MISCELLANEA DELLA R. BIBLIOTECA MEDICA
92
15

Z. Ph. Baudet.

PROEVEN

OVER DE

PHYSIOLOGISCHE WERKING

DER

CONCHINAMINE.

DONO R. ACCADEMIA MEDICA
R. BIBLIOTECA MEDICA DI ROMA

PROEVEN

OVER DE

PHYSIOLOGISCHE WERKING DER CONCHINAMINE.

PROEVEN

OVER DE

PHYSIOLOGISCHE WERKING DER CONCHINAMINE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. S. TALMA,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT,

EN

OP VOORDRACHT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TE VERDEDIGEN

op ZATERDAG, den 17 DECEMBER 1881, des namiddags ten 3 ure,

DOOR

HENRI PHILIPPE BAUDET

geboren te UTRECHT.

UTRECHT,
P. W. VAN DE WEIJER.
Stoomdrukkerij.

BIBLIOTECA MEDICA ROMA
R. ACCADEMIA DEI LINCEI
BIBLIOTECA
1919

AAN MIJNE MOEDER.

INLEIDING.

In eene verhandeling over de alcaloïden der kinabast, opgenomen in de „Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrgang X, 1877," maakt O. Hesse voor het eerst melding van eene door hem ontdekte basis, die in Cinchona succirubra en C. rosulenta en waarschijnlijk ook in de overige kina-soorten de chinamine vergezelt, en daarmede isomeer blijkt te zijn Hesse geeft haar den naam van Conchinamine en beschrijft enkele van hare physische en chemische eigenschappen. Uitvoerig worden bereidingswijze, reacties, eigenschappen en verbindingen van 't nieuwe alcaloïde beschreven door Prof. A. C. Oudemans 1) te Delft. Met het verzoek de physiologische werking te onderzoeken, ook met het oog op de therapeutische waarde van het Quinetum, zond Prof. Oudemans eene kleine hoeveelheid van de kostbare stof aan Prof. Engelmann. In den loop van het vorige jaar had ik het voorrecht, onder de leiding van mijnen Leermeester eenige proeven in die rich-

1) A. C. Oudemans, Over de Konkinamine. Versl. en Mededeelingen der K. Akademie van Wetenschappen. Afd. Natuurkunde. 2e Reeks. Deel XIV. 1879. blz. 360.

ting te nemen. De resultaten van deze experimenten, later nog eenigszins uitgebreid en aangevuld, zijn in de volgende bladzijden neergelegd. Voornamelijk wegens de geringe hoeveelheid materiaal, die ons ten dienste stond, (de geheele voorraad, door Prof. Oudemans uit 9 kilogram Quinetum verkregen, bedroeg slechts 22 gram) hebben wij ons tot de hoofdzaken moeten bepalen.

Aangaande verschillende belangrijke werkingen, die bij eene volledig physiologisch onderzoek moeten worden nagegaan, is zelfs geen enkele proef genomen.

Vooraf een enkel woord over chemische en physische eigenschappen, aan de verhandeling van Oudemans ontleend.

De conchinamine kristalliseert in lange kleurlooze naaldjes, die tot het triklinische stelsel behooren. In sterken alcohol, aether, benzol en chloroform is ze gemakkelijk, in zwavelkoolstof minder oplosbaar. Aether en meer nog benzol lossen groote quantiteiten op, het laatste 24.4 in 100 dln. De oplosbaarheid in water is zeer gering. Het smeltpunt is 123° C. Kenmerkende reacties ter onderscheiding van chinamine zijn er niet van bekend 1).

Van de zouten zijn het sulfaat, hydrochloraat, hydrobromaat, hydroïodaat, nitraat, chloraat, perchloraat, chloroplatinaat, formiaat, acetaat, oxalaat en tartraat door Oudemans bereid.

---

1) Zie over de reacties der chinamine de „Bijdrage tot de kennis der Kinamine" door A. C. Oudemans, in de Verslagen der Kon. Akademie van Wetenschappen. 2e Reeks. Deel 12. 2e Stuk.

De meeste dier verbindingen zijn goed kristalliseerende stoffen, die duidelijk den kristalvorm herkennen laten. Het sulfaat en het hydrochloraat zijn slechts amorph bekend; alleen 't eerste vertoonde hier en daar enkele kristallijne gedeelten: deze beide zouten zijn in water zeer gemakkelijk oplosbaar. Van beide oplossingen heb ik voor mijne proeven gebruik gemaakt; ze werden verkregen door bij een mengsel van 't zuivere alcaloïde en water zóóveel zuur te voegen als tot oplossing noodig was. Zoo er eene kleine overmaat van zuur bleek te bestaan, werd die met carbonas ammoniae volkomen geneutraliseerd.

Het nitraat en het oxalaat zijn veel minder oplosbaar, slechts 1 d. op 76 en 1 d. op 83 d. water; deze eigenschap is gebruikt om chinamine en conchinamine in oplossing van elkaar te scheiden.

De door Oudemans gedane bepalingen der procentische samenstelling, zoowel door elementair-analyse van de zuivere basis als door bepaling van 't broom- en ioodgehalte van het hydrobromaat en hydroiodaat, geven, evenals de proeven van Hesse, eene vermoedelijke formule $C^{19}H^{24}N^2O^2$, dezelfde als voor chinamine.

PHYSIOLOGISCH ONDERZOEK.

A. Algemeen gedeelte.

Met het voornemen later op de speciale werking der conchinamine op de afzonderlijke organen terug te komen, werden eerst de algemeene verschijselen *na subcutane injectie*

nagegaan, en wel 't eerst bij een koudbloedig dier, den kikvorsch.

Daartoe werd bij eene matig groote Rana esculenta onder de huid van den rug 0.4 cM³ eener 1.5% waterige oplossing van sulfas conchinamini (in 't geheel 7 mgr. conchinamine) ingespoten. De resultaten dier proef volgen hier onder.

PROEF I.

10ᵘ 23′. Inspuiting der solutie.

10ᵘ 28′. Bij knijpen springt het dier weg, maar niet zoo vlug als normaal. Respiratie schijnbaar nog onveranderd. Reflexprikkelbaarheid schijnt verhoogd. Het dier houdt zich minder recht, zakt wat inéén.

Voorste extremiteit zijdeling uitwijkende.

Pupil niet merkbaar veranderd.

10ᵘ 32′. Het dier zit weder normaal rechtop. Op den rug gelegd, keert het zich met moeite om. De linker achterpoot blijft half uitgestrekt liggen, wordt niet geadduceerd, behalve na knijpen.

10ᵘ 34′. Op den rug gelegd, blijft de kikvorsch liggen, na eenige pogingen om zich om te keeren. Respiratie schijnbaar normaal.

10ᵘ 37′. Het dier keert zich om, ligt tamelijk mat en plat op den buik. De extremiteiten worden niet geadduceerd.

10ᵘ 38′. Het dier gaat rechtop zitten als in normalen toestand. Op den rug gelegd, blijft het liggen en doet slechts zwakke pogingen om zich om te keeren. Reflexprikkelbaarheid groot.

