



Experimenteel onderzoek naar de pijnstillende werking van verschillende geneesmiddelen

<https://hdl.handle.net/1874/341698>

EXPERIMENTEEL ONDERZOEK NAAR
DE PIJNSTILLENDE WERKING VAN
VERSCHILLENDE GENEESMIDDELEN

s.
ht





EXPERIMENTEEL ONDERZOEK
NAAR DE PIJNSTILLENDE WERKING
VAN VERSCHILLENDE GENEESMIDDELEN

MISSOURI STATE ARCHIVES
SERIALS ACQUISITION

Diss. Utrecht, 1939

EXPERIMENTEEL ONDERZOEK NAAR
DE PIJNSTILLENDE WERKING VAN
VERSCHILLENDE GENEESMIDDELEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. TH. M. VAN LEEUWEN, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 9 MEI 1939,
DES NAMIDDAGS TE 3 UUR

DOOR

IMAN CORNELIS ALBRICHT,
ARTS,
GEBOREN TE SALATIGA.

DRUKKERIJ VERSLUYS & SCHERJON - UTRECHT.

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN MOEDER.

AAN MIJN VROUW.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteit van de Utrechtsche Universiteit, te danken voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde Bijlsma, Hooggeachte Promotor, U in het bijzonder ben ik veel dank verschuldigd. De welwillende wijze, waarop Gij mij bij het werk steeds ter zijde stond, wordt door mij ten zeerste op prijs gesteld.

Weledelgestrenge Kaufman, zonder Uw daadwerkelijke hulp ware het mij een onmogelijkheid geweest mijn studie te voltooien; hiervoor kan ik U niet genoeg dankbaar zijn.

Zeergeleerde le Heux, U dank ik voor alle hulp die ik van U mocht ondervinden.

Zeergeleerde Ernst en Toxopaeus, Uw belangstelling voor mijn werk zal mij steeds een aangename herinnering blijven.

Mevrouw Hoekstra-Geesink, en Mejuffrouw Hoekstra, voor Uw medewerking bij het persklaar maken van dit proefschrift ben ik U ten zeerste erkentelijk.

Mejuffrouw Nieuwenhuysse, Uw hulp bij de proefnemingen wordt door mij zeer gewaardeerd.

Een woord van dank aan het personeel van het pharmacologisch laboratorium, waarvan ik steeds medewerking mocht ondervinden, is hier zeker op zijn plaats.

Allen, die op eenigerlei wijze hebben medegewerkt bij de totstandkoming van dit proefschrift, wil ik hierbij mijn dank betuigen.

INHOUD

Inleiding	Blz. 11
HOOFDSTUK I.	
Methodiek	14
HOOFDSTUK II.	
Resultaten van het onderzoek	26
HOOFDSTUK III.	
Resultaten van het pharmacologisch onderzoek van Supramorine	38
HOOFDSTUK IV.	
Epicrise	68
Samenvatting	71
Literatuurlijst	77

INLEIDING.

In den loop van een pharmacologisch onderzoek van een reeks van stoffen, afgeleid van amino-meta-phenanthroline, welke door den heer Dr. Ir. N. Vermaas gesynthetiseerd waren, bleek mij, dat één dezer stoffen, het 10 N-diaethylamino-aethylamino-meta-phenanthroline, antipyretische werking had. Aangezien verschillende antipyretica, voornamelijk de afgeleiden van pyrazolon, tevens analgetica zijn, leek het de moeite waard om ook naar een eventuele analgetische werking van deze stof te zoeken. Deze bleek inderdaad aanwezig, en wel in zeer sterke mate. Ik heb daarom een uitvoerig onderzoek hiernaar ingesteld, met de in het volgende hoofdstuk beschreven techniek, en daarbij tevens de analgetische werking van een aantal andere stoffen nagegaan. Het betreft hier toch een zeer belangrijk onderwerp.

Door alle tijden heen heeft de lijdende menschheid behoefte gevoeld aan pijnstillende middelen. Dat dit tegenwoordig nog zoo is, en in de toekomst zoo zal blijven, behoeft geen betoog. Het is dan ook een der voornaamste taken van den medicus zijn patiënten, zoo noodig, deze pijnstillende middelen toe te dienen. Dat deze taak niet onbelangrijk genoemd mag worden, is genoegzaam bekend.

De natuur heeft ons de opiumalkaloïden geschonken, een geschenk dankbaar aanvaard, daar deze alkaloïden een analgetische werking bezitten, tot dusver door geen ander middel overtroffen. Hoeveel pijn de morphine en haar derivaten ook hebben verzacht, het toedienen ervan bracht tevens een zeer groot gevaar. Het aantal gevallen, waar morphine, als therapeuticum gebruikt, tenslotte den patient leidde tot morphinisme, is legio, terwijl het gewinnen aan dit geneesmiddel, waardoor men steeds meer ervan moet toedienen om nog een therapeutisch resultaat te boeken,

eveneens een groot nadeel genoemd moet worden. Daarom heeft men den laatsten tijd, vooral in Amerika, gezocht naar mogelijke vervangmiddelen, welke wel de analgetische, doch niet de tot verslaving leidende eigenschappen van morphine zouden bezitten. Dit werd beter mogelijk na het vinden van een betrouwbare methode om experimenteel de analgetische werking van verschillende middelen te kunnen vergelijken.

Toen ons onderzoek aantoonde, dat het 10 N-diaethyl-amino-aethylamino-meta-phenanthroline wat sterker analgetisch werkte dan morphine, hebben wij, voor het gemak, hieraan den naam gegeven van „S u p r a m o r i n e”. Deze naam behoeft eenige verklaring. Het is een verminking van supramorphine, waaruit dus de ph is weggelaten. Eenerzijds is dit geschied om het woord morphine (zij het dan met een voorvoegsel) te vermijden wanneer eventueel later een arts dezen korten naam op een recept zou willen gebruiken, terwijl hij den patiënt niet wil suggereeren dat deze morphine krijgt. Anderzijds werd deze verminking aangebracht om den lezer (ja ook ons zelf) in te prenten, dat deze stof geenszins volkomen met morphine overeenkomt.

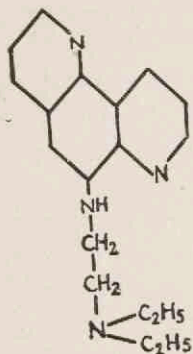
Van morphine kennen wij naast de analgetische werking de kalmeerende, rustig makende, suf makende („prenarcotische” werking van de Amerikanen), de hoest onderdrukkende, de pathologische-ademreflexen verminderende, de ademhaling remmende, de diarrhoea stoppende, de temperatuur verlagende, en de in sommige gevallen aanwezige spasmolytische werking, en als onaangename bijverschijnselen, de verslavende werking, de gewenning aan dit middel, en den misselijkmakenden invloed.

Wij willen nu met den verminkten naam „supramorine” aangeven, dat niet al deze werkingen aan de door ons onderzochte stof toekomen, doch dat de overeenkomst niet verder gaat dan dat het beide pijnstillende middelen zijn.

Men kan nu bespiegelend te werk gaan, en als conclusie uit zijn beschouwingen trekken, of wel dat het jammer is, dat de supramorine niet alle morphine-werkingen bezit met uitzondering van de onaangename bijwerkingen, of wel dat het van voordeel is om zooveel mogelijk stoffen, ieder met

één werking te bereiden, terwijl men, indien dit noodig is, meerdere dergelijke stoffen zal kunnen combineren ¹⁾. Ik wil liever van deze bespiegelingen afzien, en eenvoudig het feit aannemen, dat we hier te doen hebben met een stof met antipyretische en analgetische werking, die in een groot aantal gevallen *als pijnstillend middel* de morphine zal kunnen vervangen, terwijl in andere omstandigheden waarin men morphine gebruikt (b.v. als hoestmiddel, als prenarcoticum) of waarin opium wordt toegediend (b.v. als stoppend middel) de supramorine niet in aanmerking komt.

Een eenvoudige naam is nu eenmaal noodzakelijk, maar ik wil bij dezen reeds mijn best doen om het trekken van verkeerde conclusies uit dezen naam te vermijden.



10-N-diaethylamino-aethylamino-m-phenanthroline
(Supramorine)

HOOFDSTUK I.

Methodiek.

Hoewel de opiumalkaloïden reeds lang in gebruik zijn als pijnstillend middel, is in dit opzicht de mate van werkzaamheid van de verschillende derivaten pas in den laatsten tijd vastgesteld kunnen worden. Men was het in vroegere jaren hierover lang niet altijd eens, zooals blijkt uit een overzicht dat D. I. Macht, N. B. Herman en Ch. S. Levy publiceerden ²⁾).

Zoo meende Claude Bernard dat narceïne in werkzaamheid gelijk gesteld moest worden aan morphine, hetgeen door Sichtung en Eulenburg door klinische waarnemingen bevestigd werd.

Aan den anderen kant beschouwden von Schroeder en Straub dit alkaloïde als onwerkzaam. Fronmüller plaatste het alkaloïde narcotine naast morphine en stelde papaverine boven codeïne, terwijl Baxt overtuigd was dat papaverine meer pijnstillende werking bezat dan morphine, en codeïne genoemd kon worden het zwakst werkzame bestanddeel uit de rij der opiumkaloïden te zijn.

Ook over de kwestie of opiumalkaloïden elkaar potentieeren is nog al eens verschil van meening geweest; van Zuilen (1911) kwam tot de conclusie dat geen potentieering plaats vond. Straub (1912) meende evenwel dat in narcophine, morphine en narcotine elkaar potentieeren. Dit werd echter in 1913 en 1914 door Meissner tegengesproken.

Men ziet hier dus opvallende verschillen in meening, hetgeen Macht en zijn medewerkers toeschrijven aan het ontbreken van een voldoende betrouwbare methode om quantitatief de pijnstillende werking te kunnen bestudeeren.

Voor een vergelijkend onderzoek naar de pijnstillende

werking van diverse analgetica moet men dus te beschikken hebben over een voldoende betrouwbare quantitatieve methode van onderzoek. Dit sluit dus de kwalitatieve methoden van onderzoek uit, zooals b.v. de methode van Haffner ⁸⁾, waarbij pijn werd opgewekt door op de ooren van ratten en caviae, of op de staartwortel van muizen een klemmetje te plaatsen. Hesse ⁴⁾, ⁵⁾ modificeerde deze methode, door het klemmetje bij muizen op het anaalslijmvlies en den staartwortel te plaatsen. Bovendien gebruikte Hesse door crotonolie veroorzaakte huidzwellingen, die bij aanraken zeer gevoelig waren, ter bepaling van de werkzaamheid van analgetica. Beide onderzoekers kwamen tot de conclusie dat de opiumalkaloïden werkzaam zijn, doch dat de antipyretica niet of nauwelijks pijnstillend werken.

Dat deze methoden geen aanwijzing geven omtrent den graad van pijnstillende werking van een middel, behoeft geen betoog.

Doeltreffender is de methode van Macht ²⁾. Macht experimenteerde op menschen. De pijnprikkels werden geleverd door een inductiestroom, waarvan de elektroden geplaatst waren respectievelijk op neus, lip en tusschen de vingers, daar bewezen was, dat deze plekken het meest gevoelig zijn voor elektrische prikkels. Nadat door verschillende waarnemingen gebleken was, welke stroomsterkte bij de proefpersoon een pijnsensatie veroorzaakte, werd overgegaan tot het toedienen van een pijnstillend middel. Door het in- en uitschuiwen van de inductieklos kon de vereischte prikkel gezocht worden. Op deze manier was het dus mogelijk voor verschillende analgetica bij eenzelfden proefpersoon verschillende stroomsterkten te vinden, waarbij zich het pijngevoel openbaarde.

Macht en zijn medewerkers bepaalden op deze wijze de analgetische werking van verschillende morphine-derivaten en kwamen tot de conclusie, dat de belangrijkste opiumalkaloïden naar de analgetische werkzaamheid aldus gerangschikt dienen te worden: morphine, papaverine, codeïne, narcotine, narceïne en thebaïne. Tevens werd vastgesteld dat narcotine en morphine elkaar potentieeren, zoodat

Macht zich met de uitspraak van Straub kon vereenigen. Eenzelfde, elkaar potentieerende werking van morphine en narcotine kon Wilhelm Möhrke ⁶⁾ aantoonen, waarbij hij gebruik maakte van de (zij het licht gewijzigde) methode van Macht.

Freund ⁷⁾ en zijn medewerkers deden een uitgebreid onderzoek naar de analgetische werking van hypnotica, antipyretica en combinaties van deze middelen, waarbij zij, evenals Macht, op menschen experimenteerend, pijn opwekten door middel van een electrischen stroom. De prikkel-electrode werd hier echter op de tanden geplaatst. Deze onderzoekingen leidden tot de volgende resultaten:

Slaapmiddelen zijn over het algemeen niet pijnstillend, met uitzondering van luminal en adaline, die vrij sterk werkzaam zijn en bromural en phanodorm, die minder pijnstillend werken, terwijl veronal alleen in zeer hooge dosis eenige pijnstillende werking bezit.

Voor de onderzochte antipyretica stelde Freund de volgorde (naar hun analgetisch vermogen) als volgt vast: pyramidon, aspirine, antipyrine, gardan en phenacetine.

Barbituurzuurderivaten verminderen de pijnstillende werking en wel des te meer, naarmate deze in de combinatie barbituurzuurderivaat-antipyreticum, meer aanwezig zijn.

Combinaties met andere hypnotica bleken gunstiger te zijn; zoo bleken abasine en pyramidon elkaar duidelijk te potentieeren, terwijl vermoed wordt, dat in saridon het sedormide eenzelfde potentieerende rol heeft.

Ook andere centraal prikkelende stoffen werken pijnstillend en zijn in staat antipyretica en in het bijzonder hypnotica, behalve de barbituurzuurderivaten, te potentieeren. Zoo potentieert codeïne pyramidon, terwijl coffeïne en octine de pijnstillende werking van abasine en bromural verhoogen.

Hoewel dus door Macht de methodiek belangrijk verbeterd is, kleeft aan deze methode het bezwaar, dat op menschen geëxperimenteerd wordt. Bij het zoeken naar nieuwe analgetica, zal men deze willen vergelijken met morphine. Men moet dus de menschen, waarop geëxperimenteerd

wordt, morphine toedienen, wat m.i. niet geoorloofd is. Bovendien zal men ongaarne nieuwe middelen, waarvan men de pharmacologie nog niet geheel kent, op menschen beproeven.

Gezien deze bezwaren, leek mij de methode van Macht niet geschikt voor mijn experimenten.

Hildebrandt ⁸⁾ onderzocht de werking van verschillende analgetica bij caviae, door op de kaalgeschoren rug dezer dieren metalen buisjes, gevuld met warm water, te plaatsen, waarbij de temperatuur van het water telkens 5° C. opgevoerd werd, totdat het dier wegsprong, of door het intrekken van de rug bewees pijn te hebben. Op deze wijze bepaald bleken de opiumalkaloïden goed werkzaam te zijn; van de antipyretica waren phenacetine en antipyrine goede analgetica, de overige bleken slechts weinig werkzaam te zijn. Het is echter nog de vraag of niet de warmteprikkels eveneens aanleiding kunnen geven tot bovengenoemde reacties.

Sivadjian ⁹⁾ maakte gebruik van de volgende methode: een rat wordt gebracht in een houten kooi, waarvan de bodem uit koperen staafjes bestaat, welke verbonden zijn met de secundaire spoel van een inductietoestel en wel zoodanig, dat de even staafjes de eene electrode vormen, en de oneven staafjes de andere. Staat de rat nu met de pooten op een even en een oneven staafje, dan zal bij het sluiten van den stroom deze door de rat gaan.

Bepaald wordt nu de minimale stroomsterkte waarbij de rat gaat piepen. Volgens Sivadjian veroorzaakt deze stroom nog geen spiercontracties. Geeft men nu een analgeticum, dan zal de rat eerst bij hogere stroomsterkte gaan piepen. Op deze wijze zou quantitatief de werking van verschillende pijnstillende middelen onderzocht kunnen worden.

Sivadjian onderzocht een aantal antipyretica en van de opiaten alleen morphine en vond alleen morphine werkzaam.

