

- 4^o. De duur der voorafgegane atropinevergiftiging heeft weinig invloed op het aantal optredende pilocarpineprikkelingen, maar toch neemt, in tegenspraak met de meeningen van MAGNUS en CUSHNY (zie bl. 89), *bij langer bestaan der atropinevergiftiging, de kans op pilocarpinewerking eer toe dan af. De graad der pilocarpineprikkeling neemt bij langer bestaan der atropinevergiftiging bijna steeds toe.* De remmende invloed van vooraf gegeven atropine op de prikkelende werking van pilocarpine neemt dus op den duur af.

- 5^o. In de gevolgtrekkingen sub 3^o moesten de woorden „over het algemeen” worden ingelascht, daar hierop enkele uitzonderingen bestonden, welke op het volgende berusten. *Na voorafgaande atropinevergiftiging veroorzaken hogere pilocarpinedoses, vooral in kleine hoeveelheden vloeistof, geene darmprikkeling, maar doen daarentegen de darmbewegingen geheel of grootendeels ophouden, onder teruggang van, reeds door kleinere pilocarpinedoses veroorzaakte, tonusverhoogingen.* Dit was soms reeds het geval door 5 mgr. pilocarpine, na voorafgaande vergiftiging met 0.5 mgr. atropine, en gebeurde in 15 cc vloeistof bijna zonder uitzondering door toevoeging van 50 mgr. pilocarpine. De hier beschreven werking staat *in nauw verband met de pilocarpineconcentratie.* De laatste pilocarpinedosis (50 mgr.) geeft, *zonder* voorafgegane atropinevergiftiging, sterke tonustoename en vaak spasmus tonicus, doch deze prikke-

lingstoestanden gaan, vooral in 15 cc vloeistof, vaak snel voorbij, gelijk reeds op bl. 57 werd vermeld.

- 6°. De sub 2^o, 3^o, 4^o en 5^o vermelde uitkomsten aangaande de pilocarpine-werking gelden zoowel voor de proeven in Tyrode's vloeistof als voor die, welke in Ringer's vloeistof werden verricht met voorafgaande vergiftiging door 12.5—150 mgr. atropine. Ook na 150 mgr. atropine was dan nog eene pilocarpineprikkeling te verkrijgen. Evenwel treedt *de sub 5^o vermelde tonusverlaging door 50 mgr. pilocarpine in Ringer's vloeistof veel vaker op*, ook in de grootere cylindervaten. Hier is dus *of het weerstandsvermogen der darmen minder groot, of de giftigheid der toegevoegde alkaloïdzouten sterker*.
- 7°. Na voorafgegane zwakke atropinevergiftiging, door pilocarpine opgewekte prikkelingstoestanden kunnen op hunne beurt weder door atropine worden opgeheven; hiervoor worden dan zeker geen kleinere atropinedoses vereischt dan voor eenvoudige antagonistische beïnvloeding dier pilocarpineprikkelingen, zonder voorafgegane atropinevergiftiging.

De eerst gegeven atropinedosis schijnt dus niet meer mede te werken aan dit antagonisme, maar zelfs heeft het er den schijn van, dat de voorafgegane atropinetoediening de daaropvolgende pilocarpinevergiftiging moeilijker antagonistisch beïnvloedbaar maakt, zoodat ten slotte nog grootere nieuwe hoeveelheden atropine noodig zijn dan onder gewone omstandigheden.

Dat bij atropine-pilocarpine-volgorde nog vaak eene pilocarpine-werking optreedt, zelf soms na hooge atropinedoses, terwijl bij pilocarpine-atropine-volgorde steeds slechts weinig atropine voor het antagonisme wordt vereischt, schijnt alleen verklaarbaar door aan te nemen, dat bij de voorafgaande atropinevergiftiging reeds vrij spoedig veel atropine in den darm binnendringt of op andere wijze onwerkzaam wordt.

Indien dit werkelijk het geval is behoeft het geene verwondering te baren, dat na langer bestaan der atropinewerking, vooropgesteld dat de organen hunne prikkelbaarheid nog niet geheel verloren hebben, gemakkelijker eene pilocarpineprikkeling is op te wekken dan na korten duur der atropinevergiftiging.

Dat bij atropine-pilocarpine-atropine-volgorde ten slotte eene grootere atropinedosis voor het antagonisme noodig is, kan berusten op het bekende verschijnsel, dat bij opvolgende prikkels de prikkelbaarheid afneemt.

§ 8. *Onderzoek naar den invloed der temperatuur op het antagonisme.*

Hieromtrent zijn, voor zoover mij bekend, tot nog toe geen onderzoekingen gedaan.

Reeds bij de behandeling van tabel IV werd opgemerkt (zie blz. 53), dat onder de daar beschreven proeven, waar de darmstukken steeds aan de inwerking van 5 mgr. pilocarpine werden blootgesteld, en daarna werd nagegaan, hoeveel atropine voor het antagonisme vereischt werd, 2 proeven voorkwamen, waar, bij toeval, de temperatuur niet op 38° was gehouden.

Bij proef 105 was de temperatuur n.l. gestegen tot 43° C., terwijl deze in proef 106 slechts 35° C. bedroeg. Zooals op tabel IV duidelijk in het oog springt, had de geringe temperatuurdaling in proef 106 volstrekt geen invloed op de voor het antagonisme vereischte atropinedosis, maar scheen de hoogere temperatuur in proef 105 oorzaak te zijn, dat *meer* atropine moest worden toegevoegd, om de pilocarpineprikkeling op te heffen.

Deze hoge temperatuur (43° C.) kan echter reeds op zich zelf zulk eenen schadelijken invloed op de darmstukken hebben uitgeoefend, dat de oorzaak van het moeilijker optreden van het antagonisme hierin kan gelegen zijn.

Ten einde een nader onderzoek naar den invloed der temperatuur in te stellen werden de proeven van tabel XXIV verricht, waarbij de temperatuur wisselde tusschen 21° en 38° C.

Omtrent den directen invloed van de temperatuur op de darmstukken kan worden opgemerkt:

- 1°. dat bij 21—22° de darmstukken in de normaalperiode bijna steeds bewegingloos waren, en dat de bewegingen, als zij nog plaats hadden, steeds zeer klein waren en veel minder frequent dan bij 38°;
- 2°. dat bij 27—28.5° de darmstukken ook nog vaak geene spontane slingerbewegingen uitvoerden, terwijl deze, als zij optraden, gewoonlijk klein en onregelmatig waren en minder frequent dan bij 38°;
- 3°. dat er over het algemeen geen zichtbaar onderscheid was in de amplitudo der darmbewegingen bij 32° en 38° C., doch dat wel de frequentie bij 32° minder groot was.

Ook de pilocarpinetoediening had, bij de verschillende temperaturen, niet steeds een in alle opzichten gelijk gevolg. Indien b.v. darmen

werden gebruikt van kleine, zwakke konijnen, die ook bij 32° en 38° C. slechts geringe bewegingen uitvoerden en voor het onderzoek maar weinig geschikt waren, dan bleef bij de lagere temperatuur de pilocarpine-prikkeling geheel uit. Bij gebruik van goede darmen viel op, dat de prikkeling door pilocarpine wel bij alle gekozen temperaturen gelijksoortig en meestal ten naasten bij even sterk was, maar dat *bij lagere temperatuur* (21—28.5° C.) *de pilocarpinewerking vertraagd* was. Waar toch bij 32° en 38° C. steeds de darmverkorting vrijwel terstond, na toevoeging van het prikkelend vergif, intrad, verliepen, bij de lagere temperaturen steeds enkele seconden tusschen de toediening van het pilocarpine en het begin der prikkeling.

Ter bestudeering van den invloed der temperatuurverschillen op het antagonisme kunnen de proeven in 2 groepen verdeeld worden, welke met atropine-oplossingen van verschillende sterkte verricht zijn, zoodat de uitkomsten, in verband met punt 6 aan het slot van hoofdstuk IV, § 1, niet terstond vergelijkbaar zijn.

Groep a omvat dan de proeven 226—236, waarbij de atropine-oplossing per cc 0.01 mgr. bevatte.

Groep b omvat de rest der proeven, waarbij de atropine-oplossing per cc 0.0025 mgr. bevatte.

Groep a moet weder in 2 deelen worden gesplitst, daar in de proeven 226—232 de darmprikkeling steeds met 0.5 mgr. pilocarpine geschiedde, terwijl in de proeven 233—236 slechts zooveel pilocarpine werd toegevoegd, als noodig was voor eene lichte prikkeling. Hierbij werd uitgegaan van eene pilocarpine-oplossing, welke per cc 0.05 mgr. bevatte, waarvan dan per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc werd toegevoegd, totdat eene duidelijke darmprikkeling was ingetreden.

Deel a (no. 226—232). Niet alleen voerden de darmstukken bij de lagere temperaturen in de normaalperiode geen, of slechts minimale, bewegingen uit, maar bovendien was in proef 229 in de beide grootste cylindervaten geene prikkeling met 0.5 mgr. pilocarpine op te wekken, terwijl ook in proef 230 in de beide grootste vaten de opgewekte prikkeling veel geringer was dan bij hogere temperaturen.

Als echter eene reactie werd verkregen, was deze duidelijk genoeg en kon ook het antagonisme met voldoende zekerheid beoordeeld worden, om toch eene vergelijking der uitkomsten, ook bij deze lage temperaturen, mogelijk te maken.

TABEL XXIV

Proefnummer	Temperatuur	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochloratis pilocarpini	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		
			in milligrammen	in milligrammen		Aantal malen 0.000625 mgr.
227	21.5°	15	0.5	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.005 mgr.	8
		75	0.5	atr. opl. per cc	4 × = 0.01 "	16
		150	0.5	0.01 mgr.	4 × = 0.01 "	16
226	28.5°	15	0.5	"	2 × = 0.005 "	8
		75	0.5	"	2 × = 0.005 "	8
		150	0.5	"	3 × = 0.0075 "	12
228	38°	15	0.5	"	3 × = 0.0075 "	12
		75	0.5	"	2 × = 0.005 "	8
		150	0.5	"	2 × = 0.005 "	8
230	21°	15	0.5	"	3 × = 0.0075 "	12
		75	0.5	"	4 × = 0.01 "	16
		150	0.5	"	5 × = 0.0125 "	20
229	22°	15	0.5	"	2 × = 0.005 "	8
231	28.5°	15	0.5	"	3 × = 0.0075 "	12
		75	0.5	"	4 × = 0.01 "	16
		150	0.5	"	4 × = 0.01 "	16
232	38°	15	0.5	"	3 × = 0.0075 "	12
		75	0.5	"	2 × = 0.005 "	8
		150	0.5	"	5 × = 0.0125 "	20
233	21.5°	15	Per 20 sec. 1/4 cc van	2 × = 0.025 mgr.	1 × = 0.0025 "	4
		75	pil. opl. per cc	4 × = 0.05 "	4 × = 0.01 "	16
		150	0.05 mgr.	5 × = 0.0625 "	4 × = 0.01 "	16
234	22°	15	"	2 × = 0.025 "	4 × = 0.01 "	16
		75	"	8 × = 0.1 "	5 × = 0.0125 "	20
		150	"	11 × = 0.1375 "	4 × = 0.01 "	16
235	28.5°	15	"	2 × = 0.025 "	1 × = 0.0025 "	4
		75	"	1 × = 0.0125 "	1 × = 0.0025 "	4
		150	3 à 6 × = 0.0375 à 0.075 "	1 × = 0.0025 "	1 × = 0.0025 "	4
236	38°	15	"	1 × = 0.0125 "	1 × = 0.0025 "	4
		150	"	2 × = 0.025 "	2 × = 0.005 "	8
478	22°	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van	18 × = 0.01125 "	18 ? 1)
		75	1	atr. opl. per cc	18 × = 0.01125 "	18 ? 1)
		150	1	0.0025 mgr.	18 × = 0.01125 "	18 ? 1)
479	27°	15	1	"	9 × = 0.005625 "	9
		75	1	"	14 × = 0.00875 "	14 ? 1)
		150	1	"	24 × = 0.015 "	24 ? 1)
480	32°	15	1	"	6 × = 0.00375 "	6
		75	1	"	6 × = 0.00375 "	6
		150	1	"	11 × = 0.006875 "	11
481	38°	15	1	"	4 × = 0.0025 "	4
		75	1	"	5 × = 0.003125 "	5
		150	1	"	6 × = 0.00375 "	6
482	22°	15	1	"	4 × = 0.0025 "	4
		75	1	"	5 × = 0.003125 "	5
		150	1	"	8 × = 0.005 "	8

TABEL XXIV (vervolg)

Proefnummer	Temperatuur	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochloratis pilocarpini	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		
			in milligrammen	in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.	
483	27°	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	3 X = 0.001875 mgr.	3
		75	1		10 X = 0.00625 "	10
		150	1		10 X = 0.00625 "	10
484	32°	15	1	"	6 X = 0.00375 "	6
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		7 X = 0.004375 "	7
485	38°	15	1	"	3 X = 0.001875 "	3
		75	1		4 X = 0.0025 "	4
		150	1		5 X = 0.003125 "	5
486	22°	15	1	"	6 X = 0.00375 "	6
		75	1		6 X = 0.00375 "	6
		150	1		6 X = 0.00375 "	6
487	22°	15	1	"	8 X = 0.005 "	8
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		7 X = 0.004375 "	7
488	27°	15	1	"	6 X = 0.00375 "	6
		75	1		8 X = 0.005 "	8
		150	1		12 X = 0.0075 " ?	12 ? 2)
489	32°	15	1	"	5 X = 0.003125 "	5
		75	1		6 X = 0.00375 "	6
		150	1		8 X = 0.005 "	8
490	38°	15	1	"	5 X = 0.003125 "	5
		75	1		5 X = 0.003125 "	5
		150	1		6 X = 0.00375 "	6
491	22°	15	1	"	5 X = 0.003125 "	5
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		8 X = 0.005 "	8
492	27°	15	1	"	6 X = 0.00375 "	6
		75	1		8 X = 0.005 "	8
		150	1		10 X = 0.00625 "	10
493	32°	15	1	"	4 X = 0.0025 "	4
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		5 X = 0.003125 "	5
494	38°	15	1	"	3 X = 0.001875 "	3
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		6 X = 0.00375 "	6
495	22°	15	1	"	7 X = 0.004375 "	7
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		9 X = 0.005625 "	9
496	27°	15	1	"	7 X = 0.004375 "	7
		75	1		7 X = 0.004375 "	7
		150	1		10 X = 0.00625 "	10
497	32°	15	1	"	5 X = 0.003125 "	5
		75	1		5 X = 0.003125 "	5
		150	1		9 X = 0.005625 "	9

TABEL XXIV (vervolg)

Proefnummer	Temperatuur	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochloratis pilocarpini	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		
			in milligrammen	in milligrammen	Aantal malen 0.000625 mgr.	
498	38°	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	6 × = 0.00375 mgr.	6
		75	1		8 × = 0.005 "	8
		150	1		7 × = 0.004375 "	7
499	22°	15	1	"	6 × = 0.00375 "	6
		75	1		8 × = 0.005 "	8
		150	1		6 × = 0.00375 "	6
500	27°	15	1	"	4 × = 0.0025 "	4
		75	1		5 × = 0.003125 "	5
		150	1		6 × = 0.00375 "	6
501	32°	15	1	"	6 × = 0.00375 "	6
		75	1		9 × = 0.005625 "	9
		150	1		12 × = 0.0075 "	12
502	38°	15	1	"	7 × = 0.004375 "	7
		75	1		10 × = 0.00625 "	10
		150	1		10 × = 0.00625 "	10
503	22°	15	1	"	—	3)
		75	1		—	3)
		150	1		—	3)
504	27°	15	1	"	—	3)
		75	1		—	3)
		150	1		—	3)
505	22°	15	1	"	—	3)
		75	1		—	3)
		150	1		—	3)
506	27°	15	1	"	7 × = 0.004375 "	7
		75	1		—	2)
		150	1		8 × = 0.005 "	8
507	32°	15	1	"	19 × = 0.011875 " ?	19 ? 2)
		75	1		19 × = 0.011875 " ?	19 ? 1)
		150	1		19 × = 0.011875 " ?	19 ? 1)
508	38°	15	1	"	—	4)
		75	1		—	4)
		150	1		—	4)
509	22°	15	1	"	—	2)
		75	1		5 × = 0.003125 " ?	5 ? 5)
		150	1		6 × = 0.00375 " ?	6 ? 5)
510	27°	15	1	"	—	1)
		75	1		—	1)
		150	1		—	1)
511	32°	15	1	"	8 × = 0.005 " ?	8 ? 5)
		75	1		7 × = 0.004375 " ?	7 ? 5)
		150	1		9 × = 0.005625 " ?	9 ? 5)
512	38°	15	1	"	7 × = 0.004375 " ?	7 ? 5)
		75	1		8 × = 0.005 " ?	8 ? 5)
		150	1		9 × = 0.005625 " ?	9 ? 5)

TABEL XXIV (vervolg)

Proefnummer	Temperatuur	Vatinhoud in c.M ³ .	Dosis hydrochloratis pilocarpini	Voor het antagonisme vereischte dosis sulfatis atropini		
			in milligrammen	in milligrammen	Aantal malen 0,000625 mgr.	
513	22°	15	1	Per 20 sec. 1/4 cc van atr. opl. per cc 0.0025 mgr.	5 × = 0.003125 mgr.?	5 ? ¹⁾
		75	1		11 × = 0.006875 ..?	11 ? ¹⁾
		150	1		12 × = 0.0075 ..?	12 ? ¹⁾
514	27°	15	1	"	7 × = 0.004375 ..?	7 ? ⁵⁾
		75	1		15 × = 0.009375 ..?	15 ? ⁵⁾
		150	1		15 × = 0.009375 ..?	15 ? ⁵⁾
515	32°	15	1	"	10 × = 0.00625 ..	10
		75	1		12 × = 0.0075 ..	12
		150	1		12 × = 0.0075 ..?	12 ? ⁵⁾
516	38°	15	1	"	8 × = 0.005 ..	8
		75	1		9 × = 0.005625 ..	9
		150	1		8 × = 0.005 ..	8
517	22°	15	1	"	7 × = 0.004375 ..	7
		75	1		12 × = 0.0075 ..	12
		150	1		13 × = 0.008125 ..	13
518	27°	15	1	"	8 × = 0.005 ..	8
		75	1		17 × = 0.010625 ..	17
		150	1		22 × = 0.01375 ..?	22 ? ¹⁾
519	32°	15	1	"	8 × = 0.005 ..	8
		75	1		14 × = 0.00875 ..	14
		150	1		19 × = 0.011775 ..	19
520	38°	15	1	"	6 × = 0.00375 ..	6
		75	1		8 × = 0.005 ..	8
		150	1		8 × = 0.005 ..	8
521	22°	15	1	"	—	5)
		75	1		—	5)
		150	1		—	5)
522	27°	15	1	"	—	5)
		75	1		—	5)
		150	1		—	5)
523	32°	15	1	"	—	5)
		75	1		—	5)
		150	1		—	5)
524	38°	15	1	"	10 × = 0.00625 ..	10
		75	1		14 × = 0.00875 ..	14
		150	1		17 × = 0.010625 ..?	17 ? ⁵⁾

- 1) Het antagonisme treedt te geleidelijk in, zoodat eene juiste bepaling onmogelijk is.
- 2) De prikkeling door 1 mgr. pilocarpine is onvoldoende, zoodat geene juiste bepaling mogelijk is.
- 3) Toediening van 1 mgr. pilocarpine geeft volstrekt geene prikkeling.
- 4) Daar de proeven 505, 506 en 507 geene bruikbare, vergelijkbare, uitkomsten opleverden, werd in proef 508 geen onderzoek naar het antagonisme gedaan.
- 5) De pilocarpineprikkeling werd onvolkomen opgeheven.