10ᵘ 50′. Het dier ligt nog steeds op den rug met uitgestrekte extremiteiten. Bij knijpen groote gevoelig-

heid. Willekeurig omkeeren is onmogelijk. De respiratiebeweging van buik en neus heeft opgehouden. De keelrespiratie is zwak, de frequentie schijnbaar onveranderd. Het hart doet 26 slagen per minuut.

Omgedraaid blijft het dier plat op den buik liggen, de kop op de tafel rustende. Bij mechanische prikkeling blijkt de gevoeligheid groot te zijn, maar de reflexcontracties zijn zwak en van korten duur. Evenwel kan het dier nog enkele krachtige bewegingen met voorste en achterste extremiteiten uitvoeren, maar zonder duidelijke coördinatie. De lymphharten staan stil.

11u 4′. Reflexprikkelbaarheid groot. Reacties op prikkels volgen snel en zijn krachtig, maar kort. De willekeurige beweging en de tonus hebben geheel opgehouden.

11u 7′. Volkomen stilstand ook der keelrespiratiebewegingen.

Te 11u 10′ wordt in den thoraxwand een venster gesneden van ongeveer 1 cM² en daardoor 't hart in 't ongeopende hartezakje zichtbaar. — De frequentie is 32 slagen per minuut.

De duur en grootte der kamercontracties schijnt normaal; de atrioventriculairgrens verplaatst zich telkens ongeveer 3 mM. van boven naar beneden.

De snelheid der systole is geringer geworden. Het hart verslapt onmiddellijk, na het maximum der contractie bereikt te hebben. Evenzoo de voorkamer. De contractie is schijnbaar zwakker geworden, gedurende de systole wordt het bloed niet geheel ontlast.

10u 15′. Het hartezakje wordt geopend.

10u 29′. 36 polsslagen per minuut.

De „Klopfversuch" van Goltz gelukt niet; de pols schijnt krachtiger en sneller te zijn.

10u 59′. 34 polsslagen p. minuut, krachtig en groot.

De lymphharten staan nog steeds stil. De reflexprikkelbaarheid schijnt normaal te zijn. De spieren trekken zich bij prikkeling met inductiestroomen normaal samen. Geen spontane bewegingen.

De kikvorsch werd hierop aan zichzelven overgelaten tot $12^u\ 10'$. Toen werd het hart uitgesneden en te $12^u\ 11'$ in eene 0.5 % NaCl-solutie, bevattende 0.1 % conchinamine, gedompeld.

De frequentie van den hartslag die te $12^u\ 10'$ 44 per minuut was, bedroeg te $12^u\ 13'$ nog slechts 12, te $12^u\ 14'$ maar 9 per minuut, terwijl om $12^u\ 15'$ volkomen stilstand in diastole volgde. Gedurende het verminderen der frequentie waren de perioden regelmatig gebleven, maar was de hartslag zwakker geworden.

Toen te $12^u\ 17'$ het hart in eene zuivere NaCl-solutie van 0.5 % gebracht was, begonnen na $\frac{1}{2}$ minuut de contracties op nieuw doch zwakker. Daarna werd de proef gestaakt.

Evenals de chinamine 1) blijkt ook haar isomeer volgens deze proef een duidelijke werking op het hart en op het centrale zenuwstelsel te hebben.

De eerste werking zullen wij later bespreken. Wat de laatste aangaat, hier vallen dadelijk het verlies der willekeurige innervatie en de coördinatie-stoornissen in 't oog, terwijl de reflexprikkelbaarheid zoo goed als intact is.

---

1) Vergelijk C. ten Bosch, De physiologische werking der Chinamine. Onderzoek. ged. in het physiol. laborat. der Utrechtsche Hoogeschool. Derde Reeks. V. 1880. blz. 248.

Eerst 27′ na de injectie blijkt het ademcentrum geleden te hebben; de normale prikkelbaarheid der spieren en zenuwen blijft bestaan. Het niet gelukken van Goltz' Klopfversuch schijnt op vagusverlamming te wijzen, een verschijnsel dat we bij warmbloedige dieren uitvoeriger zullen behandelen. Het verlies van den tonus der willekeurige spieren spreekt voor eene verlamming van zekere motorische gedeelten van 't ruggemerg, terwijl de onverminderde reflexprikkelbaarheid voor de betrekkelijke immuniteit van andere pleit.

PROEVEN OP WARMBLOEDIGE DIEREN.

PROEF II en III. 21 Febr. 10u 30′.

Bij een tamelijk groot konijn (II) werden in 't geheel 22,5, bij een ander (III) 45 mgr. conchinamine (in 1 % waterige solutie met zwavelzuur) onder de huid van den rug ingespoten. Geen van beide dieren gaf blijken van vergiftiging. De werking der conchinamine is dus zwakker dan die der chinamine, daar deze in de proeven van ten Bosch reeds in doses van 50 mgr. de hartsfrequentie tot op minder dan de helft van de normale deed dalen. Alleen valt op te merken dat bij proef II de polsfrequentie niet daalde, maar in 10′ van 256 tot 296 klom, om 11′ daarna weer tot 264 terug te keeren. Tot nadere vergelijking der physiologische werking van beide alcaloïden werden

PROEF IV en V (20 Maart)

bij 't zelfde konijn verricht. In 't eerste geval werden

9 cM³ eener versch bereide 1 % solutie van conchinamine (als hydrochloras), in 't tweede geval eene zelfde hoeveelheid (0.09 grm.) chinamine (in 2½ % solutie) geïnjicieerd. Bij de eerste proef kwam na 8 minuten eenige onrust met kleine schommelingen over 't geheele lichaam, maar daalde de pols slechts van 264 op 250, en was het dier na 40 minuten weer geheel normaal. Bij de chinamineproef daalde de pols 6′ na de injectie van 228 op 128 en trad 18 minuten na 't begin der proef stilstand van de ademhaling en de dood in.

Daar de noodzakelijkheid van grootere doses hierdoor gebleken was, werden die dan ook aangewend en verkregen we meer positieve uitkomsten, zooals blijkt uit de volgende proeven.

PROEF VI. 6 Maart.

Matig groot grijs konijn.

10ᵘ 13′ polsfrequentie 260, ademhaling 208 per minuut.

10ᵘ 36′ werden 3 gram van eene versch bereide solutie van conchinamine (0.3 grm. van 't zuivere alcaloïde in 10 gr. water met toevoeging van 2 droppels acid. sulfur. concentr.) onder de huid van den rug ingespoten.

10ᵘ 39′ hartsfrequentie 210.
10ᵘ 40′ 192, verder niets abnormaals.
10ᵘ 41′ 176, hartslag vrij krachtig.
10ᵘ 46′ 206.

10ᵘ 53′. Het dier waggelt eenigszins en knijpt nu en dan de oogen dicht. Het beweegt voortdurend het hoofd heen en weer en likt de lippen.

10ᵘ 55′. Algemeene krampen met kleine schokken. Het dier zit met het hoofd achterover. Het verliest echter zijn evenwicht niet en kan goed loopen. Kauwbewegingen.

10u 59′. De pooten worden niet goed meer opgetrokken. Voortdurend algemeene tremor.