De methodiek van Sivadjian navolgend, bleek mij, dat het piepen van de ratten niet te beschouwen is als een reactie op een pijnprikkel, doch veelmeer het gevolg is van een schrik-

toestand. Opmerkelijk is, dat wanneer men de dieren eenige keeren achtereen aan den stroom blootstelt, dikwijls het piepen bij geringere stroomsterkte plaats vindt, ja zelfs het onverwacht aanraken der ratten met een potlood kan dan het piepen uitlokken. De dieren zijn onrustiger, het prikkelen met den electricischen stroom veroorzaakt angst. Geeft men deze dieren morphine, dan zal dit angstgevoel weggenomen worden; de ratten zijn dan onverschilliger voor den stroom. Zoo bleken in mijn oriënteerende proeven alcohol en tinctura valarianae de dieren minder gevoelig te maken voor den electricischen stroom. Het feit dat in Sivadjian's proeven morphine werkzaam bleek te zijn, berust m.i. niet op de pijnstillende werking van morphine.

Op een geheel andere manier meent Weisz ¹⁰⁾ de centrale analgetische werking van opiaten te kunnen aantoonen. Uitgaande van het feit dat Stender en Amsler ¹¹⁾ bij caviae hadden waargenomen, dat morphine, subcutaan geïnjecteerd, in staat was de locaal anaesthesie van cocaïne te verlengen, ging hij na hoe groot het aandeel van morphine aan deze verlenging was, en schreef dit toe aan de centrale analgetische werking van morphine. Op dezelfde wijze bepaalde hij bij konijnen de werkzaamheid in dit opzicht van verschillende opiaten en vond dat deze overeenkwam met het gehalte aan morphine dat in deze opiaten aanwezig was.

Killian en Schwörer ¹²⁾ onderzochten de bruikbaarheid van deze methode en bepaalden de analgetische werking van morphine. Deze onderzoekingen leidden tot onderstaande conclusie:

„Die Streuung in den einzelnen Versuchen fiel zu grosz aus, um die Methode als absolut zuverlässige Auswertungsmethode für die schmerzstillende Wirkung anderer Präparate als Morphin im Vergleichsversuch erscheinen zu lassen.“

Het is de vraag of een verlenging van de locaal anaesthesie door morphine wel berust op een centrale analgetische werking. Stender ¹³⁾ toonde aan, dat morphine perifeer de sensible zenuwen verlamt, daar het de reflexen van een kikkerpoot opheft, wanneer de morphine in de aorta abdo-

minalis werd geïnjiceerd en de veneuse afvoer der pooten naar buiten werd afgeleid, zoodat de morphine niet bij het centrale zenuwstelsel kon komen. Het opheffen, resp. remmen, van de corneareflex bij warmbloedige dieren door morphine, schrijven Stender en Amsler¹¹⁾ dan ook toe aan een perifere verlamming van de sensibele zenuwen.

Weisz¹⁰⁾ meent echter dat dit effect berust op de centrale analgetische werking van morphine en als bewijs hiervoor voert deze onderzoeker aan, dat de centrale analgesie en het opgeheven zijn van de corneareflex na morphine-toediening even lang duurt, n.l. ongeveer 2 uren.

Het feit echter, dat Stender de perifere verlamming van sensibele zenuwen kon aantoonen, dat Weisz, Killian en Schwörer in hun proeven niet hebben aangetoond, dat behalve de opiaten andere centraal-analgetische middelen eenzelfde werking op de corneareflex hebben, en de hierboven geciteerde uitspraak van Killian en Schwörer, rechtvaardigen de conclusie, dat deze methodiek onbruikbaar is.

Zooals in de inleiding reeds werd gemeld, is men in Amerika den laatsten tijd bezig met het zoeken naar eventuele vervangmiddelen voor morphine. Daartoe werden twee laboratoria ingericht, één aan de universiteit in Virginia, waar men derivaten vervaardigt van morphine en van phenanthreen, een ander aan de universiteit van Michigan, waar de gemaakte verbindingen op hun pijnstillende werking en andere pharmacologische eigenschappen werden onderzocht door N. B. Eddy en zijn medewerkers.

De methode die Eddy¹⁴⁾ volgt om de pijnstillende werking te bepalen, beteekent een groote vooruitgang.

Eddy ging de reactie op pijnprikkels bij katten na, door middel van een doseerbare en in kilogrammen afleesbare druk op de staartpunt. Deze druk wordt verkregen door het comprimeeren van een spiraalveer door middel van het aandraaien van een schroef. Het onderende van de spiraalveer is bevestigd op een kleine plaat, welke rust op den bovenkant van de staartpunt der kat. Door het comprimeeren van de spiraalveer ontstaat dus een geleidelijk toenemende druk op deze staartpunt. Dit zal ten gevolge hebben dat op een

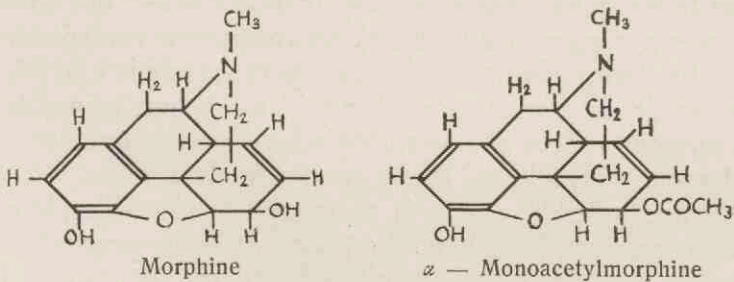
gegeven oogenblik de kat dezen druk pijnlijk gaat vinden en dit uit door te schreeuwen of wel door weg te willen loopen. Op een geijkte schaal is de druk in kilogrammen af te lezen.

Dat deze methode inderdaad betrouwbaar is, blijkt uit het feit, dat Eddy op deze wijze pijnstillende middelen vond, die, zooals b.v. het dihydrodesoxymorphine D (desomorphine) klinisch geheel aan de verwachtingen beantwoorden.

Het zou mij te ver voeren om hier diep op de resultaten van deze interessante Amerikaansche onderzoekingen in te gaan en ik verwijs daarvoor naar de literatuur ¹⁴⁾.

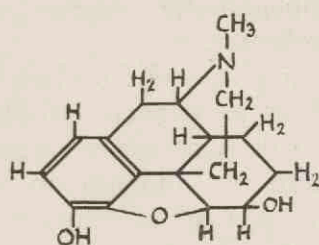
Toch wil ik hier eenige belangrijke resultaten noemen. Zoo onderzocht Eddy een reeks barbituurzuurderivaten en wel veronal, amytal, ipral, neonal en phanodorm en kwam tot de conclusie, dat dezen verbindingen practisch geen pijnstillende werking van beteekenis toekomt.

Het onderzoek naar de analgetische werking van verbindingen, die afgeleid waren van morphine en codeïne, voerden tot eenige algemeene regels, n.l. dat in het algemeen het methyleeren en acetyleren van de alcoholische hydroxylgroep de analgetische werking verbetert. Zoo is b.v.

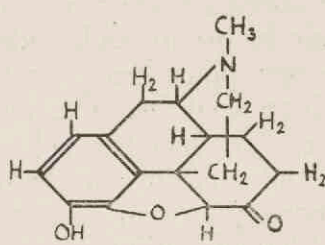


het van morphine afgeleide α -monoacetylmorphine slechts weinig giftiger dan morphine, doch ongeveer vier maal zoo sterk analgetisch. Hydreert men deze verbinding echter, dan ontstaat het monoacetyldihydromorphine, dat veel giftiger is en veel minder pijnstillend, terwijl daarentegen het gehydreerde morphine, dihydromorphine (paramorphin) en het dihydromorphinon (dilaudid) veel werkzamer, doch tevens evenredig giftiger dan morphine zijn.

Worden morphine en codeïne (tertiaire aminen) veranderd in quaternaire ammoniumzouten, dan vertoonen



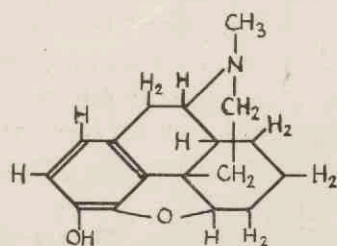
Dihydromorphine (paramorphan)



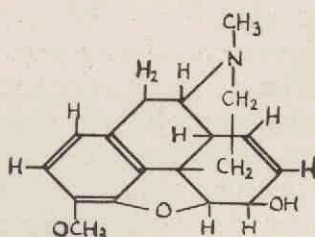
Dihydromorphinon (dilauid)

deze verbindingen curare-werking, terwijl het analgetisch vermogen zeer afgenomen is.

Een zeer interessant derivaat, tot dusver het beste van alle vervaardigde praeparaten, is het reeds genoemde, van β -isomorphine afgeleide dihydrodesoxymorphine D (deso-



Dihydrodesoxymorphine D (desomorphine)



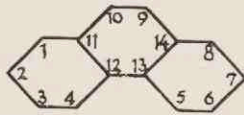
Codeïne

morphine). Deze verbinding bleek drie maal zoo giftig te zijn als morphine, terwijl het analgetisch tien maal zoo sterk werkzaam is; daarbij bleek het vijftien maal zoo sterk narcotisch te werken. Het veroorzaakte slechts weinig krampen en geen braken. De pijnstillende werking trad zeer snel in en was goed; een bezwaar is, dat deze werking spoedig weer verdwenen is (na ongeveer 2 uren).

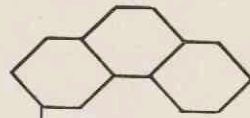
Ook verbindingen, afgeleid van het op zich zelf onwerkzame phenanthreen, bleken pijnstillende werking te hebben en wel voornamelijk de substituatieproducten op de 3 plaats. Zoo bleek 3-hydroxyphenanthreen analgetisch en narcotisch te zijn. Wordt nu de hydroxylgroep gemethyleerd, ge-

aethyleerd of geacetyleerd, dan vermindert sterk de analgetische werking, zooals dit ook het geval is bij morphine, waar door methyleeren van de phenolische hydroxylgroep het minder pijnstillende codeïne ontstaat.

Sterker pijnstillend, doch tevens vrij giftig bleek het 3-aminophenanthreen te zijn. Daarom werden verbindingen gemaakt met een zijketen op de 3 plaats, waarin de, oorspronkelijk dus aan de kern zittende, aminogroep werd opgenomen, en van deze verbindingen is tot dusver het 3-[2-(diaethylamino)-1-hydroxyaethyl] phenanthreen het



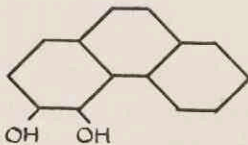
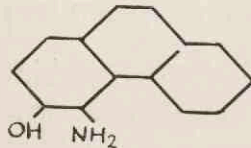
Phenanthreen



3 - [2 - (diaethylamino) - 1 - hydroxyaethyl] phenanthreen

sterkst pijnstillende phenanthreen-derivaat. Deze verbinding is twee maal zoo sterk analgetisch als 3-aminophenanthreen en minder giftig; toch staat de pijnstillende werking sterk ten achter bij die van morphine. Evenals bij morphine veroorzaakt deze verbinding bij katten opwinding, braken, wijde pupillen en een temperatuursdaling.

Onder de disubstitutieproducten bleken het 3,4-dihy-

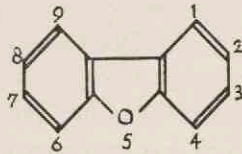
3 - 4 - dihydroxyphenanthreen
(morphol)

3 - hydroxy - 4 - aminophenanthreen

droxyphenanthreen (morphol) en het 3-hydroxy-4-aminophenanthreen werkzamer dan de overeenkomstige monosubstitutieproducten. Evenals bij de monoverbindingen bleek acetyleren van de hydroxylgroepen de pijnstillende werking te verzwakken.

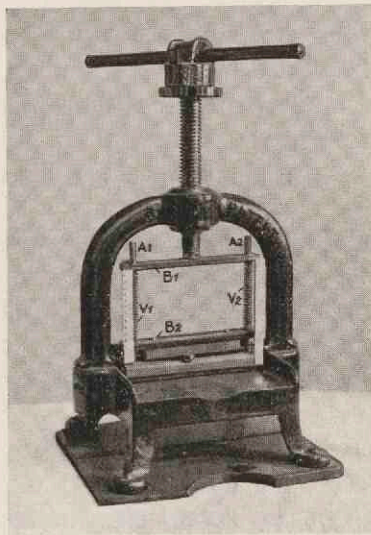
Tenslotte werden nog een reeks dibenzofuran-derivaten gemaakt, welke in het algemeen sterker analgetisch bleken

te zijn dan de overeenkomstige phenanthreen derivaten, doch tevens evenredig giftiger.



dibenzofuran

De methode van Eddy leek mij het meest geschikt voor een experimenteel quantitatief onderzoek naar de werkzaamheid van analgetica en ik paste haar dan ook in mijn onderzoek toe. Het door mij gebruikte toestel wijkt eenigszins af



Figuur 1.

Toestel volgens EDDY (in gewijzigde vorm).

van dat van Eddy, doch het principe is geheel gelijk gebleven. Fig. 1 geeft een afbeelding weer van het door mij gebruikte toestel. Men ziet dat hier twee spiraalveeren gebruikt zijn, V1 en V2, welke beide gelijk zijn. Boven en on-

der de spiraalveeren bevinden zich twee horizontale plankjes B₁ en B₂. Langs de geleiders A₁ en A₂ zijn deze plankjes met de spiraalveeren heen en weer te schuiven. Onder het midden van B₂ is een stukje gummislang gelegd, dat op de foto de staartpunt van een kat moet nabootsen. Door aandraaien van de schroef beweegt B₁ zich naar B₂ toe. De twee spiraalveeren zullen dus gecomprimeerd worden, waardoor druk op de staartpunt wordt uitgeoefend. Langs de spiraalveeren ziet men een schaalverdeeling, waarop de lengte van deze veeren is af te lezen. Door ijking is hieruit het aantal Kg druk te bepalen.

Met dit toestel vond ik voor morphine lagere waarden dan Eddy; dus vergeleken met de resultaten, die Eddy verkreeg, is in mijn proeven morphine minder werkzaam. Deze afwijking zal waarschijnlijk een gevolg zijn van het gewijzigde toestel. Men mag mijn resultaten dus niet zoo maar vergelijken met die van Eddy. Daar wij beide in onze proeven verschillende analgetica vergelijken met morphine is dit bezwaar dus niet zoo groot. Zoo vonden Eddy zoowel als ik, dat dilaudid 4 à 5 maal zoo sterk analgetisch is als morphine.

Een ander verschil tusschen de werkwijze van Eddy en mij is, dat Eddy de minimaal analgetische dosis bepaalt en dat ik juist de maximaal verdraagbare dosis toedien en hiervan de analgetische werking naga. Daardoor zijn mijn proeven te rangschikken in twee series, nl.

- 1e. Praeparaten in een doseering, die geen of weinig toxische verschijnselen veroorzaakt;
- 2e. Praeparaten in een doseering, die zwaardere toxische verschijnselen veroorzaakt.

Onderzocht op hun analgetische werking werden:

1. Uit de groep der opiaten
Morphine, narcotine, dilaudid en de mengsels morphine-narcotine, opial en sédol (morphine-scopolamine)
2. Uit de groep der aniline-derivaten
Phenacetine (acetyl-p-phenetidine)

3. Uit de groep der pyrazolon-derivaten
Pyramidon (dimethylamido-antipyrine) en Antipyrine
4. Uit de groep der salicylzuur-derivaten
Acidum acetylosalicylicum
5. Van de kina-alkaloïden
Kinine, cinchonine en cinchonidine
6. Mengsels
Veramon (pyramidon-veronalnatrium)
Saridon (1-phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon +
acetyl-p-phenetidine +
allylisopropyl-acetureide +
coffeïne)
7. Supramorine (phenanthroline-derivaat)

HOOFDSTUK II.

Resultaten van het onderzoek.

In tabel 1 vindt men het resultaat van het onderzoek op normale katten. In de eerste horizontale kolom zijn de nummers weergegeven van de katten, waarmee geëxperimenteerd

Tabel 1.

