



Onderzoekingen over de werking van eenige china-alkaloiden

<https://hdl.handle.net/1874/322661>

A. J. R. Sanches. 192, 1936

ONDERZOEKINGEN OVER
DE WERKING VAN EENIGE
CHINA-ALKALOÏDEN

A. J. R. SANCHES

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

ONDERZOEKINGEN OVER DE WERKING
VAN EENIGE CHINA-ALKALOIDEN.

Diss. Utrecht 1936

ONDERZOEKINGEN OVER DE WERKING VAN EENIGE CHINA-ALKALOÏDEN.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. C. W. VOLLGRAFF, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 7 JULI 1936, DES NAMIDDAGS
TE 2 UUR

DOOR

AUGUST JEAN RICHARD SANCHES,

ARTS,

GEBOREN TE AMSTERDAM.

N.V. DRUKKERIJ P. DEN BOER - UTRECHT

**BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.**

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER.

AAN MIJN MOEDER.

Het schijnt, dat het goede gebruik aan een proefschrift een woord van dank vooraf te doen gaan, binnenkort verdwijnen zal, om plaats te maken voor de in Duitschland gebruikelijke biographie van den promovendus.

Het verheugt mij, dat de gangbare gewoonte nog door mij gevolgd kan worden en ik hier mijn erkentelijkheid en dank mag betuigen aan mijn Leermeesters, Hoogleraren en Docenten in de Medische en Natuurphilosophische Faculteiten, voor het genoten onderricht.

Het is mij een behoefte hier wijlen Professor Zwaardemaker te herdenken, daar ik het voorrecht had ook buiten het directe verband der medische opleiding met hem in contact te komen.

Aan U, Hooggeleerde Bijlsma, Hooggeachte Promotor, ben ik zeer bijzonderen dank verschuldigd. Niet alleen wegens het voorrecht onder Uw leiding dit proefschrift te hebben kunnen voltooien, niet alleen omdat Gij mij in de gelegenheid hebt gesteld in uw laboratorium ook op ander gebied proeven te doen, doch ook omdat gij daarnaast ten allen tijde mij met raad en daad behulpzaam zijt geweest. Daarom zal ik het steeds als een groot voorrecht blijven beschouwen, dat ik in Uw laboratorium werkzaam heb mogen zijn.

Zeergeleerde le Heux, voor de vele raadgevingen die ik van U ontving en de tallooze malen, dat ik Uw tijd in beslag nam, kortom voor Uw groote vriendelijkheid ben ik U zeer dankbaar.

Hooggeleerde de Kley n, ook U ben ik in hooge mate erkentelijk voor Uwe veelvuldige blijken van belangstelling en voor de van U ondervonden hulp.

Zeergeleerde van Dongen, de tallooze adviezen die ik van U ontving, de bereidwilligheid waarmee gij een groot deel van Uw tijd voor dit onderzoek hebt gegeven, de alleraangenaamste wijze waarop ik met U heb mogen samenwerken, hebben een groot aandeel gehad in het voltooien van dit proefschrift. Ik ben U in hooge mate dankbaar.

Zeerervaren Albricht, de hulp die gij mij vooral in de eerste periode van dit onderzoek deed toekomen, de aangename onderlinge verhouding die gij steeds wist te scheppen en alle bewijzen van vriendschap, die ik van U mocht ondervinden, hebben er zeker niet in het minst toe bijgedragen de afgeloopen tijd voor mij tot een zeer prettige te maken.

Zeergeleerde Lulofs, Zeergeleerde Van der Sleen, U beiden ben ik bijzonder verplicht voor de groote welwillendheid waarmee gij steeds bereid waart mij op allerlei gebied behulpzaam te zijn, evenzeer de heer J. L. Ras, die ik ten zeerste voor zijn medewerking en persoonlijke adviezen dank.

Mejuffrouw Hoekstra, U dank ik voor Uw medewerking bij de voorbereiding van dit proefschrift.

Voorts dank ik de Heer Imhof in het bijzonder voor alle hulp bij het verzorgen van het fotografisch gedeelte en de Heeren Klompenhouwer en Heesbeen voor de bereidwilligheid en aangename assistentie van hen ondervonden.

INHOUD.

| | Blz. |
|--|------|
| Inleiding | 1 |
| HOOFDSTUK I. | |
| Doodelijke dosis, werking op vogelmalaria, op bloeddruk en ademhaling en op de wijdte der bronchi | 6 |
| HOOFDSTUK II. | |
| Werking op de uterus; proeven op het maag-darmkanaal . . | 22 |
| HOOFDSTUK III. | |
| Anti-pyretische werking; lokaal-anaesthetische werking . . | 58 |
| HOOFDSTUK IV. | |
| Onderzoek ten opzichte van het experimenteel opgewekte hartwoelen | 66 |
| Samenvatting | 95 |
| Literatuurlijst | 97 |

INLEIDING.

Nadat in 1810 de Spaansche arts Gomes uit de ruwe chinabast cinchonine kristallen had weten af te scheiden en tien jaar later Caventou en Pelletier — door deze ontdekking aangespoord — hun verhandeling schreven over de bereiding van het voornaamste alkaloid, de chinine, is de beteekenis van dit, toen reeds sedert 2 eeuwen gebruikte geneesmiddel steeds toegenomen, vooral nadat vanaf 1836 de Fransche kolonisatie in Noord-Afrika eerst door het gebruik van chinine als „fébrifuge” mogelijk werd.

Hoe treurig het nog op het einde der 18^e eeuw met de china-kultuur gesteld was, blijkt genoegzaam uit de volgende passage op pagina 181 (deel 1) van het: „Handbuch der Pharmacologie” van F. A. Carlgren, Halle, 1790: „Diese, seit dem Jahre 1638 bekannt gewordene, so sehr berühmte und mit recht als das vorzüglichste Medicament geschätzte, China- oder Fieber Rinde wird von den Bäumen in Peru abgeschält. Jetzt sollen wenig oder gar keine alten Bäume in dem Bezirke, der etwa 50 Meilen in der Ausdehnung beträgt, angetroffen werden, und um die Anbauung der jungen soll man sich wenig bekümmern, so dasz bei dem häufigen Gebrauch dieses Mittels zu befürchten steht, dasz dasselbe einstens sehr rar werden möchte”.

Door een zeer gelukkige samenloop van omstandigheden is in Nederlandsch-Indië de omstreeks 1865 begonnen china-kultuur schitterend gelukt en allengs die te Ceylon en elders gaan overheerschen. Waar tegenwoordig Java ongeveer 90% van de totale wereldproductie levert, mag men wel van een Nederlandsch monopolie spreken.

Hoezeer tijdens de wereldoorlog het beheerschen van

deze markt van het grootste belang was als economisch wapen, blijkt uit hetgeen Engelsche auteurs hierover berichten *): „.....amongst all the allies the want of sufficient quinine was producing disastrous results towards the end of the war.....

.....It is scarcely too much to admit that the future destiny of the civilised world rested with the Dutch. They saved the situation by handing over at a moderate price the entire product of the Java-plantations!”

Wie op dit oogenblik spreekt over china-bast denkt aan chinine, wie over chinine spreekt denkt aan malaria. Zonder twijfel is dan ook de china-bast nog altijd het allereerst te beschouwen als een geneesmiddel tegen malaria, en is in dit opzicht chinine verreweg het belangrijkste bestanddeel van de china-bast. Toch doet men goed, zijn oogen ook voor andere mogelijkheden open te houden. Naast de alkaloïden bevat de bast tannine, waardoor bereidingen uit dit simplex als geneesmiddel bij darmaandoeningen reeds eeuwen lang in gebruik zijn. De alkaloïden zelf kunnen worden verdeeld in kristallijne en amorphe. De laatsten zijn giftiger dan de eersten, en voor vele bijwerkingen der bastbereidingen aansprakelijk te stellen. Van de kristallijne alkaloïden zijn quantitief chinine, chinidine, cinchonine en cinchonidine de voornaamsten. Tegen malaria zijn zij alle vier werkzaam, chinine iets sterker dan de anderen. Dit alkaloïde is daarnaast voornamelijk zoo op den voorgrond gekomen, doordat het het goedkoopst betrekkelijk zuiver te bereiden is en iets minder bijwerkingen vertoont dan de andere drie.

Chinine is nu volstrekt niet alleen bruikbaar als geneesmiddel tegen malaria, ook bij andere infectie ziekten wordt of werd het gebruikt: griep, croupeuse pneumonie, typhus, roodvonk, kinkhoest. In vitro is kinine een vrij sterk antisepticum. Men behoeft echter bij de chemotherapie niet stil te blijven staan. Er is nauwelijks een

*) Martindale en Westcott: Extra Pharmacopoeia (18th Ed. Vol. I, pag. 709). F. Dawtrey Drewitt: „The Romance of the Apothecaries Garden at Chelsea”. E. M. Mellor: Pharm. Journ. II, 327/1922.

orgaan in het lichaam dat niet door chinine kan worden beïnvloed: longen, hart, bloedvaten, maag-darm-kanaal, lever, baarmoeder, centraal zenuwstelsel, perifere zenuwen, spieren, kunnen er invloed van ondervinden. Om het beeld nog meer te volmaken, kan men voorts wijzen op de beïnvloeding van vrijwel alle fermenten door chinine en tenslotte op de nog altijd niet verklaarde eigenschap van als „tonicum” te kunnen worden gebruikt. Men vindt soortgelijke werkingen in sterkere of zwakkere mate terug bij de andere natuurlijke china-alkaloïden en bij alle tot nog toe onderzochte half-synthetische derivaten. Het kan voorkomen, dat een ander alkaloïde chinine in het een of ander opzicht overtreft: chinidine voor wat betreft hartwoelen, optochine voor de pneumococchen doodende invloed, vuzine voor zoover betreft de antiseptische werking tegen een aantal wondkiemen. Een aantal reeds bekende verwante alkaloïden zijn nog slechts zeer onvolledig onderzocht, de mogelijkheid om nieuwe derivaten van chinine te bereiden is bijna onbeperkt. De kans is dan ook groot, dat bij voortgezet onderzoek verscheidene stoffen zullen kunnen worden ontdekt die de klassieke chinine in een of ander bepaald opzicht naar de kroon steken of overtreffen.

Toen mij dan ook in September 1934 de gelegenheid werd geboden om eenige tot deze groep behorende stoffen, welke waren bereid door Dr. Van der Sleen in het laboratorium van het „China-Bureau” te Amsterdam, te onderzoeken, heb ik deze kans gaarne aangegrepen.

De betreffende stoffen waren:

Apochinine,

Epichinine,

Oxalaat van chinablad-alkaloïden,

Hydrochinidine, waaraan in de loop van het onderzoek nog werden toegevoegd:

Chinidine-vrij-van-hydrobasen en Hydrochinine.

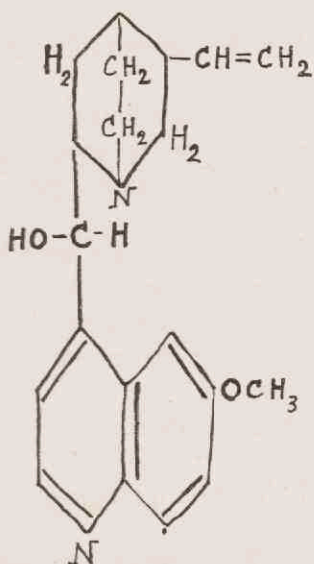
Naar analogie van de gebieden waarop chinine werkzaam is, werd achtereenvolgens de invloed van elk der stoffen ten opzichte van verschillende organen en physio-

logische factoren nagegaan. In de eerste plaats moest de doodelijke dosis op meerdere manieren (per os, subcutaan en intra-veneus) bepaald worden, dan kwamen voor onderzoek in aanmerking de werking op: malaria, bloeddruk, ademhaling, wijde der bronchi, maagdarmkanaal en uterus. Vervolgens moest worden onderzocht de anti-pyretische en plaatselijk verdoovende invloed en tenslotte de werking bij kunstmatig opgewekt hartwoelen. Daar de oorspronkelijke opzet was om eerst over het geheele gebied een globaal overzicht te verkrijgen, en pas daarna, bij mogelijke loonende resultaten, op enkele punten wat dieper in te gaan, moest het werk voor het meerendeel een oriënteerend karakter dragen.

Over chinine en derivaten bestaat een dermate uitgebreide literatuur dat, bij een zoo veelzijdig onderzoek als dit, het vrijwel onmogelijk is om voor elk onderdeel afzonderlijk een literatuur opgave te doen, die ook maar eenigszins aanspraak op volledigheid zou kunnen maken. Daarom is hier volstaan met alleen dan uitvoerige of gedétailleerde literatuur opgaven te doen, wanneer deze van bijzonder belang of van zeer recente datum waren en direct aansloten bij het verrichte experimenteele werk. Voor het overige is verwezen naar die verzamelwerken waar ieder, die op een bepaalde questie dieper in wil gaan, de meest uitvoerige gegevens kan vinden.

Structuur formule's en oplosbaarheid van de onderzochte preparaten.

Chinine zelf heeft tot formule: $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (+ 3 H_2O).



De structuur is in bovenstaand schema weergegeven.

Epichinine is een stereo-isomeer van chinine, het is als zoutzure zout vrij goed oplosbaar in water, liefst onder zachte verwarming.

Apochinine is een stereo-isomeer van cupréine (structuur als chinine, met dit verschil, dat $OCH_3 = OH$), oplosbaar in verdund zuur, b.v.b. $\frac{1}{20}$ n. HCl tot 2 à 3 % oplossing.

Hydrochinidine, structuur formule als chinidine (= stereo-isomeer van chinine) met dit verschil dat in de vinyl kern twee H atomen zijn geadeerd, waarbij de dubbele binding vervalt. Oplosbaarheid als Apochinine.

Oxalaat van alle chinablad alkaloiden, zoals „Pan-topon” een preparaat is van alle opium alkaloiden, is deze stof het oxaalzure zout van alle alkaloiden uit de china-bast. Oplosbaar in $\frac{1}{10}$ n. HCl en in verdund oxaalzuur.

HOOFDSTUK I.

Bepalen der doodelijke dosis.

De doodelijke dosis, uitgedrukt in Milligrammen per Kilogram proefdier, is allereerst systematisch bepaald ten opzichte van witte muizen, n.m.l. per os, subcutaan en intra-veneus.

Voor iedere onderzochte dosis werden minstens twee muizen gebruikt; voor de hoeveelheden die om en bij de doodelijke dosis lagen steeds meerdere. De onderlinge afstand tusschen de doses bedroeg voor de toediening per os:

100 Mgr. pro Kilo, beoordeeling na 24 uur,
idem subcutaan:

50 Mgr. pro Kilo, beoordeeling na 24 uur,
idem intraveneus:

5 à 10 Mgr. pro Kilo, beoordeeling na $\frac{1}{2}$ à $1\frac{1}{2}$ uur.

Verder werd gedurende de bloeddrukproeven nagegaan welke totale hoeveelheid, binnen dertig minuten intraveneus in „refracta dosi” ingespoten, voor katten doodelijk is. Het bleek namelijk dat een dosis, welke binnen 15 à 30 minuten toegediend beslist doodde, verdragen werd, indien men deze hoeveelheid over een anderhalf tot twee keer zoo lang tijdsverloop verdeeld inspoot.

De tijd vormt hierbij dus een factor van belang, schijnbaar worden deze stoffen in het dierlijk lichaam vrij snel ontgiftigd.

Apochinine: opgelost in $\frac{1}{20}$ n. HCL.

Doodelijke dosis voor witte muizen,

| | | | |
|--------------|----------|----|----|
| per os: | 500 Mgr. | p. | K. |
| subcutaan: | 350 | .. | .. |
| intra-veneus | 50 | .. | .. |

Doodelijke dosis voor katten (zie boven), binnen
30 minuten intra-veneus ingespoten:

| | |
|-----------|--------------|
| minimaal: | 7 Mgr. p. K. |
| maximaal: | 23 „ „ |

Epichinine: opgelost in aqua dest.

Doodelijke dosis voor muizen:

| | |
|--------------|----------------|
| per os: | 300 Mgr. p. K. |
| subcutaan: | 200 „ „ |
| intra-veneus | 60 „ „ |

Doodelijke dosis voor katten (zie boven), intra-
veneus:

| | |
|-----------|---------------|
| minimaal: | 33 Mgr. p. K. |
| maximaal: | 40 „ „ |

Hydrochinidine opgelost in 1/20 n. HCL.

Doodelijke dosis voor muizen:

| | |
|---------------|----------------|
| per os: | 700 Mgr. p. K. |
| subcutaan: | 350 „ „ |
| intra-veneus: | 60 „ „ |

Doodelijke dosis voor katten (intra-veneus etc.):

| | |
|-----------|---------------|
| minimaal: | 29 Mgr. p. K. |
| maximaal: | 39 „ „ |

Doodelijke dosis voor konijnen, intra-veneus in-
eens ingespoten:

45 Mgr. p. K. (voor chinine: 55 Mgr. p. K.)

idem subcutaan:

130 Mgr. p. K. (voor chinine: 180 Mgr. p. K.)

Oxalaat van chinablاد alkaloiden opgelost in HCL 1/10 n.

Doodelijke dosis voor muizen:

subcutaan: 500 Mgr. p. K.

idem voor katten (intra-veneus):

| | |
|-----------|---------------|
| minimaal: | 36 Mgr. p. K. |
| maximaal: | 52 „ „ |

Ter vergelijking van de hier gevonden hoeveelheden met de doodelijke dosis van chinine en andere chinabast alkaloïden zie men o.a.: Bijl's ma, Die pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. XI, heft 5/6, 1920. Van chinine wordt vermeldt: doodelijke dosis voor muizen in Mgr. p. Kgr.

subcutaan: 422 (Rohde),
idem: 700 (Smith).

Morgenroth en Ginsberg vonden voor de hogere homologen van Hydrochinine dat muizen een dosis van 150 Mgr. p. K. subcutaan nog juist verdroegen (dos. max. tolerata), 180 à 200 Mgr. p. K. subcutaan waren in alle gevallen doodelijk.

In de hierboven beschreven proeven bestonden de vergiftigingsverschijnselen uit: langzame ademhaling (tegen het einde soms snel en oppervlakkig), verminderde en onregelmatige hartswerking en bijna steeds traden vlak voor de dood krampen op. Werd nu kunstmatige ademhaling toegepast dan kon het leven nog gerekt, echter niet meer gered worden. Het hart blijkt dus nog vrij lang te functioneeren nadat de ademhaling reeds is opgehouden.

Bij konijnen was dikwijls cyanose zichtbaar (neus en tong). Een enkele keer bleken in de lever kleine bloedingen te zijn ontstaan (agonaal?). Er konden geen verschijnselen worden waargenomen, die niet reeds bij chinine vergiftiging bekend zijn.

Vogelmalaria.

Werking ten opzichte van Vogelmalaria.

Daar bekend is, dat zoowel kanaries als rijstvogels met een voor de vogelsoort specifieke malaria-achtige parasiet geïnfecteerd kunnen worden, en vooral laatstgenoemde vogels in de natuur ook inderdaad zeer vaak

besmet zijn, lag het voor de hand de werking van geneesmiddelen tegen malaria op deze vogels na te gaan, te meer omdat de proeven in groot aantal en betrekkelijk eenvoudig te nemen zijn.

Het is vooral Roehl ¹⁾ geweest die op dit gebied baanbrekend werk verricht heeft en wiens methodiek vrijwel ongewijzigd hier is overgenomen.

Het onderzoek met kanaries geschiedt als volgt:

Bij een groote reeks van deze vogels wordt het bloed microscopisch onderzocht op de aanwezigheid van malaria plasmodiën („Plasmodium-Relictum”).

Bij kanaries komen in het perifere bloed naast enkele geslachtelijke- hoofdzakelijk ongeslachtelijke vormen voor. Treft het nu dat men in een preparaat op 100 gezichtsvelden (olie immersie) 500 of meer parasieten telt, dan is dit perifere bloed geschikt om andere kanaries kunstmatig te infecteeren. Men neemt daartoe met een steriele record spuit, voor 't grootste deel gevuld met een oplossingsmengsel van 0,6 % NaCl en 0,3 % citraat, zooveel van dat bloed uit een vleugel-vena, dat het in het zoutmengsel $16 \times$ wordt verdund. Bij elk der nieuw te infecteeren kanaries spuit men $0,3 \text{ cM}^3$ van de aldus verkregen vloeistof in een borstspier. Indien de infectie aanslaat moeten na 4 à 5 dagen parasieten in het perifere bloed te voorschijn komen.

Om de werkzaamheid van een geneesmiddel ten opzichte van malaria te onderzoeken, behandelt men volgens Roehl de kanaries zoo, dat men op de dag dat de vogel kunstmatig geïnfecteerd wordt, tevens het geneesmiddel (hier per os) toedient en dit gedurende 6 achtereenvolgende dagen blijft geven. Men gebruikt voor een dosis minstens twee vogels. Als iederen dag van elk der kanaries een gekleurd bloedpreparaatje gemaakt wordt, kan men nagaan of ten opzichte van contrôle vogels (die dus geen geneesmiddel krijgen) een vertraagd optreden van parasieten in het periphere bloed plaats vindt, m. a. w. of er prophylactische werking be-

staat. Roehl neemt aan dat een stof werkzaam is, als de infectie minstens 5 dagen wordt vertraagd.

De kleuring der bloedpreparaatjes geschiedt het beste volgens het voorschrift van Kiewiet de Jonge of Giemsa. Volgens eerstgenoemde laat men een gelijk aantal druppels aqua dest. en kleurstofmengsel (4 Mg. azuur II en 25 Mg. eosine in 25 c.c. methylalcohol) gedurende 15 minuten inwerken om daarna snel af te spoelen met aqua destillata tot voldoende ontkleuring. De andere methode schrijft voor (Romanowsky-Giemsa): 3 minuten in methylalcohol, daarna 10 druppels Giemsa gemengd met 10 c.c. aqua dest. (versch!) gedurende 5 minuten laten inwerken, tenslotte even afspoelen met aqua dest. en drogen op filtreerpapier.

(resultaat der verrichte proeven: zie volgende pagina's)

Wat de rijstvogels betreft, deze worden bijna allen — zooals vermeld — in de natuur geïnfecteerd met „Haemoproteus orizivoraë”, welke parasiet het geheele verdere leven in het bloed aanwezig blijft, meest zonder ziekte verschijnselen te veroorzaken. Bij deze vogels komen in het periphere bloed alleen geslachtelijke vormen voor, hetzij de manlijke (microgametocyt)-, hetzij de vrouwelijke vorm (macrogameet).

De behandeling bestaat hierin, dat elke dag van iedere vogel een ongekleurd bloedpreparaatje gemaakt wordt en het aantal malaria parasieten geteld per 100 gezichtsvelden (olie-immersie). Na 5 à 7 dagen heeft men een indruk van het verloop der infectie en als bij een dier de getallen vrijwel constant zijn, dan kan men zoo een vogel gebruiken om de invloed van een geneesmiddel te toetsen.

De rijstvogel krijgt dan op 5 achtereenvolgende dagen (per os in dit onderzoek, volgens andere methode wordt een preparaat intra-musculair gegeven) een bepaalde dosis van de te onderzoeken stof. Men gebruikt daarvoor een fijn verdeelde recordspuit en een slappe, dunne kathe-

ter, waarvan het uiteinde tot in de maag geschoven wordt.

Maakt men nu elken dag een bloedpreparaat en telt het aantal parasieten, dan mag men volgens Fournéau²⁾ een therapeutische werking aannemen, als van een groep van drie vogels ten minste twee met een constante daling van het aantal parasieten reageeren.

I. Kanaries.

Parasiet: *Plasmodium relictum* (v.n.l. ongeslachtelijke vorm).

Dosis: 6 achtereenvolgende dagen eenzelfde hoeveelheid per os; de dag waarop het eerst een stof wordt toegediend is tevens de dag waarop de infectie plaats vindt.