Voor zoover uitkomsten werden verkregen, werd, ter opheffing der prikkeling door 0.5 mgr. pilocarpine, vereischt:

in 15 cc vloeistof bij 21°	0.0075 mgr. atropine,
" 21.5°	0.005 " " ,
" 22°	0.005 " " ,
" 28.5°	0.005 en 0.0075 mgr. atropine,
" 38°	0.0075 en 0.0075 " " ;
in 75 cc vloeistof " 21°	0.01 mgr. atropine,
" 21.5°	0.01 " " ,
" 28.5°	0.005 en 0.01 mgr. atropine,
" 38°	0.005 en 0.005 " " ;
in 150 cc vloeistof " 21°	0.0125 mgr. ? atropine,
" 21.5°	0.01 mgr. " " ,
" 28.5°	0.0075 en 0.01 mgr. atropine,
" 38°	0.005 en 0.0125 " " .

In de vaten met 15 en 150 cc vloeistof werden dus eigenlijk geen verschillen in, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses gevonden, terwijl in 75 cc vloeistof bij de lagere temperaturen iets meer atropine scheen te moeten worden toegevoerd.

Bij berekening der gemiddelde atropinewaarden bij verschillende temperaturen uit deze proeven, blijkt, dat, na darmprikkeling door 0.5 mgr. pilocarpine,

bij 21—22° C. noodig was gemiddeld 12.7)	} × 0.000625 mgr. atropine
bij 28.5° C. " " " 12	
bij 38° C. " " " 11.3	

Deze getallen loopen slechts zeer weinig uiteen, maar ook hier was bij 38° C. iets minder atropine voor het antagonisme noodig, dan bij de lagere temperaturen.

In deel β (no. 233—236) zijn de uitkomsten minder gemakkelijk vergelijkbaar, daar hier geen constante pilocarpinedosis voor de darm-prikkeling werd gebruikt, maar steeds slechts zooveel van dit vergif werd toegevoegd als noodig was, om eenen duidelijken uitslag te wekken. Het bleek hierbij, dat vrijwel zonder uitzondering in de grootere vaten meer pilocarpine daartoe moest worden toegevoegd dan in kleine vloeistofhoeveelheden.

De in tabel X, XI, XII en XIV vermelde proeven gaven het recht te besluiten, dat voor het antagonisme de grootte der pilocarpinedosis slechts in zooverre van belang is, dat bij aanmerkelijke verschillen der pilocarpinehoeveelheden de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses in geringe mate uiteenloopen. De pilocarpinedoses in de proeven 231, 232, 233 en 234 loopen slechts zeer weinig uiteen, zoodat de hier verkregen uitkomsten voor het atropine wel mogen worden vergeleken met veronachtzaming der pilocarpineverschillen.

De voor het antagonisme vereischte atropinehoeveelheden zijn:

in de vaten met 15 cc vloeistof	bij 21.5°	0.0025 mgr.	4,
	" 22°	0.01	" 16,
	" 28.5°	0.0025	" 4,
	" 38°	0.0025	" 4;
in de vaten met 75 cc vloeistof	" 21.5°	0.01	" 16,
	" 22°	0.0125	" 20,
	" 28.5°	0.0025	" 4;
in de vaten met 150 cc vloeistof	" 21.5°	0.01	" 16,
	" 22°	0.01	" 16,
	" 28.5°	0.0025	" 4,
	" 38°	0.005	" 8.

Deze getallen loopen dus betrekkelijk sterk uiteen; in de kleinste vaten is de vereischte atropinedosis bij 21.5°, 28.5° en 38° dezelfde, terwijl bij 22° veel meer noodig is (dit is dus waarschijnlijk afhankelijk van bijkomstige omstandigheden); in de vaten met 75 cc vloeistof is bij 28.5° veel minder atropine noodig dan bij 21° en bij 22°, terwijl in 150 cc vloeistof ook bij 21° en 22° eene grootere atropinehoeveelheid wordt vereischt dan bij 38° maar toch bij 28.5° de kleinste atropinedosis werd gevonden.

Er bestaat hier dus geen regelmaat, zoodat mag worden aangenomen, dat de temperatuur geen, of ten minste geen sterken invloed uitoefent op het tot stand komen van het antagonisme.

De uitkomsten van deel β zijn minder sprekend dan die van deel α , vooral daar hier reeds vaak de eerste atropinetoevoeging terugkeer tot de norm ten gevolge had.

Bovendien blijkt in deel β , dat bij 21.5° en 22° meer pilocarpine

wordt vereischt, om eene lichte darmprickeling op te wekken dan bij 28.5° en 38°, hetgeen kan berusten op de, reeds boven genoemde, vertraging der pilocarpineprickeling of er op zou kunnen wijzen, dat de darm bij deze lagere temperaturen minder vatbaar voor de werking van dit vergif is. Indien nu het antagonisme berust op, of samenhangt met eene eigen werking van atropine op den darm, dan zou men in overeenstemming met het gevondene voor pilocarpine kunnen verwachten, dat ook het antagonisme bij lagere temperaturen iets minder gemakkelijk tot stand komt, daar de darm dan ook voor de werking van dit vergif minder vatbaar zou kunnen zijn of minder snel zou reageeren. Op deze wijze zouden deze uitkomsten eene bijzondere, duidelijke verklaring kunnen vinden.

Groep b omvat de proeven 478—524.

Volkomen gelukte proeven, met zekere uitkomsten in alle 3 cylindervaten, kwamen tot stand:

bij 22°	7 maal	(no. 482, 486, 487, 491, 495, 499 en 517),
" 27°	4 "	(no. 483, 492, 496 en 500),
" 32°	7 "	(no. 480, 484, 489, 493, 497, 501 en 519),
" 38°	8 "	(no. 481, 485, 490, 494, 498, 502, 516 en 520).

Bovendien werden nog zekere gegevens, omtrent het antagonisme verkregen:

bij 27°	in gedeelten der proeven no. 479, 488, 506 en 508,
" 32°	" " van proef no. 515,
" 38°	" " " " no. 524,

terwijl de proeven 478, 479, 488, 507, 509, 511, 512, 513, 514, 515, 518 en 524 nog enkele uitkomsten opleverden, welke, om verschillende redenen, aan eenigen twijfel onderhevig zijn, zooals in tabel XXIV nader is aangegeven.

Beschouwing dier tabel in haar geheel geeft den indruk, dat de temperatuurverschillen, zoo al, dan toch slechts weinig invloed hebben op de grootte der atropinedosis, welke noodig is, om eene pilocarpineprickeling op te heffen.

Berekening der gemiddelde atropinedoses, welke hiertoe in de proeven 478—524 bij de verschillende temperaturen vereischt werden, geeft de uitkomsten, welke zijn weergegeven:

in tabel XXV	voor de volkomen gelukte proeven,
" " XXVI	" alle zekere uitkomsten,
" " XXVII	" de zekere en twijfelachtige uitkomsten te zamen.

In deze 3 tabellen vertoonen de reeksen, onder elkaar geplaatste, getallen steeds geringe onregelmatige schommelingen, zoodat zij het

TABEL XXV

Tempe- ratuur	Gemiddelde, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis			
	in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	uit alle uitkomsten
22°	6.14 } 5 } 5.71 } 5.25 } × 0.000625 mgr.	7.43 } 7.5 } 7.71 } 7 } × 0.000625 mgr.	8.14 } 9 } 10.14 } 7 } × 0.000625 mgr.	7.24 } 7.17 } 7.86 } 6.42 } × 0.000625 mgr.
27°				
32°				
38°				

TABEL XXVI

Tempe- ratuur	Gemiddelde, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis			
	in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	uit alle uitkomsten
22°	6.14 } 6.25 } 6.25 } 5.78 } × 0.000625 mgr.	7.43 } 9.17 } 8.25 } 7.78 } × 0.000625 mgr.	8.14 } 8.8 } 10.14 } 7 } × 0.000625 mgr.	7.24 } 7.84 } 8.13 } 6.85 } × 0.000625 mgr.
27°				
32°				
38°				

TABEL XXVII

Tempe- ratuur	Gemiddelde, voor het antagonisme vereischte, atropinedosis			
	in 15 cc vloeistof	in 75 cc vloeistof	in 150 cc vloeistof	uit alle uitkomsten
22°	7.33 } 6.33 } 7.7 } 5.9 } × 0.000625 mgr.	8.6 } 10.5 } 9.2 } 7.8 } × 0.000625 mgr.	9.3 } 13 } 11.1 } 8.2 } × 0.000625 mgr.	8.45 } 9.92 } 9.33 } 7.3 } × 0.000625 mgr.
27°				
32°				
38°				

recht geven te besluiten, dat de invloed der temperatuur op het antagonisme niet beslissend is.

Wel was, bijna zonder onderscheid, bij 38° iets minder atropine voor het antagonisme noodig dan bij de lagere temperaturen, zoodat het mogelijk is, dat door de temperatuursverlaging als zoodanig een invloed op het antagonisme wordt uitgeoefend. Indien dit werkelijk het geval was, zou men moeten verwachten, dat eene gestadige stijging in atropinedosis optrad bij verder voortschrijden der temperatuursverlaging. Dit nu is geenszins het geval, waardoor dus twijfel rijst, of wel aan de lagere temperatuur als zoodanig het gevonden verschijnsel moet geweten worden.

Het zou ook mogelijk zijn, dat de afkoeling de darmen zoozeer wijzigde in hunne functioneele eigenschappen, dat hierin de verklaring moet gezocht worden.

Organen van warmbloedige dieren worden door temperatuurswisselingen in sterke mate beïnvloed, zoodat de hierdoor veroorzaakte functieverandering misschien de eigenlijke oorzaak is, dat bij lagere temperaturen iets meer atropine voor het antagonisme wordt vereischt dan bij 38° C.

Reeds werd medegedeeld, dat bij sterke temperatuursverlaging de darmstukken geene of bijna geene spontane bewegingen uitvoerden en bovendien veel trager op de pilocarpinetoediening reageerden. Waarschijnlijk zal nu ook onder deze omstandigheden het antagonisme eveneens minder snel intreden dan bij normale temperatuur, zoodat ook iets meer atropine zal moeten worden toegevoegd.

Deze laatste opvatting vindt steun in de bovengenoemde uitkomst van proef 105, waar bij 43° C. meer atropine voor het antagonisme werd vereischt dan in de proeven 103, 104 en 106 bij 38° en 35° C. Dit zou dan eveneens het gevolg kunnen geweest zijn van functieverandering der darmstukken door de temperatuursverhooging, waardoor het antagonisme moeilijker tot stand kwam.

Bovendien gaven reeds de proeven van hoofdstuk III aanleiding te veronderstellen, dat meer atropine voor het antagonisme werd vereischt, naarmate de uitwerking van het pilocarpine op een darmstuk kleiner was. Ook in § 6 van dit hoofdstuk (bl. 111) bleek, dat in 0.85 % NaCl, waarin de darm slecht bewoog en weinig vatbaar was voor pilocarpine-prikkeling, meer atropine voor het antagonisme werd vereischt.

De hier verkregen uitkomsten staan dus in volkomen analogie met hetgeen daar werd gevonden; hier is toch ook meer atropine voor het antagonisme noodig, naarmate de darmen in slechter levensomstandig-

heden verkeer en minder goed op pilocarpine reageeren. Dit alles in aanmerking nemende schijnen de proeven van tabel XXIV het recht te geven te besluiten, dat temperatuurverschillen als zoodanig zoo al, dan toch zeker slechts uiterst weinig invloed hebben op het tot stand komen van het antagonisme pilocarpine-atropine.

De geringe *verschillen*, welke aan den dag traden, *moeten naar alle waarschijnlijkheid* geheel, of ten minste grootendeels, *geweten worden aan functieveranderingen* der darmstukken ten gevolge der veranderde temperatuur, waardoor zij minder snel op vergiften reageeren en ook iets meer atropine moet worden toegevoegd, om eene pilocarpineprikkeling op te heffen.

De figuren 56, 57, 58 en 59 geven eenen indruk van de uitkomsten, bij verschillende temperaturen verkregen.

HOOFDSTUK V.

HOEVEEL PILOCARPINE IS IN VERSCHILLENDE VLOEISTOFHOEVEELHEDEN NOODIG, OM GELIJKE, OF TEN MINSTE GELIJKWAARDIGE PRIKKELINGSTOESTANDEN TE VEROORZAKEN?

In de proeven van tabel XVII was duidelijk gebleken, dat ter opwekking eener lichte prikkeling in grootere vloeistofhoeveelheden meer pilocarpine werd vereischt dan hiertoe in kleine volumina noodig was, zooals daar vooral duidelijk was in de proeven 245—250.

Ook de proeven met constante pilocarpinedosis van tabel XIV, waar in alle 3 cilindervaten 0.05 mgr. pilocarpine werd gegeven en die van tabel VII, waar in alle 3 cilindervaten 50 mgr. pilocarpine werd toegevoegd, hadden aangetoond, dat de prikkelingsgraad, door deze vergifdoses opgewekt, afhankelijk was van de vloeistofhoeveelheid, waarin de darmen waren opgehangen.

In de proeven van tabel XIV trad meestal na 0.05 mgr. pilocarpine in de vaten met 150 cc inhoud slechts eene geringe prikkeling op, in de vaten met 75 cc inhoud eene iets sterkere prikkeling, vaak met geringe tonustoename, terwijl in de vaten met 15 cc inhoud meestal eene belangrijke tonustoename ontstond. (Zie fig. 17.)

In proef 116 (figuur 60) veroorzaakte 50 mgr. pilocarpine in alle 3 cilindervaten eene duidelijke tonustoename, welke evenwel in de kleinste vloeistofhoeveelheid spontaan weder geheel verdween, waarna ten slotte de darmbewegingen geheel ophielden. Deze groote pilocarpinedosis gaf in proef 122 in alle 3 cilindervaten aanleiding tot eene darm-prikkeling, welke weder voorbijging, waarna in de kleinste vloeistofhoeveelheid de darm bewegingloos werd.

Bovendien was in § 7 van hoofdstuk IV duidelijk gebleken, dat de invloed, door pilocarpine uitgeoefend na voorafgaande atropinevergiftiging, afhankelijk is van de pilocarpineconcentratie in de, de darmen omgevende, vloeistof.

Het doel van het, thans te bespreken, onderzoek was, om nader uit te maken, of de darmprickeling door pilocarpine afhankelijk was van de concentratie van dit vergif in de omgevende vloeistof of meer van de absolute hoeveelheid, welke zich in de vloeistof bevond. Indien de darmstukken steeds pilocarpine bleven opnemen, totdat al het, of ten minste bijna al het aanwezige vergif uit de vloeistof was verdwenen, zou de pilocarpineconcentratie slechts van ondergeschikt belang moeten zijn.

Dit onderzoek leverde groote moeilijkheden op, daar in de eerste plaats eene zoo slap mogelijke pilocarpine-oplossing moest worden gebruikt, om te kunnen zien, of eene kleine prikkeling ontstond en om nauwkeurige bepalingen te kunnen verkrijgen, maar in de tweede plaats juist de beoordeeling zooveel lastiger werd, naarmate de oplossingen slapper werden. Indien toch eene vorige vergiftoediening geen uitslag veroorzaakt en men daarna een *veel* grootere toevoegt, zal het gevolg hiervan, zoo het optreedt, zeer duidelijk zijn waar te nemen, maar indien de volgende vergifdosis uiterst klein is, wordt de uitslag ook meestal zoo gering, dat de beoordeeling niet gemakkelijk is.

Met eene pilocarpine-oplossing, welke per cc 0.0005 mgr. pilocarpine bevatte, gelukte het mij toch uitkomsten te verkrijgen, die voldoende waren, om het vraagstuk op te lossen. Tabel XXVIII geeft hiervan een overzicht, terwijl figuur 61 als voorbeeld is bijgevoegd.

Onder + werd hier verstaan eene eerste aanduiding van prikkeling; ++ beteekent, dat reeds duidelijke prikkeling is opgetreden met geringe beginnende stijging der voetpunten, terwijl +++ aangeeft, dat de tonustoename duidelijk is waar te nemen.

Daar de getallen, welke het aantal milligrammen pilocarpine weergeven, vrij lang zijn, en niet gemakkelijk te vergelijken, zijn weder vetgedrukte cijfers er achter vermeld, die aanduiden, hoeveel maal 0.000625 mgr. van het vergif werd toegevoegd.

Eene eerste aanduiding van prikkeling was slechts zelden waar te nemen, zoodat vergelijkbare waarden voor dezen graad van uitslag slechts zijn verkregen in proef 250, waar hiertoe in het vat van 15 cc inhoud 0.6×0.000625 mgr. werd vereischt en in het vat met 150 cc vloeistof 5.6×0.000625 mgr. dus bijna $10 \times$ zooveel in $10 \times$ meer vloeistof.

De gelijkwaardige reactie trad hier dus op bij *ongeveer gelijke pilocarpineconcentratie*.

Aangaande de reactie, welke in de tabel met ++ werd aangeduid, geeft tabel XXIX een overzicht:

TABEL XXVIII

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Reactiegrootte +, na		Reactiegrootte ++, na		Reactiegrootte + + +, na				
		aantal mgr. hydrochloras pilocarpini	Aantal malen 0.000625 mgr. Pilocarpineconcentratie per 1500 000 000	aantal mgr. hydrochloras pilocarpini	Aantal malen 0.000625 mgr. Pilocarpineconcentratie per 1500 000 000	aantal mgr. hydrochloras pilocarpini	Aantal malen 0.000625 mgr. Pilocarpineconcentratie per 1500 000 000			
251	15					$3 \times \frac{1}{4}$ cc (p. cc 0.0005 mgr.) = 0.000375 mgr.	0.6	37.5		
	75			$5 \times \frac{1}{2}$ cc (p. cc 0.0005 mgr.) = 0.00125 mgr.	2	25	0.00125 mgr. + $\frac{5}{4}$ cc (") = 0.001875 "	3	37.5	
	150			5×1 cc (") = 0.0025 "	4	25	0.0025 mgr. + $\frac{5}{2}$ cc (") = 0.00375 "	6	37.5	
252	15	$3 \times \frac{1}{4}$ cc (p. cc 0.0005 mgr.) = 0.000375 mgr.	0.6	37.5	$5 \times \frac{1}{4}$ cc (") = 0.000625 "	1	62.5	$10 \times \frac{1}{4}$ cc (p. cc 0.0005 mgr.) = 0.00125 "	2	125
	75				$15 \times \frac{1}{2}$ cc (") = 0.00375 "	6	75	$26 \times \frac{1}{2}$ cc (") = 0.0065 "	10.4	130
	150	7×1 cc (") = 0.0035 "	5.6	35	15×1 cc (") = 0.0075 "	12	75	20×1 cc (") = 0.01 "	16	100
253	15				$6 \times \frac{1}{4}$ cc (") = 0.00075 "	1.2	75	$7 \times \frac{1}{4}$ cc (") = 0.000875 "	1.4	87.5
	75				$15 \times \frac{1}{2}$ cc (") = 0.00375 "	6	75	$21 \times \frac{1}{2}$ cc (") = 0.00525 "	8.4	105
	150	12×1 cc (") = 0.006 "	9.6	60	15×1 cc (") = 0.0075 "	12	75	17×1 cc (") = 0.0085 "	13.6	85
254	15				$3 \times \frac{1}{4}$ cc (") = 0.000375 "	0.6	37.5			
	75				$12 \times \frac{1}{2}$ cc (") = 0.003 "	4.8	60			
	150	16×1 cc (") = 0.008 "	12.8	80				19×1 cc (") = 0.0095 "	15.2	95
255	15							1 cc (") = 0.0005 "	0.8	50
	75				7×1 cc (") = 0.0035 "	5.6	70			
	150				13×1 cc (") = 0.0065 "	10.4	65	18×1 cc (") = 0.009 "	14.4	90

TABEL XXIX

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Verhouding der vloeistofquanta	Aantal malen 0.000625 mgr. pil.	Verhouding der pilocarpinedoses	UITKOMST
249	75 150	1 : 2	2 4	1 : 2	Gelijke pilocarpineconcentraties geven gelijkwaardige uitslagen.
250	15 75 150	1 : 5 : 10	1 6 12	1 : 6 : 12	Bijna gelijke pilocarpineconcentraties geven gelijkwaardige uitslagen.
251	15 75 150	1 : 5 : 10	1.2 6 12	1 : 5 : 10	Gelijke pilocarpineconcentraties geven gelijkwaardige uitslagen.
252	15 75	1 : 5	0.6 4.8	1 : 8	Hier is de uitkomst eenigszins <i>afwijkend</i> .
253	75 150	1 : 2	5.6 10.4	1 : 1.857	Bijna gelijke piloc. concentraties geven gelijkwaardige uitslagen.