Normale katten

Kat No.	1	2	7	10	11	Gemid- deld	Verschil
Normaal	I	7.5	7.5	7	9	8	
	II	4	8	7.5	10	8	
	III	7	6	7	7	9	
	Gemid- deld	6.2	7.2	7.2	8.7	8.3	7.5
Na 1 uur	I	7	5.5	7	9	7.5	- 0.3
	II	4	7	7	8	9	
	III	7.5	7	6	7	9	
	Gemid- deld	6.2	6.5	6.7	8	8.5	7.2
Na 2 uur	I	7	8	7.5	10	8	+ 0.1
	II	5	7	7.5	8	9	
	III	7.5	7	6	7	9	
	Gemid- deld	6.5	7.3	7	8.3	8.7	7.6
Na 4 uur	I	5.5	8	7.5	9	9	+ 0.1
	II	6	8	7.5	9	9	
	III	7	7	6	7	9	
	Gemid- deld	6.2	7.6	7	8.3	9	7.6
Na 5 uur	I	5.5	7.5	8	9	9	+ 0.1
	II	5.5	7	7.5	9	9	
	III	7.5	7	6	7.5	9	
	Gemid- deld	6.2	7.2	7.2	8.5	9	7.6

werd. Deze reeks van vijf katten werd op 3 verschillende dagen aan deze proef onderworpen. De resultaten op genoemde dagen bereikt (die het gemiddelde zijn van 3 waarnemingen) zijn weergegeven in de horizontale kolommen, welke met de cijfers I, II, en III zijn aangegeven. Daaronder volgt een horizontale kolom, waarin het gemiddelde van de waarden, gedurende 3 dagen verkregen, voor iedere kat afzonderlijk is vermeld, terwijl aan het eind van deze kolom hiervan het gemiddelde is aangeteekend. De daaronder volgende kolommen geven de resultaten weer van de proeven op een volgend uur, enz. genomen. Tenslotte vindt men geheel rechts in de verticale kolom (vet gedrukt) de verschillen vermeld tusschen de gemiddelde waarde, gevonden bij den aanvang van de proef en die welke vastgesteld werden respectievelijk 1 uur, 2 uur, enz. na het begin van de proef. Tevens wordt hier herinnerd aan het feit, dat genoemde cijfers aanduiden het benodigd aantal Kg. druk op de staartpunt der katten om deze tot schreeuwen, respectievelijk duidelijke uitingen van pijn, te brengen.

Uit tabel 1 blijkt dus, dat gemiddeld deze verschillen niet groot zijn, d.w.z. dat de gevoeligheid der katten op verschillende uren van den dag gemiddeld ongeveer gelijk blijft.

In tabel 2 vindt men de resultaten van de proeven met *Opial*. Hiervan is subcutaan 2 mg per Kg toegediend. *Opial* bestaat voor de helft uit morphine, voor 10,5% uit NaCl, terwijl van de overige opium-alkaloïden aanwezig zijn: narcotine 30%, papaverine 4%, codeïne 2,5%, thebaïne 2% en narceïne 1%.

Tengevolge van het inspuiten van deze hoeveelheid opial traden na \pm 20 à 30 minuten de volgende toxische verschijnselen op: Een lichte opwinding, speekselvloed en braken, terwijl de pupillen sterk verwijd waren. De verschijnselen waren ongeveer 2 uur na de injectie verdwenen.

Teneinde de werkzaamheid der verschillende analgetica makkelijker met elkaar te kunnen vergelijken, zijn in de volgende 3 tabellen van ieder praeparaat alleen de gemiddelde verschillen, (vetgedrukte kolom van tabel 1 en 2) opgenomen.

Tabel 2.

Opial, 2 mg. per Kg. lichaamsgewicht. Subcutaan.

Kat No.		7	8	9	10	11	Gemiddeld	Verschil
Normaal	I	10	5.5	8	8	8		
	II	6	5	7.5	7.5	6		
	III	7.5	5.5	7	9	9		
	Gemiddeld	7.8	5.3	7.5	8.2	7.8	7.2	
Na 1 uur	I	13.5	11	13.5	12	10		+ 8.2
	II	11.5	13.5	26	16.5	16.5		
	III	14	12.5	14	17	19		
	Gemiddeld	13	12.3	17.8	15.2	18.5	15.4	
Na 2 uur	I	14	16.5	16	15.5	22		+ 11.2
	II	17.5	15.5	21.5	17	21.5		
	III	15	16	22	20.5	26		
	Gemiddeld	15.5	16	19.8	17.7	23.2	18.4	
Na 4 uur	I	10.5	5.5	11.5	11	10		+ 4.5
	II	11	11.5	13.5	13.5	12		
	III	11.5	11.5	15	14	15		
	Gemiddeld	10.8	9.5	13.3	12.8	12.2	11.7	
Na 5 uur	I	6	8	10	8	7		+ 1.6
	II	9	7	11	10	10		
	III	7.5	6	12	10	10		
	Gemiddeld	7.5	7	11	9.3	9	8.8	
Na 6 uur	I	9	7	8	8	7.5		+ 0.1
	II	7	5	7.5	7	6		
	III	7.5	6	7.5	9	7.5		
	Gemiddeld	7.8	6	7.7	8	7	7.3	

Zoo vindt men in tabel 3 de praeparaten, waarin opium-alkaloïden voorkomen bijeen, in tabel 4 de antipyretica en in tabel 5 supramorine.

De in tabel 3 ondergebrachte praeparaten, buiten het reeds genoemde opial, zijn:

Morphine + *Narcotine*, de hoofdbestanddeelen van opial. In dit mengsel zijn de beide alkaloiden in gelijke hoeveelheid aanwezig. Subcutaan ingespoten is: 2 mg per Kg lichaamsgewicht. In tegenstelling met opial, waren toxische verschijnselen slechts in geringe mate aanwezig, met name werd een enkele maal lichte opwinding der katten waargenomen.

Morphine: van dit alkaloid is toegediend 2 mg en 1 mg per Kg. In de hooge doseering is morphine zeer toxisch. De vergiftigings-verschijnselen treden na \pm 15 minuten op, en bestaan uit sterke opwinding, speekselvloed, braken en sterk verwijde pupillen. Na ongeveer 2 uur verdwijnen deze verschijnselen voor het merendeel snel, alleen de opwinding blijft nog lang bestaan. De verschijnselen zijn heviger dan na het toedienen van een gelijke hoeveelheid opial.

Waar slechts 1 mg per Kg morphine werd geïnjecteerd waren de bijverschijnselen veel minder hevig en bleven deze in de meeste gevallen beperkt tot een vermeerderde speekselsecretie en lichte opwinding. Een enkele maal kwam het tot braken.

Narcotine, waarvan subcutaan geïnjecteerd werd 2 en 1 mg per Kg lichaamsgewicht. In deze doseeringen bleek narcotine slechts weinig toxisch te zijn. Een enkele maal werd speekselvloed en braken waargenomen.

Dilaudid (dihydromorfinon). Van dit morphine-derivaat werd 0,25 mg per Kg lichaamsgewicht subcutaan ingespoten. Zoals uit tabel 3 blijkt, is de analgetische werking groter dan die na het inspuiten van 1 mg per Kg morphine, doch de toxische verschijnselen zijn eveneens toegenomen (nl. opwinding en braken). Wat de hevigheid van de toxische verschijnselen betreft, staat dilaudid (0,25 mg per Kg) tusschen 1 en 2 mg per Kg morphine. Even sterk als de analgetische werkzaamheid van dilaudid t.o.v. morphine is toegenomen, is het giftiger geworden.

Sédol: Van dit praeparaat werd subcutaan ingespoten 1 cM³ per Kg lichaamsgewicht. 1 cM³ Sédol bevat 1 mg

hydrochloras morphine + 0,033 mg hydrobromas scopolamini.

Uit tabel 3 blijkt, dat het toevoegen van scopolamine het analgetisch effect niet vermag te verhoogen. Daarentegen zijn de bijverschijnselen sterker geworden. Ook hier zijn deze eigenschappen vertegenwoordigd door braken en opwinding, in hooger mate dan de aanwezige hoeveelheid morphine zou doen vermoeden. Dat het mij niet gelukte met sédol een vergrooting (ten opzichte van morphine) van het pijnstillend vermogen aan te toonen, is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat dieren over het algemeen anders op scopolamine reageeren dan menschen (Storm van Leeuwen en Sent György¹⁵))

Tabel 3.

Aantal uren na de toediening	Opial 2 mg per Kg subcutaan	Morphine + Narcotine, van elk 1 mg per Kg subcutaan	Morphine 2 mg per Kg subcutaan	Morphine 1 mg per Kg subcutaan	Narcotine 2 mg per Kg subcutaan	Narcotine 1 mg per Kg subcutaan	Dilaudid 0.25 mg per Kg subcutaan	Sédol 1 cm ³ per Kg subcutaan
1	+ 8.2	+ 8	+ 8	+ 3.7	+ 4.1	+ 2.7	+ 5.8	+ 4.1
2	+ 11.2	+ 10.1	+ 9.5	+ 4.9	+ 4.5	+ 3	+ 5.8	+ 3.7
4	+ 4.5	+ 5.5	+ 2.7	+ 2.4	+ 2.1	+ 0.9	+ 3.1	+ 1.9
5	+ 1.6	+ 3.3	+ 0.9	+ 0.4	+ 0.9	+ 0.5	+ 1	+ 0.7
6	+ 0.1	+ 0.6	- 0.4	- 0.1	- 0.1	+ 0.2	+ 0.2	+ 0.1

Beschouwt men de aldus verkregen gegevens in samenhang met elkaar, dan komt men tot de conclusie, dat het toedienen van 2 mg opial (per Kg lichaamsgewicht) sterker

analgetisch werkt dan een injectie van een gelijke hoeveelheid morphine. Toch bevat opial slechts 50% morphine. *Een elkaar potentieerende werking van de opium alkaloiden moet dus aangenomen worden, zoodat mijn resultaten overeenstemmen met die van D. I. Macht²⁾.*

Ook in de combinatie van morphine met narcotine komt deze potentieering tot uiting, (opial bevat 30% narcotine), zooals een nadere beschouwing van de tabel leert. Het grootste verschil na toedienen van 2 mg morphine bedraagt 9,5 Kg, dat na toedienen van 2 mg narcotine 4,5 Kg. Het grootste verschil na het toedienen van 1 mg van ieder dezer alkaloiden is niet minder dan 10,1 kg. Dit bewijst het duidelijkst, dat beide stoffen elkanders werking potentieeren. Men kan (minder exact) ook de volgende redeneering toepassen: Het grootste verschil na toedienen van 1 mg narcotine bedraagt 3 kg, dat na injectie van dezelfde hoeveelheid morphine 4,9 kg. Indien deze alkaloiden elkaar niet zouden potentieeren, zou men verwachten dat het injiceeren van 1 mg morphine + 1 mg narcotine als resultaat zal hebben, dat het grootste verschil zal bedragen de som van 3 kg + 5,9 kg = 7,9 kg. In werkelijkheid bedraagt het grootste verschil 10,1 kg. *We hebben hier dus wel degelijk te maken met een potentieering.*

Zooals de tabel leert ligt het punt van maximale werking bij alle tot nu toe toegediende middelen 2 uur na de injectie.

De in tabel 4 opgenomen antipyretica zijn:

Pyramidon: een subcutane injectie van 10 mg per Kg lichaamsgewicht veroorzaakt een duidelijke analgetische werking. De daarbij optredende toxische verschijnselen zijn gering te noemen. De dieren worden wat minder levendig en hebben wat vermeerderde spekselsecretie. Deze verschijnselen treden ongeveer 20 minuten na de injectie op en zijn betrekkelijk gauw weer verdwenen.

Antipyrine, waarvan 30 mg per Kg lichaamsgewicht subcutaan geïnjecteerd werd, heeft een duidelijk aantoonbare pijnstillende werking.

De bijverschijnselen zijn gering; een vermeerderde speekselsecretie werd waargenomen.

Phenacetine: daar deze verbinding zeer slecht oplosbaar is, werd tot orale toediening overgegaan. De gebruikte dosis van 10 mg per Kg lichaamsgewicht bleek geen bijverschijnselen te veroorzaken. Waarschijnlijk zal een hogere dosis nog wel verdragen worden, waardoor een betere analgetische werking te verwachten is.

Acidum acetylosalicylicum, eveneens onoplosbaar, werd in zeer groote hoeveelheid toegediend per os. Daar 500 mg per Kg lichaamsgewicht te toxisch bleek, (voor enkele katten zelfs doodelijk) werd overgegaan tot het oraal toedienen van 300 mg per Kg. Ook deze dosis veroorzaakte toch nog toxische verschijnselen, zooals speekselvloed, lichte opwinding en een enkele maal braken. Wanneer het tot braken kwam, trad dit pas laat op, nl. \pm 45 minuten na de toediening.

Veramon. De combinatie van pyramidon met veronalnatrium (in de verhouding 500 mg op 200 mg) heeft eveneens een duidelijke pijnstillende werking, terwijl toxische verschijnselen niet werden waargenomen. Een vergelijking met pyramidon leert ons, dat 10 mg per Kg veramon subcutaan geïnjecteerd minder pijnstillend werkt dan een overeenkomstige dosis pyramidon. Daar echter 10 mg veramon ongeveer 7 mg pyramidon bevat, kan men aannemen dat de veramon werking ongeveer gelijk zal zijn aan de werking van het aanwezige pyramidon.

Saridon. Daar ook dit praeparaat onoplosbaar is, werd den katten $\frac{1}{20}$ tablet per kg lichaamsgewicht toegediend.

Een tablet saridon bevat:

- 150 mg 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon
- 250 mg acetyl-p-phenetidine
- 60 mg allylisopropyl-acetureide
- 50 mg coffeïne

Zoals uit tabel 4 blijkt is de analgetische werking bijna gelijk aan de in saridon voorkomende hoeveelheid phenacetine. Ook dit praeparaat veroorzaakte geen bijverschijnselen, zoodat men mag aannemen, dat een grootere dosis toelaatbaar is en ook beter pijnstillend zal werken.

Tenslotte werden eenige kina-alkaloïden onderzocht en wel kinine, cinchonine en cinchonidine. Een pijnstillende werking kon evenwel niet aangetoond worden.

Kinine, waarvan subcutaan 30 mg per Kg geïnjecteerd werd, bleek geen toxische verschijnselen te veroorzaken.

Cinchonidine bleek zwaar toxisch te zijn wanneer 30 mg per Kg subcutaan geïnjecteerd werd (braken en krampen).

Een dosis van 15 mg per Kg werd echter, zonder bijverschijnselen te veroorzaken, verdragen.

Cinchonine veroorzaakte lichte krampen; subcutaan werd 15 mg per Kg ingespoten.

Tabel 4.

Aantal uren na de toediening	Pyramidon 10 mg per Kg subcutaan	Antipyrine 30 mg per Kg subcutaan	Phenacetine 10 mg per Kg per os	Acidum acetylsalicylicum 300 mg per os	Veramon 10 mg per Kg subcutaan	Saridon 1/20 tablet per os	Kinine 30 mg per Kg subcutaan	Cinchonine 15 mg per Kg subcutaan	Cinchonidine 15 mg per Kg subcutaan
1	+4.4	+3.3	+2.7	+2.7	+2.5	+2.3	-0.8	+0.2	-0.2
2	+4	+2.8	+2.6	+3.5	+3.4	+2.4	0	+0.7	-0.2
4	+2	+0.3	+0.6	+1.1	+0.7	+0.7	-0.3	-0.1	-0.2
5	+0.8	+0.7	+0.2	+0.7	-0.1	+0.5	-0.3	+0.7	-0.2
6	+0.4	-	-0.1	-0.3	0	+0.3	-0.3	0	-0.2

Supramorine: de analgetische werking van dit praeparaat is in tabel 5 weergegeven. Toegediend werd: subcutaan 30 en 50 mg per Kg; oraal 30 mg per Kg lichaamsgewicht.

Wat de bijverschijnselen betreft, een dosis van 30 mg per Kg, zoowel subcutaan geïnjecteerd als oraal toegediend, bleek slechts lichte verschijnselen te veroorzaken, n.l. een vermeerderde speekselsecretie, welke ongeveer 20 minuten na de toediening begon en na $\pm 1\frac{1}{2}$ uur weer verdwenen was.