Minimaal prophylactische werking: indien ten minste 5 dagen vertraging. (Roehl, zie voorgaande tekst).

Ter vergelijking diene allereerst het volgende: Formias Chinini, in een hoeveelheid van 3 Mg. aan kanaries gegeven gedurende de gebruikelijke 6 achtereenvolgende dagen, heeft als resultaat:

Bloed van I^e vogel: 4^e dag negatief (volgende dag accidenteele dood).

II^e vogel: 9 dagen vertraging.

III^e vogel: 8 " "

De beide contrôlevogels, die geen chinine hadden gekregen, waren de 6^e dag gestorven.

Onderzochte stof: **Oxalaat van chinablad alcaloiden.**

Dosis: 1 Mg. 1^e vogel: 2 dagen vertraagd optreden van de plasmodiën in het bloed; sterft op de 7^e dag accidenteel.

2^e vogel: idem; sterft op 8^e dag, oorzaak?

3^e vogel: 3 dagen vertraging, dood op 13^e dag door de infectie. (?)

4^e vogel: 2 dagen vertraging, 10^e dag dood.

5^e vogel: 2 dagen vertraging, sterft op 16^e dag.

6^e vogel: 2 dagen vertraging, sterft op 16^e dag.

Dosis: 3 Mg. 1^e vogel: was op de 8^e dag negatief, de infectie is dus of niet aangeslagen of de vogel heeft de infectie zelf bedwongen.

2^e vogel: 1 dag vertraagd, 12^e dag dood aan de infectie.

3^e vogel: 9^e dag negatief, mogelijkheden als bij de eerste vogel.

4^e vogel: 2 dagen vertraagd, 11^e dag dood aan de infectie.

5^e vogel: 1 dag vertraagd, 13^e dag dood tengevolge van de infectie.

Oxalaat van chinablad alcaloïden werkt dus slechter dan chinine.

Onderzochte stof: **Epichinine.**

Dosis: 1 Mg. 1^e, 2^e en 3^e vogel: 1 dag vertraging in het optreden der plasmodiën. De dieren blijven alle in leven.

Dosis: 3 Mg. 1^e vogel: 5 dagen vertraagd, blijft leven.

2^e vogel: 6 dagen vertraagd, sterft op de 18^e dag aan de infectie.

3^e vogel: sterft op de 6^e dag acciden- teel.

4^e vogel: 3 dagen vertraging, 13^e dag dood aan de infectie.

5^e vogel: 5 dagen vertraagd, blijft in leven.

Epichinine werkt dus iets zwakker dan chinine.

Onderzochte stof: **Apochinine.**

Dosis: 3 Mg. 1^e vogel: geen vertraging, op 13^e dag
accidenteele dood.

2^e vogel: 6 dagen vertraging, dood op
17^e dag aan infectie.

3^e vogel: 3 dagen vertraagd, 10^e dag
dood, oorzaak niet zeker.
(ingewandsziekte?)

Conclusie: werkt slechter dan chinine.

Onderzochte stof: **Hydrochinidine.**

Dosis: 3 Mg. 1^e vogel: 6 dagen vertraagd. Op 11^e
dag dood door bijkomstige
oorzaak.

2^e vogel: 4 dagen vertraagd. De in-
fectie ging bij het dier op de
12^e dag terug.

Het aantal plasmodien be-
droeg per 100 gezichtsvelden
(olie-immersie)

op de 12^e dag: 300.

„ „ 14^e „ : 150.

„ „ 15^e „ : 5.

Deze vogel heeft dus waar-
schijnlijk zelf de infectie be-
dwongen.

3^e vogel: 5 dagen vertraging, sterft op
de 13^e dag accidenteel.

Hydrochinidine werkt blijkens deze proeven iets
zwakker dan chinine.

II. Rijstvogels.

Parasiet: *Haemoproteus orizivora* (geslachtelijke vor-
men).

Dosis: een aangegeven hoeveelheid gedurende 5 ach-
tereenvolgende dagen per os.

Minimaal therapeutische werking wordt aangenomen

indien minstens twee van een groep van drie vogels met een constante daling van het aantal parasieten reageeren. (Fournéau, e. a.).

Alweer zijn ter vergelijking eerst proeven gedaan met **Formias-chinine**. Een hoeveelheid van 3 Mg., gedurende 5 achtereenvolgende dagen gegeven aan drie rijstvogels, had het volgende resultaat:

1^e vogel: 1^e dag 36 parasieten per 100 gezichtsvelden (olie-immersie).

9^e dag, de daling begint, aantal: 15.

11^e dag: het aantal is gedaald tot 4.

12^e dag en volgende dagen stijgt het aantal parasieten weer.

2^e vogel: 1^e dag 48 parasieten.

11^e dag: de daling begint, aantal: 8.

12^e dag e.v. weer stijging.

3^e vogel: 1^e dag 43.

10^e dag: de daling begint, aantal: 23.

11^e dag: aantal is gedaald tot 7.

12^e dag: aantal parasieten blijft 6 à 7.

13^e en volgende dagen weer stijging.

Formias chinini is in een dosis van 1 Milligram onwerkzaam, de minimaal werkzame dosis bedraagt ongeveer 2 Mg. *)

*) Volgens de onderzoekingen van Dr. Albricht; zie noot onderaan pag. 18.

Vervolgens werden de rijstvogels met de te onderzoeken stoffen behandeld. De uitkomsten van deze proeven worden in de tabellen weergegeven.

Oxalaat van chinablad alcaloïden gaf in hoeveelheden van 1, 2 en 3 Mg. geen resultaat.

Epichinine.

Dosis: 1 Mg. 1^e vogel: 1^e dag: 41 parasieten.
 7^e dag: 26 „ „ , de eerste dag van daling.
 8^e dag: 13 parasieten.
 9^e dag: aantal stijgt weer.

2^e vogel: 1^e dag: 39 parasieten.
 6^e dag: 8 parasieten, de eerste dag van daling.
 7^e dag: **geen** parasieten in het bloed te vinden.
 8^e dag: idem.
 9^e dag: 13, dus weer stijging evenals op de volgende dagen.

Dosis: 2 Mg. 1^e vogel: 1^e dag: 52 parasieten.
 10^e dag: 22 parasieten (eerste dag van daling).
 11^e dag: 9.
 12^e dag: 10.
 13^e dag: 7, daarna weer stijging.
 2^e vogel: 1^e dag: 37 parasieten.
 8^e dag: de daling begint, aantal thans 17.
 9^e dag: vogel sterft acciden-
 teel, aantal: 9.

- Dosis: 3 Mg. 1^e vogel: 1^e dag: 100 parasieten.
 6^e dag: 65 parasieten, de eerste dag van daling.
 8^e dag: 25, blijft 1 dag zoo.
 10^e dag 37, eerste dag van de stijging.
- 2^e vogel: 1^e dag: 49 parasieten.
 8^e dag: 13 parasieten, is de eerste dalingsdag.
 9^e dag: 9 parasieten, dan de volgende dagen weer hooger.
- 3^e vogel: 1^e dag: 91 parasieten.
 7^e dag: 28 parasieten (eerste daling).
 8^e dag: 26, dit blijft een dag zoo en daarna begint de stijging weer.
 10^e dag: 37 parasieten.

Conclusie: Epichinine werkt eerder dan chinine, zij het wat minder krachtig. Daartegenover staat dat ook kleine hoeveelheden reeds werkzaam zijn.

Onderzochte stof: **Apochinine.**

Dosis: 1, 2 en 3 Mg., bleken geheel onwerkzaam te zijn.

Onderzochte stof: **Hydrochinidine.**

Dosis: 1 Mg. en 2 Mg., deze hoeveelheden oefenden niet de minste werking uit.

- Dosis: 3 Mg. 1^e vogel: 1^e dag: 54 parasieten per 100 gezichtsvelden.
 6^e dag: 12 (eerste daling).
 8^e dag: 13.
- 2^e vogel: 1^e dag: 12 parasieten.
 5^e dag: 2 (eerste dag van daling).

6^e dag: 10.

8^e dag: ?, vogel ligt des morgens dood.

3^e vogel: 1^e dag: 44 parasieten

6^e dag: 9 (eerste daling).

8^e dag: 22.

Conclusie: Hydrochinidine werkt eerder en ongeveer even sterk als chinine.

De conclusie welke tenslotte uit de proeven getrokken kan worden luidt als volgt:

Bij het onderzoek der rijstvogel-malaria (geslachtelijke vorm) bleek Apochinine en Oxalaat van chinablad alkaloiden onwerkzaam te zijn. Hydrochinidine en Epichinine gaven duidelijk resultaat, zij werken sneller dan chinine, vergelijkt men de tabellen dan valt op dat de invloed van Formias chinini, hoewel op zich zelf sterker dan die van Epichinine of Hydrochinidine, eerst drie tot vijf dagen later plaats vindt. Tevens blijkt dan dat reeds 1 Mg. Epichinine therapeutisch effect vertoont.

Ten opzichte van de ongeslachtelijke vorm bij kanaries heeft de oxalaat verbinding evenmin invloed; Apochinine werkt bij een dosis van 3 Mg. dubieus, terwijl ook hier Epichinine en Hydrochinidine vrij goed werken ofschoon de vertraging niet zoo lang duurt als die door Formiaschinini verkregen.

Van de onderzochte stoffen blijken dus zoowel op de geslachtelijke vormen (bij rijstvogels) als op de ongeslachtelijke (bij kanaries) Epichinine en Hydrochinidine de beste werking uit te oefenen.

Epichinine werkt op vogelmalaria ook eenigszins anders dan chinine; immers op de ongeslachtelijke vormen werken beide stoffen ongeveer even sterk, terwijl op de geslachtelijke vorm chinine pas na langere tijd invloed uitoefent vergeleken met de werking van Epi-

chinine. *) Deze laatste stof vermindert direct het aantal geslachtelijke vormen, een werking die tot nu toe eigenlijk alleen bij Plasmochine bekend was. In hoeverre deze dubbele werking van Epichinine op vogelbloed parasieten (chinine werking op de ongeslachtelijke- en Plasmochine werking op de geslachtelijke vormen) bij de mensch tot uiting zal komen, moet in de kliniek uitgemaakt worden.

Invloed op bloeddruk en ademhaling.

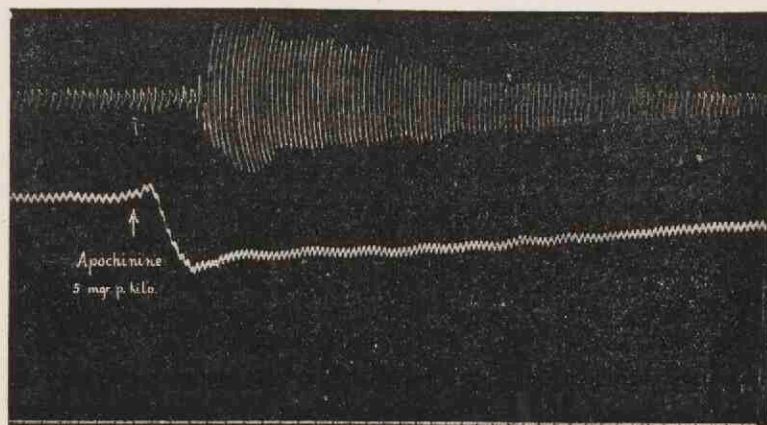
Het onderzoek naar de invloed der stoffen ten opzichte van de bloeddruk geschiedde bij katten met gelijktijdig registreren der ademhaling. De algemeen gebruikelijke methode werd gevolgd, waarbij men een dier narcotiseert, decerebreert (of decapiteert) en daarna de Arteria Carotis via een canule van Mc. Craiken en Werness met een kwikmanometer verbindt. Om verder stolling nog zoo veel mogelijk te voorkomen wordt de verbindingsbuis gevuld met halfverzadigde Na_2SO_4 -oplossing.

De ademhaling kan rechtstreeks vanuit de trachea canule door een tambour van Marey worden opgeteekend.

Verschillende doses van de onderzochte stoffen, variërend tusschen 0,5 en 25 Milligrammen per Kilo, werden intra-veneus ingespoten, steeds met een zeer kleine hoeveelheid beginnende om allengs omhoog te gaan. In het totaal werd op deze wijze in verloop van een half à anderhalf uur dikwijls 50 en meer Mgr. per Kilo van een stof toegediend. Het resultaat was in wezen steeds gelijk, elke injectie veroorzaakte een daling van de bloeddruk die, naarmate de dosis omhoog ging, grooter werd, echter lang niet altijd naar evenredigheid. Zoolang de doodelijke dosis niet ongeveer was bereikt, herstelde de bloeddruk zich vrijwel volledig (wat op snelle ontgiftiging wijst).

*) Men zie hierover de publicatie van Dr. Albricht in de Acta Br. Neerl. No. IV, 1936, eveneens bewerkt in het Pharmacologisch laboratorium te Utrecht. Een deel der hier vermelde proeven zijn door hem, of volgens zijn aanwijzing, verricht.

De hartfrequentie werd door kleine hoeveelheden iets versneld, bij wat grootere dosis (vanaf ongeveer 3 Mgr. p. K.) steeds verlangzaamd. Ook de ademhaling vertoonde reeds onder de invloed van 1 à 2 Mg. p. K. intra-veneus een duidelijke prikkeling; als in verloop van een half uur bij elkaar circa 15 Mg. p. K. was ingespoten traden krampen op. Nog grootere hoeveelheden gaven ademstilstand, het hart bleef daarna geruimen tijd doorkloppen. Als voorbeeld van de werking op bloeddruk en ademhaling zie men de gereproduceerde curve (afb. 1) welke de invloed op deze factoren, tengevolge van de intra-veneuze injectie van 5 Mg. p. K. Apochinine, bij een kat weergeeft. Te voren was hier alleen nog van dezelfde stof 1 Mg. p. K. ingespoten, welke dosis reeds volledig had uitgewerkt.



Afb. 1.

Verandering van ademhaling (bovenste curve) en bloeddruk (onderste curve) bij een Kat door 5 Mg. per Kg. Apochinine (intra-veneus).

Om de invloed van den Nervus Vagus te onderzoeken werden naast elkaar proeven gedaan, die alleen in dit opzicht verschilden, dat telkens in de eerste proef deze zenuwen intact werden gelaten, in de tweede proef (met een half uur tusschenpoos) beiden doorgesneden. Een

belangrijk verschil kon echter niet worden aangetoond. Wel merkwaardig was dat bij de becijfering bleek, dat het product van de totaal ingespoten doodelijke hoeveelheid en de daarvoor aangewende tijd ongeveer voor elke stof constant is, ook indien de waarden van deze factoren ver uiteen lagen. Bijvoorbeeld werden in een proef na elkaar deze hoeveelheden in verloop van 52 minuten ingespoten: 1, 4, 4, 10, 10 Mg. p. Kg.; in een volgende van dezelfde stof in 78 minuten achtereenvolgens: 0,5; 2; 5; 7; 10; 20 Mg. p. Kg. In beide gevallen stierven de dieren direct na de laatste dosis. Maakt men nu een vergelijking tusschen beide proeven in verband met totale dosis en tijd, dan krijgt men de volgende getallen:

$$29 : 52 = 44,5 : 78,$$

in woorden uitgedrukt dus: $\text{dosis}^1 : \text{tijd}^1 = \text{dosis}^2 : \text{tijd}^2$. Als dit werkelijk zoo is dan moet: $29 \times 78 = 44,5 \times 52$, of wel: $2262 = 2314$. Het verschil tusschen de beide producten is zoo gering, dat in physiologischen zin zeker wel van gelijkheid gesproken mag worden.

In het algemeen kan men wel zeggen, dat deze stoffen in hun werking op bloeddruk en ademhaling kwalitatief en ook ongeveer quantitatief met chinine overeenkomen. (Bijlsma⁵)).

Invloed op wijdte der bronchi.

De werking op de ademhaling is ten deele reeds onderzocht gelijktijdig met de bloeddrukproeven (zie aldaar) omdat dit gemakkelijk gecombineerd kon worden.

Waar echter uit verschillende proeven gebleken is dat chinine invloed op de wijdte der bronchi uitoefent, leek het raadzaam ook bij dit onderzoek daarop te letten.

Jackson meende, uit proeven met geïsoleerde bronchiaalspieren, een contraheerende werking waar te nemen⁶), terwijl Bijlsma aan het Brodie apparaat⁷) een verwijding der bronchi door chinine opmerkte.

De hier gebruikte methode is eveneens door Jackson aangegeven⁸). Hij ging daarbij uit van het feit dat, als

men de bronchi experimenteel door vergiften beïnvloedt en deze b.v.b. nauwer worden, de lucht moeilijker zal binnen dringen en de longen dus moeilijker uitzetten. Daardoor zal de negatieve druk in de thorax tijdens de inademing groter worden. Eventueel zal bij de uitademing een positieve druk optreden, de drukschommelingen in de trachea zullen daarentegen afnemen.

Om dit te bepalen steekt men bij een genarcotiseerd dier een vrij lange, aan een kant toegespitste, metalen canule, bestaande uit kern en geperforeerde mantel, in een intercostaal ruimte, bij voorkeur de 6^e, vlak onder het sternum en evenwijdig daaraan, zoodat de buis aan de andere kant op de overeenkomstige plaats weer uit de borstholte treedt. Gevaar voor pleura-shock kan door diepe narcose vermeden worden. Verder is noodig dat alle openingen van het geperforeerde deel der canule in de thorax komen te liggen. De kern der canule, die door de mantel aan het spitse uiteinde nauwkeurig omsloten wordt en alleen dient om de insteek mogelijk te maken, wordt nu aan het stompe eind terug getrokken, terwijl aan beide links en rechts uit de borstkas stekende manteluiteinden een gummi slang bevestigd wordt. Op de eene (korte) slang wordt een klem geplaatst, het andere (lange) stuk verbindt men aan een registreer-apparaat.

Door even aan het korte slangetje te zuigen en daarna snel de klem dicht te draaien, kan men in het geheele systeem de gewenschte drukverhouding te weeg brengen.

De invloed van aan het dier intra-veneus toegediende preparaten is op elk tijdstip uit de aldus verkregen curven af te lezen.

Ofschoon verscheidene proeven op bovenomschreven wijze gedaan werden, leidde dit bij geen der stoffen tot duidelijk resultaat, zoodat blijkbaar géén noemenswaardige invloed op de wijde der bronchi wordt uitgeoefend.

Ter contrôle werd Formias chinini op dezelfde wijze onderzocht, doch eenige werking kon evenmin worden aangetoond.

HOOFDSTUK II.

Werking op de uterus.

De werking van chinine op de uterus heeft aanleiding gegeven tot zeer verschillende uitspraken, die alle op uiteenlopende klinische ervaring waren gebaseerd. De voornaamste daarvan zijn de volgende:

- 1^e. Chinine kan dienen om in de uitdrijvende periode de weeën te versterken.
- 2^e. Het is een van de zekerste middelen om abortus op te wekken.
- 3^e. Chinine is een van de zekerste middelen om een dreigende abortus te voorkomen.

In deze conclusies valt een zekere tegenstrijdigheid niet te miskennen, niet alle worden ze dan ook door iedere clinicus ondersteund.

Het spreekt vanzelf dat juist deze tegenstrijdigheid de experimentatoren in beweging heeft gebracht. De eerste onderzoekers (Kurdinowsky ¹⁰) en Kehrer ¹¹) vonden dat door chinine de geïsoleerde uterus steeds geprikkeld werd, zelfs reeds door zeer lage concentraties als $1 : 10^5$. ¹²)

Latere onderzoekers hebben moeten vaststellen dat soms ook remming van het geïsoleerde orgaan optrad ten gevolge van chinine en men heeft meerdere theorieën geopperd om dit verschil te verklaren.

Zanda ¹³) meende te hebben vastgesteld, dat het effect afhankelijk was van de oorspronkelijke toestand van de baarmoeder; neigde deze tot bewegelijkheid, dan zou chinine prikkelen, was de uterus rustig dan zou verlamming optreden. Biberfeld ¹⁴) neemt aan dat het verschil berust op het al of niet gravide zijn van de uterus, en Sugimoto ¹⁵) schrijft het onderscheid toe aan het tijdstip van de oestrische cyclus waarin het dier verkeert. K. Schübel ¹⁶) meent dat het berust op de

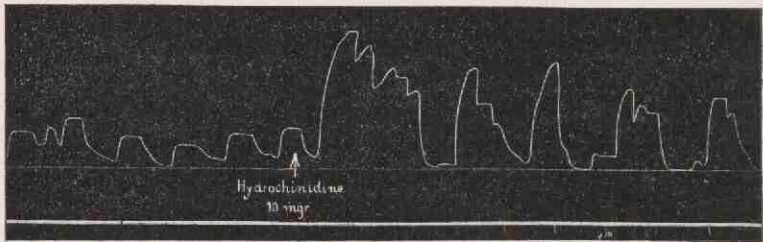
dosis die bij de proeven gegeven is; kleine hoeveelheden zouden prikkelen, groote verlammen.

Geen dezer meeningen kan de algemeene of bijna algemeene goedkeuring verkrijgen. Er rest dus thans nog slechts de conclusie: ook het geïsoleerde orgaan vertoont individueele verschillen in zijn reactie ten opzichte van chinine; een nadere analyse van deze verschijnselen is tot nu toe niet gelukt.

Wat betreft de methodiek van onderzoekingen op de baarmoeder, kan men de proeven verrichten op het overlevende orgaan (in een physiologische vloeistof geïsoleerd), of op het intacte dier. De eerstgenoemde manier is bij dit onderzoek weinig toegepast. Vrijwel uitsluitend werden de proeven genomen op een licht genarcotiseerde kat of konijn, waarbij een samengevouwen condoom — hetzij per vaginam (bij puerperale dieren), hetzij door laparotomie — in de uterus werd gebracht met behulp van een halfstijve katheter, via een buizenstelsel met lauwwarm water gevuld en daarna met een gevoelige volume-schrijver verbonden.

Vooraf moest zorg worden gedragen dat er tijdens deze, niet altijd even eenvoudige, manipulatie geen lucht in het condoom kwam, òf, als er toch lucht in was gekomen, dat deze voor het registreeren was verwijderd.

Bij het onderzoek viel al spoedig op dat het resultaat verschilde, naarmate men een **niet** zwanger, of een zwanger, respectievelijk puerperaal, proefdier gebruikte. Indien de uterus van een maagdelijk (of niet zwanger) konijn in situ onderzocht werd, was de invloed van de drie stoffen een prikkeling, die zich nu eens door grootere frequentie der contracties, dan weer als langdurige tonusverhooging (in de curve als plateau-vorming) uitte. Gebruikte men daarentegen een puerperaal konijn, dan was steeds het tegenovergestelde het geval, n.l. duidelijke remming van de beweeglijkheid, d.w.z. minder samen-trekkingen per tijdseenheid. Als voorbeeld zie men de curve (afb. 2) waar door totaal 10 mgr. Hydrochinidine, bij een normaal konijn van ruim 2 kilo, een duidelijke



Afb. 2.

Prikkeling van de uterus „in situ” van een normaal konijn t. gev. v. de intraveneuze injectie van 10 Mgr. Hydrochinidine.

prikkeling wordt veroorzaakt, terwijl een evengroote dosis van dezelfde stof bij een konijn (2.5 kilo), dat in de nacht voor de proef jongen had geworpen, remming teweeg brengt. (afb. 3).



Afb. 3.

Contracties van een puerperale konijnen-uterus „in situ” onder invloed van twee maal 10 Mgr. Hydrochinidine intraveneus. De proef vond \pm 10 uur na de partus plaats.