De uitkomsten, in deze tabel weergegeven, zijn dus bijna eensluidend en geven aanleiding tot de gevolgtrekking, dat de reactiegrootte afhankelijk is van de pilocarpineconcentratie.

De geringe afwijking van proef 252 kan verklaard worden door aan te nemen, dat hier in het vat met 75 cc vloeistof de O₂-stroom iets minder sterk was en ten gevolge hiervan de menging langzamer plaats greep, zoodat de vloeistof om het darmstuk niet spoedig genoeg de noodzakelijke pilocarpineconcentratie had.

De grootten der vereischte pilocarpinedoses en -concentraties, ter verkrijging eener darmprickeling, zooals in tabel XXVIII met + + + is aangeduid, zijn in de volgende tabel XXX weergegeven.

De afwijking van proef 253 kan weder verklaard worden uit toevallige mengingsverschillen, zooals is vermeld bij proef 252 van de vorige tabel.

Ook de uitkomsten, die in tabel XXX zijn vermeld, leveren het bewijs, dat de grootte der prikkelingsreactie afhankelijk is van den graad der pilocarpineconcentratie.

TABEL XXX

Proefnummer	Vatinhoud in c.M ³ .	Verhouding der vloeistofquanta	Aantal malen 0.000625 mgr. pil.	Verhouding der pilocarpinedoses	UITKOMST
249	15 75 150	1 : 5 : 10	0,6 3 6	1 : 5 : 10	Gelijke pilocarpineconcentraties geven gelijkwaardige uitslagen.
250	15 75 150	1 : 5 : 10	2 10,4 16	1 : 5,2 : 8	Bijna gelijke pilocarpineconcentraties geven gelijkwaardige uitslagen.
251	15 75 150	1 : 5 : 10	1,4 8,4 13,6	1 : 6 : 9,7	Bijna gelijke pilocarpineconcentraties geven gelijkwaardige uitslagen.
253	15 150	1 : 10	0,8 14,4	1 : 18	Afwijkend.

In proef 249 waren de pilocarpinedoses en pilocarpineconcentraties geringer dan in de andere proeven, hetgeen weder hoogstwaarschijnlijk samenhangt met sterkere O₂-doorstrooming in deze proef, waardoor sneller op de plaats der darmstukken eene voldoende pilocarpineconcentratie werd verkregen.

Als bezwaar tegen de gevolgde methode zou misschien kunnen geopperd worden, dat in de vaten van verschillende grootte niet eenzelfde hoeveelheid der pilocarpine-oplossing per 20 sec. werd toegevoegd, maar deze in het kleinste vat $\frac{1}{4}$ cc werd genomen, in het vat met 75 cc vloeistof $\frac{1}{2}$ cc en in het grootste vat 1 cc.

Dit werd om praktische redenen zoo gedaan, want als de pilocarpinewerking afhankelijk was van de concentratie van dit vergif, zou het op andere wijze niet mogelijk zijn de kleine verschillen in reactiegrootte in alle vaten te bepalen. Deze ongelijkheid der toegevoegde pilocarpinedoses zou trouwens alleen dan de uitkomsten minder zeker maken, indien slechts enkele malen de toediening moest plaats hebben. Hoe meer malen de toediening der gekozen eenheden moet plaats hebben, des te zekerder worden de uitkomsten, daar dan toch de menging zoo volledig wordt, dat de verschillen in per keer toegevoegde vergifhoeveelheid geen invloed van betekenis meer kunnen

uitoefenen. De, per tijdseenheid toegevoegde, pilocarpinedoses staan tot elkaar als 1:2:4 en zouden dus hoogstens ten gevolge kunnen hebben, dat in de grootere vaten $4\times$ zooveel van het vergif zou moeten worden toegevoegd. De gevonden verschillen zijn veel grooter, zoodat ook hier blijkt, dat de gevolgde methode in voldoende mate betrouwbaar is.

Trouwens de getallen der pilocarpinedoses stijgen zóó volkomen evenredig aan de toename der vatgrootten, dat de uitkomsten als volkomen bewijzend mogen worden beschouwd.

De grootte der pilocarpineprikkeling is dus afhankelijk van de concentratie van dit vergif in de, den darm omspoevende, vloeistof.

SAMENVATTING.

I. *De eenige betrekking, welke bij het antagonisme pilocarpine-atropine op overlevende konijnedarmen bestaat, tusschen de waarden der beide vergiften is, dat bij sterk stijgen der pilocarpinedoses de, voor het antagonisme vereischte, atropinedoses in zeer geringe mate toenemen.* Indien de pilocarpinedoses $500 \times$ grooter worden, behoeven de antagonistische atropinedoses slechts $3 \text{ à } 5 \times$ grooter te worden.

II. Het antagonisme pilocarpine-atropine is niet afhankelijk van:

- 1^o. eenige verhouding tusschen de pilocarpinedosis en de, om de darmen bestaande, atropineconcentratie;
- 2^o. eenige verhouding tusschen de, om de darmen bestaande, pilocarpineconcentratie en de atropinedosis;
- 3^o. de, om de darmen bestaande, atropineconcentratie als zoodanig;
- 4^o. eenige betrekking tusschen de concentraties der beide vergiften in de, den darm omspoelende, vloeistof.

III. De, tusschen toediening van vergif en tegengif, verlopen tijd heeft slechts weinig invloed op het antagonisme, hierin bestaande, dat, *na langer bestaan eener pilocarpineprikkeling, iets minder atropine voor het antagonisme wordt vereischt*, dan bij toediening van het tegengif spoedig na het begin der pilocarpinewerking.

IV. De *invloed van temperatuurswisselingen* (21° – 38° C.) op het antagonisme pilocarpine-atropine *is gering*. Het feit, dat bij 38° C. iets minder atropine ter opheffing eener pilocarpineprikkeling wordt vereischt, dan bij lagere temperaturen, is niet zoozeer een gevolg van de temperatuursverschillen als zoodanig, maar moet hoogstwaarschijnlijk worden geweten aan de omstandigheid, dat bij lagere temperaturen de darmen in slechtere levensomstandigheden verkeeren, waardoor zij minder snel reageeren en ook iets meer atropine moet worden toegevoegd, om eene pilocarpineprikkeling op te heffen.

V. *Verschillende samenstelling der vloeistoffen*, waarin de darmen worden opgehangen, heeft wel sterken invloed op de normale darmbewegingen en ook eenigszins op de reactie op pilocarpine, maar *heeft betrekkelijk weinig beteekenis voor het antagonisme*.

Slechts als de levensomstandigheden der darmen in de gebruikte vloeistof veel slechter worden, en zij ook slecht op pilocarpine reageeren, wordt meer atropine voor het antagonisme vereischt.

VI. Bij omgekeerde volgorde der vergiftoediening (*atropine-pilocarpine*) gelukt het nog vaak, na voorafgaande toediening van 0.005—150 mgr. atropine, met pilocarpine eene darmprickeling op te wekken; de kans hierop is grooter na kleine dan na grootere atropinedoses, doch ook na 150 mgr. atropine is nog eene pilocarpineprickeling mogelijk.

VII. De, na atropinevergiftiging, nog optredende pilocarpinewerking is afhankelijk van de pilocarpineconcentratie in de, den darm omgevende, vloeistof.

VIII. Ook bij atropine-pilocarpine-volgorde is de *duur* der voorafgaande atropinevergiftiging bevorderlijk voor het antagonisme.

Zoowel de kans op, als de graad van pilocarpineprickeling neemt bij langer bestaan der atropinewerking eer toe dan af.

IX. Sterke pilocarpineconcentratie geeft op zich zelf aanleiding tot voorbijgaande tonustoename, gevolgd door stilstand der darmbewegingen; na voorafgaande atropinisolatie geeft het vaak aanleiding tot afname der darmbewegingen en tot tonusverlaging.

X. Bij atropine-pilocarpine-atropine-volgorde is voor het eindantagonisme eene grootere atropinedosis noodig. Ter opheffing van pilocarpineprickelingen, welke na voorafgaande lichte atropinevergiftiging zijn opgewekt, zijn ten slotte grootere atropinedoses noodig, dan vereischt zouden worden, om de werking van eene zelfde pilocarpinedosis te niet te doen, indien aan de pilocarpineprickeling geene atropinevergiftiging was voorafgegaan.

XI. Bij vergelijkende proeven omtrent het antagonisme pilocarpine-atropine mogen geene verschillende atropine-oplossingen van ongelijke sterkte worden aangewend, om de pilocarpineprickeling op te heffen. Men moet steeds met atropine-oplossingen van gelijke concentratie werken, daar zooals bij tabel III besproken werd, bij gebruik van atropine-oplossingen van sterkere concentratie *te hooge* atropinewaarden gevonden worden.

XII. De mengingsvoorwaarden moeten goed zijn en zooveel mogelijk gelijk worden genomen. Bij onvoldoende menging der vloeistof worden toch, zooals vooral bleek in hoofdstuk IV, § 3, *te hooge* atropinewaarden gevonden.

XIII. De zuurstofstroom moet nauwkeurig geregeld worden. Bij sterken O₂-stroom is minder atropine voor het antagonisme noodig dan bij zwakken O₂-stroom; in het laatste geval worden *te hooge* atropine-

waarden gevonden, hetgeen hoofdzakelijk aan de slechtere menging moet worden geweten.

XIV. Bij gebruik van stukken van den dunnen darm, welke dicht bij het colon gelegen zijn, is meer atropine voor het antagonisme noodig dan bij gebruik van proximale darmstukken.

XV. Het antagonisme tusschen de prikkelende vergiften, hydrochloras pilocarpini, salicylas physostigmini en hydrochloras muscarini (Grübler) éénerzijds en sulfas atropini anderzijds, verloopt, bij gebruik van overlevende darmen van konijnen, katten en caviae, in grove trekken op overeenkomstige wijze.

XVI. Wanneer men de uitkomsten bij verschillende dieren, aan eene bepaalde doseering van het prikkelend vergif vasthoudend, onderling vergelijkt, is des te minder tegengif noodig, naarmate de prikkelende werking oorspronkelijk sterker was.

XVII. De sub IV, V en XVI vermelde uitkomsten toonen aan, dat de vitaliteit der organen eenen duidelijken invloed heeft op het antagonisme.

XVIII. De pilocarpinewerking houdt verband met de pilocarpineconcentratie. Eene, door pilocarpine bij overlevende konijndarmen veroorzaakte, prikkeling is in mate van uitslag afhankelijk van de concentratie van het vergif in de, den darm omspoelende, vloeistof.

XIX. De atropinewerking schijnt tot op zekere grens verband te houden met de absolute atropinedosis.

Zoo was in alle vaten (met 15, 75 en 150 cc vloeistof) dezelfde atropinedosis noodig, om eene minimale atropinewerking te verkrijgen. (Zie bl. 88.) Ook de invloed van middelmatige atropinedoses (0.005—5 mgr.) op de darmbewegingen was bij verschillende concentraties per proef gelijk. (Zie fig. 43, 44, 53, 54 en 55.)

Alleen de uitwerking van hoogere atropinedoses (12.5—150 mgr.) klom over het algemeen met de concentratie (fig. 42, 46—52).

Het wekt dus den indruk dat, terwijl de pilocarpinewerking afhankelijk is van de concentratie in de vloeistof, de atropinewerking tot op zekere grens niet door de concentratie wordt beheerscht, maar samenhangt met de absolute atropinedosis.

Ook de antagonistische atropinewerking houdt blijkbaar verband met de absolute atropinedosis.

XX. Verschillende samenstelling der vloeistoffen is, evenals sub V voor de werking van pilocarpine werd vermeld, ook wel van beteekenis voor eene zelfstandige vergifwerking van het atropine.

In Tyrode's vloeistof geeft atropine (0.0005—100 mgr. in 15—150

cc vloeistof) verkleining der darmbewegingen of tonusverlaging, of eene som dezer beide effecten (slechts bij 2 van 111 darmstukken aanduiding van prikkeling).

In Ringer's vloeistof geeft atropine (12.5—150 mgr. in 15—150 cc vloeistof) in het algemeen verkleining der slingerbewegingen of tonusverlaging of eene som dezer beide effecten, hoewel ook meerdere malen (bij 8 van 41 darmstukken) prikkelingsverschijnselen bij middelmatige doseering werden waargenomen, welke gewoonlijk spoedig gevolgd werden door remming en verslapping.

89939

STELLINGEN

I

Bij onderzoekingen met overlevende organen moet niet steeds gebruik gemaakt worden van eene bepaalde Locke-Ringersche vloeistof, maar verdient het aanbeveling de samenstelling der vloeistof naar omstandigheden (diersoort, organen, enz.) te wijzigen.

II

De automatische bewegingen der darmmusculatuur zijn afhankelijk van de, in den Auerbachschen plexus aanwezige, zenuwcentra.

III

De rhythmiciteit der darmbewegingen is aan den plexus van Auerbach gebonden.

IV

Het antagonisme tusschen pilocarpine en atropine is niet afhankelijk van de relatieve concentratie der beide vergiften in de organen.

V

Het feit, dat de darmwand eene stof bevat, die prikkelend werkt op den plexus van Auerbach, geeft aanleiding ook voor de normale bewegingen van den darm eene chemische oorzaak aan te nemen.

VI

Bij chirurgische tuberculose, vooral bij fistuleuse vormen zonder gelijktijdige longaandoening, verdient intramusculaire behandeling met jood-jodoformglycerine, zooals door HOTZ werd aangegeven (Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd 25), aanbeveling.

VII

Bij akute infectieziekten is tegen collaps adrenaline te verkiezen boven andere cardiotonica.

VIII

Het verband tusschen keratitis diffusa (e lue hereditaria) en voorafgaand trauma is slechts onder zeer bepaalde, zelden vervulde, voorwaarden aan te nemen en dan nog alleen voor zoover dit het eerst-aangedane oog betreft.

IX

De psycho-analyse van FREUD heeft het meest bijgedragen tot de kennis van het ontstaan en den ontwikkelingsgang der functioneele neurosen; eene doelbewuste behandeling van neurosen is niet meer mogelijk, zonder dat men met de uitkomsten der psycho-analyse rekening houdt.

X

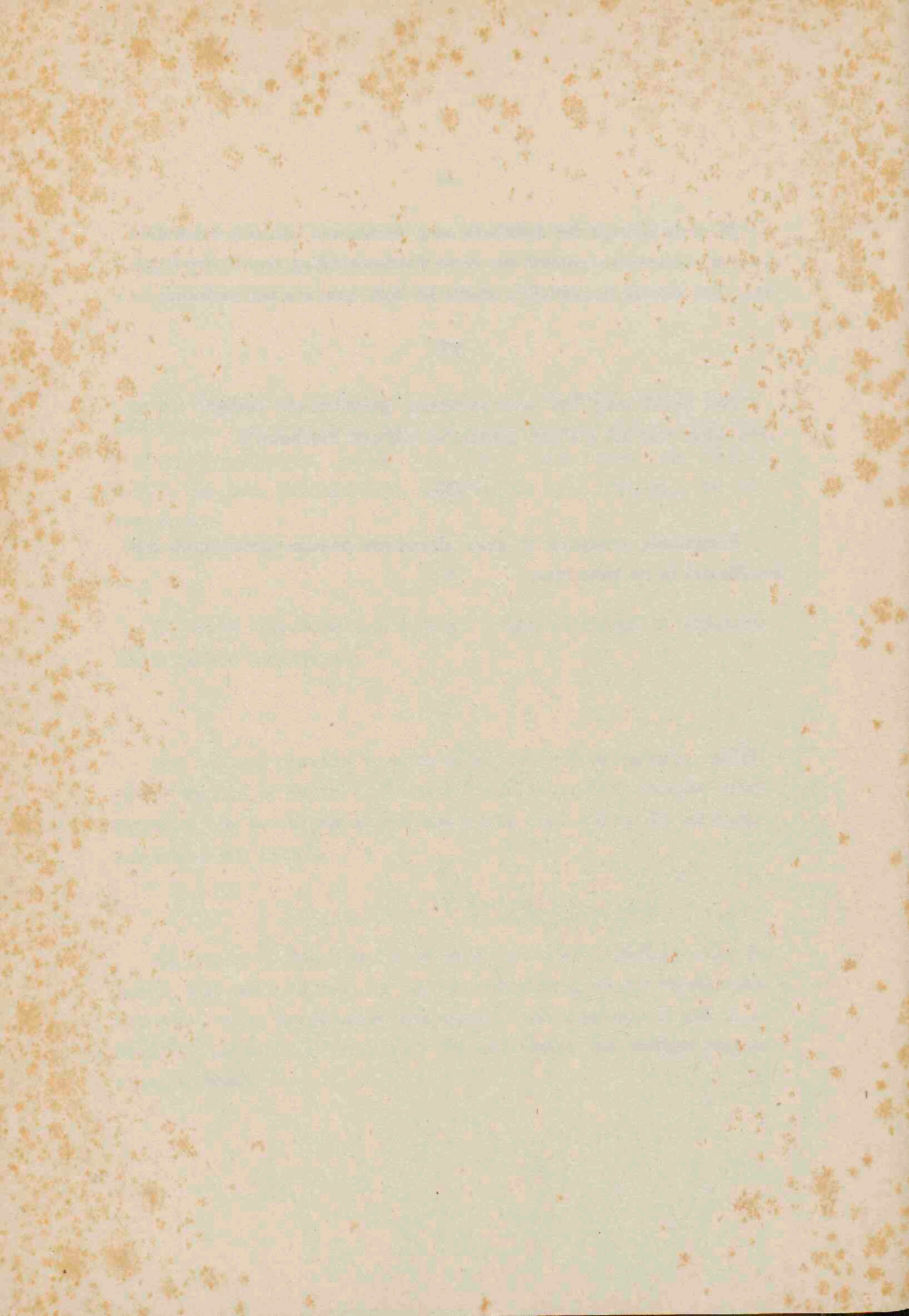
Stenosis laryngis bij diphtherie mag slechts met intubatie behandeld worden, indien de patient in eene ziekeninrichting wordt verpleegd, waar zoo noodig onmiddellijk medische hulp kan worden verleend.

XI

Met recht mag het mycobacterium granulomatis maligni als de verwekker van het maligne granuloom worden beschouwd.

XII

Pneumonia crouposa is eene algemeene pneumococcensepsis met hoofdzetel in de pulmones.