11u 1′. Hartsfrequentie 200, regelmatig, vrij krachtig. De extremiteiten dragen 't lichaam niet meer. Het dier schuift met den kop en den buik op den grond. Eenige convulsies.

11u 7′. Op zijde gelegd, richt het konijn na eenige oogenblikken zich weer op. De voorste extremiteiten schijnen bijna geheel verlamd. De oogen blijven goed geopend.

11u 10′. Voorbijgaande krampen der halsspieren. Het hoofd sterk op de borst gebogen.

11u 14′. Hartslag zwakker, 300 per minuut.

11u 16′. Hartsfrequentie 320.

11u 23′. „ 316. Eenige nystagmus; de kop nog steeds op den grond.

11u 25′. Rolbewegingen afwisselend naar rechts en links. Het dier valt op zij en doet vergeefs pogingen om rechtop te komen. Voorste extremiteiten weer bewegelijker. Respiratie diep en gelijkmatig, 120 p. minuut.

11u 30′. Clonische krampen.

11u 34′. Loopbewegingen.

Voortdurende bewegingen beurtelings en gelijktijdig met extremiteiten romp en hoofd.

11u 40′. Op den buik gelegd, valt het dier op zij.

11u 43′. Het blijft eenige oogenblikken op den buik liggen, doch valt ten slotte om.

11u 50′. Hartsfrequentie 295. De krampen zijn verminderd. Het dier kan nog niet overeind komen, noch het hoofd ophouden.

11u 56′. De toestand wordt beter. 't Konijn blijft op den buik liggen. De kop valt nu en dan op zij, doch wordt weer rechtop gebracht.

12u 15′. De kop wordt nu en dan een paar minuten gedragen, doch valt weer neer.

12u 40′. Nu en dan voor een oogenblik algemeene convulsies, waarbij 't hoofd sterk naar achter gebogen wordt. De toestand verandert voor 't overige niet veel. Voortdurende tremor.

12u 50′. Het hoofd wordt weder gedragen.

12u 55′. Hartsfreq. 240, hartslag regelmatig, krachtig. Dier tamelijk normaal in houding en beweging. Alleen minder levendig en energisch in zijne bewegingen. Geen tremor, geen verlammingsverschijnselen. Spoedig volkomen herstel.

PROEF VII. 13 Maart.

Grijs konijn van 1599 grm. gewicht. Op tafel zittende, heeft het te 10u 35′ eene polsfrequentie van 312 in 1′. De respiratie, gemiddeld 140 in 1′, zeer onregelmatig.

10u 41′—44′ 3 cM³ eener 3% solutie van conchinamine in zwavelzuurhoudend water onder de huid van den rug ingespoten.

10u 46′. Pols 280—290 in 1′.

10u 55′. Pols 296.

10u 56′. Het dier schommelt een weinig bij 't zitten, alsof door de adembewegingen het geheele lichaam in medebeweging gebracht werd; het likt van tijd tot tijd, als of het iets proeft, is zeer gevoelig voor geluidsindrukken.

10u 58′. Dier onrustig, evenwel altijd zittend.

11u 0′. Pols ongeveer 285. Bij het beproeven van bewegingen waggelt het dier; kleine trillingen en trekkingen in bijna alle spieren. De voorpooten wijken uiteen, zoodat borst en hals allengs op den grond komen te liggen. Achterste extremiteiten nog vrij normaal.

11u 4′. Het dier kan slechts met behulp der achterpooten vooruit komen. De voorpooten, zoo goed als verlamd, worden met den romp passief voortgeschoven. De kin rust op den grond. 't Hoofd gaat onrustig heen en weer.

11u 5′. Het dier ligt plat op den buik. Ook de achterste extremiteiten, uiteengeweken, kunnen niet meer voldoende geadduceerd worden. Bij pogingen daartoe ontstaan zwakke tetanische krampen en rillingen van achterpooten en romp. Reflex op geruischen zeer groot. Oogen altijd goed open.

11u 9′. Pols ongeveer 295.

11u 10′. Clonische krampen. Het dier ligt op zij, rolt soms om zijn lengte-as. De kop wordt nu eens achterover, dan weder zijdelings of naar onder krampachtig getrokken. Voor- en achterpooten zijn in soms gelijktijdige, als gecoördineerde, loopbewegingen; soms doet dit een der pooten afzonderlijk. Respiratie vrij diep.

11u 13′. Het dier ligt steeds op zijde met den kop achterover als in zwakken tetanus.

11u 18′. Het dier wordt rustiger, ligt plat op den buik met den kop op zij. Rhonchi te hooren. Respiratie vrij diep, onregelmatig, nu eens minder dan 120, dan weder veel meer. Van tijd tot tijd nystagmus.

11u 22′. Pols 300.

11u 36′. Het dier ligt afwisselend op zij en op den buik. De kop is meestal achterover gebogen. Van tijd tot tijd komen korte krampachtige trekkingen der extremiteiten voor. Rhonchi vermeerderd; oorenkoud. Hartslag frequent, vrij krachtig; oogen onrustig, wijd open.

11u 55′. Op zijde gelegd, komt het konijn spoedig in de normale houding terug.

12u 9′. Sterke clonische krampen. Rolbewegingen.

Heen- en weerbeweging van den kop, vooral reflectorisch op plotselinge geluidsindrukken.

Langzamerhand keert de normale toestand terug.

PROEF VIII. 20 Maart.

Bont konijn van 1901 grm. lichaamsgewicht.

11u 34′. Pols 250.

11u 35′ tot 39′. Ingespoten 12 cM³ eener 1 % solutie van hydrochloras conchinamini. Het dier schudt met de ooren.

11u 43′. Lichte tremor.

11u 46′. Zwakke strekkrampen in de achterste extremiteiten, de kop achterovergebogen. Het dier valt niet om, doch heft zich hoog op de pooten.

11u 49′. Pols 268.

11u 55′. Een nieuwe krampaanval. 't Konijn zet de voorpooten rechtop, zoodat het bijna op de achterpooten zit. Pupil tamelijk groot. Voortdurend tremor.

12u 0′. Weer een aanval, doch minder sterk.

12u 2′. Nog 5½ cM³ der solutie ingespoten. Terstond daarop een krampaanval, doch niet sterk.

12u 12′. Achterwaartsche beweging, rolbewegingen. Het dier valt op zijde; op den buik gelegd, blijft het eenige oogenblikken aldus liggen, doch valt dan op zijde.

12u 15′. Pols 312. Trismus; respiratie dieper en minder frequent. Het dier valt steeds op de rechterzijde, ook als 't op de linker gelegd wordt.

12u 17′. Rolbewegingen. Nystagmus. Ademhaling langzaam en diep, daarbij sterke beweging der neusgaten. Voortdurend krampen.

12u 27′. Het dier ligt weer op den buik.

12u 42′. Nu en dan convulsies. In den tusschentijd ligt het dier op zijde. Respiratie regelmatig en niet diep, 120 per minuut.

12u 47′. Een krampaanval van korten duur.

12u 53′. Krampen. Het dier slaat herhaaldelijk met den kop op den grond.