Deze tegenstelling verklaart ook waarom zwangere konijnen, die — ongeveer een week voor de datum waarop ze volgens berekening moesten bevallen — elk met een bepaalde dosis van een der stoffen ingespoten werden, en bij wie dit gedurende 3 tot 6 dagen achtereen werd herhaald, allen zonder uitzondering te laat bevielen, terwijl de onbehandelde (contrôle)dieren steeds precies op de te voren berekende datum jongen wierpen. De fokker van de gebruikte konijnen, de Heer Hannema, die sinds jaren deze zuivere stam teelt, deelde mede dat de dieren altijd 30, hoogstens 31 dagen na de conceptie jongen wierpen. Bij de berekening werd steeds het maximum, dus 31 dagen, als normale tijd beschouwd.

De uitvoering der proeven geschiedde als volgt: Een aantal konijnen (alle zoogenaamde „Hollandertjes”), waarbij van elk dier het tijdstip der bezwangering precies bekend was, werden enkele dagen voor de berekende bevalling ingespoten met een chinine-derivaat, hetgeen elke dag herhaald werd tot en met de dag waarop de partus berekend was. Aangenomen dat chinine in matige doses onder alle omstandigheden prikkelend op de uterus werkt, zou men hier dus een vervroegde bevalling mogen verwachten. Zooals boven vermeld werd echter juist het tegendeel gevonden, hetgeen een bevestiging is van de bij dit onderzoek met andere proeven waargenomen feiten, n.l. remmende werking op de zwangere (puerperale) uterus.

1^e serie konijnen (6 stuks).

| Proefdier | Vanaf ... dagen voor berekende partus behandeld | Ingespoten met: | Resultaat: | Jongen: |
|-----------|---|---|--|------------------------------|
| konijn a | 3 | Epichinine 10 mg./K.G. intramusculair | ? waarschijnlijk jongen door moederdier doodgebeten | ? ? |
| konijn b | 3 | 20 mg. Epich. per kilo subcutaan | partus 3½ dag te laat | 3 levende jongen |
| konijn c | 3 | 10 mg./K.G. Epichinine intraveneus | partus 3½ dag te laat | 4 levende, 2 doode jongen |
| konijn d | 3 | 10 mg./K.G. Hydrochinidine intramusculair | onbekend, nooit jongen waargenomen (door moederdier doodgebeten?), wel melk-afscheiding. | |
| konijn e | 3 | Hydrochinidine 10 mg./K.G. subcutaan | 2½ dag te laat | 6 levende jongen |
| konijn f | 3 | Hydrochinidine 10 mg./K.G. intraveneus | ¾ dag te laat | 5 levende, 2 doode jongen |

De dood van de jonge dieren, die in 2 gevallen 's morgens in het nest lagen, behoeft natuurlijk nog geen bewijs te zijn, dat dit door de inspuiting is veroorzaakt.

2^e serie konijnen (9 stuks, 7 dieren ingespoten, 2 dieren voor contrôle onbehandeld gelaten).

| Proefdier | Vanaf ... dagen voor berekende partus behandeld | Ingespoten met: | aantal dagen dat partus te laat plaats vindt | Jongen: |
|-------------|--|--|--|---|
| konijn I | 4 | Epichinine 10 mg./K.G. subcutaan | 1½ dag te laat | 4 levende jongen, 1 dood in 't nest |
| konijn II | proefdier is door accidenteele oorzaak de dag na de 1e inspuiting gestorven. | | | |
| konijn III | 6 | Epichinine 2½ mg./K.G. subcutaan | 2½ dag te laat | 5 levende jongen, 1 door moederdier doodgebeten |
| konijn IV | 6 | Hydrochinidine 2½ mg./K.G. intraveneus | 1½ dag te laat | 4 levende jongen |
| konijn V | 6 | Hydrochinidine 5 mg./K.G. subcutaan | 1 dag te laat | 5 levende, 1 dood jong |
| konijn VI | 6 | Hydrochinidine 2½ mg./K.G. subcutaan | 2½ dag te laat | 6 levende jongen |
| konijn VII | 6 | Apochinine 3 mg./K.G. subcutaan | 2½ dag te laat | 5 levende, 2 doode jongen |
| konijn VIII | contrôle dier, niet behandeld. | | precies op tijd be- vallen | 7 levende jongen, waarvan 1 de 1e dag sterft |
| konijn IX | contrôle dier, niet behandeld. | | precies op tijd be- vallen | 4 levende, 2 doode jongen |

Rangschikt men de proeven naar gebruikte stof en opklimmende dosis, dan is weinig regelmaat daarin te bespeuren:

| Middel | Dosis per dag in mg. p/K.G. | Aantal dagen voor berekende partus behandeld. | Vertraging in dagen |
|----------------|-----------------------------|---|---------------------|
| Epichinine | 2½ mg. subcutaan | 6 | 2½ |
| | 10 mg. subcutaan | 4 | 1½ |
| | 20 mg. subcutaan | 3 | 3½ |
| | 10 mg. intraveneus | 3 | 3½ |
| Hydrochinidine | 2½ mg. subcutaan | 6 | 2½ |
| | 5 mg. subcutaan | 6 | 1 |
| | 10 mg. subcutaan | 3 | 2½ |
| | 2½ mg. intraveneus | 6 | 1½ |
| | 10 mg. intraveneus | 3 | ¾ |

Hierbij dient tenslotte nog te worden vermeld dat, slechts 2 keer, in verband met een andere proef, door één dosis Hydrochinidine van 25 mgr. p/Kg. intramusculair, bij konijnen vroeggeboorte werd opgewekt.

In beide gevallen waren van de 6 bijna voldragen jongen nog 4 levend, de overige dood.

In het totaal zijn met een puerperale uterus in situ 9 proeven, met een normale uterus in situ 13 proeven verricht.

Alles nog eens samenvattende kan men uit deze proeven dit vaststellen: De uterus van maagdelijke (of niet-zwangere) konijnen wordt door Epichinine Apochinine en Hydrochinidine geprikkeld, de zwangere (puerperale) uterus wordt geremd. (volgens Schübel door chinine in dit geval juist prikkeling!). De zwangerschap wordt door kleine tot matige doses dezer stoffen bij konijnen met 1 à 4 dagen verlengd, de jongen worden daarna gezond geboren. Het schijnt mogelijk om met zeer hoge doses bij konijnen vroeggeboorte te verwekken.

Proeven op het Maag-Darm kanaal.

Als men naslaat wat in de leerboeken omtrent de invloed van chinine en derivaten ten opzichte van het maagdarm kanaal vermeld wordt, vindt men in het algemeen de volgende werking beschreven:

Op de geïsoleerde darm werken de chininederivaten verlamdend, de slingerbeweging komt meest geheel tot stilstand. Als bitterstof gebruikt, beïnvloeden zij de maagperistaltiek en verzwakken zij de periodieke hongercontracties van de ledige maag. De maagsapsecretie schijnt te worden geremd ¹⁷⁾ evenals de bewegingen der gladde spieren van de darm ¹⁸⁾, zelden wordt prikkeling dezer musculatuur beschreven ¹⁹⁾. In de alleraarste tijd heeft men, bij een onderzoek naar de therapeutische kracht van chinine tegenover post-operatieve longcomplicaties, toevallig waargenomen, dat ook verlamming van de darm na chirurgisch ingrijpen zeer gunstig door chinine wordt beïnvloedt, zoodat het met groot succes klinisch in dien zin is toegepast ²⁰⁾. Voorts gebruikt men chinine zouten in suppositorium of clysma, 25 cc. van een 2 % oplossing in het rectum gebracht, geeft meest na 15 tot 30 minuten ontlediging. Tenslotte is eenige jaren terug door japansche artsen, volgens hunne door dierproeven gesteunde ervaringen, het gebruik van chinine sterk aanbevolen bij opiumontwenning kuren, vooral wanneer daarbij darmverschijnselen op de voorgrond stonden. Zelfs hevige, persistente diarrhee kon in deze gevallen (behalve door opiaten zelf, wat natuurlijk minder gewenscht is) door chinine uitmuntend worden opgeheven. ²¹⁾

Er was dus voldoende aanleiding om de werking van Apochinine, etc. op darm en maag eenigszins uitvoerig na te gaan.

De eerste reeks proeven werd op overlevende, geïsoleerde konijnen- en kattendarmen genomen volgens de methode het eerst door Magnus beschreven ²²⁾. Hierbij wordt een konijn of een kat snel gedood, de buik

dadelijk geopend, een stuk darm (meest Duodenum) losgeprepareerd van mesenterium en vetweefsel en in stukken van 3 à 8 c.M. lang geknipt. Vervolgens worden deze darmstukken met een physiologische zoutoplossing doorgespoten tot alle inhoud verwijderd is, waarna ze bewaard kunnen worden in een bakje met koude „Ringer” of „Tyrode” vloeistof, naarmate men respect. katten- of konijnendarm gebruikt ²³), liefst onder voortdurende lucht- of zuurstof toevoer, zonder dat de stukken in de eerste 12 uur iets behoeven te verliezen van hun geschiktheid voor de te nemen proeven. Men kan dus een geheel dag met de darm van hetzelfde dier werken, wat o.a. van voordeel is als men meerdere stoffen in hun werking wil vergelijken. Voor de eigenlijke proef wordt een stuk konijnendarm van 3 tot 5 c.M. —, of een stuk kattendarm van 6 à 8 c.M. lang in een glazen vat bevestigd, onder door een draadje aan de zich in de bodem bevindende glashaak, boven eveneens met een draad aan de registratie-hefboom.

De darmbewegingen kunnen zodoende op een kymografion met langzame loop worden geregistreerd. Het glazen darmvat, gevuld met ± 75 c.c. physiologische vloeistof, heeft twee zijbuisjes; een dient voor lucht (zuurstof) toevoer, het andere voor afzuigen en weer ververschen der oplossing. Men plaatst het in een grooter, met water gevuld, vat en dit geheel wordt door een klein gasvlammetje met thermoreguleur constant op $\pm 38^{\circ}$ C. gehouden. Kort na dat de stukjes darm in het beschreven toestel zijn opgesteld, beginnen ze spontaan te bewegen. Bij het registreeren blijkt dan dat tusschen de normale curven van katten- en konijnendarmen meestal groote verschillen bestaan; laatstgenoemden voeren in 't algemeen regelmatige en vrij groote slingerbewegingen uit, vrijwel allen van gelijke amplitude, terwijl (op een enkele uitzondering na) kleinere zeer onregelmatige uitslagen en vrij sterke tonusschommelingen de bewegingen van een normale kattendarm kenmerken.

Men moet dus bij het beoordeelen der curven steeds in aanmerking nemen welke diersoort voor een proef is gebruikt.

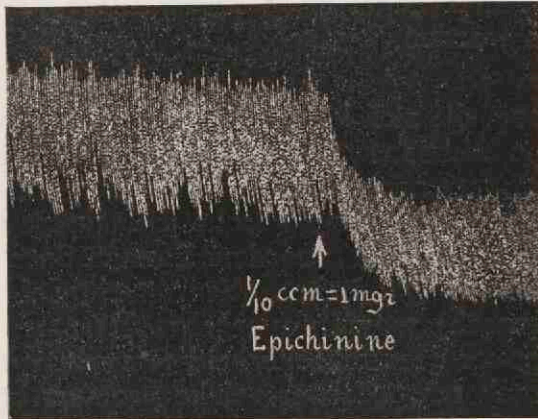
Als een normaalcurve verkregen is, kan de te onderzoeken stof in opgeloste vorm met een spuit of pipet in het darmvat gebracht worden, waar door de opstijgende luchtballen spoedig algeheele menging plaats vindt.

Volgens deze methodiek werd de werking der meer genoemde stoffen in een uitgebreide serie proeven onderzocht. Allereerst bleek hieruit dat hoeveelheden van 1 à 3 Mgr. (per 75 c.c. vloeistof) een duidelijke en constante tonusverlagende invloed op de geïsoleerde darmfragmenten uitoefenen. Bij deze dosis blijft ook de beweeglijkheid van de darm op verlaagd niveau vrijwel zonder uitzondering behouden, nam zelfs in enkele gevallen (alleen door Epichinine) eenigszins toe. Door Hydrochinidine en Apochinine in hogere doseering (vanaf 8 à 10 Mgr. eveneens over 75 c.c. verdeeld) ontstaat, behalve onmiddellijke tonusdaling, ook afname van de slingerbeweging. De amplitude wordt allengs kleiner, om na circa 40 seconden een minimum te bereiken of zelfs geheel te verdwijnen, m. a. w. de darm staat dan stil. Dit laatste kwam uiterst zelden voor (in een serie van 91 proeven slechts 3 keer) en was altijd slechts van voorbijgaande aard. Epichinine geeft, in een hoeveelheid waarbij de twee andere stoffen reeds remming veroorzaken, slechts sterke tonusdaling; in grootere dosis (12—15 Mgr.) beïnvloedt het ook de slingerbeweging ongunstig. Op de tonusverlaging werken Epichinine en Hydrochinidine ongeveer even sterk, op katten- en caviardarmen Epichinine misschien iets sterker, terwijl in alle gevallen aan Apochinine relatief de minste invloed toegeschreven mag worden.

Na ververschen der physiologische vloeistof („uitwasschen") kwam de darmbeweging in alle gevallen weer op gang, onverschillig hoe lang men de stoffen had laten inwerken (maximaal $2\frac{1}{2}$ uur). Meestal was na 3 à 5 minuten de oorspronkelijke beweeglijkheid, zoowel

wat tonus als amplitude en frequentie betreft, geheel hersteld. In geen enkel geval bleek iets van blijvende vergiftiging of beschadiging.

Als kenmerkend voorbeeld zie men de curve van een proef (afb. 4) waar toevoegen van 1 Mgr. Epichinine,



Afb. 4.

Normale dunne-darm van een konijn, geïsoleerd in 75 c.c. „Tyrode” vloeistof. Door 1 Mgr. Epichinine tonusverlaging met behoud van de slingerbeweging.

opgelost in 0,1 c.c. aqua destillata, aan \pm 75 c.c. Tyrode vloeistof waarin zich de geïsoleerde darmlis van een normaal konijn bevond, vrijwel onmiddellijk een beduidende tonusverlaging veroorzaakte, die zeer lang aanhield en waarbij de beweeglijkheid van de darm (zooals uit de curve blijkt) niet in het minst werd gestoord. Zooals reeds gezegd vertoonen Hydrochinidine en Apochinine in hoeveelheden van 1 tot 3 Mgr. nagenoeg gelijke werking. Grootere doseering verlaagt de tonus dienovereenkomstig sterker, remt echter de slingerbeweging; daarbij werkt Apochinine iets zwakker en in wat langzamer tempo.

Omdat beide laatstgenoemde stoffen in zuur milieu moesten worden opgelost, bestond de mogelijkheid dat de invloed ten deele aan het zuur te danken zou zijn. Om dit uit te maken werden eenige proeven uitgevoerd, waarbij alleen zuur aan de darm werd toegevoegd, in een hoeveelheid overeenkomende met die noodig om de gebruikte dosis chinine-derivaat op te lossen. Het resultaat was echter negatief en zuurwerking kan hier dus uitgesloten worden.

Een vraag, die zich bij al deze soort proeven voordoet en waarvan de beantwoording onzeker blijft, is namelijk in hoeverre men aan de op bovenbeschreven wijze verkregen gegevens physiologische beteekenis mag toekennen, of met andere woorden: kunnen deze resultaten zonder meer op het intacte dier (eventueel zieke dier of zieke mensch) worden overgebracht?

Om hierover grooter zekerheid te verkrijgen was het dan ook zaak om: 1^o. soortgelijke proeven bij het zoo veel mogelijk intacte, normale dier te verrichten en, 2^o. na te gaan of ook bij de **spastische** darm (geïsoleerd of „in situ”) de tonusverlaging tot uiting komt, dit vooral met het oog op een mogelijk gebruik als therapeuticum bij de zoo veelvuldig voorkomende toestanden van verhoogde darmtonus en de daarmee gepaard gaande bezwaren.

Daartoe werd besloten de volgende proeven te verrichten:

- 1^o. Op de **normale** darm „in situ”.
- 2^o. Op de **geïsoleerde, spastische** darm, door kunstmatig tonusverhooging te weeg te brengen. Bovendien werd nog hieruit voortvloeiende, en als aanvulling daarvan, de werking op de **geïsoleerde kattenmaag en -pylorus** onderzocht.
- 3^o. Op het **kunstmatig spastisch** gemaakte **maagdarmkanaal in situ**, dit door middel van Röntgendoorlichting bij verder normale katten.

Achtereenvolgens worden hieronder de proeven en de resultaten daarvan in deze volgorde beschreven.

1^o. De proeven, waarbij de werking op de **normale darm „in situ”** is onderzocht, werden allen zoo uitgevoerd dat bij de met aether licht-genarcotiseerde proefdieren (steeds katten) een duodenumlis bloot werd gelegd, voorzichtig een zoo klein mogelijke opening daarin geknipt en een condoom, vloeistofdicht verbonden aan een niet te nauwe gummi katheter, proximaal ingevoerd. Dit te voren met lauwwarm water gevuld systeem werd via een glazen buis aan een gevoelige volume schrijver verbonden. Tevens werd zóóveel water bijgevoerd, dat de vloeistof meniscus in de onder een hoek van $\pm 45^\circ$ hellende glasbuis zichtbaar was en de bewegingen dus ook daarin waar te nemen waren. De registratie geschiedde dus ten deele door luchttransmissie en de bewegingen werden door de volume schrijver op een kymographion aangeteekend. Deze apparatuur was vrijwel dezelfde welke R u d i n g ²⁴⁾ gebruikte.

Het resultaat was als volgt: onafhankelijk van de gebruikte stof trad reeds bij een dosis van 2 à 3 Mgr. **totaal** (dus circa 1 à 1½ Mgr. per kilogram proefdier) een duidelijke versterking van de darmbeweging op, de contracties waren meest zoowel krachtiger als meer frequent. Grootere doseering had niet altijd een overeenkomstig sterker effect, zéér hooge doseering, 20 en meer Mgr. per Kilo, veroorzaakten een enkele maal een uiterst heftige prikkeling, meestal remming, doch waren in deze gevallen steeds verschijnselen van algemeene vergiftiging waar te nemen aan ademhaling en hartswerking. In therapeutische doseering werden nooit ongewenschte bijverschijnselen waargenomen.

Zoo duurde, bij een proef op een kat van 1.6 Kgr. gewicht, de darmprikkeling tengevolge van totaal 2 Mgr. Epichinine intra-veneus ongeveer 11 minuten. Nadat deze dosis geheel was uitgewerkt, werd vervolgens 5 Mgr. ingespoten (± 3 Mgr. per Kilo). Evenals de eerste

keer trad dadelijk een versterking der beweging op, die ditmaal ± 15 minuten aanhield, doch waarvan elke contractie op zich zelf zeker niet naar evenredigheid sterker was dan de eerste keer (afb. 5). Nadat ook deze gift was



Afb. 5.

Dunne-darm van een normale kat „in situ”, prikkeling door 5 Mgr. pro kilo Epichinine (intraveneus).

uitgewerkt, had een derde inspuiting (eveneens 3 Mgr. per Kilo) een soortgelijke invloed als de vorige, echter korter van duur, namelijk bijna 13 minuten. Tenslotte veroorzaakten $7\frac{1}{2}$ Mgr. p. K. zeer hevige darmbewegingen die echter slechts $4\frac{1}{2}$ minuut duurden.

Gezien het feit, dat bij alle soortgelijke proeven steeds weer duidelijke darmprikkeling optrad en de normaal werkzame dosis vrij ver van de toxische afligt, is het mogelijk dat deze stoffen als therapeuticum in aanmerking kunnen komen bij o. a. post-narcotische darmverlammingen. Hierop duidt tevens de in 't begin van dit hoofdstuk genoemde, door Flossbach beschreven, waarneming: „... dass die Peristaltik bei Bauchoperierten frühzeitiger und kräftiger einsetzt und konstanter bleibt als bei Patienten die kein Chinin bekommen hatten. Hochwirksame Peristaltik anregende Mittel, wie sie sonst häufig nach grösseren abdominellen Eingriffen notwendig wurden, brauchten kaum mehr angewandt zu werden. Der post-operative Verlauf wurde dadurch in manchem Gefahrenpunkt gemildert”.

2^o. Werking op de geïsoleerde darm met verhoogde tonus.

Bij een geïsoleerde darmlis kan men op eenvoudige wijze een spastische toestand te weeg brengen, namelijk door aan de physiologische vloeistof, waarin zich de darm bevindt, een kleine hoeveelheid Pilocarpine of Acetylcholine toe te voegen.

Reeds $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ Mgr. Pilocarpine *) veroorzaakte een langdurige contractie van de darmspieren met beduidende vermindering, of zelfs volledige stilstand, der slingerbeweging.

Acetylcholine werkt evenzoo, doch zijn enkele duizendste Milligrammen reeds voldoende om een krachtig effect te verkrijgen.

In beide gevallen kunnen door Atropine-toediening de spasmen worden opgeheven. Van dit reeds lang bekende feit wordt in de therapie gebruik gemaakt, waar o.a. de „Atropine-kuur” is ingevoerd bij bepaalde spastische toestanden. Echter wordt een dergelijke kuur door sommige patienten slecht verdragen en zijn de bijverschijnselen dikwijls zóó onaangenaam, dat voor velen „het middel erger is dan de kwaal”.

Dit zou aanleiding kunnen zijn om de, in het algemeen zonder bezwaar verdragen, chinine verbindingen als spasmolyticum te probeeren; immers de drie onderzochte stoffen bleken ook bij sterk verhoogde tonus een krachtige verslappende invloed uit te oefenen en werkten, althans ten opzichte van de Pilocarpine- en Acetylcholine-spasmen, even fraai antagonistisch als Atropine.

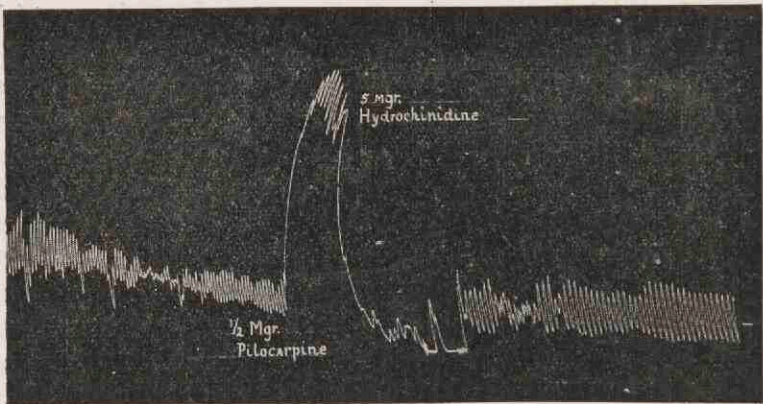
Ofschoon deze functie niet bij alle drie even sterk aanwezig is, bleef bij de in groot aantal genomen proeven tonusdaling geen enkele maal achterwege.

Hydrochinidine werkt in dit opzicht het krachtigst en het snelst; Epichinine is even snelwerkend, doch meestal

*) Volgens van Lith de Jeude²⁵⁾ geeft reeds 0,1 Mg. Pilocarpine vrij groote, langzaam toenemende tonusverhooging met behoud van de iets verkleinde slingerbeweging; 5 à 10 Mg. bewerkt plotselinge zeer sterke tonus-toename, de slingerbeweging houdt daarbij meestal geheel op.

minder sterk antagonistisch, d. w. z. de reactie treedt direct in, maar de tonus daling is niet zoo volledig als door een evengroote dosis Hydrochinidine. Relatief de zwakste werking wordt door Apochinine uitgeoefend, de tonusdaling geschiedt nog geleidelijker en meer trapsgewijs. In cijfers uitgedrukt kan men ongeveer de werking der drie stoffen door de volgende verhouding weergeven: als Hydrochinidine = 10, dan is Epichinine = 7,5 à 5 en Apochinine = 3 à 2.