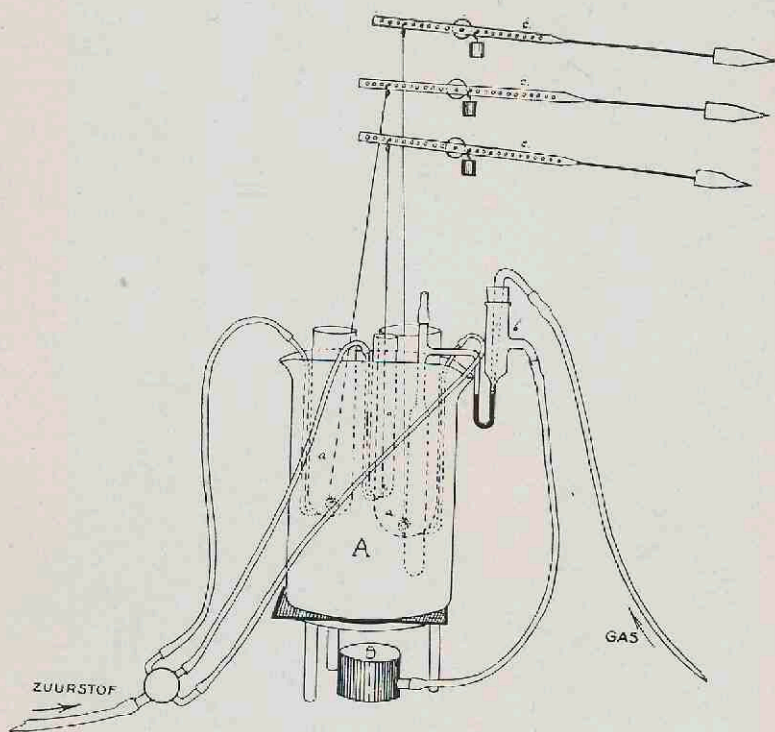


Fig. 1. Opstelling van eene proef.
 A. bekersglas, waarin metalen houder met 3 cylindervaten (a. a. a.)
 en 1 thermoregulator (b.); c. c. c. schrijfstiften.

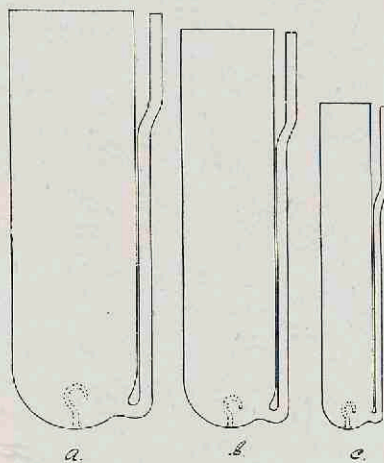


Fig. 2. Verhouding der cylindervaten.
 a. voor 150 —, b. voor 75 —, c. voor 15 cc vloeistof.

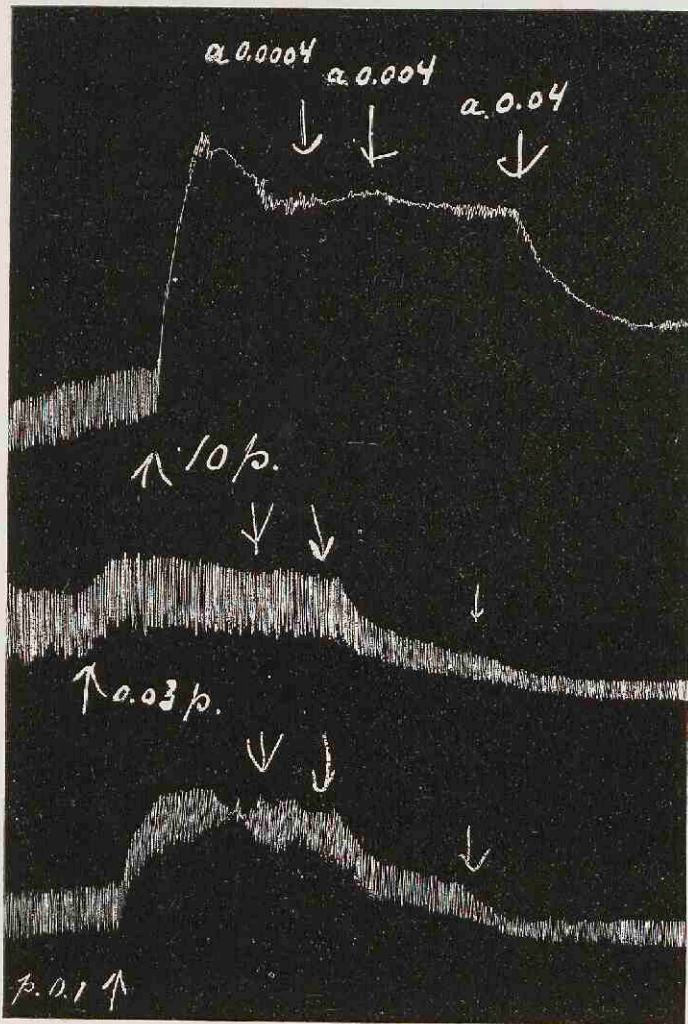


Fig. 3. Proef 18. Antagonisme pilocarpine-atropine bij konijndarm.
 p = pilocarpine in mgr. a = atropine in mgr.

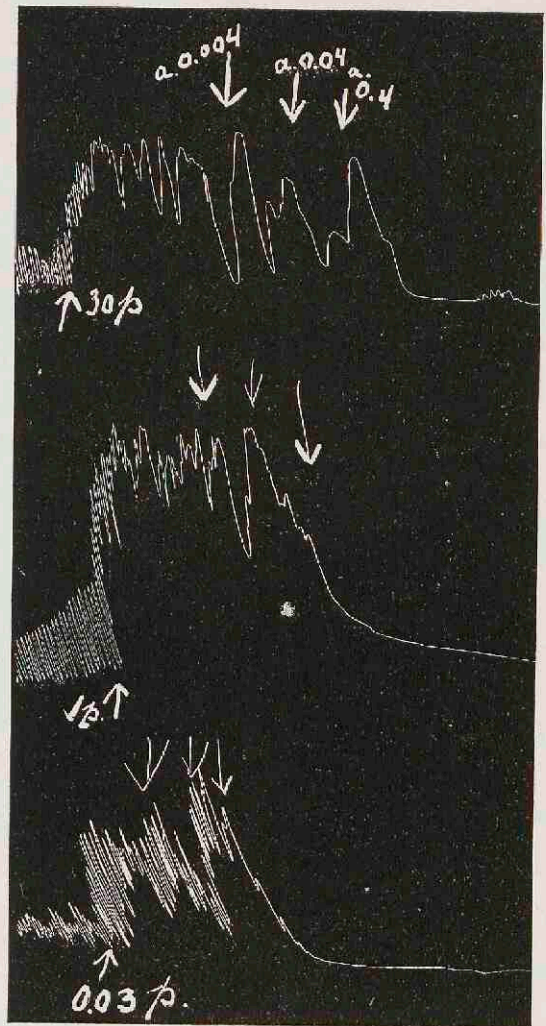


Fig. 4. Proef 37. Antagonisme pilocarpine-atropine bij kattedarm.
 p = pilocarpine in mgr. a = atropine in mgr.

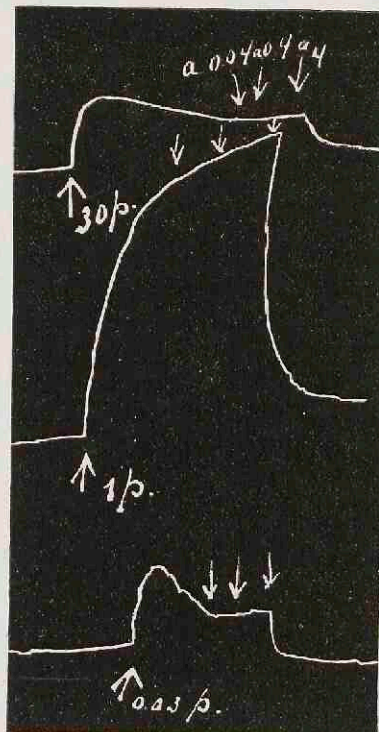


Fig. 5. Proef 49. Antagonisme pilocarpine-atropine bij caviadarm.
 p = pilocarpine in mgr. a = atropine in mgr.

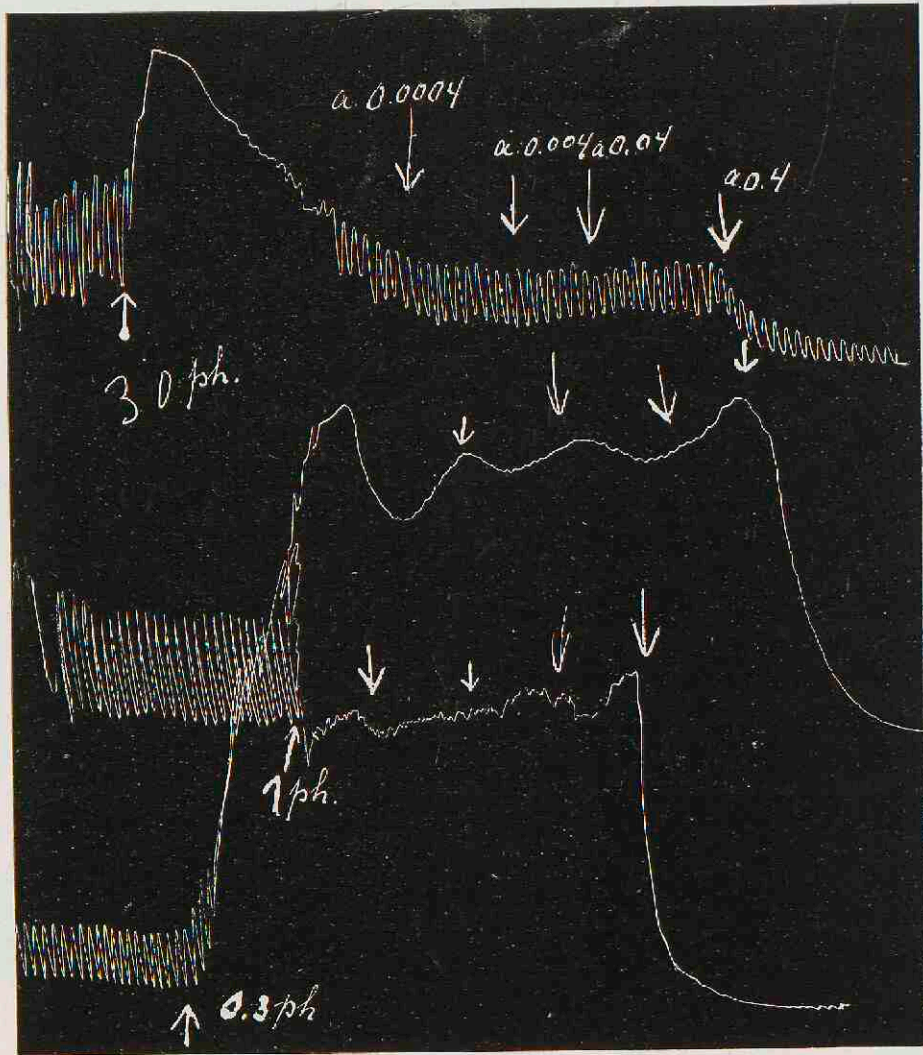


Fig. 6. Proef 53. Antagonisme physostigmine-atropine bij konijndarm.
ph = physostigmine in mgr. a = atropine in mgr.

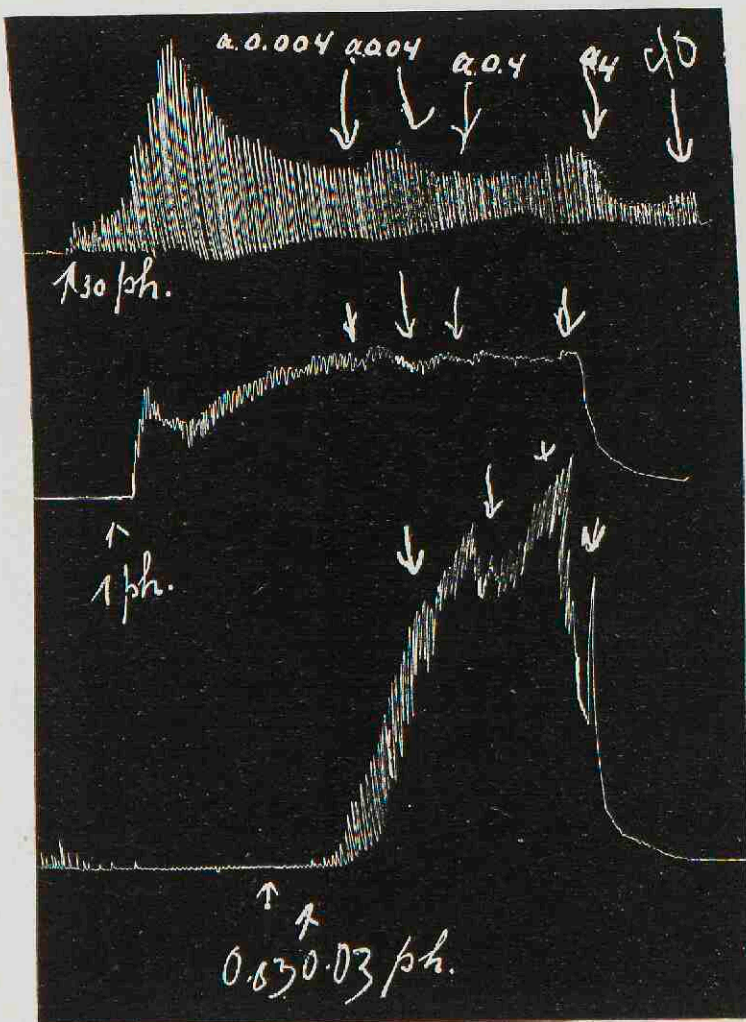


Fig. 7. Proef 59. Antagonisme physostigmine-atropine bij kattedarm. ph = physostigmine in mgr. a = atropine in mgr.

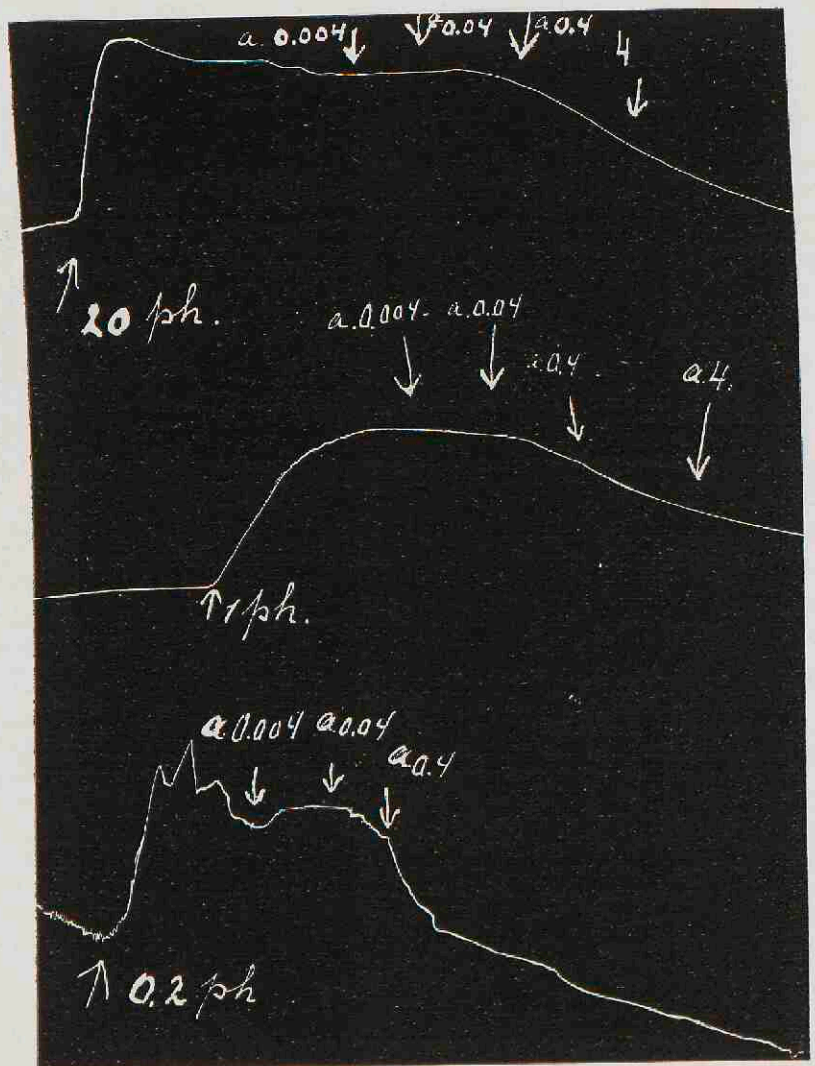


Fig. 8. Proef 68. Antagonisme physostigmine-atropine bij caviadarm. ph = physostigmine in mgr. a = atropine in mgr.

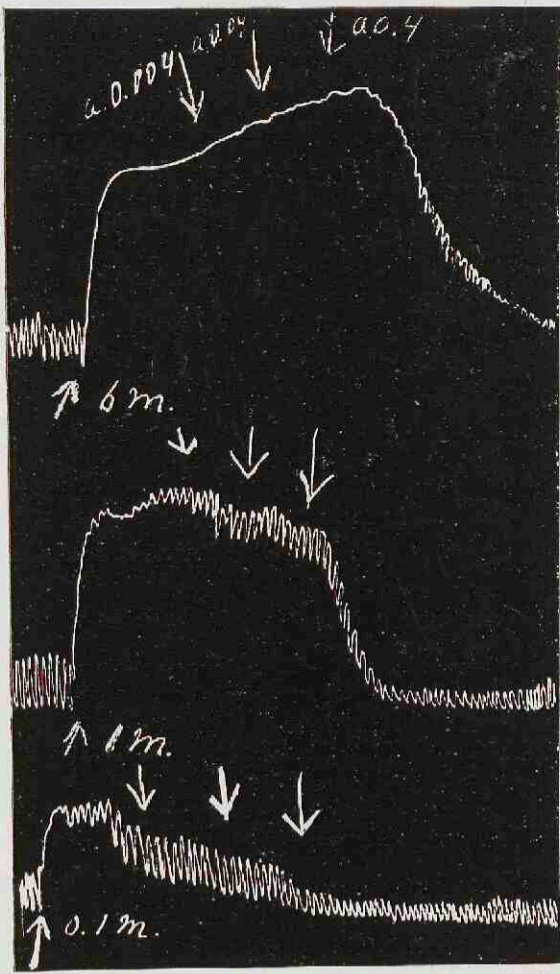


Fig. 9. Proef 75. Antagonisme muscarine-atropine bij konijndarmen.
 m = muscarine in mgr. a = atropine in mgr.

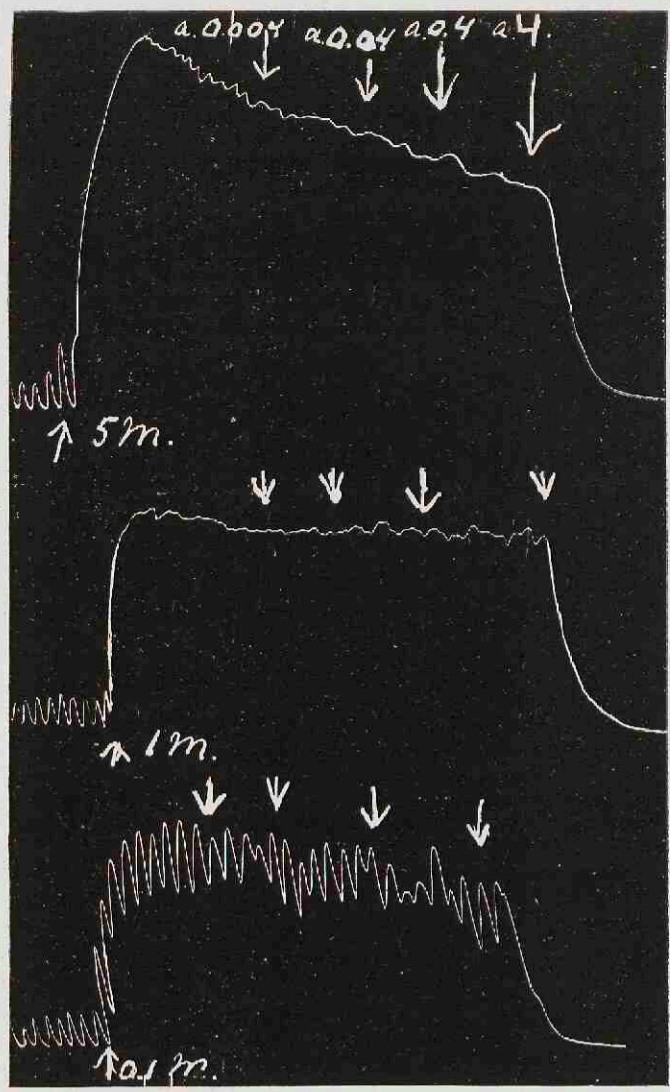


Fig. 10. Proef 77. Antagonisme muscarine-atropine bij kattedarm.
 m = muscarine in mgr. a = atropine in mgr.