Ernstiger zijn de toxische verschijnselen wanneer 50 mg per K.G. geïnjecteerd wordt. Hierbij dient echter opgemerkt te worden, dat deze toxische verschijnselen beïnvloed worden door de concentratie van de ingespoten oplossing supramorine. In het algemeen werd supramorine als 5 0/0 oplossing geïnjecteerd. Door een vergissing werd echter in twee proeven 50 mg per Kg als 2^{1/2}0/0 oplossing ingespoten. Het gevolg hiervan was dat de bijverschijnselen ernstiger waren, n.l. overvloedige speekselsecretie sterk geprikkelde ademhaling, braken, terwijl zelfs clonisch-tonische krampen werden waargenomen. Ook bleek de pijnstillende werking reeds na één uur haar maximum bereikt te hebben.

Werd echter dezelfde hoeveelheid supramorine als 5 0/0 oplossing geïnjecteerd, dan bleken deze verschijnselen minder hevig te zijn. Krampen werden niet waargenomen, de ademhaling was minder geprikkeld en ook de overige verschijnselen waren in mindere mate aanwezig, terwijl de pijnstillende werking haar maximum pas na twee uur bereikte.

Blijkbaar wordt dus een minder geconcentreerde oplossing sneller geresorbeerd, waardoor een hogere concentratie in het bloed ontstaat, hetgeen aanleiding geeft tot de versterkte toxische verschijnselen en een verhoogde analgetische werking in het eerste uur na de injectie. Dit komt overeen met hetgeen Wessely in zijn proeven vond, n.l. dat subcutaan geïnjecteerde oplossingen minder snel geresorbeerd worden naarmate hun concentratie hoger is ¹⁶⁾.

Tenslotte werd supramorine gecombineerd met veronalnatrium subcutaan geïnjecteerd en wel in een dosis van

50 mg per Kg supramorine + 20 mg per Kg veronalnatrium. De bedoeling hiervan was om te trachten een verhoogde analgetische werking te bereiken. Zooals tabel 5 doet zien, is dit echter niet het geval. Wel werd met deze concentratie bereikt dat de toxische verschijnselen door de toevoeging van het veronalnatrium verminderd werden.

Tabel 5.

Aantal uren na de toediening	Supramorine			50 mg per Kg Supramorine + 20 mg per Kg Veronalnatrium subcutaan
	50 mg per Kg subcutaan	30 mg per Kg subcutaan	30 mg per Kg per os	
1	+ 11.8	+ 6	+ 6.1	+ 8
2	+ 10.9	+ 6.3	+ 8	+ 10.5
4	+ 4.9	+ 2.2	+ 3.9	+ 4.5
5	+ 2.7	+ 0.5	+ 2.8	+ 2.1
6	+ 0.5	- 0.2	+ 0.4	0

Wanneer men thans overgaat tot het met elkaar vergelijken van de besproken praeparaten en het rangschikken hiervan naar hun analgetische werkzaamheid, dan dient men in het oog te houden, dat men de verkregen resultaten alleen daar met elkaar vergelijken mag, waar de gebruikte dosis aanleiding gaf tot ongeveer dezelfde intensiteit van de toxische verschijnselen. Op deze manier kwam ik tot de hieronder volgende twee groepen. Een eerste groep, waarin de praeparaten in de doseeringen, die weinig of geen bijverschijnselen veroorzaakten, zijn opgenomen en een tweede groep, waar de toxische verschijnselen ernstiger waren.

Achter den naam van het praeparaat vind men de dosering per Kg lichaamsgewicht en tevens de maximale werking, d.w.z. het grootste aantal Kg dat na toediening van het praeparaat meer noodig was om de katten tot pijnuitingen te brengen, vermeld.

Morphine + Narcotine	2 mg per Kg subcutaan	+	10,1 Kg
Supramorine	30 mg „ „ per os	+	8 „
Supramorine	30 mg „ „ subcutaan	+	6,3 „
Morphine	1 mg „ „ „	+	4,9 „
Narcotine	2 mg „ „ „	+	4,5 „
Pyramidon	10 mg „ „ „	+	4,4 „
Acidum acetylosalicylicum	300 mg „ „ per os	+	3,5 „
Veramon	10 mg „ „ subcutaan	+	3,4 „
Antipyrine	30 mg „ „ „	+	3,3 „
Narcotine	1 mg „ „ „	+	3 „
Phenacetine	10 mg „ „ „	+	2,7 „
Saridon	$\frac{1}{20}$ tablet per Kg per os	+	2,4 „

Zoals reeds gezegd veroorzaakten veramon, phenacetine en saridon geen toxische verschijnselen en mag men dus aannemen dat deze verbindingen in grooter hoeveelheid toegediend, sterker analgetisch zullen werken dan thans het geval is, zoodat ze mogelijk een betere plaats op deze ranglijst zullen kunnen innemen. Het is echter niet te verwachten dat de verschillen zeer groot zullen zijn.

Vergelijkt men supramorine met pyramidon en acidum acetylosalicylicum, dan ziet men dat de laatste twee praeparaten, wat de pijnstillende werking betreft, ver achterstaan bij supramorine. De combinatie morphine + narcotine is de eenige die de werking van supramorine overtreft. Tenslotte wil ik nog wijzen op het feit dat supramorine in deze proeven na orale toediening blijkbaar werkzamer is dan na subcutane injectie.

In de nu volgende groep zijn de praeparaten ingedeeld, die bij katten zwaardere vergiftigings-verschijnselen veroorzaakten.

Supramorine	50 mg per Kg	subcutaan	+	11,8
Opial	2 mg	„ „ „	+	11,2
Supramorine	50 mg per Kg	+	}	„
Veronalnatrium	20 mg per Kg			
Morphine	2 mg	„ „ „	+	9,5
Dilaudid	0,25 mg	„ „ „	+	5,8
Sédol	1 cM ⁸ mg	„ „ „	+	4,1

In deze ranglijst staat dus supramorine bovenaan. Wat betreft het dilaudid, reeds eerder werd gezegd dat 0,25 mg per Kg dilaudid, subcutaan geïnjecteerd, meer bijverschijnselen veroorzaakt dan 1 mg morphine, doch deze toxische verschijnselen zijn niet zoo hevig als na de injectie van 2 mg per Kg morphine, zoodat men de analgetische werking van 0,25 mg dilaudid zal moeten vergelijken met de werking van \pm 1,5 mg morphine.

De voornaamste conclusies uit deze proeven zijn, in het kort samengevat:

1. In de in deze proeven gebruikte doseeringen, is supramorine bij katten een iets sterker analgeticum dan morphine.
2. Veronalnatrium is niet in staat het pijnstillend vermogen van supramorine op te voeren, evenmin als dat van pyramidon.
3. Morphine en narcotine potentieeren elkaar.
4. Het mengsel morphine + narcotine is te prefereren boven morphine, omdat het sterker pijnstillend werkt en minder toxische verschijnselen veroorzaakt.
5. Opial is misschien een weinig sterker pijnstillend dan morphine + narcotine, doch veroorzaakt meer bijverschijnselen; deze zijn echter minder dan na morphine.

HOOFDSTUK III.

Resultaten van het pharmacologisch onderzoek van supramorine.

Onderzocht werd het supramorine-3 HCl, dus het zout-zure zout waar 1 molecule supramorine 3 moleculen HCl gebonden heeft. Dit zout is een oranje-geel poeder, dat in water makkelijk oplost en in oplossing zuur reageert en bitter smaakt.

Bepaling der doodelijke dosis.

De doodelijke dosis, uitgedrukt in milligrammen per kilogram lichaamsgewicht, is bepaald ten opzichte van witte muizen en wel intraveneus, per os en subcutaan.

Onder doodelijke dosis wordt hier verstaan die dosis, welke 50% der dieren binnen 2 x 24 uur doodt. De muizen worden ingespoten met opklimmende hoeveelheden supramorine. Is de hoogste dosis waarbij de dieren blijven leven en de laagste dosis waaraan de muizen sterven op deze wijze gevonden, dan wordt tusschen deze waarden de doodelijke dosis gezocht door meerdere dieren eenzelfde hoeveelheid in te spuiten en tevens de dosis te varieren tusschen de gevonden getallen.

Gebruikt is een 1% waterige oplossing, terwijl het gewicht der gebruikte muizen varieerde van 16—20 g.

Intraveneus bedraagt de doodelijke dosis 120—150 mg per Kg. De waterige oplossing werd in de staartvene der muis geïnjecteerd. Indien deze dosis letalis ver overschreden wordt, sterft het dier vrijwel onmiddellijk. Direct na het inspuiten treedt een ademstilstand op. De muis ligt op zij.

Het hart klopt nog even door, om dan ook stil te staan.

Spuit men echter kleinere hoeveelheden in, (is dus de doodelijke dosis maar weinig overschreden) dan verloopt dit proces langzamer. Het dier is na de injectie zeer onrustig, heeft een zeer frequente ademhaling, krijgt tonisch-klonische krampen, waarbij het opzij valt; uit deze zijligging kan de muis zich niet meer oprichten. De ademhaling wordt langzaam om ten slotte stil te staan terwijl de muis cyanotisch is.

Per os is de doodelijke dosis 300 mg per Kg.

Met een metalen maagsonde wordt de supramorine oplossing in de maag gebracht. Het eerste verschijnsel dat optreedt is een prikkeling van de ademhaling, welke zich uit door een verhoogde ademfrequentie. Vervolgens gaat het dier op zijn buik liggen en wordt atactisch. Daarna treden krampen op, welke eerst klonisch zijn, later echter klonisch-tonisch worden. De staart gaat omhoog, de kop wordt achterover gebogen, terwijl de pooten zich strekken en daarbij schuddende bewegingen uitvoeren. De ademhaling wordt langzamer, de muis cyanotisch en koud en sterft tenslotte binnen 24 uur. De urine is dan meestal donker geel gekleurd.

Subcutaan is de doodelijke dosis 300 mg per Kg.

De supramorine oplossing wordt onder de rughuid ingespoten. De vergiftiging verloopt geheel gelijk aan die, welke na orale toediening van supramorine optreedt; hieruit kan besloten worden dat de snelheid van opname voor beide methoden van toediening vrijwel gelijk zal zijn. Ook de dood treedt ongeveer even snel op als na orale toediening.

Katten zijn gevoeliger voor supramorine, hetgeen blijkt uit het feit dat regelmatig de krampen reeds na kleinere dosis optreden dan bij muizen.

Eenmaal stierf een kat binnen 24 uur na subcutane toediening van 150 mg per Kg.

Bij een konijn veroorzaakte het intraveneus injecteren van 30 mg per Kg een versnelde ademhaling en langdurige klonisch-tonische krampen. In den loop van 2 uur herstelde het dier weer geheel.

Invloed op de ademhaling.

Wij zagen reeds, dat bij muizen de ademhaling door het toedienen van supramorine aanvankelijk geprikkeld, later geremd wordt. De invloed van supramorine op de ademhaling werd verder vastgesteld bij katten. Tijdens bloed-drukproeven, (welke later ter sprake zullen komen) werd een indruk van de ademhaling verkregen door de kat te laten ademen door een T-vormige trachea-canule, waarvan het zijstuk door middel van een gummislang verbonden is met een Tambour van Marey. Aan het andere eind van de trachea-canule is een kort stukje gummislang bevestigd, dat met een schroefklemmetje meer of minder geopend kan worden. De kat ademt in en uit door dit stuk van de canule, terwijl de Tambour van Marey de drukschommelingen in de trachea op het beroete papier van het kymographion registreert.

We vinden dus op deze wijze iedere ademhaling weergegeven en daar de tijd (iedere 10 seconden) eveneens geregistreerd werd, is tevens het aantal ademhalingen per minuut te tellen.

Verder verkrijgen we een indruk van den aard der ademhaling. Immers, worden grootere hoeveelheden lucht in een zelfde tijdseenheid in- en uitgeademd, dan zal het in- en uitstroomen van deze lucht krachtiger geschieden; de drukschommelingen in het zijstuk zullen grooter worden en dienengevolge de uitslagen van de Tambour van Marey toenemen.

Twee katten werden aan deze proef onderworpen. De dieren werden onder aether narcose gedecerebreerd; in de vena femoralis werd een canule ingebracht ten einde hierdoor de supramorine te injecteren. In de eerste proef werden de nervi vagi intact gelaten, terwijl deze in de tweede proef doorgesneden werden. Na het decerebreeren werd met de proefneming voldoende lang gewacht, met het doel de kat de resterende aether te laten uitademen.

Hiernaast volgen de resultaten der proeven.

Kat No. I (de nervi vagi zijn intact gelaten).

Normaal is de ademhaling zeer regelmatig; de ademfrequentie bedraagt 22 per minuut.

1 mg per Kg supramorine intraveneus: De ademfrequentie neemt toe tot 25, terwijl de adembewegingen wat groter worden.. 2 tot 3 minuten na de injectie is echter de normale toestand weer bereikt.

5 mg per Kg intraveneus: Tijdens de injectie staat de ademhaling even stil; daarna volgt een prikkeling der ademhaling. De frequentie stijgt van 21 tot 26, terwijl de adembewegingen groter worden. Na eenige minuten is de normale toestand hersteld.

10 mg per Kg intraveneus: Aanvankelijk zijn gedurende ± 10 seconden de adembewegingen klein en is de frequentie afgenomen. Daarna worden de adembewegingen enorm groot, terwijl de frequentie iets toeneemt (van 21 op 23). Na eenige minuten nemen de adembewegingen in grootte af, terwijl ook de frequentie kleiner wordt.

20 mg per Kg intraveneus: De adembewegingen worden zeer groot, de ademfrequentie neemt iets toe (24 per minuut). Daarna volgt plotseling een remming, de ademhaling wordt heel langzaam om tenslotte stil te staan.

Hier werd in totaal (in refracta dosi) 36 mg per Kg intraveneus geïnjecteerd in den loop van 30 minuten.

Kat No. II (de nervi vagi zijn doorgesneden).

Normaal ademt het dier regelmatig; door het gemis der nervi vagi zeer langzaam (8 à 9 ademhalingen per minuut).

1 mg per Kg intraveneus (gedurende de proef werd deze dosis 2 maal geïnjecteerd). De ademfrequentie ondergaat geen verandering, terwijl de adembewegingen voorbijgaand wat groter worden.

5 mg per Kg intraveneus (gedurende de proef werd deze dosis 2 maal geïnjecteerd). De ademprequentie verandert niet; de adembewegingen worden grooter. Na eenige minuten is de normale toestand weer hersteld.

10 mg per Kg intraveneus: De ademprequentie neemt iets toe (tot 10 per minuut) de adembewegingen worden grooter, om snel weer af te nemen en kleiner te worden dan voor de injectie, terwijl het aantal ademhalingen daalt tot 2 à 4 per minuut. Hier treedt dus na een aanvankelijke prikkeling een remming van de ademhaling op. Langzamerhand wordt echter de normale toestand weer bereikt.

15 mg per Kg intraveneus: Aanvankelijk ontstaat een enorme prikkeling van de ademhaling met zeer groote, onregelmatige adembewegingen, terwijl de frequentie stijgt tot 23 per minuut. Daarna volgt echter een remming. De frequentie daalt in enkele minuten tot 3 per minuut. Hierna volgt ademstilstand.

In deze proef werd in totaal (in refracta dosi) 37 mg per Kg intraveneus geïnjecteerd in het verloop van 1 uur en 20 minuten.

Deze twee proeven doen zien, dat supramorine, intraveneus ingespoten, de ademhaling voorbijgaand prikkelt, waarbij het, in hooge dosis toegediend, na de prikkeling een remming van de ademhaling ten gevolge heeft, die tenslotte tot een ademstilstand voert. Tevens is opvallend dat, waar de nervi vagi doorgesneden zijn, een vermeerdering van de ademprequentie niet zoo op den voorgrond treedt, als dit het geval is indien de nervi vagi intact zijn gelaten. Ook in latere proeven trad dit verschijnsel regelmatig op.