Ofschoon in deze proeven — na het opheffen van de spastische toestand — Pilocarpine of Acetylcholine tezamen met het gebruikte alkaloid in de physiologische vloeistof (respect. het darmweefsel) aanwezig bleven, werd **nooit** eenige storende invloed op de slingerbewegingen van de darm waargenomen. Altijd keerden deze tot hun oorspronkelijke sterkte terug, soms zelfs waren ze sterker en regelmatiger dan voor de vergiftiging (zie afb. 6). Het was dus nooit noodig om tot behoud van normale bewegingen de physiologische vloeistof te verscheren (resp. de darm uit te wasschen).

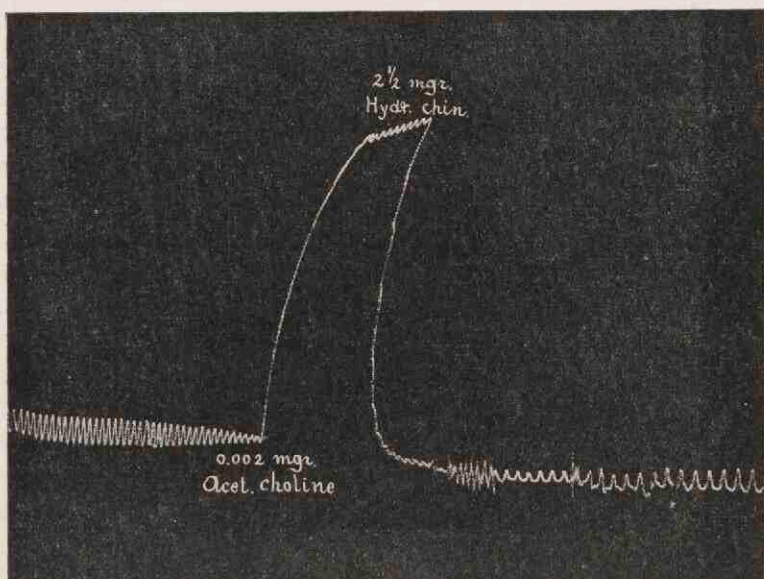


Afb. 6.

Normale dunne-darm van een kat, geïsoleerd in 75 c.c. „Ringer”. Sterke tonusverhooging t. gev. van 0,5 Mgr. Pilocarpine, deze wordt door 5 Mgr. Hydrochinidine volledig opgeheven. De slingerbeweging blijft (zonder uitwasschen) bestaan en wordt zelfs krachtiger en meer regelmatig.

Als voorbeeld van de beschreven werking worden hier de twee volgende proeven weergegeven:

Aan een normale kattendarm, opgehangen in ± 75 c.c. Ringersche vloeistof, werd 0,002 Mgr. Acetylcholine toegevoegd, waarop onmiddellijk een enorme tonusverhoging volgde (zie afb. 7). Na eenige kleine slingerbewegingen op verhoogd niveau te hebben laten regis-



Afb. 7.

Normale dunne-darm van een kat, geïsoleerd in 75 c.c. „Ringer”; t. gev. v. 0,002 Acetyl choline eerst afname van de slingerbeweging, enkele seconden later sterke tonusverhoging. Hydrochinidine (2.5 Mgr.) heft deze op, de slingerbeweging keert zonder uitwasschen terug.

treeren, waarbij nog een geringe tonusstijging viel waar te nemen, werd $2\frac{1}{2}$ Mgr. Hydrochinidine, in 1 c.c. zeer sterk verdund HCl opgelost, toegediend. Meteen trad een verslapping op, die de darm ineens tot de oorspronkelijke toestand terugbracht; ook de beweging herstelde zich na enkele korte onregelmatigheden geheel, met slingeringen van iets grootere amplitude en golfenlengte.

Evenzoo bij een andere proef waar ditmaal $\frac{1}{2}$ Mgr. Pilocarpine gebruikt werd om spasmen op te wekken. Ook hier werkte Hydrochinidine (5 Mgr.) prompt. Na enkele onregelmatigheden werd de darmbeweging zelfs grooter van amplitude en voor een kattendarm buitengewoon regelmatig, een en ander zonder de darm uit te wasschen (zie afb. 6).

Voorts is nagegaan of de algemeen gebruikelijke chinine zouten misschien eenzelfde werking vertoonen. Hiertoe werd in een vergelijkende proef eerst 0,004 Mgr. Acetylcholine als spasmen verwekkende stof aan een fragment dun-darm toegevoegd, waarop onmiddellijk een sterke tonusverhoging volgde. Daarna werd door 4 Mgr. Hydrochinidine in één à twee seconden daling tot het oude niveau teweeg gebracht. Na zeer korte tijd werd uitgewasschen en nu door een evengroote dosis Acetylcholine wederom de tonus verhoogd. Ditmaal bleek 8 Mgr. Formias chinini (gegeven in 2 doses van elk 4 Mgr., ongeveer $\frac{1}{2}$ minuut na elkaar) geheel onvoldoende om de spastische toestand op te heffen, ofschoon na elke dosis wel een kleine tonusdaling was te bespeuren. Echter (zooals uit andere proeven bleek) veroorzaakte Formias chinini tevens eenige bewegingsremming, in 2 gevallen zelfs stilstand. Om dit te vermijden werd daarom deze keer wel uitgewasschen, de slingerbeweging keerde dan ook volledig terug, doch een verhoogde tonus bleef in zekere mate bestaan; dit in tegenstelling tot de proeven met Hydrochinidine etc., waar steeds **zonder uitwasschen** de spasmen geheel werden opgeheven. Enkele andere proeven met chinine vielen soortgelijk uit.

Samenvattend kan men dus zeggen, dat de drie onderzochte stoffen op de geïsoleerde dierlijke darm, zoowel in normale als spastische toestand, een duidelijke verlossende werking uitoefenen, zij het dan niet alle drie even sterk.

De slingerbeweging wordt, door een dosis die de tonus reeds sterk verlaagt, niet gestoord.

Naar analogie van de proeven op de dunne-darmlissen werden vervolgens een serie proeven uitgevoerd met andere geïsoleerde fragmenten van het dierlijke maag-darmkanaal, in 't bijzonder met een deel van de dikke-darm, de pylorus en de intacte maag van katten.

Hiertoe werd van een met aether genarcotiseerde, overigens normale, kat het onderste deel van het ascendeerende colon (vlak boven de overgang van het ileum) vrijgeprepareerd en op de gebruikelijke wijze in Ringer-sche vloeistof opgesteld. Na de normale bewegingen te hebben laten registreeren (welke — zooals meestal bij katten — wat onregelmatig waren (zie afb. 8) werd niet een der vroeger gebruikte krampverwekkende middelen, doch ditmaal zoutzure Morphine (10 Mgr. in physiolo-



Afb. 8.

Geïsoleerde Colon van een normale kat; tonusverhooging en stilstand door 10 Mgr. Mur. Morphin., 5 Mgr. Hydrochinidine heft de toestand op, zeer sterke tonusverlaging met terugkeer van de beweging.

gisch water opgelost) aan de Ringer-oplossing toegevoegd. Het effect hiervan was, dat evenals bij Pilocarpine etc., onmiddellijk een krampachtige samentrekking van de darm optrad, die echter slechts enkele seconden aanhield. Daarna daalde de tonus ten deele en tenslotte — ongeveer 10 seconden na de Morphine toediening — kwam de darm op verhoogd tonusniveau vrijwel tot stilstand. De kleine onregelmatigheden in de curve zijn hoogstwaarschijnlijk niet aan kleine slingerbewegingen, doch aan de opstijgende luchtballen te danken, waardoor het bevestigingsdraadje — en daar-

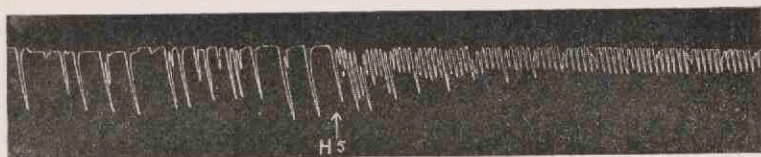
door de hefboomarm — eenigszins trilde. Na enkele minuten wachten, waarbij de darm verder practisch geen verandering vertoonde, veroorzaakte 5 Mgr. Hydrochinidine een enorme verslapping tot ver beneden het normale niveau (deze dosis was dus blijkbaar nog te groot), waarna vrijwel zonder overgang de oorspronkelijke slingerbewegingen, thans iets kleiner doch veel regelmatiger dan voorheen, terug keerden. Eenige malen met andere proefdieren (en kleinere hoeveelheden) alkaloid herhaald, gaf de proef in wezen steeds hetzelfde resultaat.

Eenzoo werd bij een serie katten de functie van de geïsoleerde maaguitgang, ten opzichte van de verschillende stoffen, nagegaan. Bij voorkeur werden hiertoe betrekkelijk jonge dieren genomen, daar bleek dat deze in dit opzicht sneller en beter reageerden en dus beter geschikt waren dan volwassen beesten. De katten werden met aether genarcotiseerd en de halsvaten doorgesneden, waarna voorzichtig de maag met het daaraan vastzittende duodenum-fragment gesépareerd werd en in Ringersche vloeistof van 38° C. gelegd. Meestal teekende de pré-pylorische spierring met de pylorus zich duidelijk van de omgeving af en kon zelfstandig, als kort buisje van $\pm \frac{1}{2}$ cM. lang, worden vrijgemaakt. De bevestiging aan hefboom en glashaak vond plaats door middel van zeer fijne draadjes, die, niet in de eigenlijke spier, doch in het perifere bindweefsel waren aangebracht. Een enkele maal werd de ring opengeknipt en allengs recht getrokken (dit om in de curve groote uitslagen te verkrijgen), meestal echter als zoodanig intact gelaten en **dwars (dus niet als gewoonlijk in lengte-richting)** opgesteld. Hierdoor kwamen dus in de curven alleen veranderingen van de circulaire spieren tot uiting.

Een contrôle, dat inderdaad alleen deze bewegingen werden opgeteekend, was, dat de meeste van deze contracties duidelijk aan de pylorus zelf zichtbaar waren, gelijktijdig met een dienovereenkomstige verandering in

de curve. Verder werd nog in één opzicht van de gebruikelijke opstelling afgeweken, namelijk door het aangrijpingspunt van de darmbeweging aan **dezelfde** kant van de hefboomas te plaatsen als de schrijver, zoodat (in tegenstelling tot de andere darm curven) bij vernauwing van het lumen (= tonusverhooging) de curve een uitslag naar **beneden** maakt.

Uit de proeven bleek, dat de pylorus ring (dus onafhankelijk van zuur- of andere reflexen uit maag of duodenum) zich onder deze omstandigheden vrij regelmatig en periodiek opent en sluit. In hoeverre de algemeene toestand van de maag op het oogenblik der separatie nog een rol speelt, kon niet worden nagegaan. Bij het eene dier bestond de normale curve uit een vrijwel onafgebroken, snel op elkaar volgende, reeks open- en sluitbewegingen; bij het andere was deze beweging meer periodiek, d.w.z. groepsgewijs; b.v.b. een serie van 3 à 5 samentrekkingen, afgewisseld met een meest iets langere periode van rust in half geopende stand. Onafhankelijk hiervan bleek de invloed der chinine verbindingen, ook onderling, steeds in wezen gelijk te zijn: namelijk een ontspannende, spierverslappende werking. Behalve deze in alle gevallen optredende tonusverlaging, veroorzaakte alléén Hydrochinidine soms ook nog een langdurige, regelmatige reeks van snel opeenvolgende, oppervlakkige sluitbewegingen. Zoo bestond de normaal curve in een dergelijke proef (afb. 9) uit 6 sluitingen per minuut. Vrijwel direct na 5 Mg. Hydrochinidine werden de



Afb. 9.

Als intacte ring geïsoleerde Pylorus van een normale kat. De opstelling is zoo, dat bij sluiten (vernauwen) van de dwars opgestelde ring, in de curve een uitslag naar beneden ontstaat. H5 = 5 Mgr. Hydrochinidine.

sluitbewegingen onvolledig (in de curve $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{3}$ van de oorspronkelijke uitslag) en het aantal steeg tot ongeveer 20 per minuut. Epichinine en Apochinine daarentegen verslappen alleen de tonus en werken quantitatief zwakker, althans is voor een volkomen verslapping van de geïsoleerde normale pylorus door Epichinine 20 à 40 mg. noodig, waarna in omstreeks 30 seconden volledige stilstand in wijd geopende toestand intreedt. Bij Hydrochinidine, afgezien van eventueele prikkeling, wordt dit reeds na ± 10 mg. bereikt.

Door Acetylcholine ontstonden bij relatief kleine dosis (0.002 mg.) zeer frequente krachtige en volledige sluitbewegingen; grootere hoeveelheid (0.010 mg., zie afb. 10) veroorzaakte een sterke spasmus, met in deze gecon-



Afb. 10.

Pylorus van een normale kat, geïsoleerd als intacte, dwarse ring in 75 c.c. „Ringer”. Door 0.010 Mgr. Acetyl choline ontstaan spasmen (contractie geeft in de curve een uitslag naar beneden), en vermindering van de beweging. Opheffing van deze toestand door 10 Mgr. Epichinine, met terugkeer der beweging zonder uitwasschen.

traeerde toestand nog enkele zéér kleine bewegingen in de curve zichtbaar (overeenkomende met het oorspronkelijk sluitingsrhythme, wat schijnbaar behouden bleef). Steeds kon de werking prompt worden opgeheven door doseeringen wisselend tusschen 2 en 10 mg. van een der chinine-derivaten. De oorspronkelijke toestand keerde dan, evenals bij de dundarm proeven, altijd zonder uit te wasschen terug; ververschen der vloeistof was alleen noodig wanneer men met een zelfde preparaat verder wilde experimenteeren en dus behoefte had aan een zuiver physiologisch milieu. In tegenstelling tot acetylcholine kon door morphine bij de geïsoleerde kringspier

géén spoor van kramp verwekt worden, zelfs niet in zeer hooge doseering (tot 40 mg. en meer). In een enkel geval scheen zelfs een lichte tonusafname het gevolg van morphine toediening te zijn, duidelijk was dit echter nooit. Daarentegen had morphine wel invloed als men, behalve de pylorus, ook het Antrum pylori van de kattenmaag mee isoleerde (zie afb. 11). Dan veroorzaakte 20 mg. morphine een aanzienlijke prikkeling der beweging, gepaard met sterke krampachtige contracties (spasmen), die na 3 tot 5 minuten overgingen in een blijvende spastische toestand met enkele oppervlakkige en onregelmatige bewegingen op het verhoogde tonusniveau.

Het is bekend, dat bij intacte dieren (of mensen) morphine op het maagdarmkanaal een dubbele werking heeft. Bij een normale darm ontstaat versterking der slingerbewegingen en verhooging van de gemiddelde tonus. Dit komt echter bij een ontstoken darm niet duidelijk tot uiting, omdat dan de verslappende en rustig makende invloed overheerscht. De pylorus vormt in zooverre een uitzondering, dat deze zich „in situ”, door een direct op de spier aangrijpende werking, persistent sluit (Magnus).

Uit de waarneming, dat morphine niet op de geïsoleerde pylorus zelf werkt, maar deze wel beïnvloedt wanneer het Antrum ook nog aanwezig is, moet wel worden besloten, dat het aangrijpingspunt gelegen is in een directe werking op het antrum, die reflectorisch de pylorus doet sluiten. Hoe dit zij, de abnorme toestand kan door Hydrochinidine of Epichinine (en in mindere mate door Aepochinine) spoedig en volledig worden opgeheven, eveneens met spontane terugkeer der oorspronkelijke beweging. Zoo was 3 mg. Hydrochinidine voldoende om de invloed van 20 mg. HCl morphine in dit opzicht geheel te neutraliseeren (afb. 11).

Tenslotte werden nog enkele proeven gedaan met de volledige kattenmaag, volgens een nieuwe methodiek, min of meer naar analogie van de proeven met geïso-



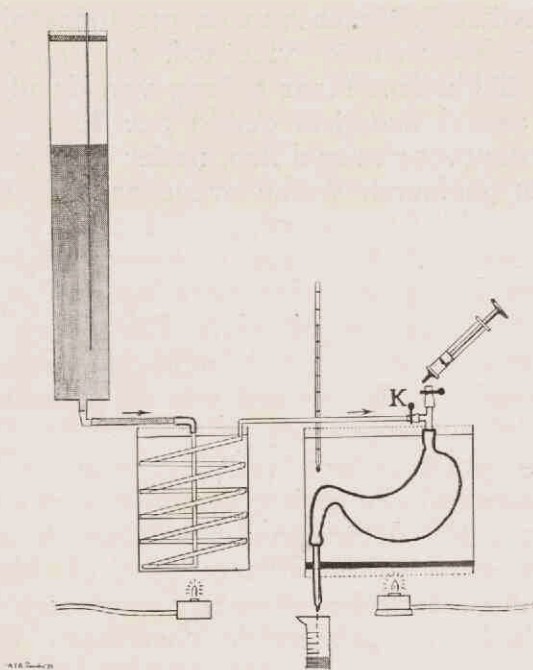
Afb. 11.

Pars pylorica met Antrum van een normale kattenmaag, geïsoleerd in 75 c.c. „Ringer“. Alleen registratie van de bewegingen van de circulaire pylorus-spiers, (dwars, als intacte ring opgesteld). Contractie geeft uitslag naar boven. 20 Mgr. morphine veroorzaakt eerst heftige bewegingen, daarna stilstand met verhoogde tonus. Opgeheven t.g.v. 3 Mgr. Hydrochinidine.

leerde darmstukken. Hierbij werd de maag in zijn geheel voorzichtig vrij geprepareerd en uit het dier genomen. Het laatste stuk van de slokdarm met de Cardia en het bovenste deel Duodenum met de Pylorus werden steeds met de maag als één geheel meegenomen. Met behulp van het taaie vlies waarmee de maag aan de achterzijde a. h. w. is opgehangen, werd het preparaat — vrijwel volgens de normale curvatuur — in een wijd vat met physiologische vloeistof bevestigd. Dit geschiedde door bovenbedoeld vlies aan een dienovereenkomstig gebogen glazen staaf, of tusschen twee in elkaar passende houtblokjes, in flauwe S vorm te bevestigen.

De verdere opstelling is in bijgaand schema aangegeven (afb. 12). De, door het Mariotte'sche principe constant gehouden, overdruk waarmee de doorstromingsvloeistof (met HCl tot $\frac{3}{10}$ % aangezuurde physiologische zoutoplossing) in de maag vloeide en die voor een goede functie noodig bleek, bedroeg ± 8 c.m. waterdruk.

De toevoer vond plaats via een glasbuisje, dat nog juist door de cardia heen stak, zoodat de invloed van deze sfincter was uitgeschakeld. Voor de afvoer werd een buis zóóver in het stuk Duodenum geschoven dat, behalve de Pylorus, minstens $1\frac{1}{2}$ à 2 cm. darm nog ervan



Afb. 12.

Opstelling voor de doorstroming van de geïsoleerde volledige kattenmaag. K = fijn regelbare kraan.

vrij bleven. De pylorus kon dus normaal openen en sluiten. Tevens bleef het mogelijk, dat eventueel in het bovenste Duodenumstuk opgewekte reflexen (zuur-reflex), hun invloed deden gelden.

Door een paar microbranders werd het geheel zoo goed mogelijk op lichaamstemperatuur gehouden. Na eenig experimenteren bleek, dat indien alle uitwendige omstandigheden zorgvuldig gelijk werden gehouden, de hoeveelheid uitgestroomde vloeistof (of het aantal druppels) per tijdseenheid sterk wisselde, ongeveer overeenkomende met een duidelijk zichtbare golfbeweging die zich als een rhythmische peristaltiek — steeds van Cardia naar Pylorus — over het maagoppervlak voortplantte.

Het nauwkeurig meten van de per tijdseenheid doorgestroomde hoeveelheid vloeistof, gaf aanleiding tot eenige moeilijkheden. Naar gelang van de uitstrooming werd het aantal druppels geteld per 10 seconden, of, indien het daarvoor te snel liep, onder de afvoerbuis een reageerbuis geplaatst, welke eveneens na 10 seconden werd verwisseld. Op die wijze gelukte het een curve te construeeren van de hoeveelheid uitgestroomde vloeistof, die met een vrij groote mate van nauwkeurigheid een beeld van de maagfunctie geeft. De toppen van deze curven komen overeen met de momenten van zichtbare sterke peristaltiek. De invloed van de gebruikte stoffen is er duidelijk uit af te lezen.

Voor een goed verloop van deze proeven is noodig, dat de maagwand een zekere spanning vertoont, m.a.w. dat de maag ten deele gevuld is. Daarbij moet extra rekening worden gehouden met de druk van de omringende physiologische vloeistof, aangezien deze hier niet, zoals bij de geïsoleerde darmlissen, ook in het orgaan kan komen.

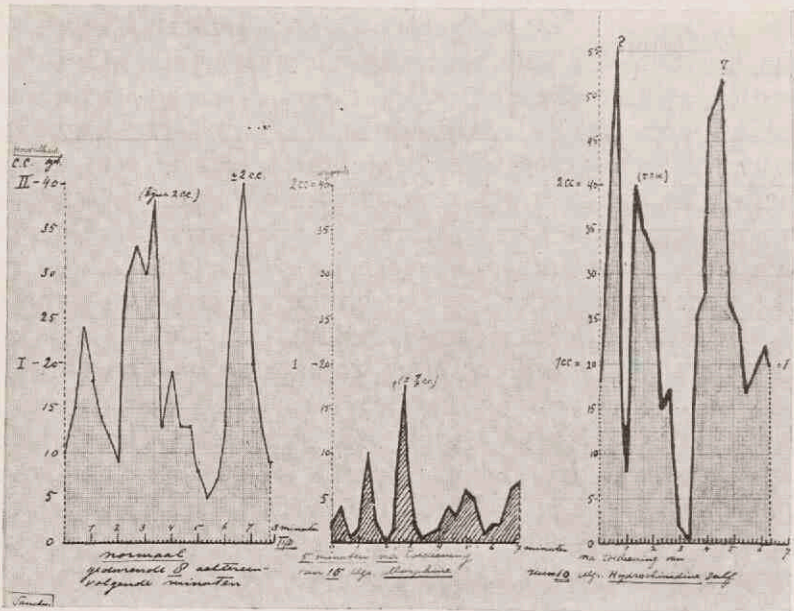
De normale maagbewegingen worden beïnvloed door een „reflex-spel” der drie kringspieren, Cardia, Sphincter antri pylori en Sphincter pylori, waarvan de coördinatie in de Auerbach'sche plexus gelegen is, verder door de N. Vagus die prikkelende- en de Sympathicus die remmende impulsen geeft. Ook het zoutzuurgehalte van het maagsap is een belangrijke factor en vormt eveneens een prikkel voor de uitdrijvende peristaltiek van het antrum pylori en de daarmee in verband staande opening van de pylorus. Overigens is deze laatste sphincter grootendeels afhankelijk van de chemische gesteldheid van de Duodenum-inhoud, bij zure reactie sluit de kringspier, bij alkalische reactie gaat de Pylorus open. In de te beschrijven proeven werd getracht met al deze factoren zoo goed mogelijk rekening te houden ($\frac{3}{10}$ % zoutzuur in de doorstromingsvloeistof, stukje duodenum mee isoleren, etc.).

Het feit, dat de zenuwen doorgesneden zijn, heeft

géén beteekenis, want door de onderzoekingen van o.a. Ph. Klee ²⁶⁾ is aangetoond, dat gemeenschappelijk uitschakelen van alle zenuwen niets wezenlijks aan bewegingen, automatie en reflexen van de maag verandert.