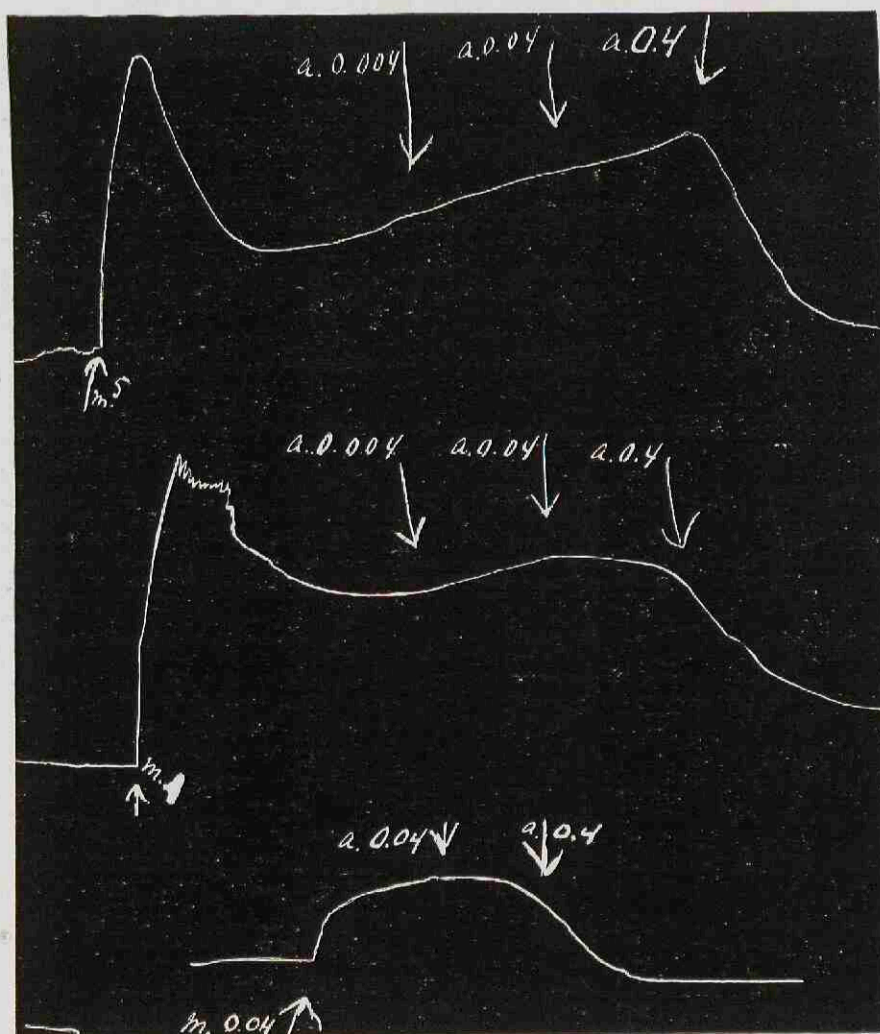


Fig. 11. Proef 81. Antagonisme muscarine-atropine bij caviadarm.
 m = muscarine in mgr. a = atropine in mgr.

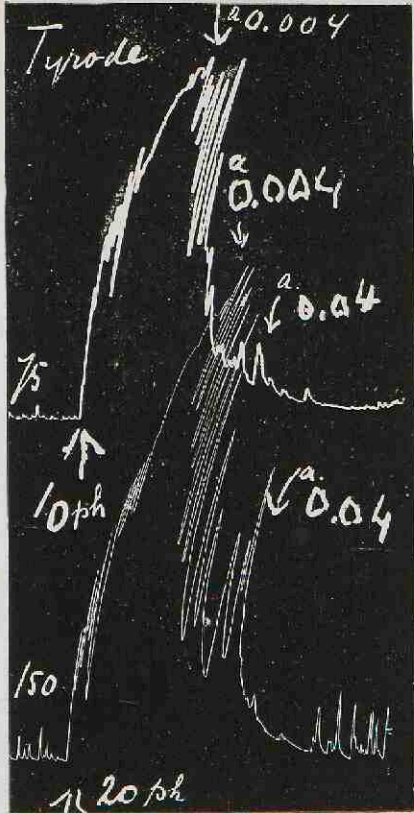


Fig. 12. Proef 308 (Tabel I). Antagonisme physostigmine-atropine bij kattedarm in Tyrode's vloeistof. Bij de bovenste curve werd in 75 cc vloeistof 10 mgr. physostigmine gegeven, waarna 0.004 mgr. atropine reeds antagonistisch werkte, doch eerst na verdere toevoeging van 0.04 mgr. atropine de prikkeling geheel werd opgeheven. Bij de onderste curve werd in 150 cc vloeistof 20 mgr. physostigmine gegeven; de opgewekte prikkeling werd door 0.004 mgr. atr. gedeeltelijk en daarna door 0.04 mgr. atr. geheel opgeheven.

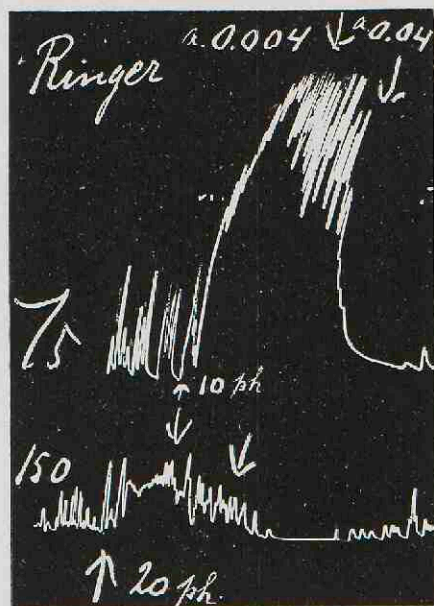
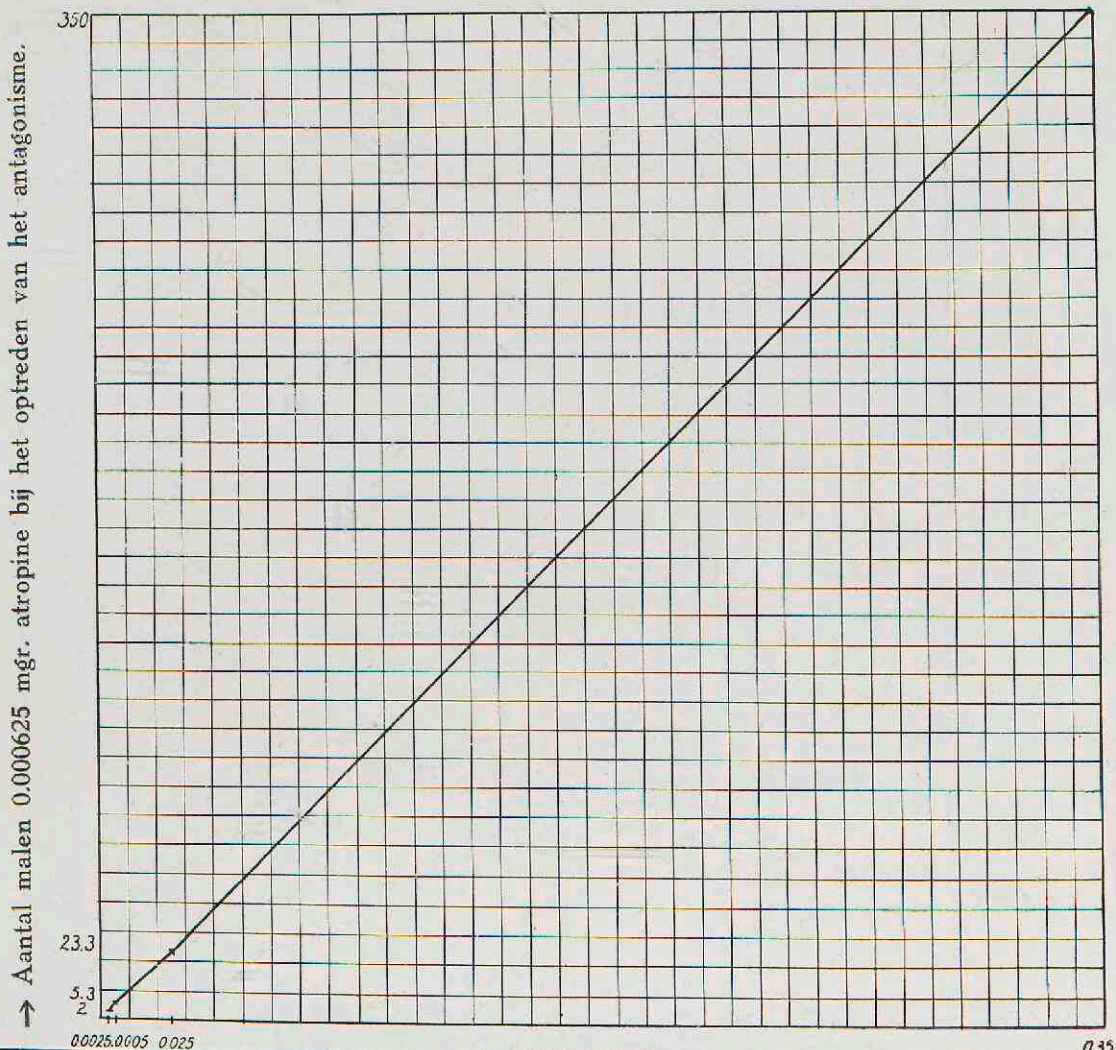


Fig. 13. Proef 309 (Tabel I). Antagonisme physostigmine-atropine bij kattedarm in Ringer's vloeistof. Bij de bovenste curve werd in 75 cc vloeistof 10 mgr. physostigmine gegeven en bij de onderste curve in 150 cc vloeistof 20 mgr. physostigmine; hierna was in beide gevallen 0.004 mgr. atr. zonder uitwerking, terwijl door eene volgende toediening van 0.04 mgr. atr. de prikkeling werd opgeheven.



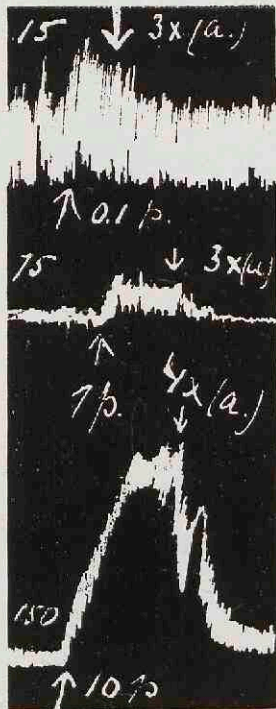


Fig. 15. Proef 296 (Tabel XI).
 Na 0.1 mgr. pilocarpine in 15 cc
 vloeistof (pil. conc. $\frac{10\ 000}{15\ 000\ 000\ 000}$)
 treedt het antagonisme in door
 3×0.000625 mgr. atr. (atr. conc.
 $\frac{125}{15\ 000\ 000\ 000}$); na 1 mgr. pil. in 75 cc
 vloeistof (pil. conc. $\frac{20\ 000}{15\ 000\ 000\ 000}$)
 treedt het antagonisme in door
 3×0.000625 mgr. (atr. concentr.
 $\frac{37.5}{15\ 000\ 000\ 000}$); na 10 mgr. pil. in 150 cc
 vloeistof (pil. conc. $\frac{100\ 000}{15\ 000\ 000\ 000}$)
 treedt het antagonisme in door
 4×0.000625 mgr. (atr. concentr.
 $\frac{25}{15\ 000\ 000\ 000}$).

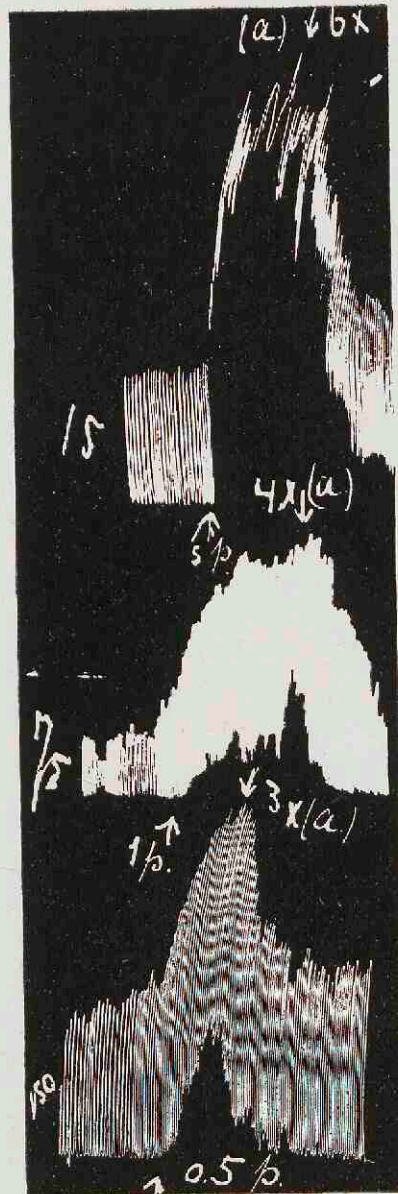


Fig. 16. Proef 319 (Tabel XII). Na 5 mgr. pilocarpine
 in 15 cc vloeistof is voor het antagonisme noodig
 6×0.000625 mgr., na 1 mgr. pil. in 75 cc vloeistof
 4×0.000625 mgr. en na 0.5 mgr. in 150 cc vloeistof
 3×0.000625 mgr. atropine.

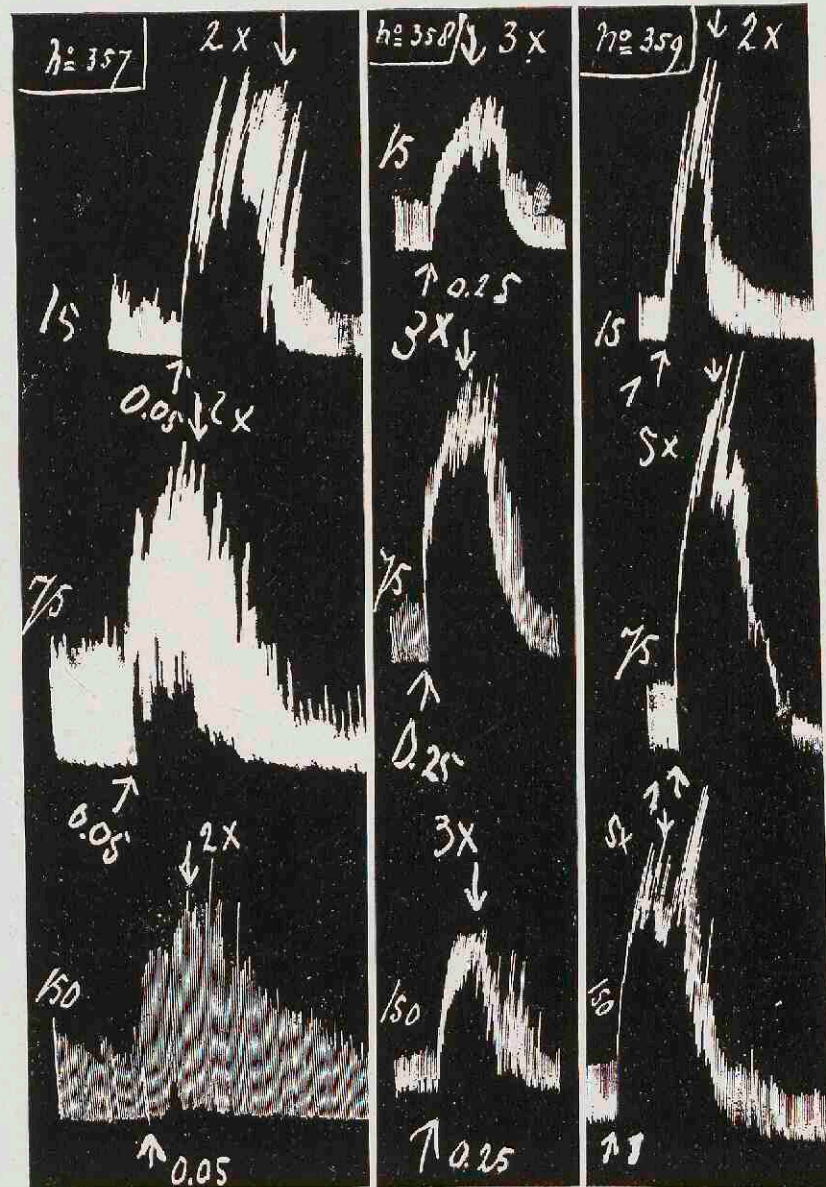


Fig. 17

Fig. 18

Fig. 19

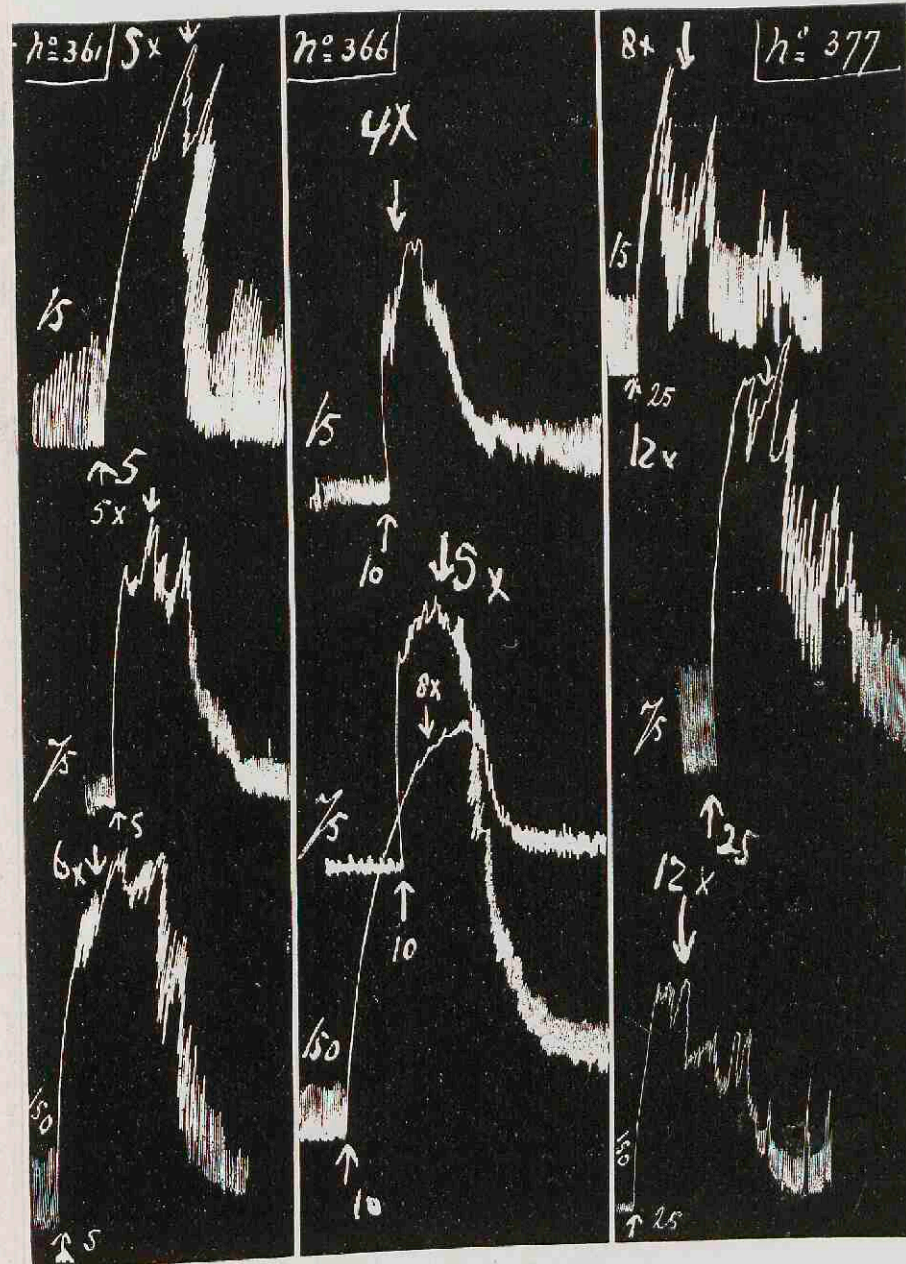


Fig. 20

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 17, 18, 19, 20, 21 en 22. Proef 357, 358, 359, 361, 366 en 377 (Tabel XIV). Bij ↑ pilocarpinetoediening, bij ↓ begin der atropinetoediening. Bij sterk stijgen der pil. doses (0.05, 0.25, 1, 5, 10, 25 mgr.) stijgen de antagonistische atr.

doses slechts zeer weinig	}	in 15 cc vloeistof 2x, 3x, 2x, 5x, 4x, 8x 0.000625 mgr.
		in 75 cc vloeistof 2x, 3x, 5x, 5x, 5x, 12x 0.000625 mgr.
		in 150 cc vloeistof 2x, 3x, 5x, 6x, 8x, 12x 0.000625 mgr.