12u 56′. Pols 180.

1u 45′. Het dier zit, met den kop rustende op den grond. Pols ongeveer 200, met intermissies; om de 10—20, ook wel minder, slagen blijft er één uit of schijnt vertraagd. Respiratie ongeveer 120, tamelijk regelmatig, niet diep. Wordt het dier gestoord, dan schommelt het en beeft, vooral met den kop en den romp; lichte schokken dreigen het te doen omkantelen, maar het blijft met krommen rug zitten; de kop zakt telkens na 10—20 secunden weer voorover.

2u 30′. Het dier is veel rustiger; de kop rust niet meer op den grond. Zelden nog schokken en bevingen.

De uitkomst dezer drie proeven kunnen we in het volgende samenvatten:

De werking op 't centrale zenuwstelsel is hier het duidelijkst: niet alleen treden verschijnselen van verlamming op, zooals bij koudbloedige dieren, maar ook krampen, zoowel tonische (opisthotonus) als clonische en tremor. Ook hier is de reflexprikkelbaarheid verhoogd, getuige de aanvallen van convulsies, die door een plotseling geluid teweeg gebracht kunnen worden. Misschien moeten we al deze krampen als reflexkrampen beschouwen. Verder valt in het oog, dat bij elke proef typische

gecoördineerde clonische krampen voorkwamen, als loopbewegingen en rolbewegingen ook als 't dier op zijde ligt. 't Moeten dus bijzondere nog boven de medulla oblongata gelegene centra van beweging zijn, die hier geprikkeld worden.

Meer valt over de werking op 't centrale zenuwstelsel nog moeilijk te zeggen. De onzekerheid der localisatie-leer maakt het wenschlijk hier zuiver descriptief te blijven.

Wat de werking op het hart aangaat, zij was bij deze proeven minder typisch, dan bij kikvorschen.

In proef VI daalt de frequentie in de eerste 5 minuten na de injectie, nog vóór de hersenverschijnselen zijn opgetreden, van 260 tot 176, om dan weer te stijgen, zoodat 38 minuten na 't begin der proef de frequentie 300 is en nog eenigszins toeneemt, maar toch met kleine schommelingen op die hoogte blijft. Eerst als alle hersenverschijnselen hebben opgehouden, 2 uur 19 minuten na de toediening van 't vergift, is de frequentie tot 240, iets onder het primitieve aantal, gedaald.

Proef VII wijst ook in 't begin eene daling aan, maar minder belangrijk, van 312 op 280—290. De frequentie neemt dan ook weer toe, doch stijgt niet boven de primitieve, zooals in de voorgaande proef; 300 is de grootste frequentie.

In proef VIII eindelijk wordt de reeks der hartsverschijnselen geopend met eene stijging der frequentie van 250 op 268, na de tweede injectie op 312. Dan volgt eene sterke werking, die de frequentie 1u 17′ na 't begin der proef tot op 180 doet dalen. De eindfrequentie is 200.

Veel overeenstemming is er dus niet; in proef VII domineert de daling, in proef VIII wint de stijging het, terwijl proef VI een middelweg bewandelt en de frequentie nu eens boven het primitieve aantal dan er onder is.

Het was dus noodig voor de werking op 't hart speciale proeven te nemen. De verschillen in de uitkomsten maken het toch waarschijnlijk, dat verschillende momenten op de hartsfrequentie werken. Die kunnen zijn: de werking op het hart (spieren en gangliën) direct; die op de hart-innerveerende zenuwen, die op de bloedsdrukking en daardoor op de frequentie door middel van de vaatcentra en vaatspieren en de convulsies. Daarom was het van belang de werking van deze verschillende momenten afzonderlijk te onderzoeken, 't geen wij door de volgende proeven trachtten te bereiken.

ONDERZOEK DER WERKING OP HET HART.

Ook dit onderzoek werd het eerst op kikvorschen verricht. Reeds bij proef I was gebleken, dat eene conchinaminesolutie van 0.1 % verlammend werkt op het uitgesneden kikvorschhart. Dit verschijnsel hebben we nu met eenige wijziging, door namelijk op de kamer- en boezemcontracties afzonderlijk te letten, verder nagegaan in

PROEF IX. 14 Februari.

Normale Rana esculenta. Hersenen en ruggemerg met eene naald vernietigd; hart blootgelegd, onbeleedigd, 40 slagen in de minuut.

11ᵘ 26′. Hart met voorkamer uitgesneden en op een glazen plaat gelegd; frequentie 32 in 1′.

11ᵘ 28′. 28 p. minuut.

11ᵘ 30′. 32 „

11u 32′. 32 p. minuut.

11u 33′. Hart geplaatst in 10 cM³ van eene 0.5 °/₀ keukenzout-solutie bevattende 0.1 °/₀ sulfas conchinamini.

11u 34′. 18 hartslagen in 1′.

11u 34′ 30″. Stilstand in diastole (kamer, boezem en bulbus aortae stil). Bij aanraking trekt zich de kamer sterk samen met normaal verloop der contractie.

11u 36′. Hart in 10 cM³ zuivere NaCl-oplossing van 0.5 °/₀.

11u 38′. Begin der spontane contracties.

11u 39′. 5 slagen in ½′. De contractie begint met den boezem en eindigt met den bulbus aortae.

11u 40′. 16 slagen in 1′.

11u 42′. 17 „ „ „

De voorkamer tot op eene kleine rest afgesneden ; de kamer gaat voort regelmatig te kloppen.

11u 44′. 17 slagen in 1′, krachtig.

11u 45′ 30″. Kamer in conchinamine-solutie (als boven) gelegd.

11u 46′. Stilstand der kamer. De bulbus aortae blijft kloppen.

11u 47′. Kamer steeds stil. Bulbus aortae doet 16 slagen in 1 minuut.

11u 49′. Bulbus aortae stil.

11u 49′ 30″. Kamer begint weder te kloppen.

11u 51′. Kamer 10 slagen per minuut. Contractie zwak, iets peristaltisch.

11u 52′. Kamer klopt nog steeds regelmatig 10 maal in 1′. Kamer teruggebracht in de NaCl-solutie.

11u 54′. Regelmatige maar zwakker wordende contracties, 10 in 1′.

11u 55′. Hart in nieuwe NaCl-solutie (10 cM³ van 0.5 °/₀).

11u 56′. 10 slagen in 1′, zeer zwak. Einde der proef.

PROEF X. 17 April.

10u 30′. Groote Rana esculenta gedecapiteerd. Het hart, blootgelegd, klopt 40 maal in de minuut.

10u 32′. Het hart wordt uitgesneden; met eene serre-fine wordt de punt gepakt en het hart aldus met de basis naar beneden opgehangen.

10u 34′. 8—9 hartslagen in $\frac{1}{4}$′.

„ 35′. Hart in keukenzout-solutie van 0.5 % gedompeld, tot op de helft der voorkamer.

10u 36′. 20 slagen in $\frac{1}{2}$′.

„ 37′. 20 in $\frac{1}{2}$′.