Om nu een eventueele vermeerdering van het ademvolume juist te bepalen, werd gebruik gemaakt van de spirometer volgens Krogh. Dit is een, op water drijvend reservoir, waaruit geademd wordt; na iedere ademhaling daalt de

spirometer een weinig, hetgeen op het kymographion aangeeteekend wordt. De spirometer is geijkt, zoodat men later de hoeveelheid ingeademde lucht per tijdseenheid uit het geregistreerde kan terug vinden. Ook in deze proeven werden de katten gedecerebreerd onder aether narcose. De nervi vagi werden intact gelaten, behoudens in de tweede proef, waar tijdens het experiment de nervi vagi werden doorgesneden. De katten ademen door een T-vormige trachea canule, waarvan elk uiteinde verbonden is met een nat ventiel. Deze zijn zoodanig ingericht, dat slechts door het rechter ventiel ingeademd kan worden, (dit ventiel is verbonden met den spirometer); terwijl de uitgeademde lucht alleen door het linker ventiel ontwijken kan. Supramorine werd intraveneus toegediend.

Hierachter volgen de resultaten van deze proeven in tabelvorm.

Proef I. Gedecerebreerde kat, 2,4 Kg nn. vagi intact. Ademhaling door natte ventielen, waarvan één verbonden is met den spirometer.

Intrave- neuse injectie in mg/Kg	Tijd na de injectie	per minuut		Grootte per adem- haling in cM ³	Opmerkingen
		adem- freq.	volume in cM ³		
normaal		18	410	23	
"		18	400	22	
2		18	—		
	30"	18	563	31	
	3'30"	18	400	22	
4		18	—	—	
	10"	24	700	29	
	40"	22	624	28	
	1'10"	20	580	29	
	1'40"	20	474	24	
	2'10"	20	400	20	
	4'30"	18	420	23	
4		18	—	—	
	10"	28	650	23	
	40"	24	600	25	
	1'10"	24	500	21	
	4'	20	420	21	
10		20	—	—	
	10"	42	1050	25	
	40"	42	1050	25	
	1'40"	28	750	27	
	2'10"	26	650	25	
	3'10"	20	450	22	
	6'	22	450	20	
5		22	—	—	
	10"	40	850	21	
	2'	30	624	21	
	3'	26	500	19	
	6'	24	500	21	
	2 uur	19	474	25	

Intrave- neuse injectie in mg Kg	Tijd na de injectie	per minuut		Groote per adem- haling in cM ³	Opmerkingen
		adem- freq.	volume in cM ³		
5		19	—	—	
	10"	36	924	26	
	1'10"	24	500	21	
	2'40"	24	520	22	
	7'40"	24	480	20	
	12'40"	24	500	21	
5		24	—	—	
	10"	28	700	25	
	1'30"	28	524	19	
	6'	24	600	25	
20		24	—	—	
	10"	11	700	64	
	40"	14	872	62	
	2'	16	650	41	
	3'	30	824	27	
	3'30"	42	820	20	
	5'	40	700	18	
	8'	36	600	17	
	11'	32	600	20	
	± 15'	26	500	19	
	± 20'	24	500	21	
	± 25'	24	474	20	
	± 27'	24	500	21	
	30		24	—	—
10"		2	20	10	in de volgende 1/2 minuut
		6	450	75	in de volgende 1/2 minuut
1'30"		2	150	75	hart wordt onregelmatig
3'		8	525	66	
4'		9	525	58	hartstilstand ademstilstand

In refracta dosi werd 85 mg per Kg intraveneus geïnjecteerd in den loop van ruim 3 uur.

Proef II. Gedecerebreerde kat, 1,5 Kg nn. vagi aanvankelijk intact.

Intraveneuse injectie in mg/Kg	Tijd na de injectie	per minuut		Grote per ademhaling in cm^3	Opmerkingen
		adem-freq.	volume in cm^3		
normaal		34	500	15	
"		32	520	16	
"		30	500	16	
1		30	—	—	
	10"	31	520	17	
	1'30"	31	560	18	
5		31	—	—	
	10"	44	620	14	
	1'	34	520	15	
	6'	28	500	22	
	9'30"	28	500	22	
10		28	—	—	
	30"	42	750	18	
	1'	42	600	14	
	2'	38	510	13	
	5'	30	500	16	
	10'	28	500	18	
	20'	20	500	25	
	2 ^u 30'	26	500	19	
normaal		12	300	25	nn. vagi doorsneden
		12	300	25	
1	30"	14	300	21	
	1'	12	350	29	
	3'	12	350	29	
2		12	—	—	
	30"	12	300	25	
10		12	—	—	
	30"	14	420	30	
	2'	12	400	33	
	3'	12	380	31	
	4'30"	12	400	33	
20		12	—	—	
	30"	16	450	28	
	1'	13	360	28	
	5'	12	320	27	
30		12	—	—	zeer langzame onregelmatige ademhaling, waarop hart- en ademstilstand volgen.

In refracta dosi werd 79 mg per Kg intraveneus geïnjecteerd in den loop van ± 3 uur.

Uit deze proeven blijkt, dat supramorine, behalve een vermeerdering der ademprequentie, ook een toename van het ademvolume ten gevolge heeft. Ook hier zien we, dat het doorsnijden van de nn. vagi ten gevolge heeft, dat de versnelling der ademhaling minder duidelijk wordt; de prikkeling der ademhaling komt meer tot uiting in een vergrooting van het ademvolume.

Tenslotte werd in een tweetal proeven nagegaan of supramorine een invloed op *de wijidte der bronchi* uitoefent.

De hier gebruikte methode werd door Jackson aangegeven¹⁷⁾. Men gaat daarbij uit van het feit dat, als men de bronchi experimenteel door vergiften beïnvloedt en deze b.v. nauwer worden, de lucht moeilijker zal binnen stroomen en de longen dus moeilijker uitzetten. Daardoor zal de negatieve druk in de thorax tijdens de inademing grooter worden. Eventueel zal bij de uitademing een positieve druk optreden, de drukschommelingen in de trachea zullen daarentegen afnemen. Het omgekeerde zal geschieden, indien de bronchi verwijd worden.

Om dit te bepalen steekt men bij een, onder narcose gedecebreerde kat, een, aan één kant toegespitste, metalen canule, bestaande uit kern en geperforeerde mantel, in de 6e intercostaalruimte, 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 pleurashock kan door diepe narcose vermeden worden. Verder is het noodig, dat alle openingen van het geperforeerde deel van de canule in de thorax komen te liggen. De kern der canule, die alleen dient om den insteek mogelijk te maken, wordt nu aan het stompe einde teruggetrokken, terwijl aan beide links en rechts uit de borstkas stekende manteleinden een gummislang bevestigd wordt. Op de eene (korte) slang wordt een klem geplaatst, het andere (lange) stuk verbindt men aan een registreerapparaat.

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. Eén einde van

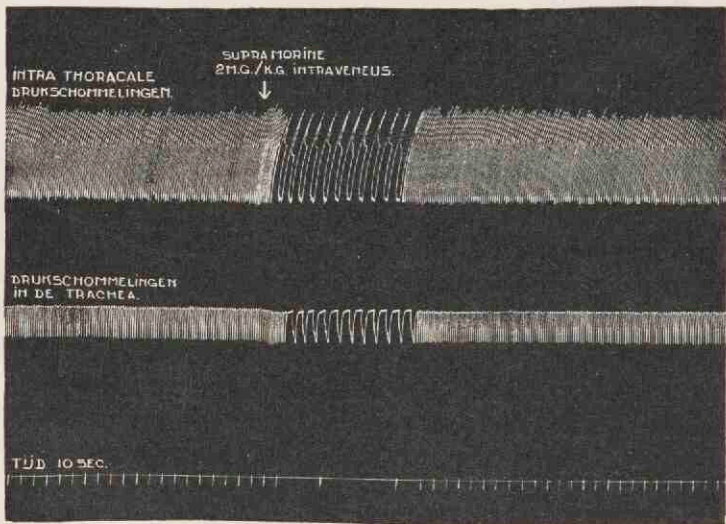
de T-vormige trachea-canule wordt eveneens met een registreer-apparaat verbonden; hierdoor worden dus opgeteekend de ademfrequentie en de drukschommelingen in de trachea.

Twee katten werden aan deze proef onderworpen. Bij iedere kat werden gedurende het eerste deel der proef de nervi vagi intact gelaten, terwijl de proef herhaald werd nadat de nervi vagi doorgesneden waren. De intraveneus ingespoten hoeveelheden supramorine varieerden van 1 mg tot 30 mg per Kg.

Een beïnvloeden van de wijdte der bronchi kon echter niet vastgesteld worden.

De intrathoracale drukschommelingen werden wat grooter ten gevolge van een prikkeling der ademhaling. (Zie fig. 2).

Tevens werd waargenomen dat, waar de nervi vagi in de proef doorgesneden waren, een versnelling van de ademhaling na inspuiten van supramorine zoo goed als achterwege bleef, dit in tegenstelling met de duidelijke frequentie-



Figuur 2.

Intrathoracale- en tracheale drukschommelingen, bepaald met de methode van Jackson.

vermeerdering van de ademhaling wanneer de nervi vagi nog intact waren gelaten.

Tenslotte trad bij beide dieren ademstilstand op, nadat respectievelijk 98 mg per Kg (laatste dosis 20 mg per Kg) en 87 mg per Kg (laatste dosis 30 mg per Kg) intraveneus toegediend was in den loop van 1 uur en 20 minuten.

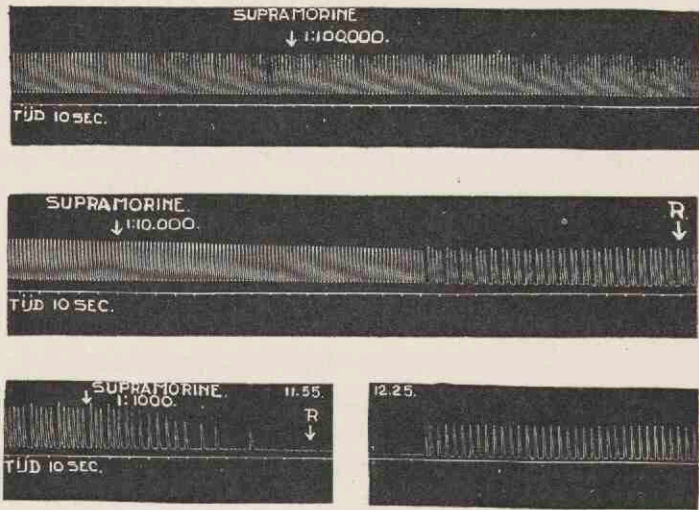
In het laatste geval (30 mg per Kg) traden krampen op.

Aangezien de kat gedecerebreerd was, blijkt hier tevens uit, dat de krampen ook optreden, indien de groote hersenschors verwijderd is.

Invloed op hart en bloeddruk.

Deze werd allereerst nagegaan voor het geïsoleerde kikkerhart. Daartoe werd een canule volgens Straub¹⁸⁾ door een aortatak in de ventrikel gebracht en het hart aan de canule bevestigd. Nadat de overige toe- en afvoerende vaten onderbonden waren, werd het hart van zijn verbindingen los geknipt en uit de borstholte genomen. De hartpunt werd verbonden met een hefboom, die de hartcontracties op het kymographion registreerde. De Straub-canule is met Ringer-vloeistof voor kikkers gevuld. Het hart klopte regelmatig. Nu werd supramorine bij de Ringer-vloeistof gebracht. Begonnen werd met een dusdanige hoeveelheid, dat de concentratie supramorine in de vloeistof 1 : 10.000.000 was. Iedere volgende dosis werd 10 maal grooter genomen dan de voorafgaande, terwijl voor iedere nieuwe doseering het hart met Ringervloeistof werd uitgewassen.

Hierbij bleek, dat supramorine in een concentratie van 1 : 10.000 pas in staat was het hart te beïnvloeden. De ventrikel klopte langzamer, terwijl de contracties in grootte afnamen; na 2 tot 3 minuten vielen telkens eenige ventrikel-slagen uit, terwijl het atrium regelmatig bleef doorkloppen. Na uitwassen met Ringer vloeistof trad weer herstel van de hartswerking op. Werd de concentratie supramorine verhoogd tot 1 : 1000, dan volgde binnen 2 minuten een volkomen hartstilstand. Ook nu bleek na uitwassen met Ringer vloeistof het hart zich te herstellen.



Figuur 3.

Invloed van supramorine op het geïsoleerde kikkerhart (R = uitwasschen met Ringervloeistof)

Invloed op den bloeddruk.

Het onderzoek naar den invloed van supramorine ten opzichte van den bloeddruk geschiedde bij katten. De dieren waren onder aethernarcose gedecerebreerd, waarna de arteria carotis via een canule van Mc. Craken en Werness met een kwikmanometer werd verbonden. Om stolling van het bloed zooveel mogelijk te voorkomen werd de verbindingsbuis gevuld met half verzadigde Na_2SO_4 oplossing. Hieronder volgen de resultaten van de proeven.

Kat No I 2,2 Kg (de nervi vagi zijn intact gelaten).

Voor het injecteeren is de bloeddruk zeer regelmatig en bedraagt ± 90 mm Hg.

1 mg per Kg intraveneus: De bloeddruk daalt even tot 83 mm Hg om echter 30 seconden na de injectie weer normaal te zijn.

5 mg per Kg intraveneus: Thans daalt de bloeddruk wat meer (nl. tot 67 mM Hg.) doch reeds 1 minuut na de injectie is de toestand weer normaal.

10 mg per Kg intraveneus: De bloeddruk daalt snel tot 47 mM Hg, spoedig volgt echter een herstel en 4 minuten na de injectie is de bloeddruk op 120 mM Hg gekomen, om zich op dit hoogere niveau te handhaven.

20 mg per Kg intraveneus: De bloeddruk daalt snel tot 19 mM Hg. Het hart klopt onregelmatig om het tenslotte op te geven.

Totaal werd intraveneus geïnjecteerd (in refracta dosi) 36 mg per Kg in het verloop van 30 minuten.

Kat No II 2,4 Kg (De nervi vagi zijn doorgesneden). De bloeddruk schommelt een weinig en bedraagt ± 110 mM Hg.

1 mg per Kg intraveneus: (in het verloop van de proef werd deze dosis twee maal ingespoten). De bloeddruk daalt iets, nl. tot 98 mM Hg, doch reeds 30 seconden na de injectie is volkomen herstel opgetreden.

5 mg per Kg intraveneus: (gedurende de proef werd deze dosis twee maal ingespoten). Hierdoor daalt de bloeddruk tot ± 60 mM Hg, doch reeds 3 minuten na de injectie heeft de bloeddruk zich hersteld en is het normale niveau bereikt.

10 mg per Kg intraveneus: Hierop volgt een sterke daling van den bloeddruk (nl. tot 30 mM Hg). Slechts langzaam treedt herstel in. Ongeveer 10 minuten na de injectie is de bloeddruk gestegen tot 90 mM Hg.

15 mg per Kg intraveneus: Deze dosis veroorzaakt hartstijlstand.

Totaal werd, in het verloop van 80 minuten, in refracta dosi 37 mg per Kg intraveneus geïnjecteerd.

Kat No. III 2,8 Kg. Deze kat werd niet gedecerebreerd; de bloeddruk werd op de reeds beschreven wijze geregistreerd, terwijl het dier onder lichte aethernarcose werd gehouden. De nervi vagi zijn intact gelaten, terwijl de supramorine subcutaan werd toegediend.

25 mg per Kg subcutaan: In het verloop van 30 minuten daalt de bloeddruk van 98 tot 94 mM Hg.

50 mg per Kg subcutaan: Een half uur na deze injectie is de bloeddruk gedaald tot 78 mM Hg.

100 mg per Kg subcutaan: In de hierop volgende 30 minuten daalt de bloeddruk tot 72 mM Hg.

250 mg per Kg subcutaan: In een uur tijd daalt de bloeddruk verder tot 52 mM Hg.

Hierna wordt nog 10 mg per Kg intraveneus supramorine toegediend, waarop de bloeddruk snel daalt tot \pm 10 mM Hg en hartstilstand optreedt.