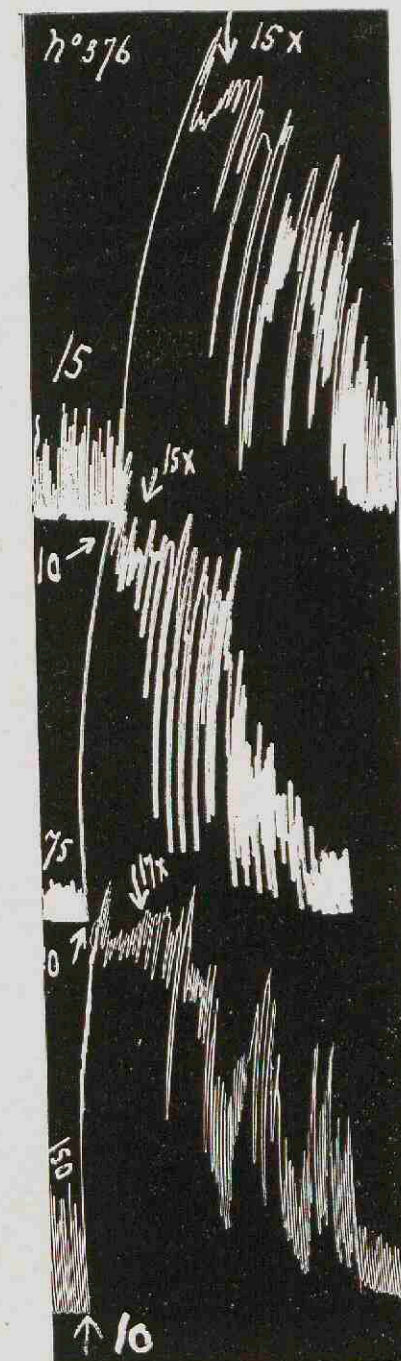
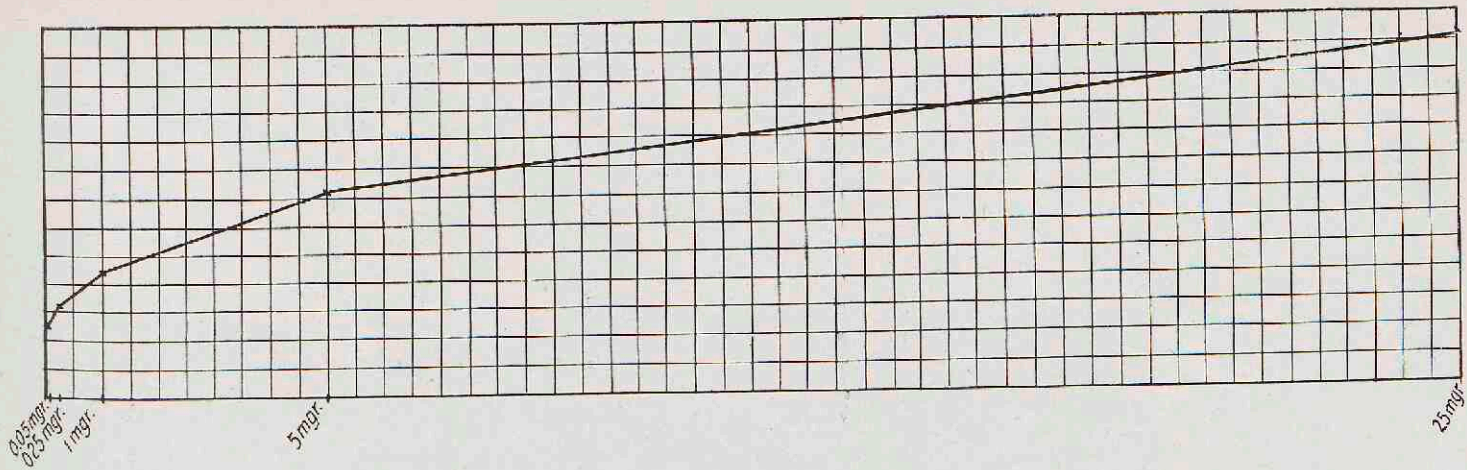


Fig. 23. Proef 376 (Tabel XIV). Antagonisme van atropine tegenover 10 mgr. pil. bij gebruik van stukjes dunnen darm, welke dicht bij het colon gelegen waren. Bij ↑ toediening van 10 mgr. pil., bij ↓ begin der atr. toediening (per 20 sec. $\frac{1}{4}$ cc v. atr. opl. per cc 0.0025 mgr.)

↑ atropinedoses



→ pilocarpinedoses

Fig. 24. Langzame stijging der antagonistische atropinedoses bij sterk stijgen der prikkelende pilocarpinedoses (uit tabel XV).

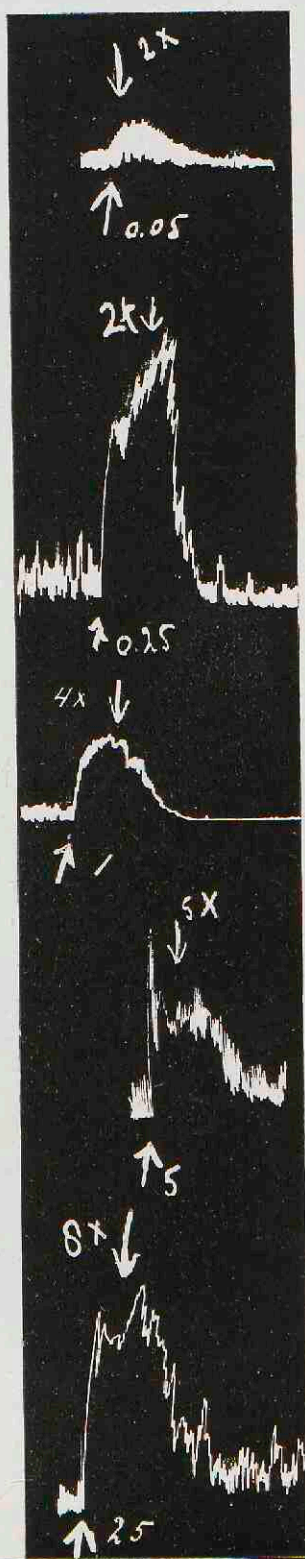


Fig. 25. Proef 413 (Tabel XV). Bij sterk stijgen der prikkelende pilocarpinedoses (0.05, 0.25, 1, 5, 25 mgr.) in 75 cc vloeistof nemen de antagonistische atropinedoses slechts zeer weinig toe. (2 ×, 2 ×, 4 ×, 5 ×, 8 × 0.000625 mgr.) Bij ↑ pilocarpinetoediening, bij ↓ begin der atropinetoediening.

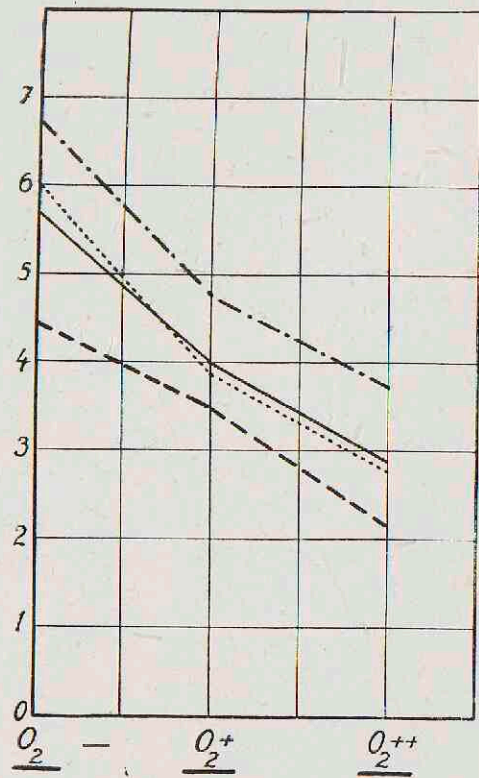


Fig. 26. Antagonisme van atropine tegenover 1 mgr. pilocarpine bij verschillende sterkten van de zuurstofdoorstroming (uit tabel XVI).

----- Gemiddelde atropinedosis in 150 cc vloeistof.
 " " " 75 cc "
 ----- " " " 15 cc "
 ----- " " " uit alle uitkomsten berekend.

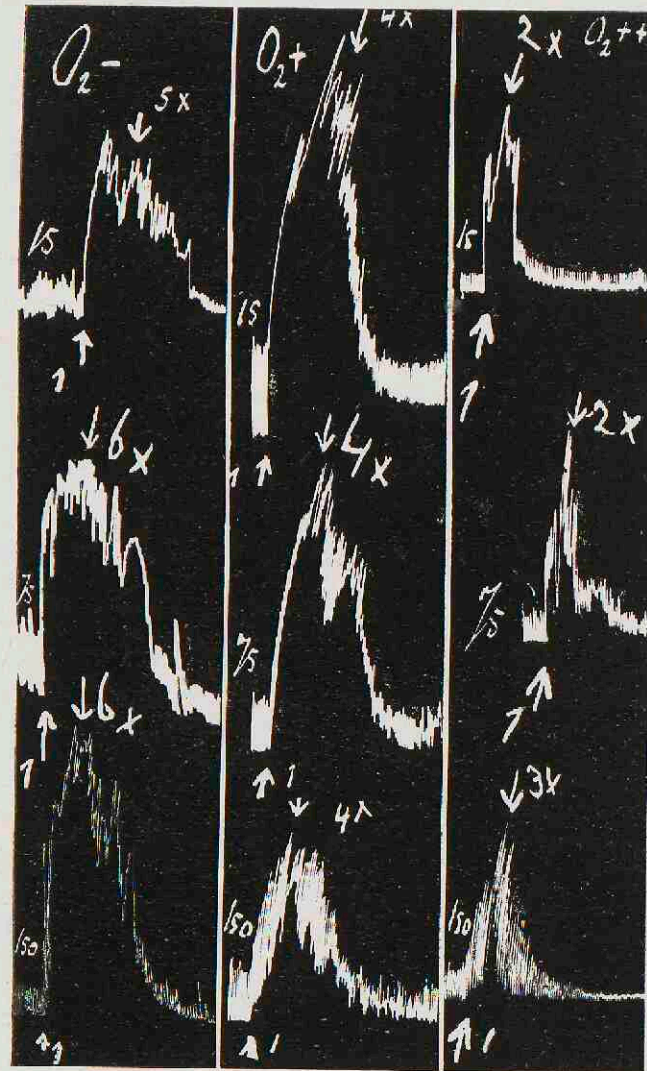


Fig. 27, 28 en 29. Proef 396, 398 en 397 (Tabel XVI). Antagonisme van atropine tegenover 1 mgr. piloc. bij afsluiting van den zuurstofstroom, bij langzamen zuurstofstroom en bij sterken zuurstofstroom. Bij \uparrow pil. toediening, bij \downarrow begin der atr. toediening.

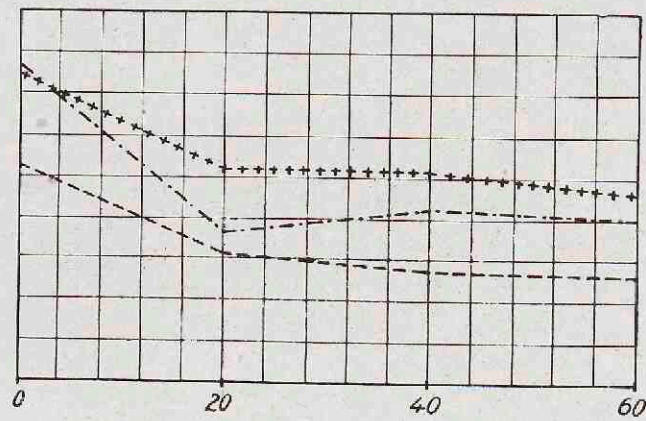


Fig. 30. Invloed van den, tusschen de toediening der beide vergiften verlopen, tijd op het antagonisme van atropine tegenover 1 mgr. pil. (uit tabel XX).

+++ Gemiddelde atropinedosis in 150 cc vloeistof,
 " " " 75 cc "
 " " " 15 cc "

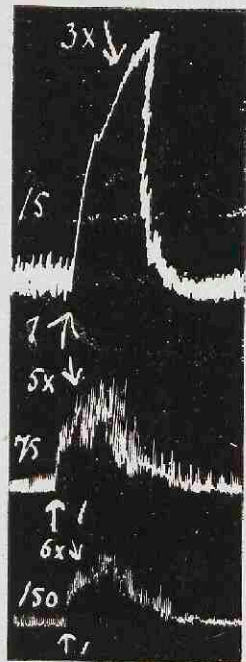


Fig. 31. Proef 418 (Tabel XVIII). Antagonisme bij atr. toediening spoedig na prikkeling door 1 mgr. pil. Bij ↑ piloc. toediening bij ↓ begin der atr. toediening.

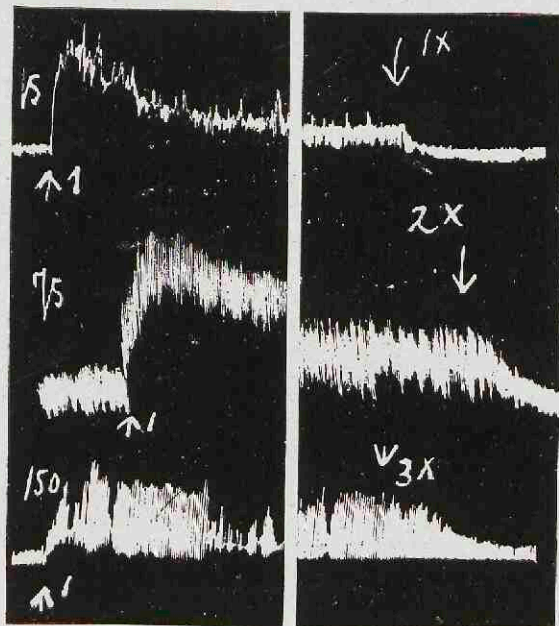


Fig. 32. Proef 419 (Tabel XVIII). Antagonisme, bij atr. toediening 20 min. na prikkeling door 1 mgr. pil. Bij ↑ pil. toediening, bij ↓ begin der atr. toediening.

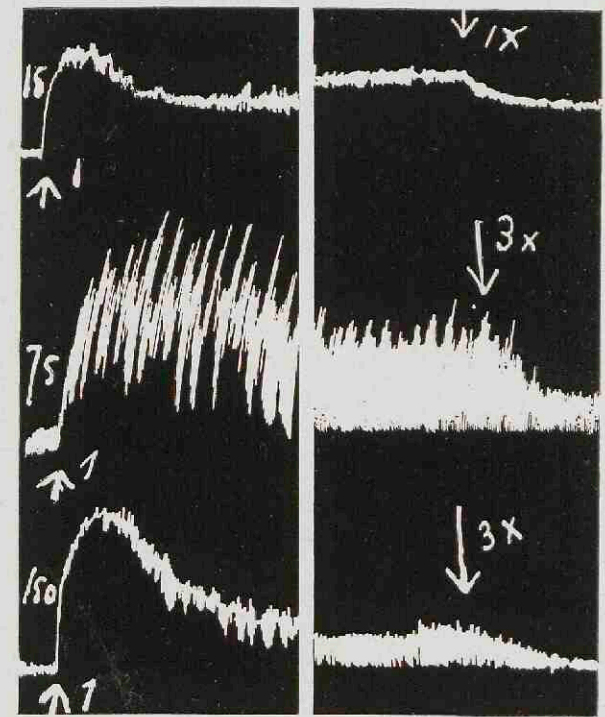


Fig. 33. Proef 420 (Tabel XVIII). Antagonisme bij atr. toediening 40 min. na prikkeling door 1 mgr. pil. Bij ↑ pil. toediening, bij ↓ begin der atr. toediening.