„ 38′. De sinus alleen wordt in NaCl-solutie met 0.3 % *conchinamine*, in zeer zwak zure oplossing gedompeld.

10u 38′ 30″. 20 in $\frac{1}{2}$′.

„ 40′. 20 in $\frac{1}{2}$′.

„ 41′. 21 in $\frac{1}{2}$′.

„ 42′. Voorkamer tot op 1 mm. afstand van de kamer ingedompeld.

11u 42′ 30″. 19 in $\frac{1}{2}$′.

„ 45′. Op 2 voorkamercontracties slechts 1 kamercontractie.

11u 45′ 30″. Weer iedere boezemcontractie gevolgd door 1 kamercontractie.

	Voorkamer-	Kamer-contracties.
11u 47′.	18	14 in $\frac{1}{2}$′.
„ 48′.	16	8 „
„ 51′.	18	9 „

„ 52′. Het hart tot aan de kamergrens in 0.5 % NaCl-solutie gedompeld.

11u 53′.	16	8 in $\frac{1}{2}$′.
	15	8 „

„ 55′. Kamer ook ingedompeld.

11u 56′. De kamer er weder uitgetrokken, alleen de boezem er in. De kamer klopt frequenter.

11u 57′. Voork. 13. Kamer 13 in ½′.

12u 0′. „ 13. „ 6 „

„ 4′. Voorkamer op ongeveer 1—2 mm. afstand van de kamergrens doorgeknipt. Stilstand. Ook na verder afknippen der voorkamers blijft de stilstand aanhouden. Mechanische prikkeling der voorkamer of kamer geeft schijnbaar normale kamercontractie.

PROEF XI.

11u 10′ Groote Rana esculenta als de vorige behandeld. Hart blootgelegd.

11u 11′. 21 contracties in ½′.

„ 12′. Hart uitgesneden en in de lucht opgehangen, klopt 21 à 22 maal in ½′.

11u 14′. In de NaCl-solutie (0.5 %) gedompeld tot het midden der voorkamer. 22 slagen in ½′.

11u 16′. 22 in ½′.

„ 16′ 30″. Hart ingedompeld in de *conchinamine*-solutie (dezelfde als in de vorige proef) tot aan 't midden der voorkamer.

11u 17′. 22 slagen in ½′.

„ 18′. 19 „ „

„ 20′. 16 „ „

„ 21′. 14 „ „

„ 22′. 13 „ „

„ 24′. 11 „ „

„ 24′ 30″. 10 „ „ *geen* intermissiën van kamercontracties.

„ 25′. 9 „ „

„ 27′. 7 „ „ vorm en grootte der contractie schijnbaar normaal.

11u 29′. 7 slagen in ½′.
„ 30′. 6 „ „
„ 32′. 3 „ „
„ 34′. Stilstand in diastole.
„ 34′ 30″. Hart in NaCl-solutie gedompeld tot op het midden der voorkamer.
11u 35′. Twee contracties in ½′.
„ 37′. Stilstand in diastole. Mechanische prikkeling wekt ééne contractie op.
11u 40′. 4 contracties in 1′.
„ 43′. Bij het afknippen van den sinus trekken zich kamer en voorkamer krachtig samen. Daarna diastolische stilstand.
11u 45′. Na prikkeling contractie.
„ 46′. Nog een stuk van de voorkamer afgeknipt. De contracties beginnen weer:
8 in ½′.
11u 49′. 6 „
„ 52′. 3 „
„ 54′. 1 „ daarna stilstand.
„ 58′. Na prikkeling beginnen de contracties op nieuw 5 in ½′.
„ 59′. Hart in *conchinamine*-solutie gebracht.
12u 1′. 1 contractie in ½′.
„ 4′. 6 in ½′.
„ 5′. 5 „
„ 7′. Stilstand.

PROEF XII.

12u 14′. Groote Rana esculenta, als de vorige behandeld.
12u 15′. 16 contracties in ½′.

12u 17′. 11 contracties in $\frac{1}{2}$′.
„ 19′. Hart in NaCl-solutie gebracht tot het midden der voorkamer.
„ 23′. 18 in $\frac{1}{2}$′
„ 24′. 19 „

In *conchinamine*-solutie (dezelfde als in de vorige proef) tot aan het midden der voorkamer.

11u 25′. 16 slagen in $\frac{1}{2}$′.
„ 26′. 14 „ „
„ 27′. 11 „ „
„ 28′. 9 „ „
„ 29′. 9 „ „
„ 30′. 9 „ „
„ 33′. 8 „ „
„ 36′. 7 „ „
„ 40′. 8 „ „
„ 42′. 7 „ „
„ 44′. 5 „ „
„ 47′. Hart weer in NaCl.-solutie gebracht.
3 contracties in $\frac{1}{2}$′; daarna stilstand.
11u 50′. Hart in *conchinamine*. Stilstand.
„ 51′. Na het afknippen van den sinus blijft er stilstand. Na prikkeling zeer zwakke contracties.

Uit de 4 laatstgenoemde proeven blijkt, *dat de conchinamine een hartsvergift is, hetwelk vooral de nerveuse elementen in het hart aandoet.*

Als alleen een gedeelte der voorkamer met het vergift in aanraking is geweest, zijn de kamercontracties minder frequent geworden. Is een volledige diastolische stilstand ingetreden, dan trekt zich het hart op mechanische prikkels nog normaal samen. Maar ook de hartspier zelve wordt langzamerhand aangedaan, de mechanische prikkelbaarheid toch verdwijnt allengs, de contracties

worden zwakker. In proef X komt op iedere 2 boezemcontracties slechts ééne kamercontractie. Dit phaenomeen verklaart men gewoonlijk door aan te nemen dat de prikkelbaarheid der kamerspier zoodanig is afgenomen, dat de van den boezem komende prikkel niet in staat is, de nog van de vorige contractie uitgeputte kamerspier in beweging te brengen. In onze proef echter is het hart nog slechts tot op 1 mM. afstand van de kamergrens met het gift in aanraking geweest; de conchinamine heeft nog niet op de kamerspier kunnen werken, en juist nadat (12^u 57′) ook de kamer ingedompeld is geweest, is de frequentie van kamer- en boezemcontracties voor enkele minuten weer gelijk geworden, en bij het einde dezer proef zijn zoowel kamer als boezem normaal prikkelbaar voor mechanische invloeden. Het verschijnsel is derhalve, althans hier, aan een veranderden toestand der zenuwelementen te wijten.

In proef IX is eene nog onverklaarde onregelmatigheid. De tot stilstand gebrachte kamer begint na eenigen tijd in conchinamine weer te kloppen, welke contracties zwakker worden, als de kamer weer in de zuivere keukenzout-solutie gebracht is.

Pogingen om deze proeven nog eens te nemen, ten einde zoo mogelijk nog typischer resultaten te verkrijgen, stuitten in 't begin op vele bezwaren.

De temperatuur van de lucht (het was in de maand Juli 1881) was zeer hoog, over dag zelden onder 25° C. terwijl bovendien in dezen tijd van 't jaar de vorschen, vooral Rijnvorschen (R. esculenta), die in 't physiologisch laboratorium bewaard worden, aan eene ziekte onderhevig zijn, die nog niet nader onderzocht is.