De werkwijze en resultaten van dit onderzoek komen op het volgende neer: Na opstelling werd de maag eerst eenige tijd aan zich zelf overgelaten en, door sluiten van de fijn-regelbare klem „K”, niet doorstroomd. Opende men deze klem tot een zekere geschikte wijdte, die bij elke proef iets onderling verschilde en met wat experimenteren gezocht moest worden, dan vulde zich de maag tot de wandspanning zoodanig was geworden, dat de peristaltiek en het „pylorusspel” een aanvang namen. Eerst daarna begon vloeistof uit de duodenumuitmonding te druppelen. Meestal moest de klem weer een weinig worden dichtgedraaid, om blijvend evenwicht te verkrijgen tusschen toevoer, geschikte wandspanning en afvoerende peristaltiek. Immers, werd daarna verder niets gewijzigd, dan zag men zeer fraai peristaltische golven over het maagoppervlak loopen en daarmee ongeveer overeenkomstig stroomde periodiek vloeistof uit het duodenumbuisje. De pylorus was dus blijkbaar geopend of opende zich met het aankomen van een peristaltische spierbeweging. Indien na een paar minuten van aanpassing de normale functie geregistreerd werd, bleek een curve te ontstaan waarvan de afgebeelde een typisch voorbeeld is. (zie afb. 13).

In de figuur is op de ordinaat de hoeveelheid uitgestroomde vloeistof in druppels of c.c. (1 c.c. kwam hier overeen met circa 20 druppels) per 10 seconden afgezet; de abscis geeft de tijd aan. Per minuut werden drie metingen verricht, d.w.z. 10 sec. meten, 10 sec. pauzeeren voor aantekenen en verwisselen der maatglasjes, weer 10 sec. meten en zoo vervolgens. Ofschoon naarmate de vloeistof sneller uitliep, grooter wordende fouten in de meting niet konden worden vermeden, zijn deze procentsgewijze gering en zeker niet zoo, dat ze de curve onbetrouwbaar maken. De verschillen, waar het bij dit



Afb. 13.

Doorstroming van een geïsoleerde normale kattenmaag. Op de verticale as is de hoeveelheid vloeistof weergegeven, op de horizontale as de tijd. Linker curve: normaal; middelste curve: na morphine; rechter curve: opheffing van de bestaande pylorospasmus door Hydrochinidine; ? beteekent dat de weergegeven hoeveelheden waarschijnlijk niet geheel juist zijn. (Voor verdere verklaring zie tekst).

onderzoek om ging, zijn zoo uitgesproken, dat genoemde meetfouten daartegenover practisch geen rol spelen. In de linker curve is het beeld van de normale maagfunctie onder deze omstandigheden, gedurende 8 minuten weergegeven; de toppen correspondeeren met de zichtbare peristaltische hoogtepunten.

Na de normale werking te hebben nagegaan, werd vóór de afgestelde kraan „K” op de gummislang een arteriekleem geplaatst om verdere doorstroming te verhinderen, zonder de stand van „K” te wijzigen.

Daarna werd een oplossing van 15 à 50 Mg. zoutzure Morphine in de maag zelf gespoten. Om deze stof te

laten inwerken, werd pas 5 tot 10 minuten daarna de arterieklem weggenomen en dus de maag weer doorstroomd onder overigens gelijke omstandigheden. Ofschoon aan de maag zelf vaak zeer sterke peristaltiek te zien was, vooral in de eerste minuten, bleek de uitstrooming thans in alle gevallen aanmerkelijk te zijn veranderd, d. i. minder geworden. Eenige overeenkomst tusschen peristaltiek en hoeveelheid aflopend vocht kon nu niet meer worden vastgesteld.

Indien men nu volgens dezelfde maatstaf een curve opneemt (in afb. 13 de middelste figuur, 5 minuten na toediening van 15 Mg. Morphine) geeft deze een geheel ander beeld dan die der normaalperiode. Bij vergelijking der zoo ontstane oppervlakken, die immers de totale gedurende de meettijd uitgestroomde hoeveelheden weergeven, is het verschil nog opmerkelijker. Aangezien alleen verandering van de pylorus-opening hier een dergelijk verschijnsel zou kunnen veroorzaken, mag men wel aannemen, dat deze door de Morphine in een toestand van vrij sterke contractie overgaat, welke tonusverhooging dus onafhankelijk van het centraal zenuwstelsel, waarschijnlijk vanuit het antrum (zie blz. 43), wordt beïnvloed.

Na de werking van Morphine op deze wijze te hebben onderzocht, werd wederom de arterieklem op de toevoerbuis geplaatst en thans een spasmolytische oplossing direct in de maag gebracht. Ongeveer vier à vijf minuten daarna werd de klem afgenomen en de maag weer doorstroomd. Alhoewel de zichtbare peristaltiek geenszins opvallend sterk was, viel dadelijk de zeer aanzienlijk vermeerderde uitstrooming op, soms spoot a. h. w. de vloeistof uit de afvoerbuis. De gunstige werking van ruim 10 Mg. Hydrochinidine op de, tengevolge van 15 Mg. Morphine ontstane pylorospasmus, komt in de curve (afb. 13, meest rechtsche figuur) zeer fraai tot uiting.

Indien mocht blijken, dat ook bij de mensch dergelijke spasmen gemakkelijk kunnen worden opgeheven door een kleine dosis Hydrochinidine, zou dit in 't algemeen

de thérapeutische toepassing van opiaten vergemakkelijken, mede omdat waarschijnlijk de pijnstillende werking niet wordt beïnvloed.

3^o. Tenslotte werd besloten om een serie proeven te doen op intacte dieren, door met behulp van Röntgenstralen en contrastvoeding de spijsbeweging onder abnormale omstandigheden na te gaan.

Daarvoor moesten spasmen worden opgewekt, die dan met Hydrochinidine etc. konden worden bestreden.

Te dien einde werden katten, die te voren 12 à 16 uur gehongerd hadden, gevoerd met een mengsel bestaande uit 10 Gram Bariumsulfaat, vermengd met 25 Gram fijn-gewreven gekookte aardappels en voldoende water om er een pap van te maken. Wordt een dier daarna doorlicht, dan kan men de vorm van oesophagus, maag en darmkanaal op het fluoresceerende scherm waarnemen en zoo noodig op doorschijnend papier overtrekken, waarbij wervelkolom en diafragma als „baken” dienst doen. Herhaalt men dit van tijd tot tijd, dan krijgt men dus een serie teekeningen, die op ware grootte nauwkeurig de passage van het voedsel (in dit geval de contrastbrei) weergeven.

De spasmen werden op twee verschillende manieren veroorzaakt.

Ten eerste werd aan een serie dieren vlak vóór de voeding subcutaan \pm 20 Mg. pro Kilo Morphine toegediend. Blijkens de ervaring is dit in 't algemeen voldoende om een flinke, langdurige kramp van het maagdarmkanaal, meer speciaal van de pylorus en de sphincter antri-pylori („maagmidden”) te veroorzaken. De maaginhoud, die bij katten onder normale omstandigheden bij gelijke voeding na 3 à 4 uur geheel in het Duodenum is overgegaan, blijkt dan na 8 tot 24 uur nog geheel of grootendeels in de maag aanwezig te zijn. Het pars pylorica is meestal pas na 6 à 7 uur eenigermate gevuld, kortom de geheele ontleding wordt door 30 à 50 mg. morphine per dier in hooge mate vertraagd. Men kan

nu nagaan of deze belemmering door een geneesmiddel geheel of ten deele wordt te niet gedaan. Deze methode is het eerst door Magnus ²⁷⁾ beschreven.

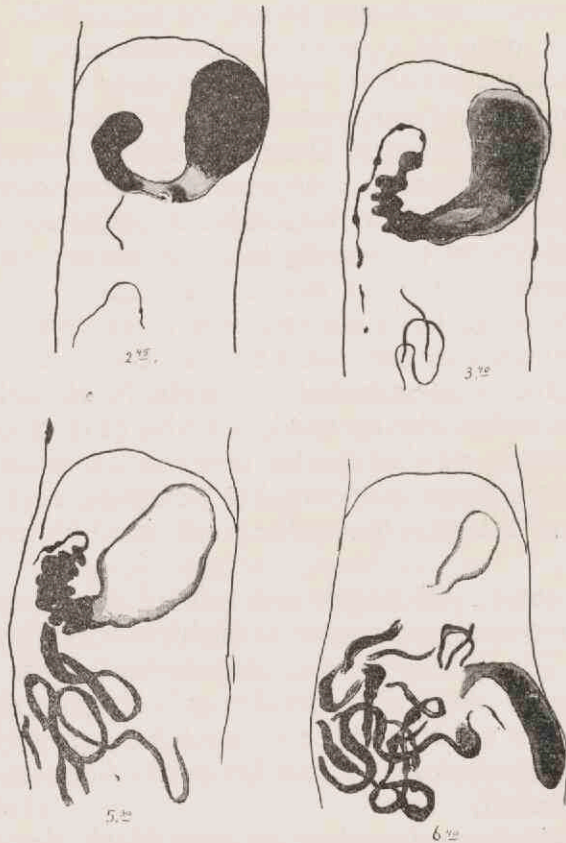
Een bezwaar ervan is, dat katten door morphine uren lang in een hevig opgewonden toestand verkeeren en moeilijk handelbaar zijn. Daarom werd de morphine ook wel direct na de voeding gegeven. Daartegenover staat, dat vergeleken met de hieronder beschreven operatie, deze proef uiterst eenvoudig is uit te voeren en de normale toestand zoo dicht mogelijk benadert.

De tweede methode om spasmen te verwekken berust hierop, dat na contrast voeding en décerebratie van de voor de proef bestemde kat, de beide N.N. Splanchnici majores worden doorgesneden (Sherrington). Dit heeft remming van de peristaltiek en spasmen van de maaguitgang, soms ook van het bovenste deel van het Duodenum, tot gevolg, welke zeer moeilijk zijn op te heffen.

Op het eerste gezicht lijkt het vreemd dat splanchnicusdoorsnijding spasmen van de maag veroorzaakt, doch het is alweer Ph. Klee ²⁶⁾ die aantoonde, hoe de normale verhoudingen door décerebratie geheel gewijzigd worden. Dat men na décerebreren voor behoorlijke verwarming (meest door kooldraadlampen) dient te zorgen, spreekt vanzelf.

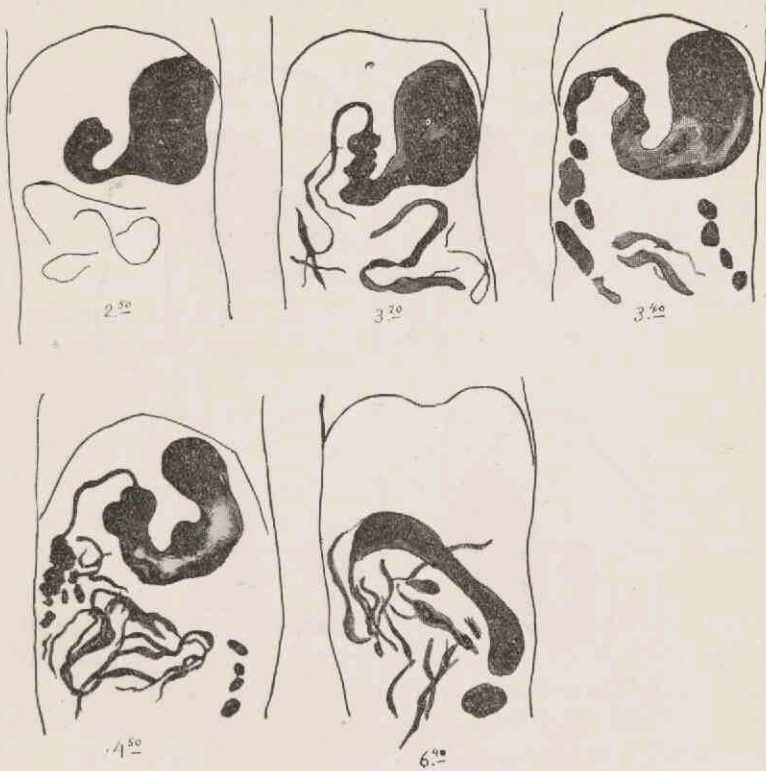
Bij het uitvoeren van deze proeven bleek, dat de onder allerlei omstandigheden aan geïsoleerde organen waargenomen spasmolyse, ook bij de intacte dieren optrad, zij het niet altijd even krachtig en snel. Totaal werden 10 katten met morphine behandeld en bij 6 dieren is splanchnicotomie verricht.

Als voorbeeld van een goed geslaagde proef met morphine als krampverwekker, zie men de reeks teekeningen naar Röntgenbeelden, die in afbeelding 14, 15 en 16 op ongeveer een kwart van de ware grootte zijn weergegeven. Drie katten werden op gelijke wijze behandeld, d.w.z. elk dier ontving omstreeks 12²⁰ uur 20 Mg. morphine pro Kilo subcutaan en werd onmiddellijk daarna



Afb. 14.

Maagdarmkanaal van een, omstreeks 12.20 uur met 20 Mgr. p. Kg. Morphine subcutaan ingespoten, normale kat (gewicht: 2,3 Kg.). Teekeningen naar Röntgenbeelden, de cijfers onder elk beeld geven de tijd aan, waarop dit beeld genomen is. Door de Morphine ontstaan sterke spasmen van maagmidden en Pylorus. Ondanks de vaak levendige peristaltiek geen, of nauwelijks, overgang van contrastmassa in Duodenum. Om 3.20 uur totaal 20 Mg. Epichinine subcutaan ingespoten, na 10 à 20 minuten reeds opheffing van de bestaande kramp, levendige antrum-peristaltiek. De spijsvertering verloopt verder normaal. Omstreeks 6.30 uur is de maag geheel ledig en de Bariumpap grootendeels in het Colon. Vergelijk afb. 15 en 16. (Zie verder tekst).

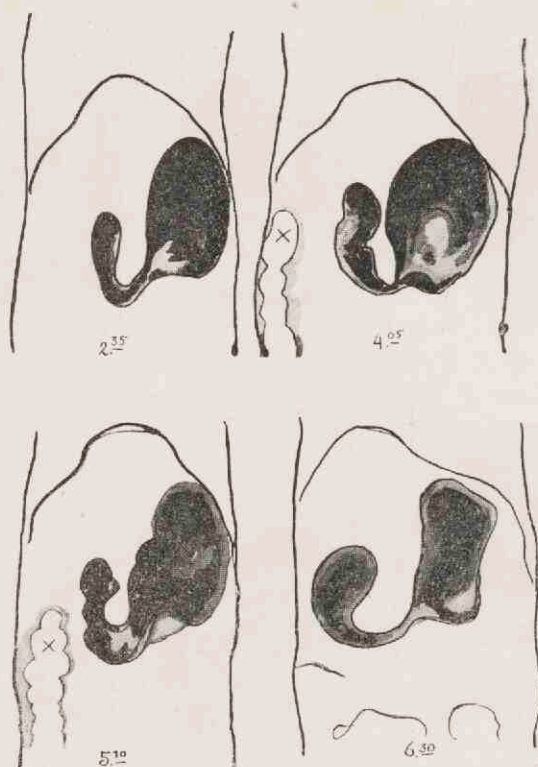


Afb. 15.

Maagdarmkanaal van een normale kat (gewicht 2,5 Kg.), naar Röntgenbeelden. Omstreeks 12.20 uur: 20 Mgr. p. Kg. Morphine subcutaan geeft kramp van Pylorus en maagmidden. Om 3.00 uur: 20 Mgr. Hydrochinidine (totaal!) subcutaan. Opheffing van de spasmen, overgang van voedsel in Duodenum, levendige antrum-peristaltiek. Omstreeks 6.30 is de Bariumpap grootendeels in het Colon. De cijfers onder elk beeld geven de tijd weer. Vergelijk met afb. 14 en 16. (Zie verder tekst).

met Bariumpap gevoed. Daarna werd een kat als controle-dier onbehandeld gelaten, de tweede kreeg om 15 uur een dosis Hydrochinidine (20 Mgr. totaal subcutaan) en de derde omstreeks 15²⁰ uur Epichinine (eveneens 20 Mgr. totaal, subcutaan) ingespoten.

Steeds werd van alle drie de dieren op zooveel moge-



Afb. 16.

Maagdarmkanaal van een normale kat. Om 12.20: subcutaan 20 Mg. p. K. morphine geeft sterke spasmen. Verder **niet behandeld** (contrôle-dier) met een chinineverbinding. Om 6.30 is nog vrijwel niets uit de maag in de darm overgegaan, de kramp van Pylorus en maagmidden blijft onverminderd bestaan. Bij X is het met gas gevulde Colon zichtbaar. De cijfers onder de figuren geven de tijd aan. Vergelijk afb. 14 en 15. (Zie tekst).

lijk gelijke tijden een schets geteekend van het doorlichtingsbeeld (zie betreffende afbeeldingen).

Het bleek nu, dat de beide behandelde katten, ongeveer 10 à 15 minuten na de therapeutische inspuiting, reeds een zeer aanmerkelijke voedselpassage vertoonden, waar te voren niets was doorgestaan. De sterke kramp van het maagmidden was opgeheven, er bestond leven-

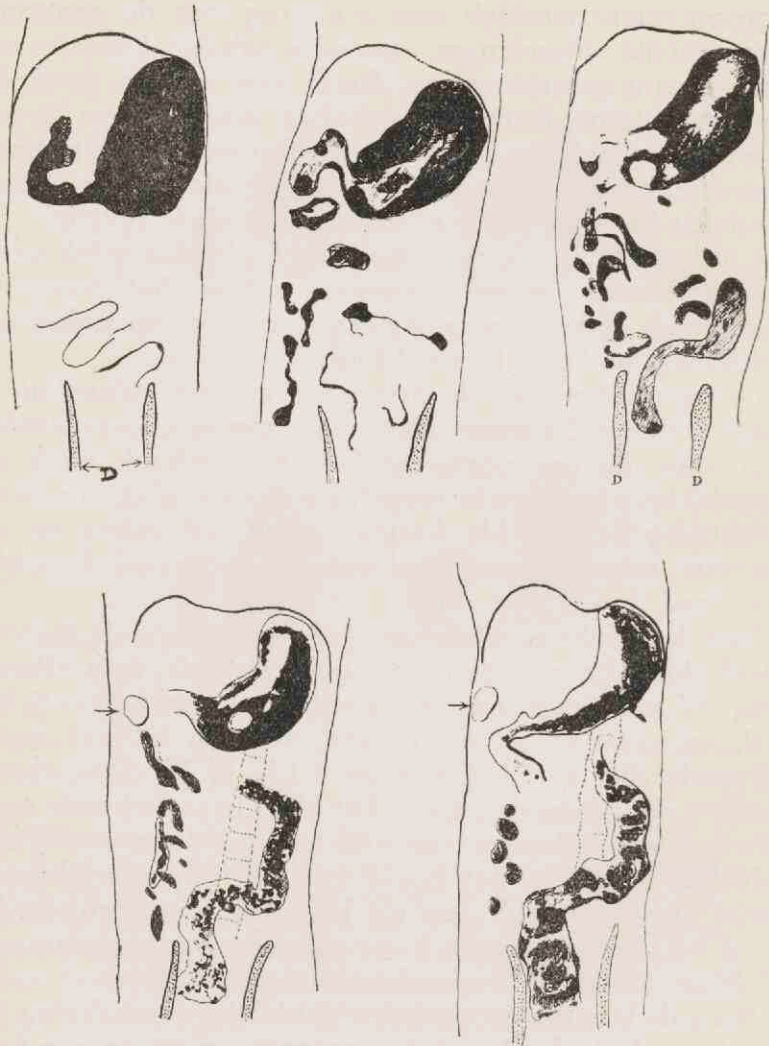
dige antrumperistaltiek met overgang van de contrast-massa in het Duodenum, waarvan talrijke lissen reeds eenigermate gevuld waren. Ruim drie uur na de dosis Hydrochinidine, respect. Epichinine, was bij deze dieren de maag geheel leeg, hetgeen dus in de normale tijd geschiedde, en de dikke darm sterk gevuld. Bij de onbehandelde kat daarentegen, was op hetzelfde tijdstip vrijwel de geheele gevoerde massa nog in de plaatselijk sterk gecontraheerde maag aanwezig. Alleen het bovenste Duodenum gedeelte was als een dunne streep zichtbaar. Ontlasting had pas 12 tot 14 uur later plaats.

De resultaten van de drie proeven met splanchnicotomie (telkens 2 katten) waren in 't algemeen iets minder fraai dan die der vorige serie. Ook ontbrak vaak de mogelijkheid tot directe vergelijking, als een van de twee gelijktijdig behandelde katten, tijdens of direct na de operatie, stierf en men dus geen contrôle-dier beschikbaar had.

Een dergelijke proef, waarbij één kat tijdens de ingreep stierf, doch die overigens zéér goed slaagde, is in afbeelding 17 weergegeven. Na voeding, betrekkelijk lichte aethernarcose en décerebreeren, werden bij het overblijvende dier te 11 $\frac{3}{4}$ uur de beide N. N. Splanchnici majores doorgesneden. Deze kat bleef in uitstekende conditie en werd daarna van tijd tot tijd doorlicht. Toen gebleken was, dat het beeld van het maagdarmkanaal vanaf omstreeks half een tot half drie niet veranderde, werd het dier omstreeks 3 uur subcutaan ingespoten met 25 Mgr. (totaal!) Hydrochinidine.

Na enkele minuten trad een duidelijke verandering in, zooals in de teekeningen is weergegeven en na een half uur waren de spasmen geheel opgeheven. Bij de laatste doorlichting (om 4⁴⁰ uur) bevond zich ruim de helft der contrastbrei al in het colon, wat tevens bleek uit defaecatie die omstreeks 4³⁰ had plaats gehad.

De algemeene indruk uit deze twee groepen proefnemingen is, dat de Morphine kramp zich wat gemak-



Afb. 17.

Maagdarmkanaal van een gedécerebreerde kat, waarbij omstreeks 11.45 de beide N. N. Splanchnici majores zijn doorgesneden. Dit veroorzaakt ringvormige contracties en groote wandspanning van de maag. Van 12.30 tot 2.50 (eerste beeld, links boven) geen verandering in de toestand. Om 3.00 uur: subcutaan Hydrochinidine, 25 Mg. totaal! Om 3.10 (middelste beeld, bovenste rij) reeds duidelijke verbetering, overgang van contrastbrei in Duodenum. Teekening rechts boven om 3.30, Onderste rij: links om 4.10, rechts om 4.40, normale voortgang van de contrastmassa. D = beide platte darmbeenderen. Bij pijl, gas in het Colon. (Zie tekst).

kelijker laat opheffen dan die door Splanchnicotomie veroorzaakt, waarbij — zooals gezegd — steeds een enorme tonusverhooving ontstond. Niettemin was het resultaat nergens negatief en, ofschoon hier en daar wat uiteenlopend, was zelfs bij de minst geslaagde proeven steeds een duidelijk verschil tusschen de behandelde- en de onbehandelde proefdieren aantoonbaar.

HOOFDSTUK III.

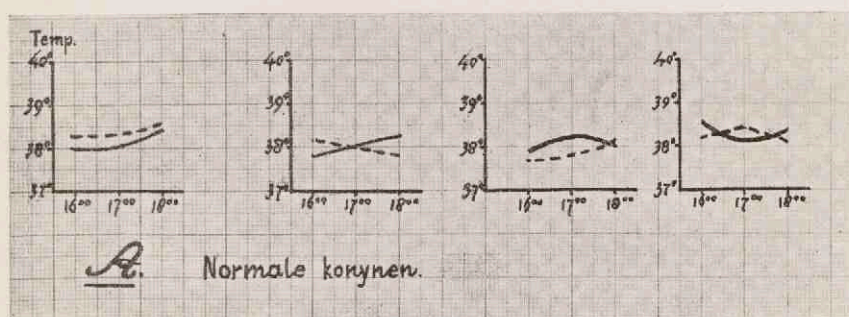
Anti-pyretische werking.