Om den invloed van supramorine op het hart nog wat nauwkeuriger na te gaan, werd in een volgende proef behalve de bloeddruk ook het hartvolume, slagvolume en hartfrequentie geregistreerd, door gebruik te maken van een hartplethysmograaf volgens Rothberger¹⁹⁾.

Deze bestaat uit een glazen ballonnetje, afgesloten met een stevige gummi membraan waarin een gat gebrand wordt, waardoor het hart tot de atrioventriculairgrens in het ballonnetje wordt geschoven. De opening in de membraan moet zoo groot zijn dat de bloedtoevoer naar het hart niet door knelling vermindert, terwijl de membraan toch weer precies om de atrioventriculairgrens moet passen, daar het ballonnetje niet mag lekken. Bovendien wordt het pericard, dat te voren in 3 slippen geknipt is, nog over het ballonnetje bevestigd. De lucht in het ballonnetje staat in verbinding met een pistonrecorder, die veranderingen in hartvolume, slagvolume en frequentie op het kymographion opteekent.

In deze proef werd de bloeddruk op de reeds beschreven wijze geregistreerd, de kat (2,8 Kg) werd onder aethernarcose gedecerebreerd, de nervi vagi werden doorgesneden, de thorax geopend en op de boven beschreven wijze de plethysmograaf aangebracht. Bovendien werd in de vena femoralis een canule gebracht teneinde intraveneuze injecties te kunnen geven.

De resultaten van deze proef zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Tijd	Bloed- druk (mM Hg)	Hartfre- quentie (per min.)	Slag- volume (cM ³)	Minuten- volume (cM ³)	Toe- name v.h. hart- volume (cM ³)	Dosis
3.26	132	222	1.9	422	—	3 mg/Kg intraveneus
3.30	—	—	—	—	—	
3.30 ¹ / ₃	87	198	1.9	376	?	
3.31	136	180	1.96	353	?	6.5 mg/Kg intraveneus
3.32	—	—	—	—	—	
3.32 ¹ / ₂	54	156	1.5	234	+3	13 mg/Kg intraveneus
3.33	54	90	2.55	229 ¹ / ₂	—	
3.34	80	156	1.8	280	+2.4	
3.37	96	156	2.3	359	0	
3.42	110	168	2.1	353	0	
3.42	—	—	—	—	—	
3.42 ¹ / ₃	?	56	1.8	101	+4.8	
3.43 ² / ₃	?	56	1.2	67	+5	
3.55	?	144	2.18	314	0	
3.56	?	150	2.4	360	0	

Na de 2e en 3e injectie klopte het hart onregelmatig; dit was echter van voorbijgaanden aard.

Na 3.42 werd de bloeddruk niet meer geregistreerd, daar stolling in het systeem was opgetreden.

Men ziet uit deze tabel, dat de hartfrequentie na toediening van supramorine afneemt, het slagvolume neemt iets

af om daarna grooter te worden dan normaal; het minuten-volume daalt; de bloeddruk daalt, doch herstelt zich behoorlijk, terwijl van een hartzwakte, welke tot uiting zal komen in een blijvende vergrooting van het hart, geen sprake is.

Tenslotte werd van 2 katten onder narcose het electrocardiogram opgenomen (anus-oesophagus afleiding).

Kat No. I. Gewicht 2 Kg. Als narcoticum werd 200 mg per Kg Dial subcutaan toegediend. Nadat het electrocardiogram was opgenomen, werd subcutaan 150 mg per Kg supramorine geïnjecteerd. Een half uur en een uur na deze injectie werd het electrocardiogram opgenomen. Tijdens de proef werd de narcose steeds dieper.

Kat No. II. Gewicht 2.5 Kg. Voor het opnemen van ieder electrocardiogram werd de kat in lichte aethernarcose gebracht.

Nadat het electrocardiogram was opgenomen werd 100 mg per Kg supramorine subcutaan ingespoten.

40 minuten na deze injectie braakte de kat en traden klonische krampen op. 50 minuten na de injectie werd een electrocardiogram opgenomen.

4 uur na de injectie braakte de kat weer, was geheel bij kennis, doch kon niet goed loopen. Nu werd weer een electrocardiogram opgenomen na voorafgaande lichte aether narcose.

6 uur na de injectie was het dier weer vrij normaal. Nu werd nog een electrocardiogram opgenomen onder lichte aether narcose.

In beide proeven vertoonden de opgenomen electrocardiogrammen geen afwijkingen behoudens een voorbijgaande afname van de frequentie.

Verder blijkt uit deze proeven, dat supramorine in een dosis van 100 mg/Kg subcutaan ingespoten bij een kat krampen en braken veroorzaakt. Deze verschijnselen werden bij de eerste kat niet waargenomen. Daar deze echter vrij diep in

narcose was, zal hier het narcoticum deze bijverschijnselen onderdrukt hebben.

Uit deze oriënterende proeven moet de conclusie getrokken worden, dat supramorine alleen dan een invloed op hart en bloeddruk uitoefent, indien het in vrij groote hoeveelheid intraveneus wordt geïnjecteerd of subcutaan alleen bij doses van 100-250 mg/Kg, waarbij het geen blijvende beschadiging van het hart veroorzaakt.

Invloed op de darmbewegingen.

De proeven, waarbij de werking op den normalen darm „in situ” is onderzocht, werden bij gedecerebreerde katten uitgevoerd, waarvan een dunnedarmlis bloot werd gelegd; hierin werd een kleine opening geknipt en een condoom, verbonden aan een gummikatheter, proximaal ingevoerd. Dit met lauw warm water gevuld systeem werd via een glazen buis aan een gevoelige volumeschrijver verbonden, die de bewegingen op een kymographion aantekende ²⁰⁾.

Het bleek nu, dat normaal de darntonus vrij constant was. Hetzelfde geldt voor de grootte der contracties en het rythme.

Talrijke intraveneuze injecties (1 mg tot 15 mg per Kg) deden dit beeld weinig veranderen, *met dien verstande, dat steeds na iedere injectie een gering tonus-verlies van de darm werd geconstateerd.*

Een levendiger beeld werd verkregen, indien supramorine aan den geïsoleerden dunne darm werd toegevoegd, volgens de door Magnus beschreven methode ²¹⁾. Hierbij wordt een stuk konijnen- of kattendarm losgepraepareerd en met physiologische zoutoplossing schoon gespoeld, waarna het bewaard kan worden in „Ringer” of „Tyrode” vloeistof, naarmate men respectievelijk katten- of konijnendarm gebruikt.

Voor iedere proef wordt een stuk darm van ± 6 cm in een glazen vat bevestigd, onder door een draadje aan de zich in den bodem bevindende glashaak, boven met een

draad aan een schrijvende hefboom. De darmcontracties worden zodoende op een langzaam loopend kymographion geregistreerd. Het darmvat wordt gevuld met „Ringer” of „Tyrode” vloeistof en in een waterbad constant op $\pm 38^{\circ}\text{C}$ gehouden. Tevens wordt lucht door de vloeistof geleid om den darm van zuurstof te voorzien. Blijkt tijdens de normaalperiode dat de darmbewegingen een constant karakter vertoonen, dan kan de te onderzoeken stof in opgelosten vorm in het darmvat gebracht worden, waar door de opstijgende luchtballen spoedig algeheele menging plaats vindt.

Op deze wijze werd supramorine in verschillende hoeveelheden toegediend. Uit alle proeven bleek dat supramorine een duidelijken invloed uitoefent op den geïsoleerden darm, welke zich uit in een verlaging van de darmtonus, waarbij dikwijls de darmcontracties in grootte en in frequentie afnemen, en wel des te meer naarmate de gebruikte dosis hooger gekozen is.

Zoo zal supramorine in een concentratie van 1 : 200.000 slechts een zeer gering tonusverlies ten gevolge hebben; draagt de concentratie echter 1 : 100.000, dan zal het tonusverlies grooter zijn, terwijl in de meeste gevallen ook de darmcontracties belangrijk zullen afnemen (fig. 4).

Wordt de darm met „Ringer” of „Tyrode” vloeistof uitgewasschen, dan treedt weer een algeheel herstel van den normalen toestand op.

Supramorine veroorzaakt dus een tonusverlaging van de normale geïsoleerde katten- of konijnendarm.

Tenslotte werd nagegaan de werking van supramorine op den geïsoleerden darm met verhoogden tonus.

Men kan den tonus van een geïsoleerden darm kunstmatig verhoogen door aan de physiologische vloeistof, waarin zich de darm bevindt pilocarpine (1 : 130.000) of acetylcholine (1 : 50.000.000) toe te voegen.

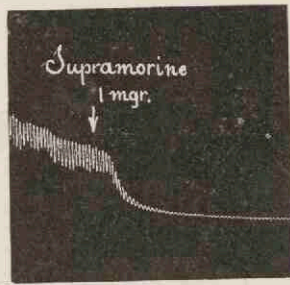
Door nu supramorine bij de physiologische vloeistof te druppelen kon de werking ervan nagegaan worden.

Nu bleek, dat ook op den darm met kunstmatig verhoogde

tonus supramorine verslappend werkt. Hiervoor was een concentratie supramorine van 1 : 100.000 voldoende. Soms bleven na de verslapping de darmbewegingen goed; een anderen keer bleken na de supramorine-toediening de darmbewegingen op te houden of wel slechts gering te zijn.

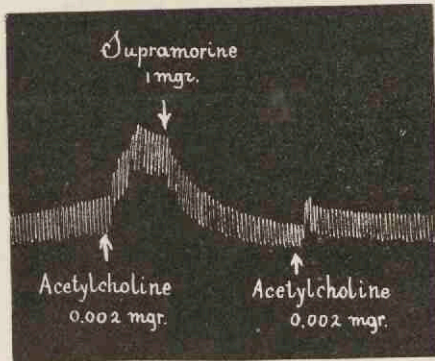
Nadat supramorine was toegevoegd, bleek een tweede dosis pilocarpine of acetylcholine niet in staat den darmtonus noemenswaard te verhoogen (fig. 5 en fig. 6).

Werd de darm echter met „Ringer” of „Tyrode” vloeistof uitgewassen, dan bleek pilocarpine of acetylcholine weer werkzaam.



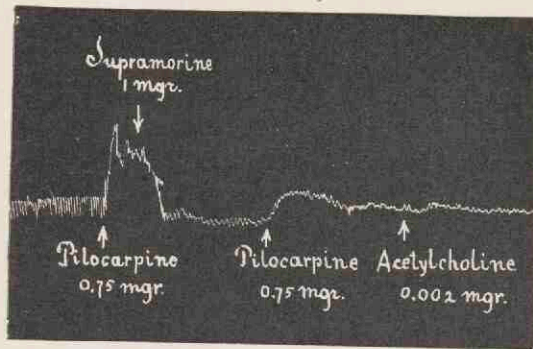
Figuur 4.

Geïsoleerde konijnendarm in Tyrode-vloeistof.



Figuur 5.

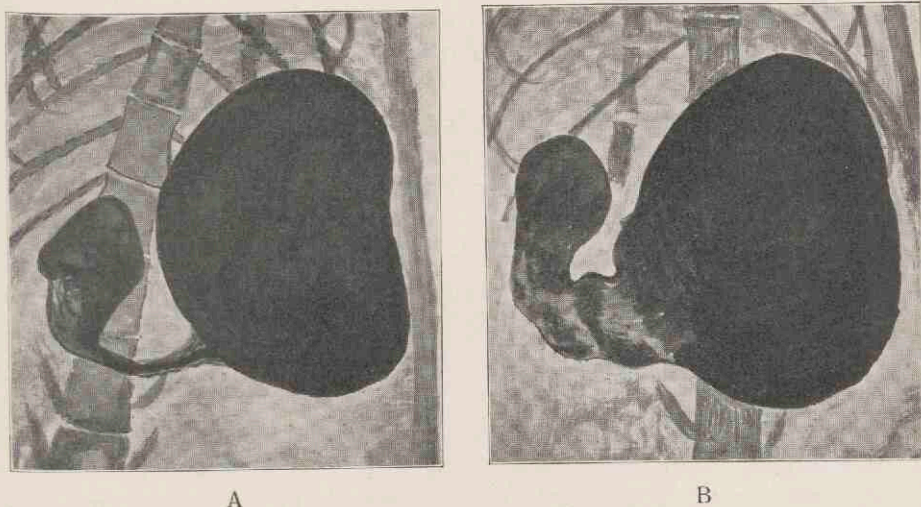
Geïsoleerde konijnendarm in Tyrode-vloeistof.



Figuur 6.
Geïsoleerde konijnendarm in Tyrode-vloeistof.

Samenvattend kan men zeggen, dat supramorine op den geïsoleerden katten- of konijnendarm, zoowel in normalen als in spastischen toestand, een duidelijk verslappende werking heeft.

De spasmolytische werking van supramorine op het spastische maagdarmkanaal van intacte dieren werd, op het röntgenscherf, aangetoond bij katten. De katten (ongeveer 2 Kg wegend) werden gevoed met bariumpap, bestaande uit een mengsel van 25 g gekookte aardappels + 10 g bariumsulfaat. Na dezen maaltijd werd per kat 20 mg morphine subcutaan ingespoten. Het gevolg hiervan was, dat het antrum pyloricum van de maag zich spastisch samentrok. Een voorbeeld van zulk een spastische maag vindt men op fig. 7a, waar de verbinding tusschen fundus en pylorus tot een smal kanaaltje is gereduceerd.



Figuur 7.

- A. Kattenmaag, spastisch gecontraheerd na het subcutaan toedienen van 20 mg morphine HCl.
- B. Dezelfde maag 30 minuten na een subcutane injectie van 20 mg per Kg supramorine.

Nu werd supramorine toegediend; in sommige gevallen subcutaan (15-30 mg per Kg), in één geval intraveneus (10 mg per Kg). Bij alle op deze wijze behandelde katten werd de maagcontractuur opgeheven en wel 20-30 minuten na de subcutane injectie, terwijl dit vrijwel terstond gebeurde, indien supramorine intraveneus werd geïnjecteerd.

Figuur 7 b toont de werking van 15 mg per Kg supramorine, subcutaan toegediend. Men ziet dat hier een normale maag (die voor de injectie spastisch gecontraheerd was) is ontstaan.

Dus ook in het intacte dier is supramorine in staat, spasmen op te heffen.

Antipyretische werking.

Wanneer men mensen en dieren, die een normale lichaamstemperatuur hebben, antipyretica toedient, zal men

in de meeste gevallen geen of nauwlijks een temperatuursdaling kunnen waarnemen. Anders is dit, indien een verhoogde temperatuur bestaat. Dan zijn antipyretica pas in staat, een temperatuursdaling te veroorzaken.

Om dus een antipyretische werking van supramorine aan te toonen moest kunstmatig koorts bij dieren opgewekt worden.

Ik paste daartoe de volgende methode toe.

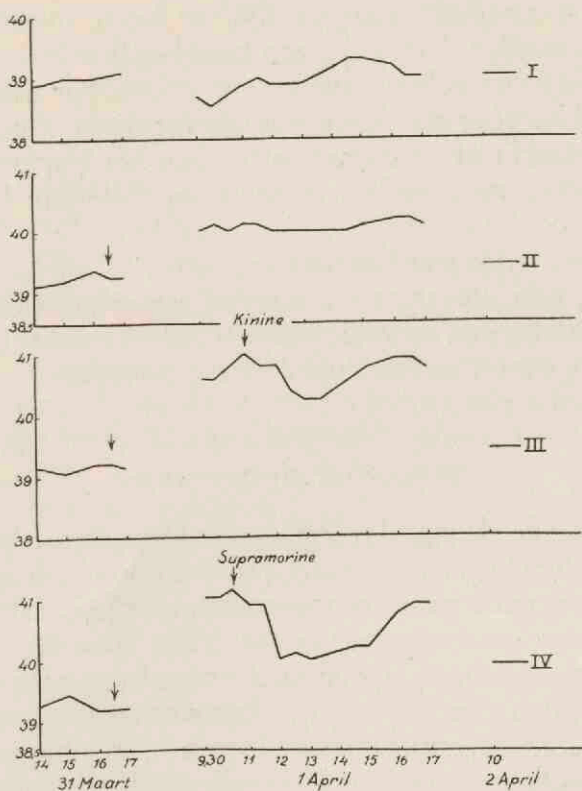
Een jonge (1 à 2 dagen) bouilloncultuur van bac. enteritides Gärtner werd gedurende 1 uur op 60°C verhit, ten einde de bacteriën te doden, hetgeen gecontroleerd werd door een entproef in bouillon.