Voorloopige proeven, die ik met de minder schaarsche chinamine deed, gaven dan ook zeer slechte uitkomsten:

niet altijd was het mogelijk, een in het gift tot stilstand gebracht hart weer tot kloppen te brengen. Van de bij deze stof anders duidelijke acceleratorische werking in 't begin was weinig te bespeuren. Harten, in keukenzoutsolutie van 0.6 % opgehangen, bleven zelden langer dan 25 minuten in beweging. Proeven, bij avond gedaan op versch gevangen vorschen, gaven betere resultaten; ook thans was de temperatuur hooger dan wenschelijk was, niet beneden 20° C. Ik meende echter aan de verminderde levensvatbaarheid der harten te gemoet te kunnen komen, door niet NaCl-solutie als zoogenaamd indifferente vloeistof te gebruiken, maar een mengsel van deze oplossing met gedefibrineerd runderbloed. Een mengsel van 1 deel bloed en 9 dln. NaCl-solutie van 0.6 % bleek de beste uitkomsten te leveren. Met deze vloeistof konden harten, die in chinamine tot stilstand waren gekomen, herhaaldelijk weder tot regelmatige contracties gebracht worden. De conchinamine loste ik in keukenzout-solutie op (met toevoeging eener even voldoende hoeveelheid zoutzuur) en voegde ook hier $\frac{1}{9}$ gedefibrineerd bloed toe. Eene poging om den factor van 't langzaam afsterven van het hart te elimineeren door met sterkere soluties te werken, waardoor ik hoopte in korteren tijd de proeven te termineeren, gaven slechts in zóóverre bruikbare resultaten, als de paralyse na korteren tijd optrad; evenwel was daarbij de werking zóó intensief, dat het niet gelukte, het hart door uitspoeling in het zuivere bloedmengsel weer tot normale contracties te brengen. Als voorbeeld daarvan diene

PROEF XIII.

22 Juli '81. Temperatuur van het vertrek 20° C.

a. Mengsel van 1 dl. bloed en 9 dln. NaCl-solutie van 0.6 %.

b. Hetzelfde mengsel met 1 % conchinamine (in HCl).

Flinke Rana esculenta. Het hart, uitgesneden, en door middel van eene serre-fine aan de punt opgehangen, klopt in lucht

9u 10′. 4 maal in ¼′
in 't bloedmengsel *a* :
„ 11′. 7, 7, 9 maal.
„ 12′. 10.
„ 13′. 10, 9, 10.
„ 15′. 10, 10, 9, 10.
„ 16′. 10, 11, 10.
„ 17′. Hart in de *conchinamine*-solutie *b* gebracht tot ongeveer 1 mM. beneden de kamergrens.
9u 18′. 10 contracties.
„ 20′. 8 „
„ 23′. 6 „
„ 24′. 5 „
„ 25′. 4 „
„ 26′. 4 „
„ 27′. 4 „
„ 32′. 3 „
„ 33′. Stilstand in diastole.
„ 33′ 30″. Hart weer in vloeistof *a*. Er blijft stilstand. De kamer is mechanisch prikkelbaar, de voorkamer niet.
9u 51′. Alles nog hetzelfde.

Nadat het hart eenige malen met een pincet geprikkeld is, komt het

9u 54′ weer in beweging; 5 contr. in ¼′.

„ 57′. Stilstand.

10u 5′. Voorkamer niet prikkelbaar; hart in *conchinamine*-solutie *b* gebracht tot aan de kamergrens.

10u 7′. Kamer ook niet meer prikkelbaar. Het hart wordt in vloeistof *a* teruggebracht en blijft daarin geruimen tijd, doch de prikkelbaarheid keert niet terug.

Bij eene volgende proef, waarbij het geheele hart van eene kleine R. temporaria in de conchinamine-solutie gedompeld werd, bleef er na 1 minuut inwerking om de twee contracties telkens één uit; kort daarop hielden de bewegingen voor goed op.

Ook hier kon het uitspoelen in het bloedmengsel niet baten, de prikkelbaarheid van kamer en voorkamer beide waren verloren gegaan en keerden niet weder. Het is daarom, dat ik de conchinamine-solutie met een dubbel volumen NaCl-oplossing mengde, waardoor de sterkte 0,3 % werd; met deze vloeistof deed ik

PROEF XIV.

Rana temporaria, middelmatig groot, zelfde vloeistof *a* als te voren.

10u 24′. Hart in vloeistof *a* tot de kamergrens gedompeld. 8 slagen in ¼′.
„ 25′. 8, 9 „ „
„ 26′. 9, 9, 9, 9 „ „
„ 27′. Regelmatig 9 „ „
„ 28′. 9 Hart in *conchinamine*-oplossing.
„ 29′. 7, nu en dan blijft er één uit.
„ 32′. 3, 5, 3.

10u 34′. Stilstand. Hart weer in mengsel *a*.
„ 37′. Hart steeds stil; kamer prikkelbaar.
„ 40′. Na prikkeling enkele contracties.
„ 42′. 4 in $\frac{1}{4}$′.
„ 43′. 6.
„ 45′. 6, 5, 6.
„ 48′. 7, 6, 6. Hart weer in *conchinamine*.
„ 49′ 30″. Stilstand. Hart weer in bloedmengsel. Kamer nauwelijks prikkelbaar.
„ 51′. Alles hetzelfde. Kamer niet meer prikkelbaar.
„ 54′. Geen prikkelbaarheid meer.

De resultaten der 3 laatste proeven komen met die der vorige in hoofdzaak overeen. Het bevestigde zich ook hier dat de conchinamine een vergift voor het kikvorschhart is, zoowel voor de zenuwelementen als voor de spierzelfstandigheid. Bij sterke oplossingen trad de laatste werking zeer spoedig op en was bij eens verloren contractiliteit der hartspier de normale toestand niet meer te voorschijn te roepen.

Werking op konijnenharten. Ter opsporing der werking van ons vergift op het hart en de hart-innerveerende zenuwen van konijnen werden de dieren op Czermak's bord gebonden, carotis en nn. vagi blootgelegd, de eerste met een kwikmanometer verbonden die de bloedsdrukking op een kymographion opschreef, soms ook de ademhaling door een op den buik geplaatst luchtkussen geregistreerd. Ter prikkeling van de zenuwen gebruikten wij eene cel van Grove, verbonden met een inductie-toestel van du Bois-Reymond. In de eerste proeven werd de conchinamine onder de huid ingespoten.

PROEF XV. 8 Mei 1880.

Bontgrijs konijn van 2600 gram.