De verklaring der werking van chinine en derivaten op de lichaamstemperatuur is nog een omstreden punt ²⁸). Bij normale menschen of dieren oefent het alleen invloed van eenige beteekenis uit in zeer groote, toxische dosis; neemt men een nog niet tot onaangename bijverschijnselen leidende hoeveelheid, dan blijft de lichaamstemperatuur vrijwel constant. Bij allerlei koortsige toestanden werkt chinine echter wel, in de eerste plaats bij Malaria waar men voornamelijk indirect een belangrijke verlaging krijgt door de specifieke doodende eigenschap ten opzichte van de bloedparasieten. In andere gevallen is de temperaturdaling voornamelijk het gevolg van een verminderde prikkelbaarheid („narcose”) van het warmtecentrum. Naast de centrale werking bestaat nog een daarvan onafhankelijke periphere beperking der warmteproductie en verhoogde warmte afgifte, deze treedt ook op na uitschakeling van het centrale orgaan (doorsnijden van de hersenstam bij koiijnen ²⁹) en kan bij intacte organismen de invloed door het warmte centrum versterken. Deze periphere werking van chinine (verwijding der bloedvaten bij geïsoleerde organen, verlaging der stofwisseling, onafhankelijk van de hoogere deelen van het centraal zenuwstelsel) is echter zoo zwak dat een normaal functioneerend warmtecentrum direct compenseerend zou werken. Aangezien dit (bij het intacte dier) niet gebeurt, moet wel in de eerste plaats een verandering in negatieven zin in dit centrum worden aangenomen.

Het ligt niet in de lijn van dit onderzoek op deze punten dieper in te gaan, moge daarom worden volstaan met verder alleen practische resultaten te vermelden.

Voor de uitvoering der proeven werd de methode van Stühlinger ³⁰⁾ gevolgd en eerst bij een aantal konijnen, gedurende 3 à 4 achtereenvolgende dagen, rectaal de lichaamstemperatuur gemeten om aldus de in dit opzicht voor elk proefdier geldende norm te vinden. Daarna werden allen subcutaan ingespoten met een gedode bacterie cultuur, n.l. 5 c.c. schudmengsel per K.G. lichaamsgewicht. Gekozen werd een cultuur van paratyphus Gärtner, die gedood was door een uur verhitten op 60° C. Om zekerheid te hebben dat de vloeistof geen levende bacteriën meer bevatte, werd bovendien na het koken geënt op bouillon en dit 24 uur in de broedstoom geplaatst.

De inspuiting had plaats des avonds omstreeks 7 uur; de volgende morgen werd eerst bij alle dieren de temperatuur gemeten, waarna de meesten met de te onderzoeken stof subcutaan werden ingespoten, steeds in een hoeveelheid van 20 mgr. p./K.G., terwijl twee konijnen ter contrôle onbehandeld bleven. Dien dag en de volgende werd de temperatuurmeting eerst om het halve, later om het heele uur volgehouden om te kunnen nagaan of, en zoo ja in welke mate, antipyretische werking bij genoemde stoffen bestaat.

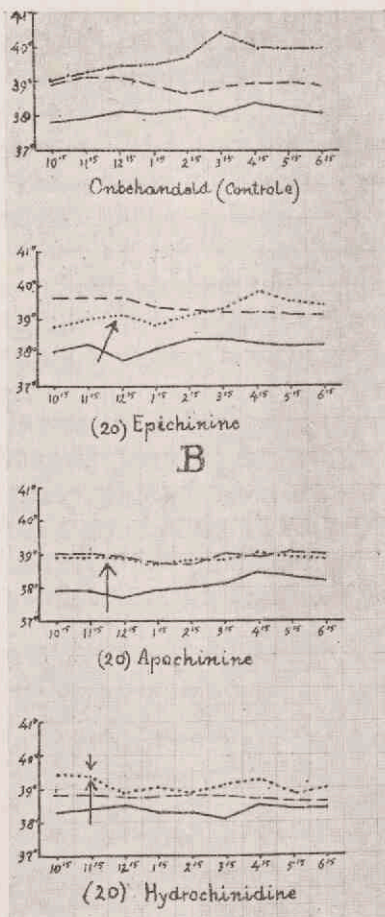


Afb. 18.

Invloed op de temperatuur bij normale dieren.

- : temp. van 16 tot 18 uur onder gewone omstandigheden (gemiddelde van vier dagen).
 - - - - -: temp. van 16 tot 18 uur op dag van inspuiting, (om 15 uur subcutaan 20 Mg. p. K. Hydrochinid).

Ook zijn enkele proeven gedaan met dieren, waarvan eerst (als boven) bij elk dier de norm was bepaald, en die daarna, evenwel zonder kunstmatig ziek te zijn gemaakt, met 20 mgr. p./K.G. van een der stoffen sub-

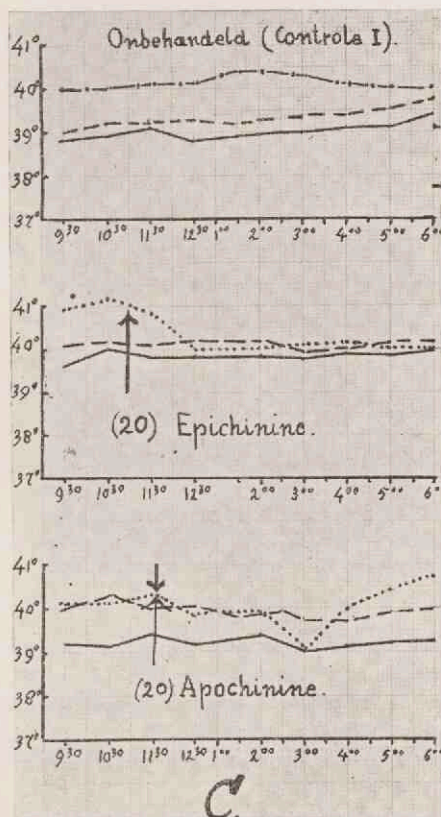


Afb. 19.

Invloed op de temperatuur bij zieke dieren.

- : normale temp. van elk dier (gemiddelde van 4 dagen).
 -: temp. van het contrôle-dier op de 1e ziektedag (vorige avond met paratyphus-cultuur ingespoten).
 -: temp. van de met een china-alkaloid behandelde dieren op de 1e ziektedag.
 - - - - -: temp. van elk dier op de 2e ziektedag.
- (20) beteekent: subcutane injectie van 20 Mg. p. Kg.
De pijl geeft het tijdstip van de inspuiting aan.

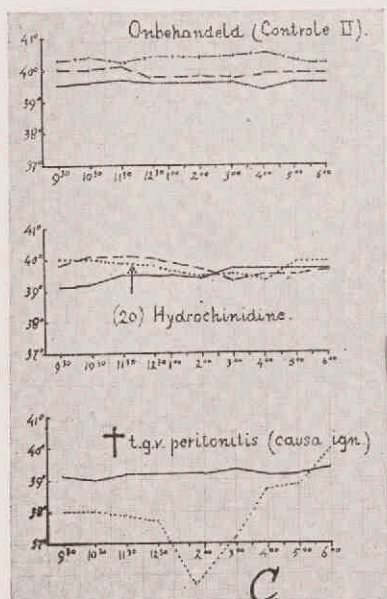
cutaan werden ingespoten. Zodoende kon de invloed op de temperatuur bij normale organismen worden onderzocht. Zooals te verwachten was gaven deze proeven te zien, dat bij gezonde dieren de werking uiterst gering en dan nog wisselend is, in sommige gevallen werd namelijk een **stijging** van enkele tiende deelen van een graad waargenomen (zie afbeelding 18). Daar konijnen een

Afb. 20^l.

Invloed op de temperatuur bij zieke konijnen.
Voor beteekenis der lijnen, zie onderschrift van afbeelding 19.

slechte, labiele warmteregulatie hebben kon hieraan geen beteekenis worden gehecht.

Daarentegen kwam bij de **zieke** dieren een duidelijke anti-pyretische werking te voorschijn (zie afb. 19 en 20^I en ^{II}). Het krachtigst werkten Hydrochinidine en Epichinine, die in staat waren om de temperatuur ruim 1 graad te drukken.



Afb. 20^{II}.

Invloed op de temperatuur bij zieke konijnen.

Beteekenis der lijnen als in afb. 19 en 20^I.

Het dier, waarvan de temp. curve onderaan is weergegeven en dat als 3e controle had moeten dienen, stierf ruim 24 uur na de inspuiting met gedoode paratyphus-cultuur aan een perforatie-peritonitis.

Locaal-Anaesthetische werking.

Behalve cocaïne en derivaten bestaan er alkaloiden, die door hun pharmacologische eigenschappen niet tot eerstgenoemde groep gerekend mogen worden, echter de eigenschap met cocaïne gemeen hebben, dat ze bij plaatselijke aanwending een langdurige anaesthesie

te weeg kunnen brengen. Hiertoe behoort in de eerste plaats chinine, welks zoutzure zout reeds in 3% oplossing subcutaan ingespoten weliswaar eerst pijn, doch daarna een lang aanhoudende gevoelloosheid veroorzaakt. Het was dus wenschelijk deze factor ook hier te onderzoeken.

De eenvoudigste methode om de plaatselijk gevoelloos makende werking van een preparaat na te gaan, is die stof (in een bepaalde concentratie in water opgelost) op de cornea van een konijn te druppelen en daar eenige tijd te laten inwerken. Men moet bij een proefdier steeds slechts één kant behandelen, om het andere oog als controle te kunnen gebruiken. Nu kan men na bepaalde tijd, door voorzichtig aanraken van de cornea met een puntig watje, probeeren of er verschil in de reactie links en rechts bestaat, m. a. w. tusschen het wel- en het niet behandelde oog. Als vergelijking kan voorts dienen de werking van een bekend lokaal-anaestheticum.

Elke concentratie van een stof werd op 4 proefdieren toegepast.

| | Aantal minuten na indruppelen: | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------|---|---|---|---|----|---------|---------|----|----|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
| Epichinine in 3% waterige oplossing | — | — | — | — | — | — | zz + | zz + | — | — |

+ z.z. = zeer zwak positief bij alle 4 de proefdieren.

| | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 | 30 |
|------------------------------|---|---|---|---|---|----------|---------|---------|---------|----|----|
| Epichinine in 5% opl. | — | — | — | — | — | zz 1) | zz + | zz + | zz + | — | — |

1) Slechts bij 1 dier.

2) Bij ditzelfde dier iets duidelijker dan bij de drie andere.

| | Aantal minuten na toediening: | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|
| | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 | 20 | 30 |
| Hydrochinidine 1% 200 Mg. opgelost in 20 cm ³ $\frac{1}{20}$ nH ₂ SO ₄ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

3% oplossing: resultaat als boven: geheel negatief.

Apochinine, 1% en 3% opgelost in $\frac{1}{30}$ n. HCl: Deze proeven gaven evenmin enig positief resultaat.

Als vergelijking werden nog eenige proeven gedaan met:

Formias Chinini: 1% waterige oplossing, eveneens bij 4 konijnen in 't oog gedruppeld.

| | Aantal minuten na indruppelen: | | | | | | | |
|---------------------|--------------------------------|---|--------|--------|--------|--------|----|----|
| | 2 | 3 | 5 | 8 | 10 | 15 | 20 | 30 |
| 1e konijn | — | — | z + | z + | z + | z + | — | — |
| 2e konijn | — | — | + | + | + | — | — | — |
| 3e konijn | — | + | + | + | + | — | — | — |
| 4e konijn | — | — | + | + | + | + | — | — |

+ z = zwak positief.

| Idem 3% | Aantal minuten na indruppelen: | | | | | | | | |
|---------------------|--------------------------------|---|----|---|---|----|----|----|----|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 10 | 15 | 20 | 30 |
| 1e konijn | — | + | —? | + | + | — | — | — | — |
| 2e konijn | — | — | + | + | + | + | — | — | — |
| 3e konijn | — | — | + | + | + | + | + | + | — |
| 4e konijn | — | — | — | + | + | + | + | — | — |

Conclusie: Ofschoon door Formias chinini in deze proeven geen sterke anaesthetische werking tot uiting kwam, was het effect niettemin duidelijk positief vergeleken bij de andere onderzochte chinine derivaten.

Behalve op uiterst zwakke wijze bij Epichinine in 3% en 5% oplossing, oefenden de preparaten niet de minste merkbare invloed uit op de gevoeligheid van de cornea en zijn dus als lokaal-anaestheticum geheel ongeschikt.

HOOFDSTUK IV.

Onderzoek ten opzichte van het Experimenteel opgewekte hartwoelen.

Na de ontdekkingen van Wenckebach en W. Frey is het belangrijkste toepassingsgebied van chinine-derivaten — naast malaria — dat bij onregelmatige hartswerking.

Nadat eerst chinine zelf klinisch was onderzocht en bij verschillende arythmieën werkzaam bleek, gaf dit aan W. Frey ³¹⁾ aanleiding ook andere kina-verbindingen pharmacologisch te onderzoeken. Hij vond dat chinidine o.a. bij atrium woelen veel sterker werkt dan chinine. Het groote praktische en theoretische belang van deze ontdekking weerspiegelt zich in de talloze bijdragen gedurende de laatste 15 jaar over dit onderwerp in de klinische en pharmacologische litteratuur verschenen. De tegenwoordige chinidine-therapie is dan ook het gemeenschappelijk resultaat van systematisch pharmacologisch onderzoek en klinische ondervinding.

Het spreekt dus vanzelf dat, toen meergemelde chinine-isomeren als uitgangsmateriaal voor mogelijke nieuwe geneesmiddelen onderzocht zouden worden, ook de werking ten opzichte van het hartwoelen daarbij werd nagegaan.

Voor experimenteel onderzoek is het woelen van het hart bijzonder belangrijk in verband met het zich voordoen van dit verschijnsel bij de mensch, voor wie het ventrikelwoelen — door stilstand van de bloedsomloop — zelfs oorzaak van een plotseligen dood zijn kan. (zie o.a. Hering: „Der Sekundenherztod” ³⁵⁾).

Het hartwoelen kan experimenteel op verschillende manieren te voorschijn worden geroepen: n.m.l. door mechanische-, thermische-, chemische- (Adrenaline-Chloroform) en elektrische prikkels.

Bij zoogdieren kan men, door faradisatie van het hart, het verschijnsel al zeer eenvoudig opwekken, daarbij kunnen de prikkels op allerlei plaatsen van het

blootgelegde hart aangrijpen, alleen de hartpunt schijnt eenigszins een uitzondering te vormen.

Als proefdieren zijn bij dit soort experimenten katten en konijnen zeer geschikt, bij deze laatste diersoort spelen bovendien de zenuwen geen rol (d.w.z. N.N. Vagi en Accelerantes), bij katten moet men daarmee wel rekening houden. (van Dongen *).

Mechanisch is registratie van het woelen zeer moeilijk, aan het blootgelegde hart kan men met eenige oefening nog het beste met het oog de verschillende fasen (extra-systolen, tachycardie, woelen) waarnemen.

De registratie met de electrocardiograaf is natuurlijk de beste en kan uitmuntend zoowel bij geopende- als bij ongeopende thorax geschieden. Slechts een enkele maal is het bij dit onderzoek gelukt, met een aan het Langendorff-apparaat opgestelde hart, mechanisch behoorlijke registratie van tachycardie en woelen te verkrijgen. (men zie hierover de dissertatie van Boekelman ³²).

Het onderzoek had in twee gedeelten plaats; nadat eerst was nagegaan of de stoffen eenigerlei werking op het hartwoelen vertoonden en dit inderdaad het geval bleek, werden meer uitgebreide proeven genomen en tenslotte de electro-cardiographische methode toegepast. Aangezien de eerste reeks proeven daardoor minder gecompliceerd was en een eenvoudiger karakter droeg dan die der tweede phase, mede in verband met het logische ontstaan der in de loop van het onderzoek getrokken conclusies, is deze volgorde bij de beschrijving behouden.

*) Volgens van Dongen (Diss. Utrecht 1935) verhoogt bij katten doorsnijding van genoemde zenuwen de weerstand van het proefdier tegen het woelen tot op het 4 à 5-voudige, het dier kan dus vrij lang worden gebruikt. De grootte van de prikkel nodig om woelen op te wekken verandert er niet door. (zie ook Braun en Samets ³⁴).

De methodiek der proeven is o.a. door Boekelman³²⁾ uitvoerig beschreven; het proefdier wordt gedécerebreerd, kunstmatig verwarmd, naarmate men een kat of een konijn gebruikt worden de N.N. Vagi en N.N., Accelerantes al dan niet doorgesneden, vervolgens wordt de borstkas opengespaakt, het pericard, na opengeknipt te zijn, aan twee paar teugeltjes iets omhoog geheven en a. h. w. tot een diepe schotel gevormd, waarin het hart bloot komt te liggen.

In de eerste serie proeven werd het woelen steeds opgewekt door een eenvoudige schuif-inductie klos, de primaire winding was via een transformator op het stadsnet aangesloten, de uiteinden der secundaire klos werden met twee serre-fine'tjes aan beide harttoeren bevestigd. Maakte men de stroom in de secundaire spoel steeds sterker, door deze in te schuiven, dan ontstonden op een gegeven moment eerst extra-systolen, daarna tachycardie en tenslotte woelen. Werd nu de stroom onderbroken, dan had men twee mogelijkheden: of het hart woelde door, of het begon weer te kloppen. In het eerste geval, dus bij z.g.n. „nawoelen”, kwam het voor, dat deze toestand, na korter of langer tijd bestaan te hebben, tenslotte spontaan in gewoon kloppen overging; doch ook wel, dat het woelen door bleef gaan, allengs zwakker wordende, tot het dier stierf. Indien na het onderbreken der prikkel de normale hartslag weer in gang kwam, ging daar steeds een korte pauze aan vooraf (post-undulatoire periode). Bij lang nawoelen werd wel eens getracht het proefdier te behouden door voorzichtig hartmassage toe te passen, hetgeen een enkele maal succes had. In het algemeen kenmerkt het kattenhart zich door grootere resistentie (uitsluitend na zenuwdoorsnijding) en herstellingsvermogen dan dat van een konijn. Echter kan men bij deze laatste dieren veelal fraaiër onderscheid zien tusschen het woelen van atrium en ventrikel. Ook het moment van overgang van tachycardie in woelen is bij een konijn beter waarneembaar, namelijk speciaal aan het atrium. Als dit woelt

ontstaan op het spieroppervlak bepaalde fijnschitterende lichtreflexen, waarmee de bewegingen van zelfs zeer frequente tachycardie duidelijk contrasteeren. Bovendien blijft een woelend atrium na ophouden der faradisatie bijna altijd nog heel even doorwoelen, ook als men eigenlijk niet van nawoelen spreken kan, terwijl de tachycardie na stroomonderbreking onmiddellijk ophoudt. Voorts ziet men soms vlak na de overgang van tachycardie tot woelen, gedurende enkele seconden tusschen het woelen door, nog enkele contracties optreden.

Indien nu het stroomgebied waar tachycardie optreedt klein is en men de secundaire klos snel verschuift, geeft dit een enkele maal aanleiding tot verwarring daar, oppervlakkig gezien, het beeld aan extra-systolen doet denken. (voor uitvoerige bespreking van al deze verschijnselen zie men eveneens de Dissertatie van Boekelman³²).

Om de werking van een geneesmiddel in getallen te kunnen uitdrukken, meet men telkens de afstand tusschen de secundaire en de primaire klos, waartoe op het inductie-apparaat een schaalverdeeling in c.M. is aangebracht. Bij maximale stroomsterkte in de secundaire winding is de afstand gelijk nul, dus de zwakste stroom wordt door het grootste getal aangegeven. Een positieve werking tegenover het hartwoelen is dus aangetoond, indien eerst een hart tachycardie, respect. woelen vertoont bij een geringe stroomsterkte (uitgedrukt door een hoog getal) en na het toedienen van een geneesmiddel pas bij sterker stroom (dus lager getal) hetzelfde verschijnsel optreedt. *)

(* Opgemerkt dient hier dat bij het later gebruikte inductie apparaat van Rhumkorff, een werking in positieven zin juist andersom wordt aangetoond; immers is dit toestel geijkt niet volgens de afstand, doch volgens de werkelijke prikkelgrootte, n.m.l. de stroomsterkte in de secundaire winding uitgedrukt in Kronecker eenheden.)

Enkele proeven van de eerste reeks mogen hier als voorbeeld volgen:

Proef op 22-1-1935.

Een kat van 2,3 Kg., geopereerd volgens de beschreven methode etc. De getallen geven de afstand tusschen de primaire en de secundaire klos aan (z.g.n. rolafstand).

| Werking van: Epichinine | Tachycardie: | Woelen bij: |
|---|--------------|--------------------------------------|
| Proefdier normaal | 30 | 17 |
| idem | 31 | 16 |
| intra-veneus ingespoten 5 Mg. p. Kg. Epichinine | | |
| na 3 minuten | 15 | 3 à 4 |
| na 6 minuten | 16 | woelt niet bij max. stroomsterkte |
| na 13 minuten | 17 | 5 |

Twintig minuten na de eerste inspuiting wederom inspuiting van **Epichinine**, intraveneus, ruim $4\frac{1}{2}$ Mg. per Kg.

| | | |
|----------------------------|---------|--|
| na 2 minuten | 18 à 19 | 4 |
| na 4 minuten | 17 | woelt niet bij max. stroomsterkte |
| na 6 à 7 minuten | 16 | woelt niet bij max. stroomsterkte |
| na 25 minuten | 22 à 23 | niet duidelijk waar te nemen, bij volle stroom enkele schokkende be- wegingen van het hart. |

Door secundaire oorzaken wordt het proefdier hierna onbruikbaar.

Resultaat: 4 à 5 Mg. p. Kg. Epichinine werkt positief.

Proef op 5-2-1935.

Proefdier: konijn van ... Kg. (het juiste gewicht werd

niet gemeten, vermoedelijk omstreeks 2 Kg.) ingreep als gewoonlijk.

| Tijd | Bijzonderheden | Tachycardie bij rolafstand | Atr. woelen bij rolafstand | Ventr. woelen bij rolafstand |
|-------|--|----------------------------|----------------------------|---|
| 12.10 | normaal | 26 | 15 | 15 |
| 12.12 | 10 mgr. Epichinine intraveneus. | | | |
| 12.13 | | 12 | 8 | woelt niet bij max. stroomsterkte |
| 12.16 | | 20 | 10 | woelt niet bij max. stroomsterkte |
| 12.20 | Wederom 10 mgr. Epichinine intraveneus. | | | |
| 12.21 | | 11 (gering) | — | woelt niet bij max. stroomsterkte |
| 12.30 | | 11 | 6 | Ventrikel woelt de eerste seconden niet, daarna van tijd tot tijd even woelen, afgewisseld met Tachycardie. |
| 12.50 | Het proefdier is onbruikbaar geworden. | | | |

Doordat er reeds tevoren anderszins mee geëxperimenteerd was, verkeerde het niet in goede conditie, vandaar waarschijnlijk dat het deze proef slechts betrekkelijk korten tijd doorstond.

Resultaat: 4 à 5 Mg. **Epichinine** werkt positief (als boven).

Proef op 7-2-'35, met een kat van 1.9 Kg., ingreep als gewoonlijk.

Werking van **Hydrochinidine**:

| Tijd | | Tachycardie bij rolafstand | Atr. of/en Ventr. woelen bij rolafstand |
|-------|---|----------------------------|---|
| 11.40 | normaal | 29 | 17 |
| 11.46 | normaal | 27 | 17 |
| 11.50 | intraveneus 10 mgr. Hydrochinidine | | |
| 11.52 | | 8 | géén woelen bij volle stroom. |
| 12.02 | | 9 | géén woelen bij volle stroom. |

Resultaat: 5 Mg. **Hydrochinine** werkt zeer duidelijk positief.