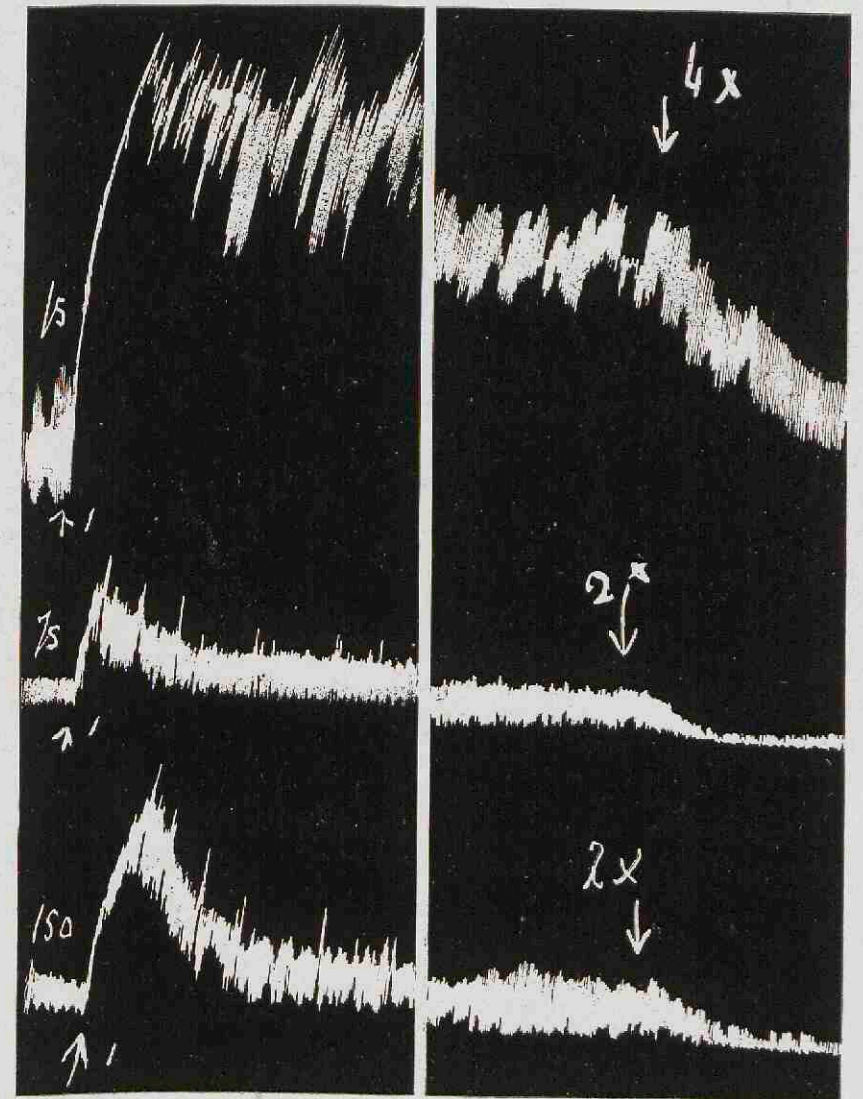


Fig. 34. Proef 421 (Tabel XVIII). Antagonisme bij atr. toediening 60 min. na prikkeling door 1 mgr. pil. Bij ↑ pil. toediening

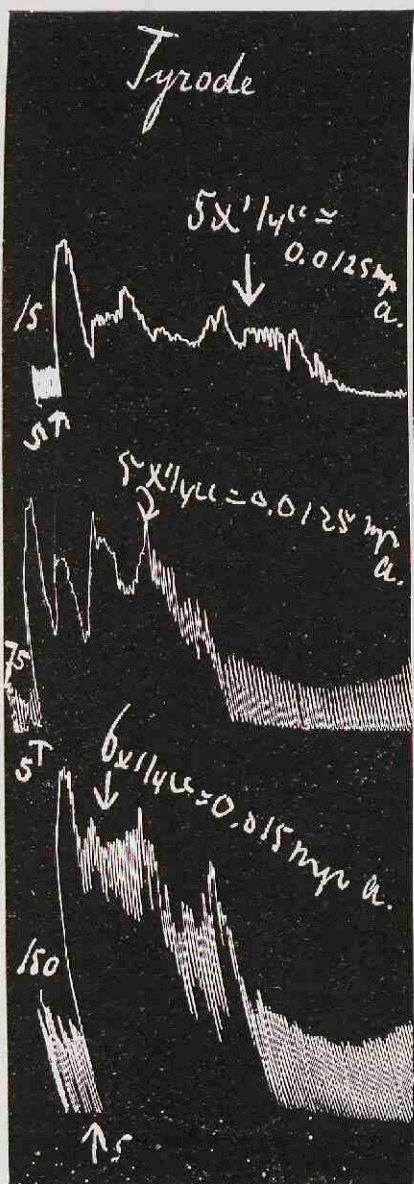


Fig. 35

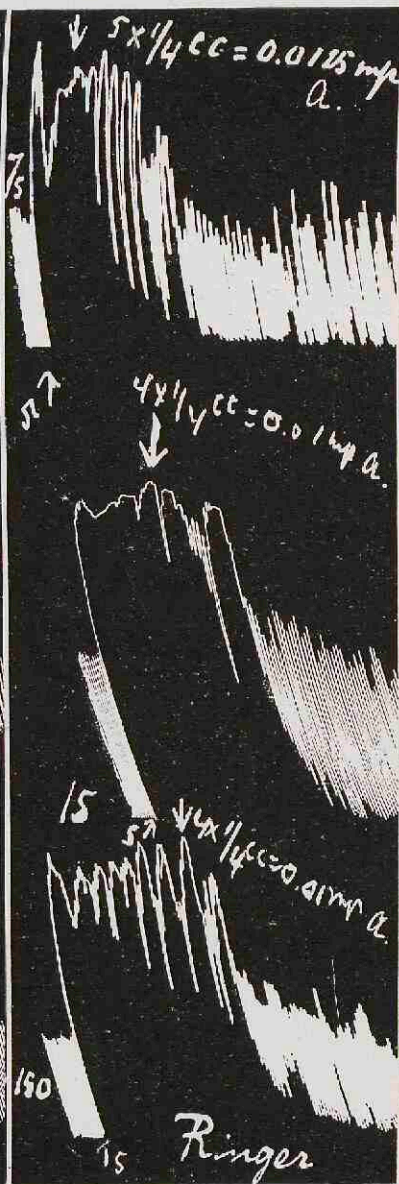


Fig. 36

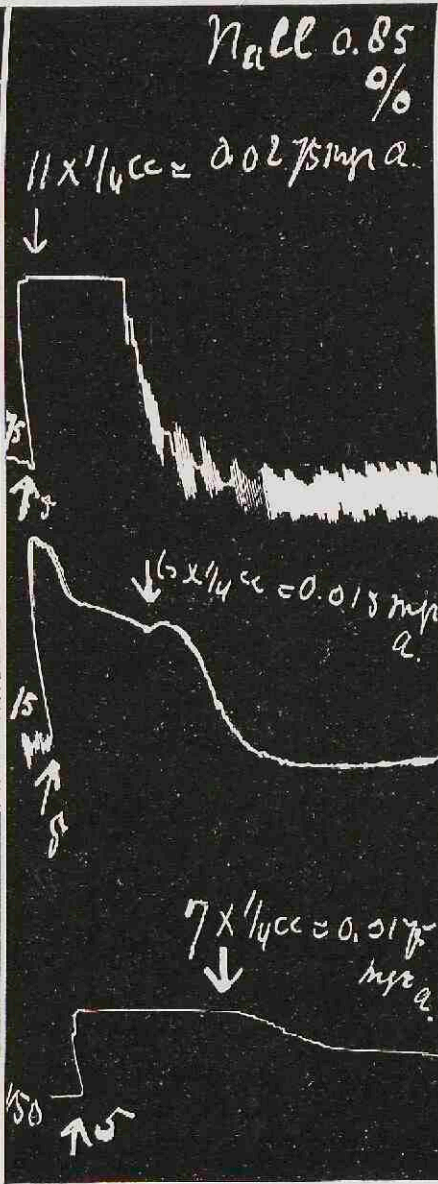


Fig. 37

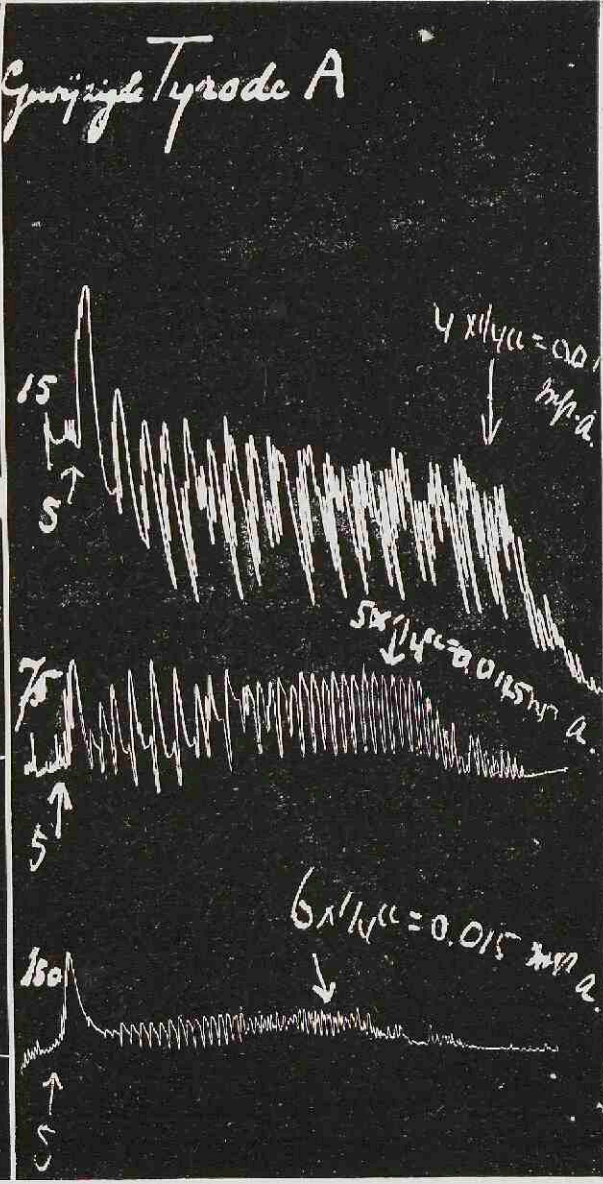


Fig. 38

Fig. 35. Proef 187 (Tabel XXI). Antagonisme van atr. tegenover 5 mgr. pil. in Tyrode's vloeistof.

Fig. 36. Proef 188 (Tabel XXI). Antagonisme van atr. tegenover 5 mgr. pil. in Ringer's vloeistof. (In de normaalperiode voerden de darmstukken hier buitengewoon groote bewegingen uit, zooals anders in Ringer's vloeistof nooit voorkwam.)

Fig. 37. Proef 189 (Tabel XXI). Antagonisme van atr. tegenover 5 mgr. pil. in 0.85% NaCl.

Fig. 38. Proef 190 (Tabel XXI). Antagonisme van atr. tegenover 5 mgr. pil. in gewijzigde Tyrode's vloeistof A (vooral de curve in 15 cc vloeistof vertoont een, voor deze vloeistof typisch, beeld).

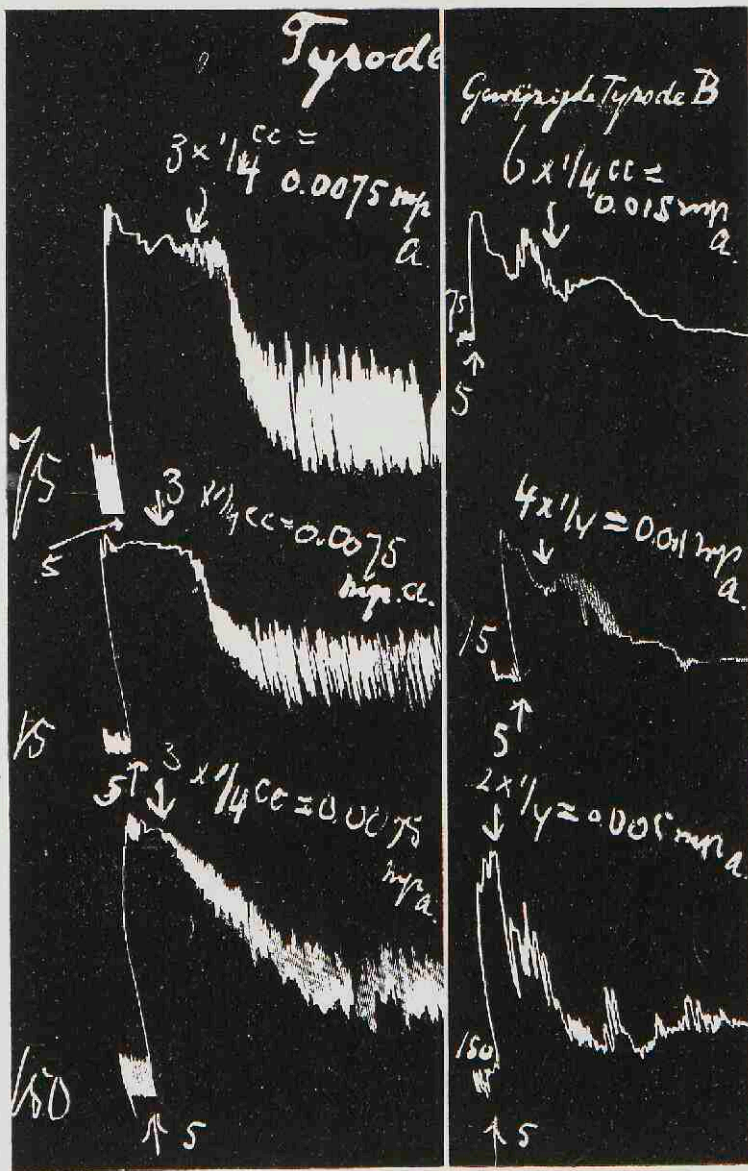


Fig. 39.

Fig. 40.

Fig. 39. Proef 195 (Tabel XXI). Antagonisme van atr. tegenover 5 mgr. pil. in Tyrode's vloeistof.

Fig. 40. Proef 196 (Tabel XXI). Antagonisme van atr. tegenover 5 mgr. pil. in gewijzigde Tyrode's vloeistof B.

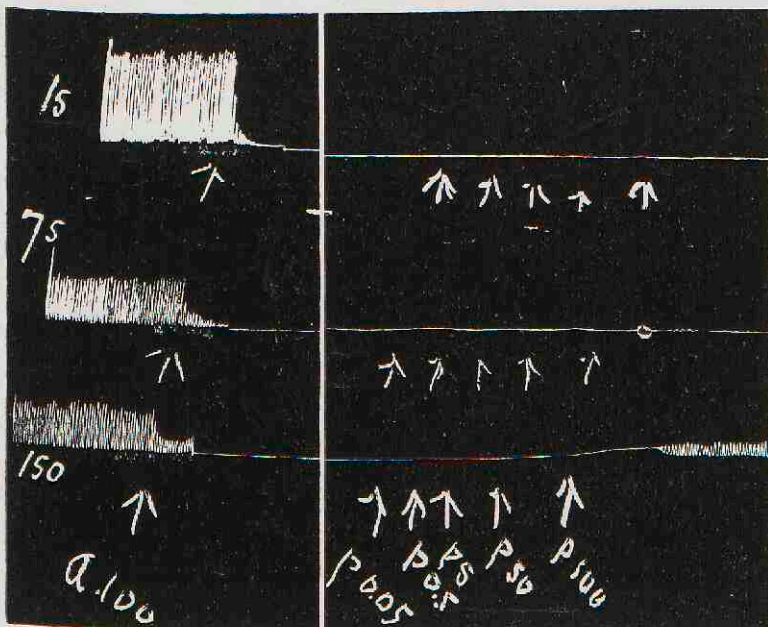


Fig. 41. Proef 270 (Tabel XXII). Werking van 100 mgr. atr. Na 40 min. atr. werking is in 15 en 75 cc vloeistof zelfs 155.55 mgr. pil. onwerkzaam; in 150 cc werkt deze dosis pil. dan nog in geringe mate.



Fig. 42. W. J. ...

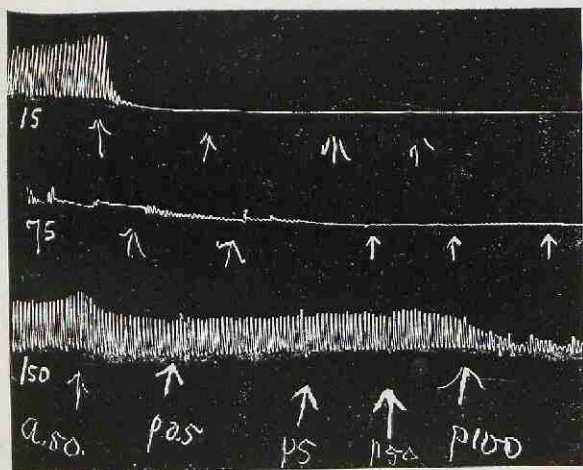


Fig. 47. Proef 264 (Tabel XXII).
Begin der pil. toediening spoedig na
atr. vergiftiging.

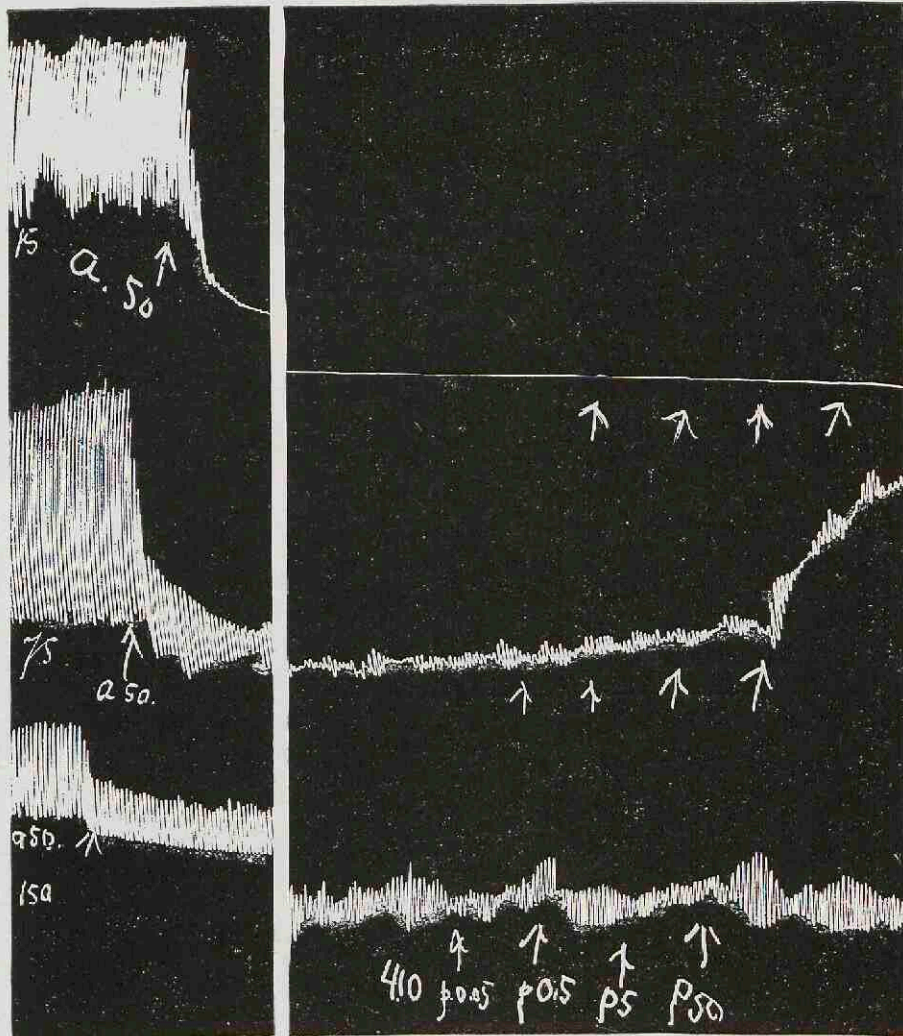


Fig. 48. Proef 265 (Tabel XXII). Begin der pil. toediening 20 minuten
na atropinevergiftiging.

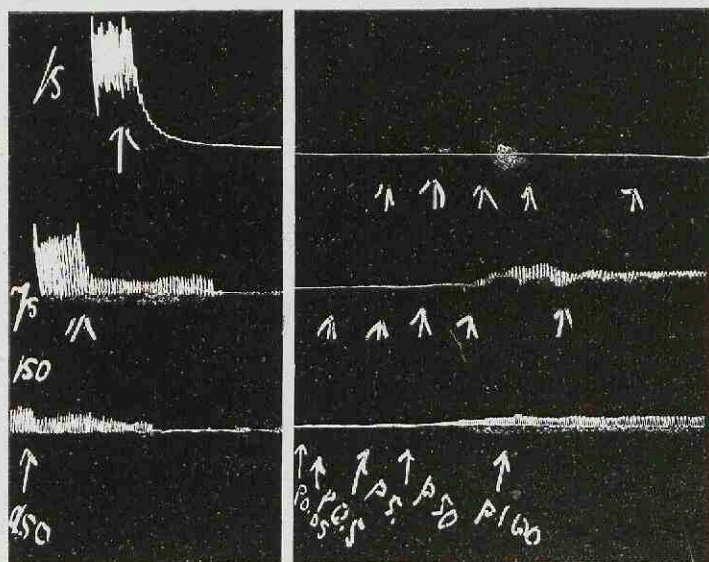


Fig. 49. Proef 267 (Tabel XXIII). Begin der pil. toediening
1 uur na atr. vergiftiging.