	Polsfrequentie.	*Bloedsdrukking.*	*Opmerkingen.*
10u 30′.	84 in ¼′.	115 mM.	
„ 32′.	86 (niet zeer duidelijk)		10u 35′ tot 38′ inspuiting van 80 mgr. conchinamine in 4 gr. aq. met HCl.
„ 36′.		116.	
„ 38′.		118.	
„ 40′.		118.	
„ 44′.		115.	
„ 46′ tot 11u 0′.		112 à 116.	
11u 0′.	80.		
„ 2′.		112.	
„ 4′.	78.	112.	11u 4′ 70 mgr. conch. ingespoten.
„ 5′ tot 11′.	73—75.		
„ 17′.		96.	
„ 27′.	71—72.	68, 65 daarna stijging tot 86.	11u 25′ onophoudelijk krampen van bijna alle spieren; pupil zeer wijd, overvloedige traansecretie.
„ 30′.	73.		
„ 32′ tot 48′.	69—71.		
„ 36′.		108 dan 122, 96.	
„ 38′.		116.	
„ 46′.		102 spoedig daarna 128 kort daarop 100.	
„ 48′.	71—70.	Na doorsnijding van den vagus wordt de drukking 92, rijst tot 116, daalt weder tot 89.	Linker vagus doorgesneden.

11u 50′. Linker vagus peripherisch geprikkeld.

Rolafstand.	*Duur der prikkeling.*	*Frequentie* gedurende	*Frequentie* na prikkeling
10 cM.	5 secunden.	23	23
5 „	7 „	31	33

Geen verandering in de drukking.

11u 54′. Frequentie 70 in 15″, bloedsdrukking 118, spoedig daarna 98, dan 116.

Vagusprikkeling:

Rolafstand.	*Duur.*	*Frequentie* gedurende	*Frequentie* na prikkeling
10 cM.	4″	18	19
5 „	6″	27	27.5
0 „	13½″	59	62

11u 56′. In 15″ 72, 70, 70, hartslagen.

„ 56′ 57″. Vagusprikkeling bij 0 cM. rolafstand 8½″ lang.

Frequentie	gedurende	na prikkeling
	36.	38.

12u 5′. Frequentie 68 in 15″, regelmatig.

„ 9′. Rechter vagus afgebonden en doorgesneden en het peripherische stuk op de electroden gelegd.

„ 10′. 67 à 68 slagen.

Rechter vagus geprikkeld.

	Rolafstand.	*Duur.*	*Frequentie* gedurende	*Frequentie* na prikkeling	*Aanmerkingen.*
12u 11′	10 cM.	3″	12	13	Frequentie 67 in 15″.
„ 14′.	5 „	4½″	15	20	12u 14′ vagus dichter bij het hart op de electroden geplaatst.
„ 15′.	5 „	3½″	11	15.5	
„ 17′.	0 „	7″	24	31	

De bloedsdrukking was 11u 55′ gedurende de vagusprikkeling bij 10 cM. rolafstand op 88, bij 0 cM. op 107 gekomen, was om 11u 56′ 122 geworden en daalde nu zonder merkbare oorzaak weer op 88. De prikkeling van

den rechter vagus te $12^u\ 11'$, 3 secunden lang op 10 cM. afstand, die de hartsfrequentie niet aandeed, liet ook de drukking dezelfde. Bij de daling der frequentie door prikkeling bij 5 cM. en minder, daalde de drukking tot 90 en 74. Op het eind was ze 92.

Te $12^u\ 20'$ wordt de carotis geopend, waarna het dier door bloedverlies sterft. Na het openen der buikholte vertoonen maag en darmen normale peristaltiek en reageeren met normale contracties op mechanische prikkels.

Van een verlammenden invloed van conchinamine op het konijnenhart blijkt dus bij onderhuidsche inspuiting eener gift van 150 mgr. niets ; eene frequentievermindering van 84 op 67 in $\frac{1}{4}$ minuut is wel te gering om er veel waarde aan te hechten.

Wat de bloedsdrukking betreft, deze daalde na de tweede gift in vrij korten tijd van 112 tijdelijk op 68. Maar er kwamen in de drukking zoo velerlei veranderingen voor zonder duidelijke oorzaak, dat wij op grond van deze proef niet mogen uitmaken, dat conchinamine verlagend op de bloedsdrukking werkt. Kort voor het einde der proef was de drukking zelfs weder boven de primitieve gestegen.

De prikkelbaarheid van den n. vagus is onder den invloed van het vergift ontwijfelbaar afgenomen : tetanisatie met ultramaximale prikkels had nagenoeg geene uitwerking meer op de frequentie. Verbeterde plaatsing der zenuw op de electroden verhoogde het effect slechts weinig.

Niet geheel en al stemmen hiermede de resultaten eener volgende proef (XVI) overeen. Bij een konijn van minder gewicht (2 kilogram) werd meer conchinamine (in 't geheel 200 mgr.) ingespoten en alles geregistreerd als bij de vorige proef. De prikkelbaarheid van den vagus werd vooraf geconstateerd, de bloeds-

drukking was 125 mM. De eerete injectie van 100 mgr. conchinamine bleek zonder invloed op de polsfrequentie te zijn, maar deed de bloedsdrukking tot 145 mM. stijgen. 12 minuten na de injectie kreeg het dier hevige krampen terwijl de bloedsdrukking 144 mM. was en tot 172 steeg. Prikkeling van den linkervagus, 15 min. na de injectie had aanmerkelijk geringer vertraging ten gevolge als vóór de inspuiting. Ook eene tweede injectie eener gelijke dosis, 1u 7′ later, deed de frequentie niet noemenswaard veranderen, de vagus echter was niet meer prikkelbaar. Noch door den linker vagus, die reeds eenigen tijd te voren op de electroden gelegd was, meer peripherisch te prikkelen, noch door het doorsnijden en prikkelen van den rechter vagus was eenige verandering in de periode der hartslagen te bewerken.

Wat nu de stijging der bloedsdrukking betreft, hieraan kunnen wij, evenmin als aan de daling in de vorige proef, groot gewicht hechten; niet alleen bleef ze bij de tweede injectie uit, maar gedurende het verloop der proef kwamen deels door de werking der convulsies, deels door onbekende oorzaken meer stijgingen en dalingen voor.

Bij de nu volgende proeven injicieerden wij het vergift niet subcutaan, maar van de vena jugularis uit, rechtstreeks in het hart. Dit was met het oog op de geringe nog beschikbare hoeveelheid van het vergift wenschelijk. Immers hierbij moest de werking op hart en vaten zich bijzonder snel en duidelijk openbaren. De carotis werd evenals vroeger met den manometer verbonden, het peripherisch stuk van den doorgesneden vagus met inductieslagen (1 Grove) geprikkeld. Het sledetoestel liet niet alleen rolafstanden maar ook direct empirisch bepaalde intensiteiten aflezen, zijnde 1000 die bij 0 cM. rolafstand

PROEF XVII. 21 Juli '81.

Grijs konijn van 2375 gram.

2^u 1′. Begin der proef: polsfrequentie 35 in 10′.
Bloedsdrukking 95 mM. Hg.

2^u 4′. Frequentie 38, 39 in 10″.

„ 7′. Polsfrequentie 40 in 10″.

„ 9′. *Linker vagus doorgesneden* en op de electroden gelegd.

„ 10′. Vagusprikkeling bij intensiteit 50.