Tenslotte van deze reeks nog een voorbeeld van de invloed door Apochinine:

Proef op 7/2/1935 met een kat van 2,2 Kilogr., operatie als gewoonlijk.

| Tijd | Bijzonderheden | Optreden van | |
|------|---|-------------------------------|--------------------------|
| | | Tachycardie bij rolafstand | Woelen bij rolafstand |
| 2.03 | normaal | 28 | 16 à 17 |
| 2.07 | intraveneuze injectie van 10 Mgr. pro Kilo Apochinine . | | |
| 2.09 | na 2 min. | 20 | 12 |
| 2.11 | na 4 min. | 16 | 8 à 9 |
| 2.15 | na 8 min. | 20 | 11 |
| 2.20 | na 13 min. | 23 | 13 |
| 2.30 | na 23 min. | 26 | 14 |
| 2.32 | inspuiting van 5 Mgr. p. Kg. Apochinine (intraveneus) erbij (totaal dus 15 Mg. p. K.). | | |
| 2.34 | na 2 min. | 13 | 18 |

Door storing in de inductieklos kon deze proef niet verder worden voortgezet.

Resultaat: reeds 10 Mgr. pro Kilo Apochinine vermindert de gevoeligheid voor het woelen.

De algemeene conclusie uit deze eerste, oriënteerende reeks waarnemingen kon dus als volgt geformuleerd worden: „In alle gevallen is afname van de gevoeligheid van het hart voor faradiseeren gevonden. Hydrochinidine werkt het sterkst, Epichinine minder sterk en Apochinine slechts zwak. Door enkele vergelijkende proeven (hier niet weergegeven) is voorts gebleken dat Hydrochinidine een krachtiger invloed uitoefent dan een even groote dosis Chinidine”.

De proeven werden nu in grooteren getale en meer quantitatief voortgezet, *) waarbij in de protocollen afzonderlijk werd aangegeven de prikkelsterkten (**thans uitgedrukt in Kronecker-eenheden**, dus rechtevenredig met de stroomsterkte in de secundaire winding) die respectievelijk extra-systolie, tachycardie, atrium woelen en ventrikelwoelen veroorzaakten. Tevens werd aangegevend hoe lang het nawoelen duurde, want verschillende schrijvers (Lewis, Boekelman en vele anderen) kennen vooral aan het bestrijden van het nawoelen groote beteekenis toe. Voor een quantitative vergelijking leenen zich echter de bovengenoemde andere verschijnselen beter.

Ook werd het aantal stoffen uitgebreid met **Hydrochinine** en **Chinidine purissimum** (vrij van Hydrobasen), welke laatste stof speciaal werd bereid uit de in het Pharmacologisch Laboratorium aanwezige Chinidine, omdat gedurende het onderzoek het vermoeden was gerezen, dat deze laatste stof sterk werkzame bijmengsels zou bevatten.

De volgende voorbeelden geven de gemiddelde werkzaamheid der stoffen weer als „prophylacticum” tegen het hartwoelen, opgewekt door de stroom in de verschuifbare secundaire winding van een Rhumkorffsche klos:

Apochinine

Konijn van 2.5 K.G.

Waarden in Kronecker eenheden.

| Tijd | Toestand | Extra S. | Tach. | Atr. W. | Ventr. W. | Nawoelen |
|-------|----------------------|----------|-------|------------|-------------|----------|
| 11.18 | normaal | 250 | 600 | ± 1300 | 1500 à 1750 | ++ |
| à | (2 \times bepaald) | | | | | 10-15 |
| 11.23 | | 300 | 600 | | | sec. |

*) N.B. Tegelijkertijd met dit onderzoek, werkte, in het Pharmacologisch Laboratorium te Groningen, Holtkamp op hetzelfde gebied met een aantal stoffen, waaronder ook eenige van de hier onderzochte. In groote trekken komen onze resultaten met elkaar overeen. Op het oogenblik dat dit wordt geschreven, is de dissertatie van Holtkamp ter perse.

(Vervolg van proef met **Apochinine**).

| | | | | | | |
|-------|--|-----|------|-------|-------------|----------------|
| 11.27 | Apochinine 5 Mg. p. Kg. intraveneus ingespoten. | | | | | |
| 11.32 | na 5 min. | 350 | 500? | 1500 | 1500 | — |
| 11.36 | na 9 min. | 300 | 600 | 1250 | 1750 | ++ 10 sec. |
| 11.37 | 10 minuten na de 1e insp. 4 Mg. p. Kg. Apoch. erbij gegeven, totaal dus thans 9 Mg. p. Kg. | | | | | |
| 11.42 | na 5 min. | 450 | 800 | ? | 1800 | — |
| 11.45 | na 8 min. | 500 | 900 | 1500 | ±1900 | — |
| 11.47 | na 10 min. | 550 | 900 | 1250? | 2000 | +5 sec. |
| 11.52 | na 15 min. | 450 | 700 | ? | 1800 à 1900 | — |
| 12.07 | na 30 min. | 350 | 700 | 1250 | 1750 | +2 à 3 sec. |

Chinidin. puriss.

Konijn van 2.35 Kg.

Waarden uitgedrukt in Kronecker eenheden:

| Tijd | Toestand | E. Syst. | Tach. | A. W. | V. W. | Nawoelen. |
|-------|--|----------|-------|-------|----------|--------------------------|
| 11.15 | normaal (3× bepaald) | 600 | 700 | 850 | 900/1000 | + (3 à 5 sec.) |
| 11.22 | 6 Mg. p. Kg. Chinidin. puriss. intraveneus. | | | | | |
| 11.25 | na 3 min. | 600 | 700 | 850 | 1100 | ++ (20 sec.) |
| 11.30 | 3 Mg. p. Kg., totaal 9 Mg. p. Kg., intraveneus. | | | | | |
| 11.35 | na 5 min. | 700 | 800 | 850 | 1100 | nawoelen ++ (30 sec.) |
| 11.40 | na 10 min. | 600/700 | 700 | 900 | 1100 | + (10 sec.) |
| 11.45 | na 15 min. | 600/700 | 700 | ? | 1150 | + (4 sec.) |
| 11.50 | 4 Mg. p. Kg. erbij, totaal 13 Mg. p. Kg., intraveneus. | | | | | |
| 11.55 | na 5 min. | ? | 700 | 950 | 1200 | + (6 à 7 sec.) |
| 11.58 | na 8 min. | 600 | 700 | ? | 1100 | heel even 1 à 2 sec.) |

(Proef afgebroken).

Epichinine

Konijn van 2.3 Kg.

| Tijd | Toestand | Extra S. | Tach. | Atr. W. | Ventr. W. | Na-woelen |
|---------------------|---|-----------|-----------|------------|-------------|----------------|
| 11.43 à 11.49 | normaal (2 × be- paald) | 350 | 600 à 700 | 900 à 1000 | 1000 à 1250 | +4 sec. |
| 11.50 | inspuiting van 5 Mg. p. Kg. Epich. intraveneus. | | | | | |
| 11.53 | na 3 min. | 400 à 450 | 700 à 800 | 1250 | 1500 | — |
| 11.55 | na 5 min. | 500 | 900 | ? | 1750 | — |
| 12.00 | na 10 min. | ±450 | ±850 | 1100 | 1750 | +2 à 3 sec. |
| 12.05 | na 15 min. | 400 | 800 | 1200 | 2000 | — |
| 12.13 | na 23 min. | 300 | 700 | 1000 | 1250 | — |
| 12.15 | inspuiting van 5 Mg. p. Kg. Epich. intraveneus. | | | | | |
| 12.18 | na 3 min. | 450 | 900 | 1100 | 1750 | — |
| 12.20 | na 5 min. | 400 | 900 | 1200 | 1500 à 1750 | — |
| 12.24 | na 19 min. | 300 | 800 | 1100 | 1750 | +4 sec. |

Hydrochinidine

Konijn van 2.6 Kg.

Waarden in Kronecker eenheden.

| Tijd | Toestand | Extra S. | Tach. | Atr. W. | Ventr. W. | Na-woelen |
|-------------------|--|----------|----------|-----------|------------|-----------|
| 2.45 à 2.53 | normaal (2 × be- paald) | 70 à 80 | 90 à 100 | 600 à 650 | 900 à 1000 | — |
| 2.58 | Hydrochinidine 0,5 Mg. p. Kg. intraveneus. | | | | | |
| 3.02 | na 4 min. | 100 | 200 | 800 | 1250 | — |
| 3.03 | na 5 min. | 125 | 200 | 800 | 1500 | — |
| 3.08 | na 10 min. | 80 | 150 | ±700 | 1000 | +3 sec. |

(Vervolg van proef met **Hydrochinidine**).

| | | | | | | |
|------|--|-----|-----|------------|------|---|
| 3.13 | Hydrochinidine 1 Mg. p. Kg. erbij (totaal 1.5 Mg. p. Kg.). | | | | | |
| 3.17 | na 4 min. | 175 | 225 | 1000 | 2500 | — |
| 3.18 | na 5 min. | 225 | 250 | 900 à 1000 | 2750 | — |
| 3.24 | na 11 min. | 175 | 225 | ±1000 | 2000 | — |
| 3.30 | na 17 min. | 150 | 200 | 1000 | 1500 | — |
| 3.37 | na 24 min. | 125 | 175 | 900 à 1000 | 1250 | — |

(Proef voortgezet op dezelfde wijze).

Hydrochinine

Konijn van 2.65 Kg.

| Tijd | Toestand | Extra S. | Tach. | Atr. W. | Ventr. W. | Na-woelen |
|---------------------|---|-----------|-----------|---------|-------------|---|
| 11.36 à 11.43 | normaal (3 × be- paald) | 350 à 400 | 600 à 700 | ±800 | 1250 à 1500 | — |
| 11.45 | Hydrochinine 5 Mg. p. Kg. intraveneus. | | | | | |
| 11.50 | na 5 min. | 400 | 700 à 800 | 800 | 1500 | + 2 sec. |
| 11.53 | Hydrochinine 3 Mg. p. Kg. erbij, totaal 8 Mg. p. Kg. intraveneus. | | | | | |
| 11.59 | na 6 min. | 450 | ±900 | ±1000 | 1750 | — |
| 12.03 | na 10 min. | 450 à 500 | ? | ±1100 | 1750 à 2000 | — |
| 12.08 | na 15 min. | 500 | 800 | 1000 | 1750 | + 5 sec. |
| 12.13 | na 20 min. | 450 à 500 | 800 à 900 | ±1000 | 2000 | +++ Hart woelt door tot stilstand |

Chinidine (handelspreparaat) en **Hydrochinidine**

Konijn van 2.6 Kg.

| Tijd | Toestand | Extra S. | Tach. | Atr. W. | Ventr. W. | Na-woelen |
|---------------------|-------------------------------|-----------|-----------|---------|-------------|-----------------------|
| 11.33 à 11.45 | normaal (3 × be- paald) | 250 à 300 | 700 à 750 | 900 | 1250 à 1500 | + (8 à 10 Sec.) |

(Vervolg van proef met **Chinidine** (handelspreparaat) en **Hyrochinidine**).

| | | | | | | |
|-------|--|-------------|-------|------|-----------------------|---|
| 11.47 | 5 Mg. p. Kg. Chinidine (handelsprep.) intraveneus. | | | | | |
| 11.50 | na 3 min. | 400 | 900 | 1200 | 2000 | — |
| 11.53 | na 6 min. | 350 | 900 | 1300 | 1750 | — |
| 11.58 | na 11 min. | 400 | 750 | 1100 | 1750 | — |
| 12.13 | Hydrochinidine ruim 1,5 Mg. p. Kg. intraveneus. | | | | | |
| 12.16 | na 3 min. | 1000 | 1600 | ? | nog geen V. woelen | — |
| 12.19 | na 6 min. | 1200 | 1700 | 2500 | bij volle stroom | — |
| 12.24 | na 11 min. | 1000 à 1200 | ±1650 | 2750 | 5500 | — |

Om nu, als samenvatting van al de op deze wijze verichte proeven, voor elke stof de werkzaamheid te bepalen, werden de navolgende tabellen opgesteld. Daarbij is van elke proef alléén de invloed van de eerstgegeven dosis als maatstaf genomen, aangezien deze kwalitatief en quantitatief het zuiverste te beoordeelen is. Alle doseringen zijn uitgedrukt in Milligrammen per Kilogram proefdier, + beteekent dat de bijbehorende dosis „zээр goed” of „goed” werkte ten opzichte van het hartwoelen, ± duidt aan „zwakke werking” en — „geen werking”.

Apochinine.

Voor elke proef geldt alleen de eerstgegeven dosis (steeds intraveneus).

| Dosis | + | ± | — | Totaal aantal proeven van iedere dosis. | |
|-------|----|----|----|---|---|
| 13 | 1× | 1× | 0 | 2 | + = duidelijke positieve werking. ± = zwak positieve werking. — = geen werking. |
| 11 | 2× | 2× | 0 | 4 | |
| 10 | 1× | 3× | 1× | 5 | |
| 8 | 1× | 1× | 1× | 3 | |
| 6 | 0× | 1× | 1× | 2 | |
| 5 | 0× | 1× | 3× | 4 | |
| 4 | 0× | 0× | 2× | 2 | |
| | | | | 22 | Totaal aantal proeven met Apochinine. |

Minimaal werkzame dosis: 8 à 10 Mg. pro Kg.

Chinidine purissimum

Voor elke proef geldt alleen de eerst-gegeven dosis (steeds intraveneus).

bereid uit het handelspreparaat chinidine, aanwezig in het Pharmacol. Laboratorium.

| Dosis | + | ± | — | Totaal aantal proeven van iedere dosis. | |
|-------|----|------|----|---|---|
| 15 | 0× | 1×*) | 2× | 3 | + = duidelijke positieve werking. ± = zwak positieve werking. — = geen werking. |
| 13 | 0× | 1×*) | 1× | 2 | |
| 10 | 0× | 0× | 3× | 3 | |
| 8 | 0× | 0× | 2× | 2 | |
| 5 | 0× | 0× | 3× | 3 | |
| | | | | 13 | Totaal aantal proeven met Chinid. puriss. |

Minimaal werkzame dosis: Chinid. puriss. heeft waarschijnlijk in 't geheel geen werking op het woelen, want bij de twee zwak positieve proeven *) traden duidelijke verschijnselen van algemeene vergiftiging op, waardoor het hart zeker is beïnvloed.

Epichinine.

Voor elke proef geldt alleen de eerst-gegeven dosis (steeds intraveneus).

| Dosis | + | ± | — | Totaal aantal proeven van iedere dosis. | |
|-------|----|------|----|---|---|
| 8 | 3× | 0× | 0× | 3 | + = duidelijke positieve werking. ± = zwak positieve werking. — = geen werking. |
| 6 | 3× | 2× | 0× | 5 | |
| 5 | 8× | 2× | 0× | 10 | |
| 4 | 1× | 1× | 2× | 4 | |
| 2,5 | 0× | 1× | 2× | 3 | |
| 2 | 0× | 1×*) | 2× | 3 | |
| | | | | 28 | Totaal aantal proeven met Epichinine. |

*) Gelijkijdig met 1 Mgr. p. K. Hydroch.

Minimaal werkzame dosis in Mgr. per Kg.: 5 Mgr.

Hydrochinidine.

Voor elke proef geldt alleen de eerst-
gegeven dosis (steeds intraveneus).

| Dosis | + | ± | — | Totaal aantal proeven van iedere dosis. | |
|-------|-----|----|----|---|---|
| 5 | 5× | 0× | 0× | 5 | + = duidelijke positieve werking. ± = zwak positieve werking. — = geen werking. |
| 2,5 | 4× | 1× | 1× | 6 | |
| 2 | 12× | 1× | 0× | 13 | |
| 1,5 | 3× | 0× | 1× | 4 | |
| 1 | 6× | 0× | 1× | 7 | |
| ½ | 2× | 2× | 0× | 4 | |
| ¼ | 0× | 2× | 1× | 3 | |
| | | | | 42 | Totaal aantal proeven met Hydrochinidine. |

Minimaal werkzame dosis: ½ Mgr. per Kg.

Hydrochinine.

Voor elke proef geldt alleen de eerst-
gegeven dosis (steeds intraveneus).

| Dosis | + | ± | — | Totaal aantal proeven van iedere dosis. | |
|-------|----|----|----|---|---|
| 13 | 2× | 1× | 0× | 3 | + = duidelijke positieve werking. ± = zwak positieve werking. — = geen werking. |
| 10 | 1× | 1× | 1× | 3 | |
| 8 | 0× | 2× | 0× | 2 | |
| 6 | 0× | 1× | 2× | 3 | |
| 5 | 0× | 0× | 2× | 2 | |
| | | | | 13 | |

Derhalve minimaal werkzame dosis: 8 Mgr. per Kg.

Chinidine.

Voor elke proef geldt alleen de eerst-gegeven dosis (steeds intraveneus).

| Dosis | + | ± | - | Totaal aantal proeven van iedere dosis. | |
|-------|----|----|----|---|---|
| 10 | 1× | 0× | 0× | 1 | + = duidelijke positieve werking. ± = zwak positieve werking. - = geen werking. |
| 8 | 0× | 1× | 0× | 1 | |
| 6 | 1× | 0× | 0× | 1 | |
| 5 | 5× | 2× | 1× | 8 | |
| 4 | 0× | 2× | 0× | 2 | |
| 3 | 0× | 0× | 2× | 2 | |
| | | | | 15 | Totaal aantal proeven met Chinid. (Lab.). |

Minimaal werkzame dosis in Mg. per Kg.: 5 Mg.
(volgens van Dongen eveneens 5 à 6 Mgr.).

Uit de resultaten van de faradisatieproeven bleek dus dat 1 Mgr. p. Kg. Hydrochinidine dezelfde of betere werking uitoefent als 5 Mgr. p. Kg. Chinidine. Tevens kon worden vastgesteld dat de, naar aanleiding hiervan op verzoek in het Laboratorium van het „China-Bureau” bereide, zuivere Chinidine (Chin. puriss.) praktisch géén werking op het woelen uitoefent. Zodoende was het tenslotte waarschijnlijk, dat de vroeger met Chinidine (o.a. door Boekelman en van Dongen) verkregen resultaten aan een bijmengsel van hydro-basen te danken zouden zijn. Het in het Pharmacologisch laboratorium aanwezige Chinidine-preparaat werd derhalve door Dr. van der Sleen onderzocht. Het geanalyseerde monster bleek te bevatten:

water: 4,12 %,
alkaloïden: 86,2 %,

terwijl Hydrochinidine 20,4 % (dus $\pm 1/5$) van de totale hoeveelheid alkaloïden uitmaakte. Bovendien waren blij-

kens de polarisatie andere alkaloiden dan Chinidine en Hydrochinidine **niet** aanwezig. Hoeveelheden van deze beide alkaloiden, die men uit het geanalyseerde monster Chinidine had weten af te scheiden, werden nog in hun werking op het woelen onderzocht. De invloed was echter precies gelijk aan die van de eerder onderzochte soortgelijke preparaten. De mededeeling dat Hydrochinidine in een dergelijk percentage regelmatig als onzuiverheid in Chinidine voorkomt, verklaart dus achteraf, kwalitatief en kwantitatief, hetgeen door het resultaat der faradisatieproeven reeds zeer waarschijnlijk was geworden.

Toen nu gebleken was, dat van deze chemisch nauw verwante stoffen, sommige wel, andere niet of veel minder in staat waren het experimenteele woelen tegen te gaan, leek het interessant om te onderzoeken, welke invloed door de minimaal werkzame dosis (ten opzichte van het woelen) dezer stoffen werd uitgeoefend op de geleidingstijd in het atrium, de atrio-ventriculaire geleiding, de refractaire periode van het atrium en op het ontstaan van heterotopieën.

Bij het onderzoek van van Dongen toch was gebleken, dat de door hem onderzochte stoffen welke het woelen tegengaan (Chinidine, Gravitol, Rauwolfine, Luminal ³³ en ^{33A}), Emetine en Urethaan ^{33B}) slechts dit gemeen hadden, dat zij in de minimaal werkzame dosis het ontstaan van heterotopieën konden tegengaan. Het was gewenscht deze proeven ook met de china-derivaten uit te voeren en de conclusie van van Dongen aan deze stoffen te toetsen. Van elk preparaat werden dus electro-cardiographische bepalingen verricht. Bovendien werd, na afloop van iedere bepaling, het proefdier aan de volle stroom van het gemeentenet blootgesteld en de tijd nagegaan die noodig bleek om het hart hierdoor blijvend te laten woelen, m. a. w. de electrocutietijd. Onder normale omstandigheden bedraagt deze meestal 15 seconden. Voor bijzonderheden betreffende techniek verwijs ik naar meergenoemd proefschrift.

De werking der onderzochte stoffen op de verschillende geleidingen en op de refractaire periode van het atrium zijn in de volgende tabellen neergelegd:

Tabellen van de electrocardiogrammen.

Alle geleidingstijden zijn uitgedrukt in duizendste seconden = aantal σ .

Aan toename van de refractaire periode onder 18 % en van de A. V. geleidingstijd onder 11 % mag geen waarde worden toegekend, daar deze te danken zijn aan de normale achteruitgang van het hart gedurende de proef (van Dongen).

27/1/36.

Apochinine I

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|----------------|--------------------|---------------------------|----------------------|---|-------|
| I | 20 | 100 | 160 à 170 | — | 3.24 |
| II | 20 | 100 | 200 à 210 | 5 minuten na (intraveneus) 2 Mgr. pro Kilo | 3.32 |
| III | 20 | 100 à 110 | 200 à 210 | totaal 4 Mgr. pro Kilo (intraveneus) | 3.41 |
| IV | 30 | 120 | 230 à 240 | totaal 8 Mgr. pro Kilo | 3.49 |
| V | 30 | 120 | 220 à 240 | totaal 12 Mgr. pro Kilo | 3.55 |
| Totale toename | Atr. Gel. + 50% | Atr. Ventr. Gel. + 20% | Refr. Periode 40% | — | — |

Electrocutie-tijd: 45 sec.

Opmerking: Er bestaat dissociatie tusschen het gedrag van Atr.- en A. V. geleiding eenerzijds en Refractaire periode anderzijds (zie I, II en III).

Apochinine II

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--------------------|-----------|------------------|---------------|--|-------|
| I | 20 | 100 | 150—160 | totaal!! | 4.04 |
| II | 20 | 100 | 150—160 | Apochinine 2 Mgr. pro Kilo. foto 13 minuten na intraveneuse injectie | 4.18 |
| III | 20 | 120 | 160—180 | 4 Mgr. p. K. erbij (totaal: 6) | 4.25 |
| IV | 20 | 120 | 170—180 | na totaal 10 Mgr. p. K. | 4.33 |
| V | 30 | 130 | 190—200 | na totaal 12 Mgr. p. K. | 4.39 |
| Toename totaal: | 50% | 30% | 28% | — | — |

Electrocutie-tijd: 60 sec.

Dissociatie: tusschen het gedrag der atrium geleiding en dat van de refractaire periode (zie I tot en met IV).

Chinidine puriss I

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--------------------|-----------|---------------------|---------------|---|-------|
| I | 20 | 90 | 120 à 140 | — | 10.31 |
| II | 20 | 100 | 120 à 140 | Chinidine puriss. 5 minuten na 2½ Mgr. pro Kilo | 10.40 |
| III | 20 | 90 à 100 | 130 à 140 | 5 minuten na (totaal!) 5 Mgr. pro Kilo | 10.49 |
| IV | 20 | 90 à 100 | 130 à 140 | totaal 7½ Mgr. pro Kilo | 10.54 |
| V | 20 | 100 | 120 à 140 | 4 minuten na (totaal!) 10 Mgr. pro Kilo | 11.00 |
| VI | 20 | 100 | 120 à 140 | 5 minuten na (totaal!) 15 Mgr pro Kilo | 11.06 |
| Toename totaal: | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | alles geheel onveranderd gebleven! | |

Electrocutie-tijd: 45 sec.