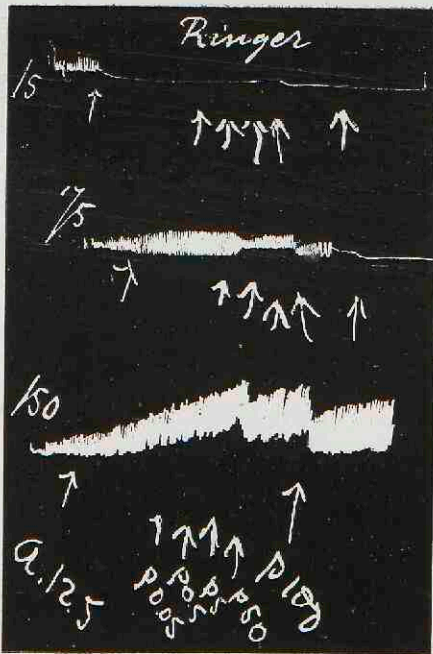


Fig. 50. Proef 272 (Tabel XXIII).
Onderzoek in Ringer's vloeistof.
Begin der pil. toediening spoedig
na atr. vergiftiging.

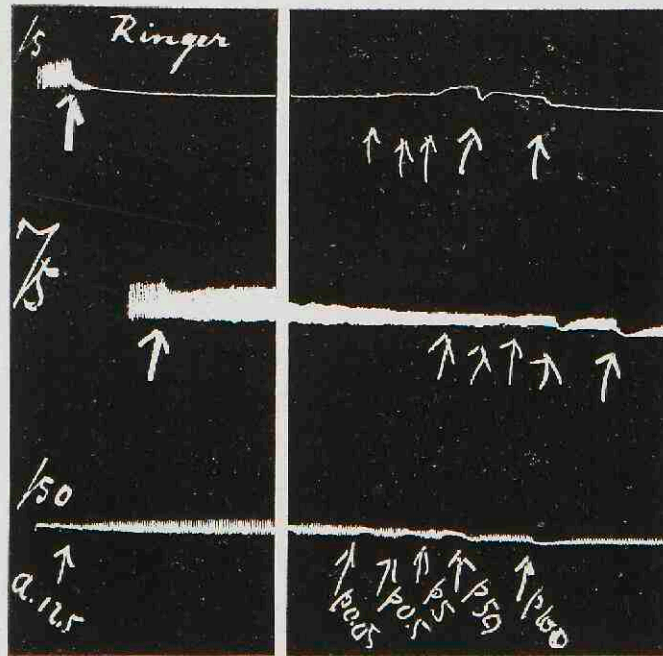


Fig. 51. Proef 273 (Tabel XXIII). Onderzoek in Ringer's
vloeistof. Begin der pil. toediening 20 minuten
na atropinevergiftiging.

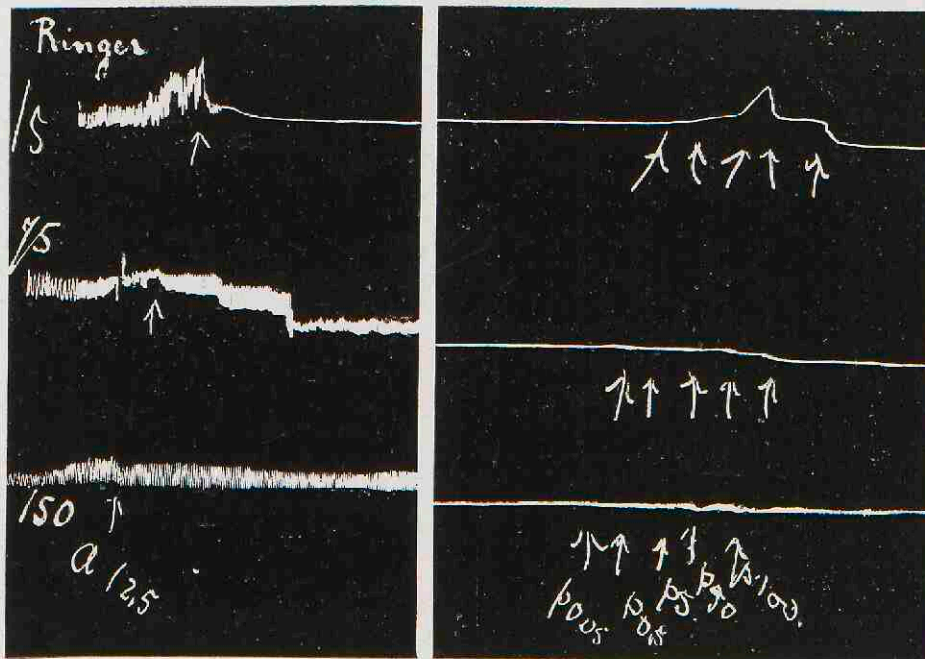


Fig. 52. Proef 275 (Tabel XXIII). Onderzoek in Ringer's vloeistof.
Begin der pil. toediening 1 uur na atr. vergiftiging.



Fig. 53. Proef 208 (Tabel XXII). Begin der pil. toediening spoedig na atr. vergiftiging.

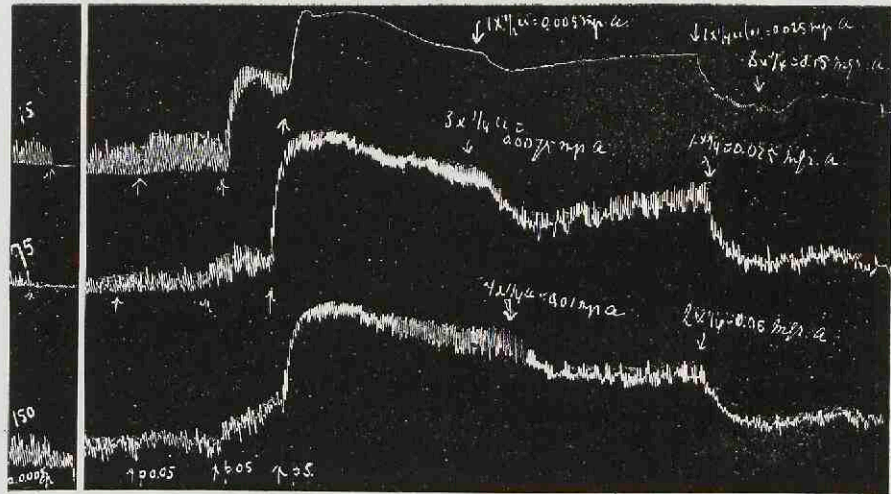


Fig. 54. Proef 210 (Tabel XXII). Begin der pil. toediening \pm 1 uur na de voorafgaande atr. vergiftiging. Ten slotte opheffing der prikkeling door nieuwe atr. toediening.

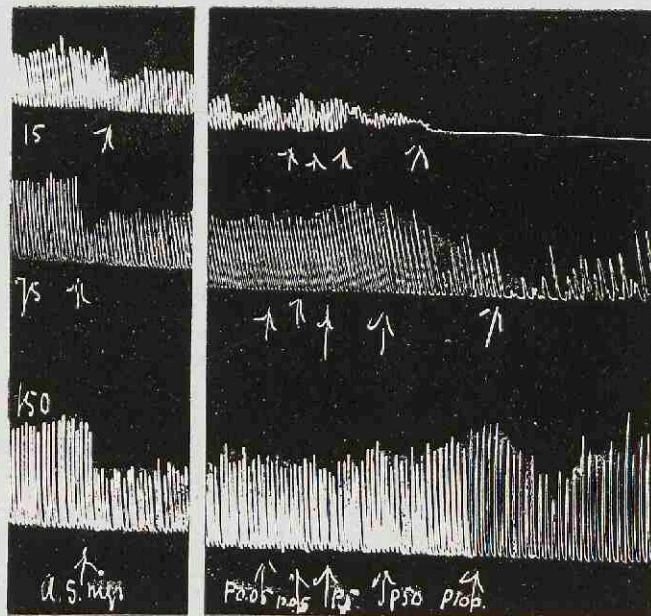


Fig. 55. Proef 216 (Tabel XXII). Begin der pil. toediening \pm 25 min. na atr. vergiftiging. De bewegingsvermindering aan het einde blijkt afhankelijk van de pilocarpineconcentratie.

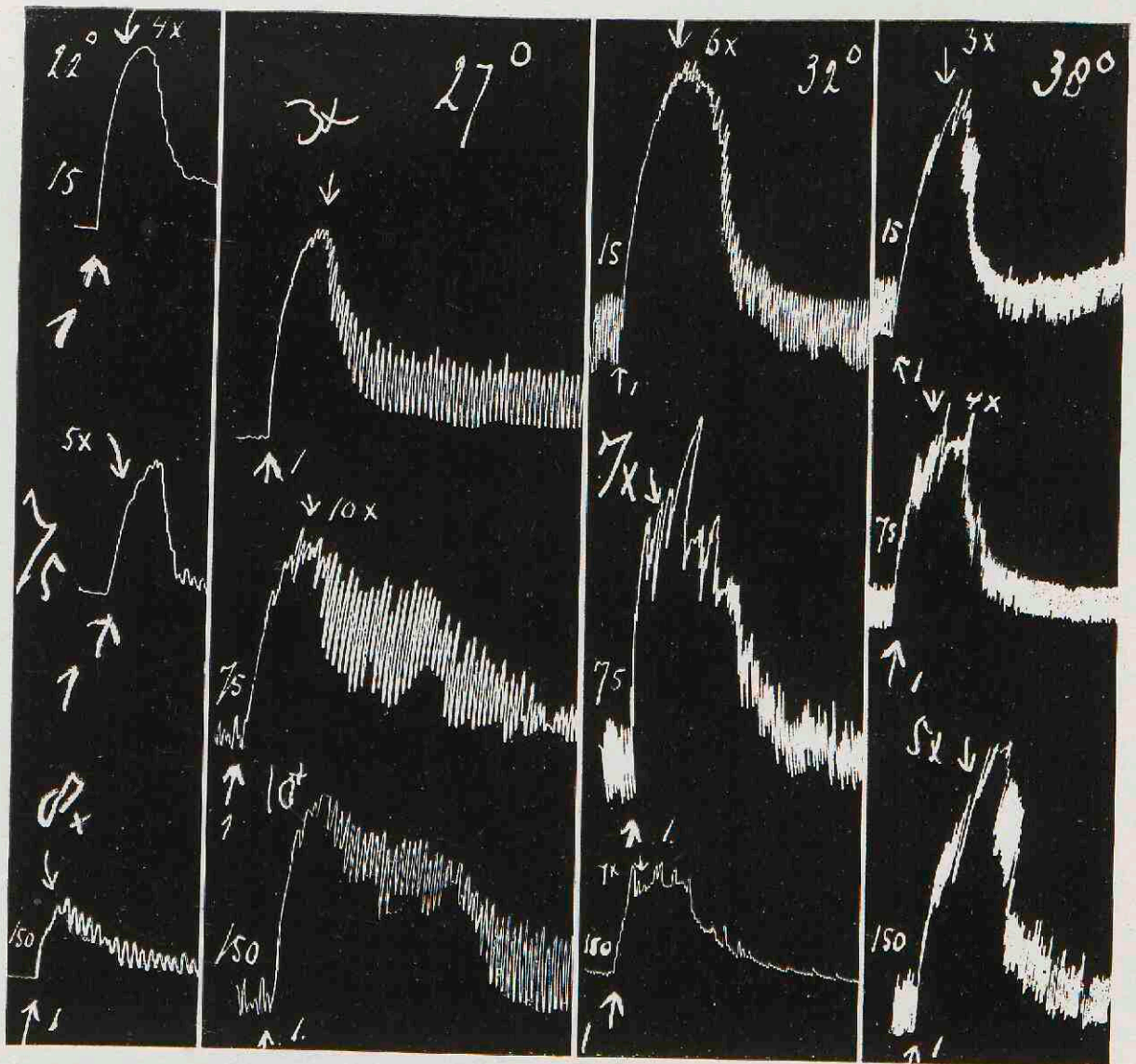


Fig. 56, 57, 58 en 59. Proef 482, 483, 484, 485. Invloed van de temperatuur. Bij 22° C. geen spontane darmbewegingen. Voor het antagonisme van atropine tegenover 1 mgr. pil. is noodig

$\left\{ \begin{array}{l} \text{in 15 cc vloeistof } 4 \times \\ \text{in 75 cc } \quad \quad 5 \times \\ \text{in 150 cc } \quad \quad 8 \times \end{array} \right\} 0.000625 \text{ mgr. atropine.}$

Bij 27° C. onregelmatige, weinig frequente darmbewegingen. Voor het antagonisme van atr.

tegenover 1 mgr. pil. is noodig $\left\{ \begin{array}{l} \text{in 15 cc vloeistof } 3 \times \\ \text{in 75 cc } \quad \quad 10 \times \\ \text{in 150 cc } \quad \quad 10 \times \end{array} \right\} 0.000625 \text{ mgr. atropine.}$

Bij 32° C. regelmatige, niet frequente darmbewegingen. Voor het antagonisme van atr. tegenover

1 mgr. pilocarpine is noodig $\left\{ \begin{array}{l} \text{in 15 cc vloeistof } 6 \times \\ \text{in 75 cc vloeistof } 7 \times \\ \text{in 150 cc vloeistof } 7 \times \end{array} \right\} 0.000625 \text{ mgr. atropine.}$

Bij 37° C. regelmatige darmbewegingen. Voor het antagonisme tegenover 1 mgr. pil. is noodig

$\left\{ \begin{array}{l} \text{in 15 cc vloeistof } 3 \times \\ \text{in 75 cc } \quad \quad 4 \times \\ \text{in 150 cc } \quad \quad 5 \times \end{array} \right\} 0.000625 \text{ mgr. atropine (Tabel XXIV).}$

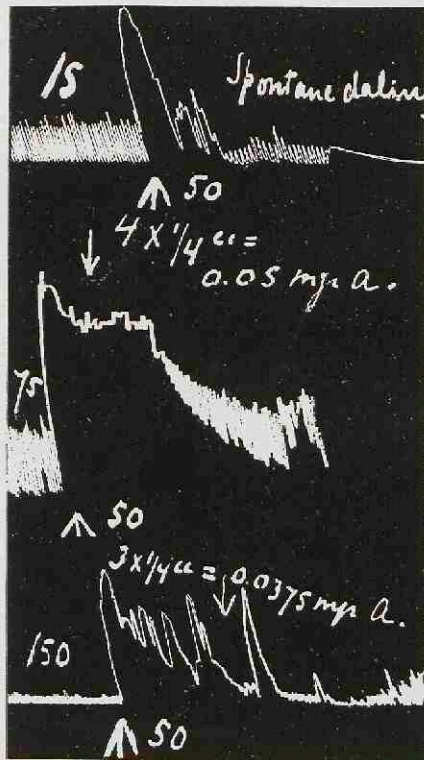


Fig. 60. Proef 116. In 15 cc veroorzaakt 50 mgr. piloc. eerst sterke tonustoename, deze gaat spoedig voorbij, waarna de darmbewegingen kleiner worden en ten slotte ophouden (Tabel VII).

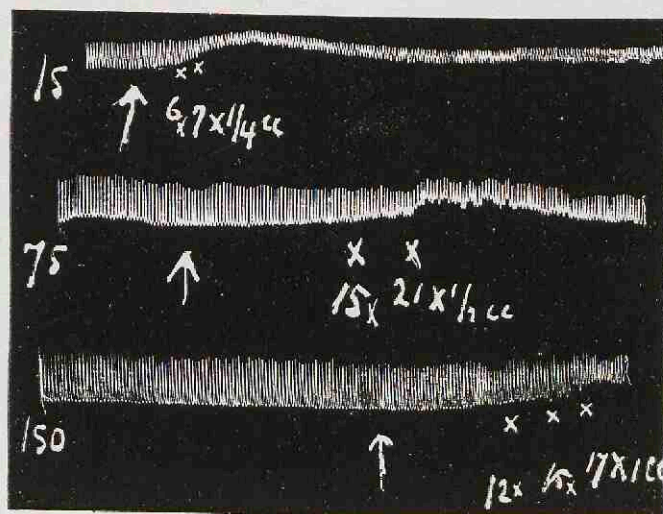
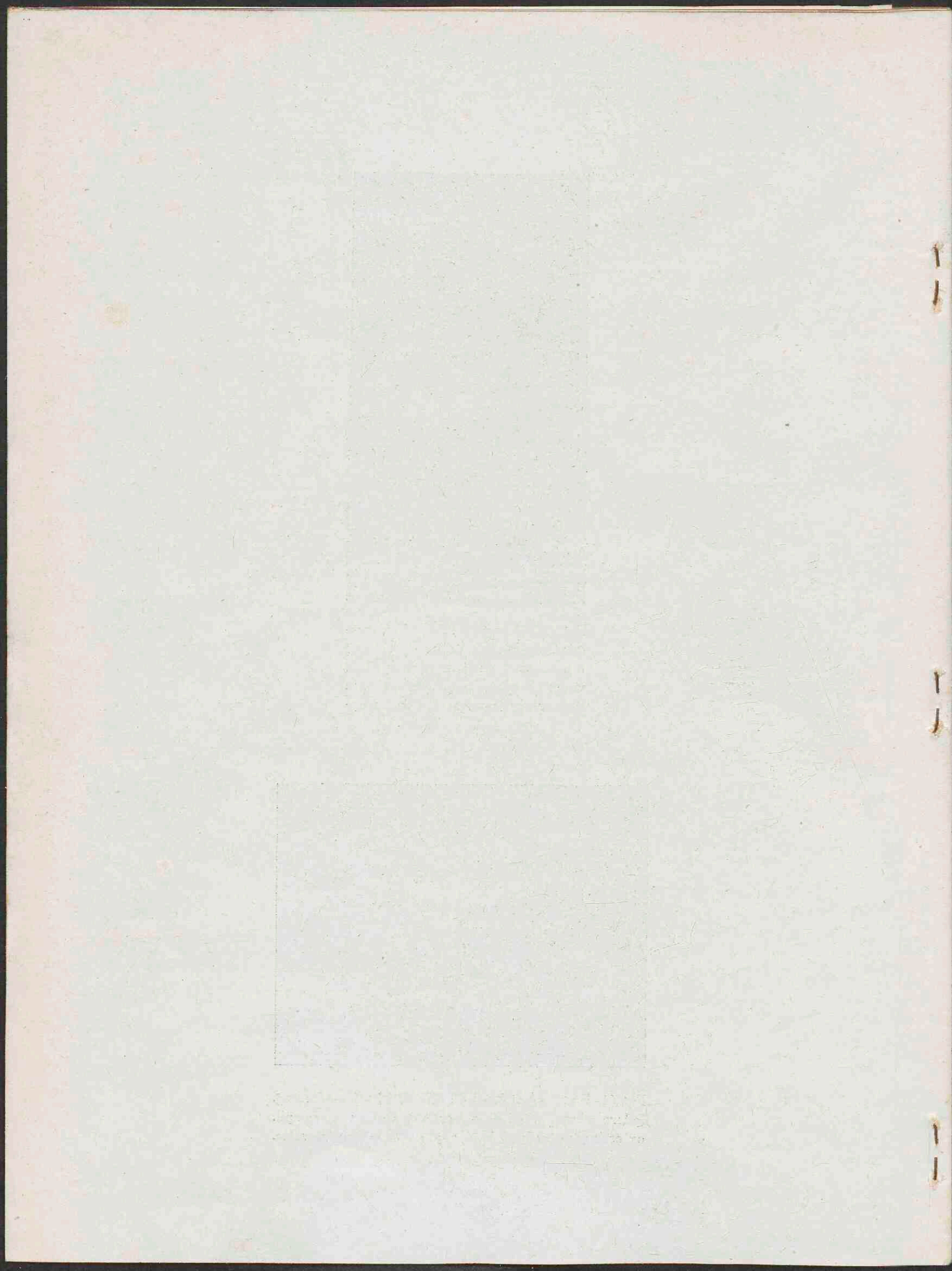


Fig. 61. Proef 253 (Tabel XXVIII). Bij \uparrow pil. toediening. Iedere 20 sec. werd eene bepaalde dosis van eene pil. oplossing toegevoegd, welke per cc 0.0005 mgr. bevatte.



A

en (a. a. a.)
1.

bistof.