Van de gedoode cultuur werd bij konijnen 3 cM³ per Kg lichaamsgewicht subcutaan ingespoten. Na ongeveer 12 uur vertoonden de ingespoten konijnen een fraaie temperatuursverhoging van 1°C - 1.5°C, veroorzaakt door de in de bouilloncultuur aanwezige toxinen.

Nu kon overgegaan worden tot de behandeling met de te onderzoeken antipyretica. Drie konijnen werden behandeld met supramorine (25 mg per Kg subcutaan); twee werden ter vergelijking ingespoten met kinineformiaat (25 mg per Kg subcutaan), terwijl twee konijnen onbehandeld bleven en tevens van verschillende normale (dus niet met bouilloncultuur ingespoten) konijnen de temperatuur werd opgenomen.

De temperatuur werd ieder half uur rectaal opgenomen.

De bereikte resultaten met supramorine komen ongeveer overeen met die van kinineformiaat. Met supramorine is een iets sterkere daling bereikt, die ongeveer anderhalf uur na de inspuiting haar maximum heeft, terwijl 6¹/₂ uur na de injectie de temperatuur weer vrijwel op de oude hoogte is teruggekeerd. Een voorbeeld van de proeven ziet men op figuur 8, waar op de ordinaat de temperatuur is weergegeven in graden Celcius, terwijl de abscis de uren, waarop de temperatuur werd opgenomen, vermeldt.



Figuur 8.

- I. Temperatuur-verloop bij een normaal konijn.
- II. Temperatuur-verloop bij een konijn, hetwelk 31 Maart te 16.30 uur per Kg 3 cM³ van een gedooide bouilloncultuur van paratyphus bacillen subcutaan is toegediend.
- III en IV. Temperatuur-verloop bij konijnen, welken onder dezelfde omstandigheden als II, op 1 April te 10.30 respectievelijk 25 mg kinine en 25 mg supramorine per Kg subcutaan is toegediend.

Locaal-anaesthetische werking.

Hierbij werd de gebruikelijke methode, om de plaatselijk gevoelloos makende werking van een praeparaat na te gaan gevolgd, n.l. door supramorine (in verschillende concentraties opgelost in water) op de cornea van een konijn te

druppelen en daar eenigen tijd te laten inwerken. De konijnen worden slechts aan een kant behandeld, om het andere oog als controle te kunnen gebruiken. Nu werd op gezette tijden, door aanraken van de cornea met een puntig watje, getracht of de cornea reflex aan het behandelde oog een verschil in reactie vertoonde met die aan het onbehandelde oog.

Op deze wijze werd onderzocht een $1^0/0$, $1/2^0/0$ en $1\ 0/00$ oplossing van supramorine, waarbij echter geen enkel verschil in reactie kon worden waargenomen, zoodat geconcludeerd moet worden dat supramorine geen lokaal-anaesthetische werking bezit.

Trypanocide eigenschappen.

Deze werden bepaald op muizen volgens de methode door W. Kolle beschreven²²), waarbij muizen door een subcutane injectie met pathogene trypanosomen geïnfecteerd worden. Daar muizen buitengewoon gevoelig zijn voor deze infectie, vindt men reeds den 1en dag na de infectie trypanosomen in het bloed, den 2en dag heeft de besmetting het hoogtepunt reeds bereikt. Het bloed wemelt van trypanosomen. Den 3en dag na de injectie is het dier gestorven. Dit verloop van de infectie is zeer constant.

Om nu eventueele trypanocide eigenschappen van een praeparaat aan te toonen, kan men trachten door subcutane of intraveneuze injecties of door orale toediening van het te onderzoeken middel, de trypanosomen te doden.

De trypanocide eigenschappen van supramorine werden bepaald t.o.v. *Trypanosoma evansi* en t.o.v. *trypanosoma nagana* (Prowazek), waarbij bleek dat 150 mg per Kg supramorine subcutaan geïnjecteerd op den dag van de infectie en den daarop volgenden dag, het leven van de, met tr. *Evansi* geïnfecteerde muizen regelmatig één dag verlengt t.o.v. dat der controle dieren. 75 mg per Kg subcutaan ingespoten had in de helft der gevallen hetzelfde resultaat, terwijl 50 mg per Kg geen werking uitoefende.

Supramorine werd in deze reeks proeven niet intraveneus of oraal beproefd.

Wanneer de muizen geïnfecteerd waren met *Trypanosoma nagana* bleek supramorine subcutaan toegediend dezelfde werking te hebben als tegenover *Trypanosoma evansi*. Dezelfde hoeveelheden werden toegediend met geheel hetzelfde resultaat. Oraal werd toegediend 150 mg en 100 mg per Kg, doch in deze gevallen bleek geen werking aanwezig te zijn.

Evenmin bleken intraveneuze injecties (50 mg per Kg) in staat het verloop van de infectie te beïnvloeden.

Supramorine bleek dus alleen na subcutane toediening een zeer geringe werkzaamheid tegenover trypanosomen te bezitten.

Antiseptische werking.

Deze werd bepaald t.o.v. *staphylococcus aureus* en *bact. coli*, door bij 1⁰/₀, 1/2⁰/₀, 1 0/00 en 1/2 0/00 oplossingen van supramorine in isotonische NaCl, een hoeveelheid bacteriecultuur te brengen. Na verloop van 2 1/2 - 5 - 10 - 20 en 30 minuten, 1 - 3 - 19 en 24 uur werd telkens uit deze oplossingen op bouillon geënt en in een broedstof op 37°C weggezet.

Ter vergelijking werd dezelfde proef gedaan met 0.8⁰/₀, 0.6⁰/₀ en 0.4⁰/₀ carboloplossingen, terwijl als controle een isotonische NaCl oplossing werd genomen.

Na 48 uur werd onderzocht in welke buisjes bouillon bacteriën-groei had plaats gehad. Waar dit niet het geval was, waren dus de bacteriën door supramorine of carbol gedood.

Het resultaat van een tweetal proeven vindt men in onderstaande tabel weergegeven.

De + teekens geven aan in welke buisjes groei heeft plaats gehad; daar waren de bacteriën dus niet gedood; waar - teekens geplaatst zijn, heeft geen groei plaats gevonden. In deze gevallen hebben supramorine en carbol hun antiseptische werking doen gelden.

Staphylococcus aureus.

Supramorine	na 2 ¹ / ₂ min.	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.	1 uur	3 uur	19 uur	24 uur
1 ‰	+	+	+	+	+	+	-	-	-
1/2 ‰	+	+	+	+	+	+	+	-	-
1 ‰ ₀₀	+	+	+	+	+	+	+	+	-
1/2 ‰ ₀₀	+	+	+	+	+	+	+	+	+
carbøl									
0.8 ‰	+	+	+	+	+	+	-	-	-
0.6 ‰	+	+	+	+	+	+	+	-	-
0.4 ‰	+	+	+	+	+	+	+	+	+
controle					+	+		+	+

Bact. coli.

Supramorine	na 2 ¹ / ₂ min.	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.	1 uur	3 uur	19 uur	24 uur
1 ‰	+	+	+	+	+	-	-	-	-
1/2 ‰	+	+	+	+	+	+	-	-	-
1 ‰ ₀₀	+	+	+	+	+	+	-	-	-
carbøl									
0.8 ‰	+	+	+	+	+	+	-	-	-
0.6 ‰	+	+	+	+	+	+	+	-	-
0.4 ‰	+	+	+	+	+	+	+	+	+
controle			+		+		+	+	+

In een tweede proef bleek supramorine in een concentratie van 1 ‰ eveneens in staat de staphylococci in 3 uur te doden. Een gelijktijdig hiermee gedane vergelijkingsproef met carbøl toonde aan dat een 1 ‰ carbøl oplossing dezelfde resultaten opleverde als een 1 ‰ supramorine oplossing.

Eenzelfde proef werd genomen met *Bact. coli.*, waaruit bleek, dat een 1/2 ‰ supramorine oplossing gelijk gesteld kon worden aan een 0.8 ‰ carbøl oplossing, daar beide stoffen in deze concentraties in staat waren de colibacteriën in 3 uur te doden.

Men kan uit deze proeven concludeeren, dat supramorine in vitro vrij sterk antiseptische werking vertoont t.o.v. *Staphylococcus aureus* en *Bacterium coli*; supramorine beïnvloedt van deze twee *Bacterium coli* het meest.

De carbolcoëfficiënt bedraagt ongeveer 1 à 2.

Werking ten opzichte van Vogel malaria.

Hiervoor werden gebruikt:

1. De prophylactische methode volgens Roehl²³⁾

Daartoe wordt bij kanaries plasmodia (*Plasmodium relic-tum*) bevattend bloed intramusculair ingespoten; na een incubatietijd van 3 tot 5 dagen vindt men de eerste parasieten (schizonten, later ook gameten) in het perifere bloed van de geïnfecteerde kanarie.

Behandelt men de besmette kanarie gedurende 6 dagen, te beginnen eenige uren na het infecteeren, met een dosis van een werkzaam middel, dan zal deze incubatietijd verlengd worden t.o.v. die der controledieren, met andere woorden het uitbreken van de infectie wordt vertraagd. De werkzaamheid van een geneesmiddel wordt uitgedrukt in het aantal dagen, dat het uitbreken van de ziekte vertraagd wordt.

2. De curatieve methode welke door Fourneau²⁴⁾, Collier en Krause²⁵⁾ werd beschreven; hierbij gebruikt men rijstvogels. Deze zijn voor een groot deel van nature chronisch besmet met *Haemoproteus orizivora*, een vorm van vogelmalaria, welke minder de menschelijke malaria nabij komt dan dit met het bij de kanaries gebruikte *Plasmodium relic-tum* het geval is. Men vindt in het perifere bloed alleen gameten.

Men telt dagelijks per 100 gezichtsvelden (olie-immersie) het aantal gameten. Is dit gedurende 5 tot 10 dagen vrij constant, dan kan men het te onderzoeken geneesmiddel toedienen. Dit wordt 5 dagen achtereen volgehouden. Is het middel werkzaam, dan zal het aantal parasieten dalen of wel geheel verdwijnen. Heeft men echter de therapie gestaakt, dan komen na een poos de parasieten weer terug en zijn na verloop van tijd weer ongeveer in het zelfde aantal

aanwezig als voor een behandeling. Men bepaalt op deze wijze de werkzaamheid ten opzichte van de *gameten*.

Resultaten van het onderzoek.

Werkzaamheid op Plasmodium relictum van kanaries.

Supramorine 1 mg per 20 gram per os.

1e vogel	Een vertraging van 5 dagen
2e " "	" " " " 2 "
3e " "	Sterft accidenteel den 2en dag van de behandeling.

Supramorine 1.5 mg per 20 gram vogel intramusculair.

1e vogel	Een vertraging van 0 dagen
2e " "	" " " " 1 dag
3e " "	" " " " 2 dagen
4e " "	" " " " 1 dag

Men ziet dus dat supramorine oraal toegediend slechts een zeer geringen invloed uitoefent op *Plasmodium relictum*. Ook na intramusculaire toediening (1.5 mg per 20 gram) bleek het uitbreken van de infectie gemiddeld slechts 1 dag vertraagd te worden.

Ter vergelijking dienen onderstaande uitkomsten, welke verkregen werden met kinine.

Hydrochloras chinini 1.0 mg per 20 gram intramusculair.

1e vogel	Een vertraging van 6 dagen
2e " "	" " " " 6 "
3e " "	" " " " 8 "
4e " "	" " " " 9 "

Hoewel supramorine eenige werking op *plasmodium relictum* uitoefent, staat deze werking toch belangrijk bij die van kinine ten achter.

Werkzaamheid op Haemoproteus orizivorae (rijstvogelmalaria).

Supramorine 0.5 mg per 20 gram per os.

- 1e vogel Hier reageerden de parasieten niet; het aantal bleef vrij constant.
- 2e „ Daling in het verloop van 12 dagen tot 25⁰/₀ van het oorspronkelijke aantal parasieten.
- 3e „ Daling in het verloop van 10 dagen tot \pm 10⁰/₀ van het oorspronkelijke aantal.

Supramorine 1.5 mg per 20 gram per os.

- 1e vogel Het aantal parasieten neemt niet af.
- 2e „ In den loop van 7 dagen daalt het aantal parasieten tot \pm 30⁰/₀ van het normale aantal.
- 3e „ In den loop van 5 dagen daalt het aantal parasieten tot \pm 50⁰/₀ van de oorspronkelijke hoeveelheid.

Supramorine 1 mg per 20 gram intramusculair.

- 1e vogel In den loop van 9 dagen daalt het aantal parasieten tot \pm 60⁰/₀.
- 2e „ In den loop van 10 dagen daalt het aantal parasieten tot 55⁰/₀.
- 3e „ Het aantal parasieten daalt tot \pm 50⁰/₀ in den loop van 4 dagen.

Supramorine heeft dus ook een (zij het geringe) werking op de geslachtelijke vormen van de malariaparasiet (*haemoproteus orizivora*).

HOOFDSTUK IV.

Epicrise.

Wanneer we de resultaten van het experimenteel onderzoek naar de werkzaamheid van de verschillende analgetica toetsen aan hetgeen klinisch hierover bekend is, dan vinden we veel overeenkomst. Zoo is ook de medicus practicus ervan overtuigd dat morphine, opial, dilaudid, morphine + narcotine betere analgetica zijn dan de groep der antipyretica. Ook is bekend, dat de opiumkaloïden elkaar potentieeren; dat dilaudid een sterker analgeticum is dan morphine, doch tevens evenredig giftiger is, zoodat men slechts $\pm \frac{1}{4}$ van de gebruikelijke morphinedosis injiceert.

Wat betreft de antipyretica, de resultaten van de dierproeven geven duidelijk aan, dat pyramidon van de onderzochte antipyretica verreweg het sterkst pijnstillend werkt; ook klinisch is gebleken dat pyramidon van de tot nu toe bekende antipyretica het sterkste analgeticum is. Tevens werd geconstateerd dat in veramon de toevoeging van veronalnatrium niet in staat was de analgetische werking van pyramidon te versterken. Of dit feit ook klinisch waargenomen is, is mij onbekend.

In onze experimenten bleken acidum acetylosalicylicum, veramon en antipyrine vrijwel gelijkwaardig te zijn, hetgeen ongeveer overeenkomt met de practische ervaringen. Dat phenacetine en saridon wat achteraan komen berust misschien wel op het feit, dat de doseering in deze gevallen wel wat laag is geweest. Bij menschen nemen deze pijnstillende middelen een minder bescheiden plaats in.

De in het dierexperiment onwerkzaam bevonden kinaalkaloïden kinine, cinchonine en cinchonidine zal men in de practijk nauwelijks als analgeticum toedienen, tenzij in bijzondere gevallen (neuralgieën).

Wat betreft het supramorine, dat in onze experimenten zoo'n gunstigen indruk maakte, ook dit middel werd klinisch beproefd. Vele collegae waren bereid supramorine in hun practijk te gebruiken. Het zou mij te ver voeren de resultaten van deze proefnemingen uitgebreid te beschrijven. Dit is beter toevertrouwd aan hen, die deze proefnemingen deden.

Toch wil ik hier, in het kort, wijzen op deze klinische resultaten, omdat ze de bruikbaarheid van de door mij gevolgde experimenteele methode onderstrepen.

Ongeveer 20 patiënten werden behandeld wegens napijnen (na ingrijpende tandheelkundige behandeling, tonsillectomie, kaakoperaties enz.); eenigen wegens pijnen tengevolge van neuritis; voorts eenige patiënten met rheumatische pijn in de gewrichten; een aantal gevallen van galsteen- en niersteenpijnen; één geval van darmkoliek en één patiënt met pijn tengevolge van een maagcarcinoom. De gebruikte dosis bedroeg meestal 250 mg per os.