Chinidine puriss II

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--------------------|-----------|---------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| I | 20 | 90 (100) | 140—150 | — | 3.18 à 3.19 (2 opnamen) |
| II | 20 | 90 à 100 | tusschen 140 en 150 | 2½ Mgr. pro Kilo intraveneus | 3.25 |
| III | 20 | 90—100 | 130 à 150 | totaal 5 Mgr. pro Kilo | 3.32 |
| IV | 20 | 90—100 | 140—150 | totaal 7½ Mgr. pro Kilo | 3.39 |
| V | 20 | 100 | 140 à 160 | totaal 10 Mgr. pro Kilo | 3.47 |
| Totale Toename: | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | alles gelijk gebleven! | |

Electrocutie-tijd: 30 sec.

Epichinine I

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|-----------------|--------------|------------------|-----------------|--|-------|
| I | 30 | 80 | 150 à 160 | — | 2.30 |
| II en III? | onbruikbaar. | | | | |
| | — | ± gelijk | — | — | — |
| IV | 40—50 | 120 | 160 (170) à 180 | opname 17 min. na i. ven. inspuiting van 2 à 2½ Mgr. pro Kilo Epichinine | 2.57 |
| V | 50 | 130 à 140 | 200 à 220 | totaal 5 Mgr. pro K. | 3.04 |
| VI | 50 | 140 | 200 à 220 | totaal 6 Mgr. pro K. | 3.09 |
| Totale toename: | 66% | 75% | 35% | — | — |

Electrocutie-tijd: 45 sec.

Epichinine II

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--|-----------|------------------|---------------|--|-------|
| I | 30 | 90 | 140—110 | — | 4.50 |
| II | 30 | 100 | 160—180 | 7 minuten na 1 Mgr. pro K. intraveneus Epichinine | 4.59 |
| III | 30 | 120 | 170—180 | na totaal 2 Mgr. pro K. | 5.06 |
| (IV en V niet te berekenen, onduidelijke curve). | | | | | |
| VI | 40—50 | 140 | 200—220 | na totaal 7 Mgr. pro K. | 5.26 |
| Toename totaal: | 33 à 50% | 55% | 40—44% | — | — |

Electrocutie-tijd: 60 sec.

Ook hier bestaat dissociatie in het gedrag der atr. geleiding en dat der refractaire periode. (zie I t.m III).

Hydrochinidine I

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--------|-------------|------------------|------------------|--|-------|
| I | 40 | 100 | 130—140 | — | 10.35 |
| II | 40 | 100 | 140—160 | $\frac{1}{2}$ Mgr. pro Kilo | 10.43 |
| III | 40 | 110 | ± 150 | totaal 1 Mgr. (erbij $\frac{1}{2}$ M. p. K.) | 10.55 |
| IV | 40 | 120 | 160 | 2 Mgr. p. K. totaal | 11.00 |
| V | 40 | 120 | 150—160 | totaal 3 Mgr. p. K. | 11.08 |
| Totaal | onveranderd | 20 $\frac{0}{0}$ | 15 $\frac{0}{0}$ | 3 Mgr. pro Kilo, totaal ingespoten | |

Electrocutie-tijd: 105 sec.

Uit deze tabel blijkt, dat er een dissociatie bestaat tusschen het gedrag van de Atriumgeleiding en van de refractaire periode (I t.m. V) en eenigszins tusschen dat der Atr. V. geleiding en de refractaire periode (I t./m. III).

Hydrochinidine II

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--------|-----------|------------------|---------------|---|-------|
| I | 20 | 90 | 110—120 | — | 11.30 |
| II | 30 | 100—110 | 130—140 | 6 minuten na 1 Mgr. pro Kilo intraveneus (11.34) | 11.40 |
| III | 30 | 110—120 | 130—140 | na totaal 2 Mgr. pro Kilo | 11.46 |
| Totaal | 50% | 22—33% | 22% | 2 Mgr. pro Kilo | — |

N.B. Verdere opnamen door fout in apparaat niet geslaagd.
Electrocutie-tijd: $1\frac{3}{4}$ minuut.

Hydrochinidine III

| Opname | Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refr. Periode | Totale dosis in mgr. pro kilo | Tijd: |
|--|-----------|------------------|---------------|--|-------|
| I | 30 | 100 | 230 a 240 | — | 10.42 |
| Werking van eerste en tweede dosis is niet te berekenen door fout in apparaat. | | | | | |
| IV | 40 a 50 | 120 | 280—270 | 2 minuten na totaal: 2 Mgr. pro Kilo Hydrochinidine | 11.17 |
| Toename totaal van: | 33—50% | 20% | 20% | — | — |

Electrocutie-tijd: 2 minuten.

Hydrochinine I

| Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refract. Per. | Dosis |
|-----------|------------------|---------------|---|
| 20 | 90 | 140—150 | normaal |
| 30 | 120 | 160—170 | 8 Mgr. pro Kilo |
| 40 | 140 | 180—190 | 12 Mgr. pro Kilo erbij, totaal dus thans: |
| 100% | 50% | 30% | 20 Mgr. pro Kg. Totale Toename |

Electrocutie-tijd: 60 sec.

Hydrochinine II

| Atr. Gel. | Atr. Ventr. Gel. | Refract. Per. | Dosis |
|-----------|------------------|---------------|---|
| 30 | 100 | 140—150 | normaal |
| 40 | 120 | 170—180 | 8 Mgr. pro Kilo |
| 50 | 150 | 190—200 | 12 Mgr. pro Kilo erbij, totaal dus thans: |
| 66% | 50% | 34% | 20 Mgr. pro Kg. Totale Toename |

Electrocutie-tijd: 75 sec.

Van groot belang is de invloed van de minimale tegen het woelen werkzame dosis op de in de cardiogrammen geanalyseerde eigenschappen. Voorts geven de uitkomsten der proeven waarbij de electrocutietijd gemeten werd een contrôle achteraf over de werkzaamheid van het gebruikte preparaat in dezen.

Afzonderlijk dient nog opgemerkt te worden, dat nu en dan een zekere dissociatie te zien is tusschen eener-

zijds de werking ten opzichte van de refractaire periode, anderzijds de verschillende geleidingstijden, n.m.l. bij Hydrochinidine, Epichinine en Apochinine.

Het werd niet waargenomen bij de proeven met Chinidinum purissimum en met Hydrochinine; de werking op dit tweetal soort eigenschappen gaat dus geenszins steeds parallel.

Kort samengevat vinden we dus dat alleen Chinidinum purissimum geen invloed blijkt te hebben op deze eigenschappen, terwijl de overige onderzochte stoffen alle in meerdere of mindere mate deze grootheden verlengen.

Aangezien van Dongen vond, dat de door hem onderzochte stoffen welke het hartwoelen beïnvloeden, in de minimaal werkzame dosis (ten opzichte van de faradisatie-woelprikkel) tevens het ontstaan van heterotopieën tegengingen, zijn de hier besproken chinine-derivaten ook daaromtrent onderzocht. Volgens de door van Dongen beschreven methodiek worden heterope rhythmien bij konijnen door intraveneuze injectie van circa 2 Mg. pro Kg. BaCl₂ verwekt. De bij deze proeven verkregen resultaten mogen hier in het kort volgen:

1^e. **Apochinine** (twee proeven, als voorbeeld is de eerste proef gekozen).

Na opname van het normale, individueele cardiogram, werd intra-veneus ingespoten 2 à 2,5 Mg. pro Kg. Bariumchloride in 5 % oplossing. Het gevolg hiervan was, dat na twee minuten de T toppen vlakker werden en fladderen optrad met $\frac{2}{1}$ blok, een minuut later: Tawara rhythmie, weer een minuut daarna: atriumwoelen, twee minuten verder: heterotopieën van verschillende oorsprong met hier en daar intra-ventriculaire geleidingsstoornissen, vier minuten daarna wederom Tawara rhythmien, daarop volgde een kort moment met totaal atrio-ventriculair blok en tenslotte trad, na ongeveer twaalf minuten, het normale rhythmie, zij het iets verlangzaamd, weer op. Ten overvloede werd hierna nog een kwartier gewacht en daarna wederom het normale cardiogram opgenomen. Vervolgens spoot men de mini-

maal werkzame dosis Apochinine in (bepaald tijdens de faradisatie proeven, n.m.l. 8 Mg. pro Kg.), hetgeen een geringe verlangzaming van het hartrhythme teweegbracht. Na vijf minuten werd wederom dezelfde dosis Bariumchloride toegediend en het bleek dat alle bovenbeschreven heterotopieën weer optraden, alleen was de totale duur dezer werking tot op ongeveer de helft van de normale tijd bekort (namelijk inplaats van 12 — slechts 5 à 6 minuten). De tweede proef, waarin 10 Mg. Apochinine werd gegeven, kwam met de eerste in wezen geheel overeen.

2^e. **Chinidinum purissimum** (drie proeven), dosis: 10 Mg. p. Kg.

Deze stof werd op gelijke wijze onderzocht, na BaCl₂ traden er heterotopieën van verschillende oorsprong op en verder ook Tawara rhythmten. Dit preparaat had geen enkele werking op de frequentie en liet alle genoemde onregelmatigheden bestaan. De werkingsduur van het Bariumzout was, zowel voor als na de Chinidinum purissimum, ongeveer 9 tot 10 minuten en werd dus niet verkort.

3^e. **Hydrochinidine** (twee proeven), dosis: 1^e proef: ½ Mg. p. Kg., dosis 2^e proef: 1 Mg. p. Kg.

In deze proeven veroorzaakte Bariumchloride: Tawara rhythmten en heterotopieën van verschillenden oorsprong. Hydrochinidine gaf een verlangzaming van de normale frequentie en **verhinderde** volledig het optreden van abnorme rhythmten na BaCl₂.

4^e. **Epichinine** (twee proeven), dosis: 5 Mg. p. Kg.

De inspuiting van de gebruikelijke dosis Bariumzout gaf aanleiding tot het optreden van Tawara rhythmten en verschillende andere onregelmatigheden, na drie minuten trad atrium woelen op. De duur der werking was 10 à 12 minuten. Alle onregelmatigheden werden na de minimaal werkzame dosis volledig voorkomen. De

frequentie van het hart werd door Epichinine niet veranderd.

5^e. **Hydrochinine** (twee proeven), dosis 1^e proef: 8 Mg. p. Kg., dosis 2^e proef: 10 Mg. p. Kg.

BaCl₂ veroorzaakte Tawara rhythmten, heterotopieën van verschillende oorsprong, hier en daar een negatieve T-top en gedurende $\frac{3}{4}$ minuut ventrikelwoelen. Er traden voorts op afwisselend normale- en heterotope slagen, dan weer twee heterotope tegenover een normale slag, hetgeen alles bij elkaar gedurende 10 tot 12 minuten aanhield. De minimaal werkzame dosis Hydrochinine (volgens de faradisatie-proeven: 8 Mg. p. Kg) verhinderde het optreden van al deze abnorme rhythmten geheel.

Aangezien de, in deze electro-cardiographische proeven beschreven, bijzonderheden geheel overeenstemmen met die welke onlangs door van Dongen in zijn proefschrift zijn vermeld en afgebeeld, is hier vermeden dezelfde curven ten tweeden male te reproduceeren en wordt voor nauwkeurige analyse naar deze publicatie verwezen.

Indien men de op deze wijze verkregen resultaten samenvat, blijkt dat Hydrochinidine, Epichinine en Hydrochinine — allen in de minimaal werkzame dosis — de heterotopieën geheel konden opheffen of voorkomen; Apochinine en Chinidinum purissimum konden zulks niet. De groote overeenstemming met het resultaat van de „faradisatie” proeven blijkt hieruit duidelijk, voor Apochinine zelfs zeer fraai. Immers kon bij de laatstgenoemde serie een geringe werking worden aangetoond en bij onderzoek van de opgewekte heterotopieën werd vastgesteld, dat deze door Apochinine weliswaar niet werden voorkomen, maar dat de tijdsduur der Bariuminvloed tot op ongeveer de helft werd verkort.

De algemeene conclusie van alle in dit hoofdstuk beschreven proeven moet dus luiden: Hydrochinidine,

Epichinine en Hydrochinine zijn in meerdere of mindere mate behoorlijk werkzame geneesmiddelen tegen het hartwoelen. Apochinine werkt zwak en Chinidinum purissimum heeft in het geheel geen werking in dezen. De vroeger gevonden goede resultaten van Chinidine moeten worden toegeschreven aan het geregeld daarin voorkomend gehalte aan Hydro-base (blijkens analyse $\pm 20\%$) met name alleen Hydrochinidine.

De resultaten dezer proeven sluiten zich dus aan bij wat van Dongen vond met betrekking tot Gravitol, Rauwolfine, Luminal, Emetine en Urethaan, namelijk, dat alle stoffen welke het woelen tegengaan, in dezelfde dosis ook het ontstaan van heterotopieën bestrijden. De china-derivaten hebben bovendien, in de minimale dosis die het woelen tegengaat, invloed op geleiding en refractaire periode van het atrium.

SAMENVATTING.

Onderzocht werden de navolgende stoffen, bereid in het laboratorium van het „China-Bureau” te Amsterdam:

Apochinine;

Epichinine;

Hydrochinidine;

Oxalaat van chinablad-alkaloiden.

Hydrochinine en Chinidine vrij van hydrobasen (Ch. purissimum).

De laatste twee preparaten zijn slechts in hun werking ten opzichte van het hartwoelen nagegaan; met oxalaat van ch. bl. alkaloiden zijn — aangezien slechts een zeer geringe hoeveelheid beschikbaar was — allen de onder hoofdstuk I genoemde proeven uitgevoerd.

De doodelijke dosis is hoofdzakelijk bepaald ten opzichte van witte muizen, bij subcutane injectie wisselt de hoeveelheid tusschen 200 Mg. p. K. (voor Epichinine) en 500 Mg. p. K. (voor de oxalaat verbinding).

Voor chinine geldt desbetreffend 422 Mg. p. K. (Rohde) tot 700 Mg. p. K. (Smith).

Ten opzichte van vogelmalaria bleken Epichinine en Hydrochinine, zoowel op de geslachtelijke vorm (bij rijstvogels) als op de ongeslachtelijke vorm (bij kanaries) vrij goede werking uit te oefenen. Vergeleken met chinine valt vooral op dat Epichinine eerder werkt en direct het aantal geslachtelijke vormen vermindert (Plasmochine werking).

Op bloeddruk en ademhaling werken de stoffen als chinine: op de wijde der bronchi oefenen ze geen invloed uit.

De uterus van maagdelijke (of niet zwangere-) konijnen wordt geprikkeld, de zwangere (puerperale) uterus wordt daarentegen geremd. De zwangerschap wordt door kleine tot matige hoeveelheden met 1 à 4 dagen verlengd, de jongen worden daarna meest normaal en gezond geboren.

Een inspuiting van 25 Mg. p. K. Hydrochinidine verwekte twee keer vroeggeboorte, met in beide gevallen 4 levende en 2 doode jongen.

Op de geïsoleerde darm, zoowel bij normale als verhoogde tonus geven de preparaten snel tonusverlaging.

Spasmen veroorzaakt door Pilocarpine, Acetylcholine of Morphine worden prompt opgeheven, zonder ooit de slingerbeweging te storen. Epichinine en Hydrochinidine werken in dit opzicht het best. Bij de normale kattendarm „in situ” veroorzaakt een hoeveelheid wisselend van 1 à 8 Mg. p. K. aanzienlijke versterking van de contracties.

De geïsoleerde dierlijke pylorus wordt tot grootere beweeglijkheid aangezet, bovendien treedt sterke ontspanning van deze kringspier op, de sluitbewegingen worden onvolkomen en 2 à 4 maal zoo frequent.

Spastische toestanden ten gevolge van Acetylcholine of Morphine, zoowel bij het geïsoleerde orgaan als het intacte dier, worden vooral door Hydrochinidine en Epichinine snel en volledig opgeheven, zonder verder eenige stoornis te veroorzaken. Morphine werkt alleen op de pylorus bij het intacte dier of indien het antrum mede geïsoleerd wordt.

Ook spasmen als gevolg van doorsnijding der N.N. Splanchnici majores worden bij het intacte dier opgeheven. Algemeen werken dus Hydrochinidine en Epichinine, en in mindere mate Apochinine onder allerlei omstandigheden als uitmuntende spasmolytica.

Hydrochinidine en Epichinine oefenen eenige anti-pyretische werking uit.

Locaal-anaesthetische invloed was bij geen der onderzochte preparaten aantoonbaar.

Op het hartwoelen als gevolg van faradiseeren oefenen Hydrochinidine, Epichinine, Hydrochinine en Apochinine een dempende werking uit. De minimaal werkzame doseringen zijn respectievelijk: 0,5, 5, 8 en 8 à 10 Mgr. pro Kg. Gebleken is dat de werking van Chinidine aan een regelmatig daarin voorkomend percentage (tot ruim 20 %). Hydrochinidine te danken is; Chinidine vrij van hydrobasen oefent geen invloed op het woelen uit.

Voorts bleek, dat alle preparaten die het woelen tegengaan in dezelfde dosis ook het ontstaan van heterotope prikkelvorming bestrijden, tevens hebben deze zelfde stoffen invloed op geleiding en refractaire periode van het atrium.

LITERATUURLIJST.

1. Roehl.
Beiheft, Arch. für Schiffs u. Tropenhygiene 30 (p. 311)
1926.
2. a: Fourneau, e.a.
Annales de l'Inst. Pasteur.
Mei 1930, T. XLIV, p. 503.
2. b: Fourneau, e.a.
Annales de l'Inst. Pasteur.
Jan.—Mei 1931, T. XLVI, p. 514.
3. G. Giemsa und M. Oesterlin.
Chémotherap. Studien auf dem Gebiete der Chinaalkaloide.
Beiheft Arch. f. Sch. u. Tropenhygiene, 1933, B. 37, No. 4.
4. Collier und Krause.
Zeitschr. f. Hygiene, 1929, 110, p. 522.
5. U. G. Bijlsma.
Pharmacol. onderzoek van Euphysol. Chininum.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1922, 2e helft No. 13, p. 1390.
6. Jackson.
Journ. of Pharmac. a. Exp. Thér. 4, 291, 1913.
7. Bijlsma.
Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. 11, 257, 1920.
8. Jackson.
„Experimental Pharmacology”, 1926.
9. Cushny en Lieb.
„On the Pharmacology of the respiratory centre”.
Journ. of Pharm. a. Exp. Ther. Vol. VI, p. 451, 1915.
10. Kurdinowski.
Arch. Gynaec. 78 (34) 1906.

11. Kehler.
Arch. f. Gynaek., 81, 160, 1907.
12. Sollmann.
„Pharmacology”, 1917, p. 463.
13. G. B. Zanda.
„Azione di alcaloidi della corteccia di china”. Arch. Intern.
de pharmacod. et de Thér. (1910) 20/37.
14. Biberfeld.
Arch. für Exp. Path. u. Pharm. 1916 (B. 79) p. 370.
15. Sugimoto.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1913 (Bd. 74) p. 39.
16. K. Schübel und W. Gehlen.
„Die Wirkung des Chinins auf den puerperalen Katzen-
Uterus in situ”.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1928 (Bd. 132) p. 162.
17. Klocmann.
Z. f. Physiol. Chemie 80: 17/1912.
18. Bijlsma.
Z. f. d. ges. Exp. Med. 11: 257/1920.
19. Ladisch.
Dissertation, Greifswald 1914.
20. Flossbach.
Fortschr. d. Thér. 11: 284/1935.
21. Abe, Sakamoto en Fujita.
Jap. Journ. Med. Sc. Trans IV (Pharmacol.) 5:39 en 5:40,
1930.
22. R. Magnus.
Pflügers Arch. Bd. 102/103 (1904).
23. Neukirch en Rona.
Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 148, p. 273.
24. R. Ruding.
Keukenzout therapie der darmparalyse, diss., Utrecht, '33.

25. Van Lith de Jeude.
Quantitatieve onderzoekingen over het antagonisme van Sulfas Atropini tegenover Hydrochloras Pilocarpini etc. ... op overlevende zoogdierdarmen. Diss., Utrecht, 1916.
26. Ph. Klee.
Münch. Med. Wochenschr. 1914, I., p. 1044.
27. R. Magnus.
„Die stopfende Wirkung des Morphins“. Pflüger's Archiv. f. die ges. Physiol., Bd. 122, 1908.
28. Bijlsma e.a.
Kina en Kinine, pag. 52 e.v. 1927, uitgave: R. I. P. T. O.
29. Krehl en Matthes.
Geciteerd in Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1900/43, p. 167.
30. Stühlinger.
Arch. für exp. Path. u. Pharm. 43/167/1900.
- 31 I. W. Frey.
Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin.
Berl. Kl. Wochenschr. 1918, p. 417 en p. 450.
- 31 II. W. Frey.
Weitere Erfahrungen mit Chinindin bei absoluter Herzunregelmässigkeit.
Berl. Kl. W. 1918/p. 849.
32. A. J. Boekelman.
De werking van geneesmiddelen bij den voortdurend onregelmatigen pols.
Diss. Utrecht, 1925.
33. K. van Dongen.
Het hartwoelen en de beïnvloeding ervan door eenige geneesmiddelen. Diss. Utrecht, 1935. (Zie aldaar uitvoerige opgave van oudere litteratuur).
- 33 A. K. van Dongen.
Archives Intern. de Pharmacod. Vol. 53, No. 1/p. 80.

- 33 B. K. van Dongen.
Archives intern. de Pharmacod., ter perse (Juni 1936).
34. L. Braun en B. Samet.
Studien über Herzkammerflimmern (Arch. f. exp. Path.
u. Pharmak. Bd. 159. blz. 54).
35. Hering.
Der Sekundenherztod. Berlin, Springer, 1917.
36. Bijlsma.
Vuzin und Eukupin.
Zeitschr. f. d. ges. Exp. Med. Bd. XI, Heft. 5/6/1920.
Over de werking van china-verbindingen op het hart zie
ook:
37. Polak e.a.
Chinine en Chinidine bij hartziekten, uitgave R. I. P. T. O.
1923.
38. Wenckebach.
Die unregelmässige Herztätigkeit, Leipzig 1914.
- 38 A. (Nieuwe uitgave) Winterberg, idem 1927.
Zie voor uitvoerige Literatuur-opgave:
39. F. Johannessohn.
Chinine in de geneeskundige praktijk. 1930.
(met supplement 1933).
-

STELLINGEN.

I.

De werking van Chinidine op het hartwoelen is hoofdzakelijk toe te schrijven aan de, als bij-mengsel geregeld daarin voorkomende, Hydrochinidine.

II.

Er bestaat verband tusschen de spasmodische werking en de structuur van Chinoline verbindingen.

(Schönhöfer, Medizin u. Chemie II. p. 239).

III.

De stof (sympathine) die vrij komt bij prikkeling van een sympathische zenuw, is identiek met adrenaline.

IV.

Zwangeren met diabetes mellitus behooren gedurende de geheele graviditeit in een interne kliniek.

V.

Een hartgebrek kan zijn een contra-indicatie voor extractio-dentis.

VI.

Patiënten met haematemesis of melaena behandelde men volgens de methode van Meulengracht.

(Lancet 1935, 2 pag. 1220).

VII.

De argumenten welke Ohm aanvoert, om de vestibulaire genese van een z.g.n. donker-nystagmus te bewijzen, zijn niet steekhoudend.

(Kon. Acad. v. W., Proceedings
Vol. XXXIX, No. 4, 1936).

VIII.

De werking van de nervus vagus op het hart is niet uitsluitend een remmende.

(J ourdan en Nowak: Arch. Intern. de Pharmac. et de Therap. 15 Apr. 1936).

IX.

De uitscheiding van geneesmiddelen door de melk is bij de mensch, in tegenstelling tot wat we van de groote huisdieren weten, wèl van eenig belang.

X.

De behandeling van verslavingsgiften kan alleen dan effectief zijn, wanneer hiervoor een bijzondere instantie bestaat, welke beschikt, zoowel over een uitsluitend tot dit doel bestemd ziekenhuis, als over een doeltreffende nazorg-organisatie.

XI.

Voor het opsporen van bloedvlekken op kleeding uit forensisch oogmerk is de fotografie met infra-roode stralen een onmisbaar hulpmiddel.

Ut

18