Het resultaat van dit klinisch onderzoek is over het algemeen bevredigend te noemen. Een paar keer werd bij de pijn tengevolge van neuritis geen verbetering waargenomen; in deze gevallen bleek de pijn zoo hevig te zijn, dat ook morphine geen baat vermocht te geven. Ook bij den patiënt met het maagcarcinoom was de behandeling niet altijd succesvol; op sommige dagen kon supramorine de pijn niet opheffen, op zulke dagen bleek morphine eveneens onvoldoende werkzaam te zijn.

In het geval waar, darmkolieken de pijnen veroorzaakten, bleek dilaudid een weinig beter werkzaam dan supramorine. Zeer goede resultaten werden verkregen in die gevallen, waar rheumatische gewrichtspijnen, gal- en niersteenpijnen en pijnen tengevolge van neuritis (uitgezonderd de hiervoor vermelde gevallen) bestonden, terwijl ook de napijnen na operatief ingrijpen bevredigend bestreden konden worden.

Het spreekt vanzelf, dat eerst een langduriger klinische ervaring de mate van werkzaamheid van supramorine zal moeten aantonen, waarbij dan tevens blijken zal, in hoe

verre supramorine morphine gedeeltelijk of geheel zal kunnen vervangen.

Het is ook wel te verwachten, dat in de kliniek verschillen zullen bestaan naar gelang van de oorzaak en den aard van de pijn, terwijl het experimenteele onderzoek noodzakelijk — om betrouwbare cijfers te krijgen — altijd eenzelfde soort pijn zal moeten gebruiken. A priori is dus de mogelijkheid te veronderstellen, dat in sommige gevallen morphine, in andere supramorine de voorkeur zal verdienen. Dit dient echter het voorwerp van klinisch onderzoek te zijn, daar dit vraagstuk voor proefondervindelijk onderzoek niet toegankelijk is.

Het zij mij vergund hier allen collegae, die dit klinische onderzoek ter hand hebben genomen en die zoo welwillend hun ervaringen tot mijn beschikking hebben gesteld, mijn hartelijken dank te doen toekomen.

Samenvattend kan gezegd worden, dat de reeds bekende klinische feiten en de tot nu toe vergaarde klinische gegevens omtrent supramorine meerendeels overeenstemmen met het experimenteele onderzoek. Dit beteekent dus, dat de door N. B. Eddy gevonden methode, om experimenteel de analgetische werking van pijnstillende middelen quantitatief te bepalen, bruikbaar is te noemen, zij het dan met deze restricties, dat men niet moet verwachten kleine verschillen hiermede te kunnen aantonen, en dat men geen onderscheid kan maken tusschen verschillende soorten pijn.

SAMENVATTING.

In de literatuur werd nagegaan de voor- en nadeelen van de verschillende methoden om experimenteel de werking van pijnstillende middelen quantitatief te bepalen.

Hierbij bleek mij de door N. B. Eddy beschreven methode, waar bij katten pijn werd opgewekt, door een doseerbare en in kilogrammen afleesbaren druk op de staartpunt uit te oefenen, voor mijn doel het meest geschikt.

Het experimenteele onderzoek wees uit, dat in opial de opiumalkaloïden elkaar potentieeren; eenzelfde potentieerende werking werd waargenomen voor een mengsel van morphine en narcotine, terwijl tevens bleek dat dit mengsel en opial minder toxisch voor katten zijn dan morphine.

Narcotine bleek duidelijk minder pijnstillend te zijn dan morphine, terwijl dilaudid ongeveer 5 maal sterker analgetisch werkzaam is dan morphine, doch tevens evenredig giftiger.

Sédol (morphine + scopolamine) bleek bij katten als analgeticum minder bruikbaar dan morphine.

Wat betreft de pijnstillende werking der onderzochte — reeds bekende — antipyretica, pyramidon ging hiervan onbetwist aan het hoofd; toevoegen van veronalnatrium (Veramon) bleek de analgetische werking niet te vergrooten.

Ongeveer even werkzaam zijn antipyrine en acidum acetylosalicylicum, deze beide antipyretica zijn echter minder werkzaam dan pyramidon, terwijl phenacetine en sardon minder pijnstillend bleken te zijn dan de overige antipyretica, met uitzondering van de kina-alkaloïden kinine, cinchonine en cinchonidine, welke geheel onwerkzaam zijn.

Een nieuw synthetisch praeparaat, het 10 N-diaethyl-amino-aethyl-amino-meta-phenanthroline, hetwelk supra-morine genoemd werd, bleek, wat het analgetisch vermogen

betreft, alle onderzochte antipyretica ver te overtreffen, ja zelfs iets beter werkzaam te zijn dan morphine.

De reeds bekende klinische ervaringen met de onderzochte pijnstillende middelen en de met supramorine tot nu toe opgedane ervaringen bij patiënten komen meerendeels met de experimenteele gegevens overeen, hetgeen pleit voor de betrouwbaarheid van Eddy's methode.

Het pharmacologisch onderzoek van supramorine bracht aan het licht, dat supramorine, behalve een sterk analgeticum, ook als antipyreticum en spasmolyticum goed werkzaam is. Het prikkelt (in groote dosis) de ademhaling; een prikkeling die (na een doodelijke dosis) in een remming overgaat, terwijl tevens een bloeddrukverlaging werd waargenomen wanneer intraveneus groote hoeveelheden geïnjecteerd werden of indien zeer groote hoeveelheden subcutaan ingespoten werden.

Supramorine bleek geen lokaal-anaesthesie te veroorzaken. Ten opzichte van vogelmalaria (*Plasmodium relictum* en *Haemoproteus orizivora*) en Trypanosomen (*Tr. evansi* en *Tr. nagana* Prowazek bij muizen) bleek supramorine slechts zeer zwak werkzaam te zijn.

In vitro is het werkzaam t.o.v. *Staphylococcus aureus* en *Bacillus coli*; de carbol index bedraagt ongeveer 1 à 2.

Wat de giftigheid betreft, supramorine is slechts iets toxischer dan kinine.

De toxische verschijnselen zijn: braken, verhoogde reflex-prikkelbaarheid, versterkte ademhaling, tonisch-klonische krampen, ademremming en bloeddrukverlaging, tenslotte ademstilstand en hartstilstand.

Dit zijn de in het algemeen bij antipyretica waargenomen vergiftigingsverschijnselen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Brauchbarkeit der in der Literatur angegebenen experimentellen Methoden zur quantitativer Untersuchung von schmerzstillenden Mitteln wurde geprüft.

Hierbei erwies sich mir die von N. B. Eddy beschriebene Methode (Auslösung von Schmerz bei Katzen durch einen dosierbaren und in Kg ablesbaren Druck auf das Schwanzende) als am meisten für meine Zwecke geeignet.

Bei den experimentellen Untersuchungen ergab sich, dass im Opial die Opiumalkaloide potenzierende Wirkung haben; dasgleiche wurde festgestellt bei einer Kombination von Morphin mit Narkotin; diese Kombination und Opial erwiesen sich als weniger toxisch an Katzen als Morphin.

Narkotin hatte deutlich geringere schmerzstillende Wirkung als Morphin, während Dilaudid ungefähr 5 Mal stärker analgetisch wirksam war als Morphin, und im gleichen Masse auch giftiger. Sédol (Morphin + Scopolamin) hatte bei Katzen weniger Wirkung als Morphin.

Bei der Untersuchung der Antipyretica ergab sich, dass Pyramidon einwandfrei an der Spitze steht; die Kombination mit Veronalnatrium (Veramon) hatte jedoch keine grössere Wirkung.

Ungefähr gleiche Wirkungsstärke haben Antipyrin und Aspirin, beide sind jedoch weniger wirksam als Pyramidon.

Die geringste Wirkung hatte Phenacetin und Saridon; während die China-alkaloide Chinin, Cinchonin und Cinchonidin gänzlich unwirksam waren.

Ein neues synthetisches präparat, 10-N-diäthylamino-äthylamino-meta-phenanthrolin *Supramorine*, übertraf alle erwähnten Antipyretica und war sogar wirksamer als Morphin.

Die klinische Erfahrungen decken sich grössten Theils mit

den experimentellen Untersuchungen und bestätigten bisher auch die experimentellen Befunde mit Supramorine; ein Beweis für die Brauchbarkeit der Eddy'schen Methode.

Bei den pharmakologischen Untersuchungen des Supramorines ergab sich, dass Supramorine nicht nur analgetisch, sondern auch antipyretisch und spasmolytisch gut wirksam ist.

In grösserer Menge verabreicht, reizt es die Atmung; diese Reizung geht in eine Hemmung über wenn die Dosis letalis injiziert wurde.

Weiter wurde festgestellt, dass es den Blutdruck erniedrigt, wenn ein ziemlich grosse Dosis intravenös injiziert, oder sehr grosse Mengen subkutan verabreicht werden.

Supramorine hat keine Lokal-anästhetische Wirkung.

Gegen Vogel malaria (*Plasmodium relictum* und *Haemoproteus orizivora*) und Trypanosomen (*Tr. evansi* und *Tr. nagana* Prowazek) erwies sich Supramorine als nur sehr schwach wirksam; es ist aber im Reagenzglasversuch imstande, *Staphylococcus aureus* und *Bacillus coli* ab zu töten, der Karbolindex betrug etwa 1-2. Supramorine ist etwas toxischer als Chinin; die Vergiftungserscheinungen sind: Erbrechen, Steigerung der Reflexe, beschleunigte und vertiefte Atmung, schliesslich tonisch-klonische Krämpfe, Atmungshemmung, Blutdruckerniedrigung sowie Aufhören der Atmung und der Herzaktion. Es sind das die im allgemeinen von Antipyretica wahrgenommenen Vergiftungserscheinungen.

SUMMARY.

An investigation into the literature was made to ascertain the advantages and disadvantages of different methods in the quantitative estimation of analgesics experimentally.

The method described by N. B. Eddy where pain was caused by applying pressure to the end of a cat's tail, and measuring that amount of pressure in kilograms, seemed to be the most suitable for my purpose. These experiments showed that in opial the action of the opium alkaloids is potential; the same action was observed by a mixture of morphine and narcotine, while at the same time it seemed that this mixture and opial was less toxic on cats than morphine.

Narcotine again seemed less analgesic than morphine, while dilaudid was about 5 times superior to morphine in its analgesic activity, but at the same time proportionately more toxic.

Sédol (a mixture of morphine and scopolamine) proved to be less efficient as an analgesic for cats.

As regards the analgesic activity of the investigated antipyretics, pyramidon is undoubtedly the best; the addition of barbital (veramon) did not increase its activity.

The activity of antipyrine is almost equal to that of aspirin (acetosalicylic acid) both these antipyretics are however less effective than pyramidon, while phenacetin and saridon proved not to have the same analgesic effect than the remaining antipyretics with the exception of the quinine alkaloids, quinine, cinchonine, and cinchonidine, which are completely inactive.

A new synthetic compound, 10-diaethylamino-ethyl-amino-meta-phenanthroline (called „supramorine”) seemed as far as its analgesic capacity is concerned to be far better

than all the antipyretics we examined, its action was even better than that of morphine.

The already wellknown clinical experiences with the investigated analgesics, and that so far gained with supramorine in patients, coincide with our experimental findings, which proves the reliability of Eddy's method.

The pharmacological investigation of supramorine showed it to be not only a powerful analgesic but also has good antipyretic and antispasmodic effects. In big doses it increases the respiration, and is followed by a decrease if the lethal dose is given; while at the same time a marked fall in blood pressure was noted when a big dose was injected intravenously, or when very big doses were given subcutaneously.

Supramorine has no local anaesthetic action.

With regard to malaria in birds (*Plasmodium relictum* and *Haemoproteus orizivora*) and the action on trypanosomes (*Tr. evansi* and *Tr. nagana* Prowazek) supramorine has only a slight action.

In vitro it kills *Staphylococcus aureus* and *Bacillus coli*; the carbolic acid coefficient is about 1-2.

Supramorine is only slightly more toxic than quinine. The toxic phenomena are vomiting, increased reflex sensibility, increased respiration, tonic clonic convulsions, decreased respiration rate, lowering of the blood pressure; lastly stoppage of respiration and heart. These are the symptoms which in most cases follow the administration of high dosages of antipyretics.

LITERATUURLIJST.

1. U. G. Bijlsma.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1935, III, No. 31, 3768.
2. D. I. Macht, N. B. Herman en Ch. S. Levy.
Journ. Pharmacol. and Exper. Therap. 1916, 8, 1.
3. F. Haffner.
Deutsche med. Wochschr. 1929, 55, 731.
4. E. Hesse.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1930, 158, 233.
5. E. Hesse, G. Roesler en F. Bühler.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1930, 158, 247.
6. Wilhelm Möhrke.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1921, 90, 180.
7. H. Freund.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1936, 180, 209.
8. F. Hildebrandt.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1934, 174, 405.
9. J. Sivadjian.
Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Therapie
1935, 52, 142.
10. A. Weisz.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1932, 167, 177.
11. O. Stender en C. Amsler.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1931, 160, 195.
12. H. Killian en G. Schwörer.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1933, 173, 242.

13. O. Stender.
Arch. f. exp. Path. Pharm. 1931, 160, 189.
14. N. B. Eddy.
Journ. of Pharmacol. and Exper. Therap. 1932, 45, 339, 361.
G. G. Woods en N. B. Eddy.
Journ. Pharmacol. and Exper. Therap. 1933, 48, 175.
N. B. Eddy.
Journ. Pharmacol. and Exper. Therap. 1933, 48, 183.
 ibid 1933, 49, 319
 ibid 1934, 51, 35, 75
 ibid 1934, 52, 468
Journ. of the Americ. Med. Assoc. 1933, 1 April
Journ. Pharmacol. and Exper. Therap. 1935, 53, 430
 ibid 1928, 33, 43
 ibid 1935, 55, 127
 ibid 1935, 55, 257
 ibid 1935, 55, 354
 ibid 1935, 55, 419
 ibid 1936, 56, 421
 ibid 1937, 58, 159
15. Storm van Leeuwen en Sent György.
Journ. Pharmacol. and Exper. Therap. 1922, 18, 499
16. Wessely.
Allgemeine Pharmakotherapie innere Krankheiten 1926, 1, 86.
17. Jackson.
Experimental Pharmacology. 1926.
18. W. Straub.
Biochem. Zeitschr. 1910, 28, 392.
19. C. J. Rothberger.
Pflügers Arch. 1907, 118, 253.
20. R. Ruding.
Keukenzout therapie der darm paralyse, diss. Utrecht. 1933.
21. R. Magnus.
Pflügers Arch. 1904, 102, 103.

22. W. Kolle en F. Leupold.
Arbeiten aus dem Statsinstitut f. exper. Therapie und Georg
Speyer-Hause zu Frankfurt A. M. 1927, Hft. 18.
23. Roehl.
Arch. f. Schiff's u. Tropenhyg. 1926, No. 3.
Beih. z. Arch. f. Schiff's u. Tropenhyg. 1933,, No. 4.
24. Fourneau.
Ann. de l'Institut. Pasteur. 1931, 46, 514.
25. Collier u. Krause.
Zeitschr. Hyg. 1929, 110, 522.

STELLINGEN.

I.

Toevoegen van barbituurzuurderivaten aan antipyretica verhoogt niet de pijnstillende werking.

(H. Freund - Arch. f. exp. Path. Pharm. 1936, 180, 209).

II.

Bij met phosgeen vergiftigde menschen verdient subcutane zuurstoftoediening de voorkeur boven het laten inademen van zuurstof.

(J. Visser - Ind. Milit. Tijdschr. 1938, 12, 1185).

III.

De werking van laxeerende zouten berust niet op een specifieke prikkeling van den darm.

(Z. Kanda - Arch. f. exp. Path. Pharm. 1939, 192, 64).

IV.

Purkinjevezelen mogen niet beschouwd worden als elementen die steeds een verbinding tusschen knoopvezelen enerzijds en hartspiervezelen anderzijds tot stand brengen.

(H. ter Borg - Acad. Proefschrift. Utrecht 1939).

V.

Myotonia congenita en myotonia atrophica behandel men met kinine.

(Lonergan - Journ. Amer. Med. Ass. 1938, Nr. 25).

D
Utr
19