	Frequentie		
Duur.	vóór	gedurende	na prikkeling
$7\frac{1}{2}$″	32	32	30

Bij eene intensiteit van 100 kwamen er eerst 42 contracties in 10″, terwijl de frequentie te voren 41 was, de vagus bleek echter slecht op de electroden te liggen. Toen dit verbeterd was kwamen er slechts 11 in 5 secunden.

2^u 15′. Injectie van $\frac{3}{4}$ gram keukenzout-solutie van 0.6 °/₀ in de jugularis sinistra.

Frequentie vóór de injectie 45, daarna 45, 44, 44.

2^u 18′. Langzaam worden 5 *mgr. conchinamine* (in eene 1 °/₀ van het vergift bevattende NaCl-solutie van 0.5 °/₀) ingespoten. Duur der injectie 64 secunden. Vóór de injectie 41, gedurende 39—42, na injectie 40 hartslagen in 10″, drukking 100.

2^u 21′. 10 *mgr. conchinamine* ingespoten. Het blijkt dat de canule niet goed sluit. Er gaat vocht verloren. De polsfrequentie die 38 was, verandert niet, evenmin als de drukking. Canule op nieuw in de vena jugularis vastgebonden.

2^u 25′. Drukking 105; inspuiting van 10 *mgr. conchinamine*: drukking daalt tot 89 mM., stijgt langzamerhand en na eenige hernieuwde kleinere dalingen tot 132.

2^u 28′. Drukking 115.

2^u 30′—3^u 20′. Door het verstopt raken van de canule, die in de carotis gebracht was, door bloedcoagula komt er eenig oponthoud. Nadat wegens eene kleine opening in de carotis sinistra, de carotis dextra met den manometer in verbinding is gebracht, wordt

3^u 21′ alles weder geregeld geregistreerd.

Drukking 120—140.

De polsfrequentie, aanvankelijk 26 à 27 in de 10″, klimt langzamerhand tot 30 à 32.

3^u 27′. Pols 42. Zeer regelmatig. Drukking 114. 10 *mgr. conchinamine* ingespoten in 30″.

De drukking daalt van 114 tot 36, terwijl de ademhaling eerst frequenter en dieper wordt als de drukking reeds tot 60 mM. gedaald is. De frequentie van den pols ondergaat geen verandering.

3^u 30′. Pols 44 in 10″. Drukking 50 mM.

3^u 30′ 30″. Hevige krampen. Pols 39 à 40.

De drukking stijgt langzaam tot ± 90.

3^u 32′ 30″. Vagusprikkeling bij 100 intensiteit en bij 200: geen daling der drukking noch vertraging der hartsperioden.

3^u 37′. De *rechter vagus doorgesneden* en op de electroden gelegd.

	Intensiteit.	*Duur der prikkeling.*	*Frequentie* vóór	gedurende	na prikk.
3^u 38′.	200	3″		11	21 in 3″
	100	$3\frac{1}{2}$″	14	8	14 „ $3\frac{1}{2}$″
	50	4″	17	7	14 „ 4″

Bij de eerste prikkeling daalde de bloedsdrukking 25 mM., bij de tweede 22, bij de derde 20 mM.

3^u 39′. Rechter n. *depressor* doorgesneden en centraal geprikkeld met intensiteit 100: de bloedsdrukking daalt van ± 90 mM. tot op 69 mM., de frequentie blijft 44 in 10″.

3u 43′. Polsfrequentie 42. Inspuiting van 9 *mgr. conchinamine*: ongeveer 16″ na het begin der inspuiting, die ongeveer 40″ duurt, begint de bloedsdrukking te dalen van ± 90 mM. tot op nul; hevige krampen.

3u 45′. Stilstand der respiratie, het konijn sterft. Tot het eind was de polsfrequentie 42 in 10″. Wat de ademfrequentie aangaat, deze was, uitgezonderd wanneer krampen optraden, gedurende het geheele verloop der proef, zoo dikwijls wij haar konden meten, 6 à 7 in 10″.

3u 53′. Na het openen der buikholte zijn de dikke darmen in rust; de dunne vertoonen zwakke bewegingen. De mechanische prikkelbaarheid schijnt normaal.

3u 55′. Na de opening der borstholte vertoont het hart nog zwakke kloppingen, één van de kamer op twee voorkamercontracties.

In deze proef springt het meest in 't oog de *daling der bloedsdrukking* na inspuiting van conchinamine. Ten einde dit verschijnsel nader te onderzoeken, en in de eerste plaats te weten te komen, of het door een rechtstreeksche werking op het hart of het vasomotorisch centrum, of indirect, b. v. door een reflex van het hart op dit centrum door middel van de nn. depressores werd teweeggebracht, namen wij

PROEF XVIII. 22 Juli '81.

Groot bont konijn van 2480 gram, gepraepareerd als de vorige.

11u 43′. Begin der proef; polsfrequentie 30 in 10″, stijgt langzamerhand tot 36, vertoont schommelingen tusschen 32 en 39. De drukking, gemiddeld ongeveer

115 m.M. Hg, vertoont schommelingen van ongeveer 16 m.M. in regelmatige perioden van omstreeks 2.5 sec. duur.

11u 46′. *Doorsnijding van linker depressor en sympathicus;* polsfrequentie daarna 31 à 34 in 10″.

11u 46′ 20″. *Doorsnijding van rechter depressor en sympathicus.* Polsfrequentie 26 à 32. De bloedsdrukking is gemiddeld 24 m.M. gedaald.

11u 48′. Polsfrequentie regelmatig 27 à 29.

„ 50′. 24 à 28.

„ 52′. *Inspuiting van* 3 *m.gr. conchinamine* (1 % in NaCl-solutie van 0.6 %) in de vena jugularis sinistra.

De drukking daalt terstond gemiddeld 17 m.M. De schommelingen der drukking worden grooter, gemiddeld 32 m.M.

Gedurende de injectie, die 36 secunden duurt, is de polsfrequentie 23, 20, daarna 23, 26, 27, 25, 24 en en verder 23 à 24.

11u 54′. *Linker vagus doorgesneden.* Polsfrequentie 27, 26, 25, 25, 29, 28.

11u 55′. *Rechter vagus doorgesneden.* Polsfrequentie 29, 27, 28, 29, 30. De drukking stijgt allengs.

11u 56′. Drukking ongeveer 130 m.M.

Polsfrequentie 28, 34, 31, 31, 32, 32.

11u 57′. Daar de ademhaling belemmerd schijnt, wordt eene canule in de trachea gebracht.

Ademfrequentie ongeveer 30 p. minuut.

Polsfrequentie 32, 34, 34, 35, 35, 36, 36.

Geen krampen. Bloedsdrukking omstreeks 130 m.M.

11u 58′. Polsfrequentie 37.

12u 2′. 36 à 38.

„ 6′. 36 à 37.

„ 10′. 37. Drukking 109 m.M.

„ 10′ 30″. *Inspuiting van* 3 *m.gr. conchinamine* 20 se-

cunden lang. Polsfrequentie vóór de injectie 37 à 39, daarna 36.

De bloedsdrukking daalt op 98.

12u 20′. Drukking 106, polsfrequentie 38.

„ 22′. *Injectie van 3 m.gr. conchinamine.*

De drukking daalt 16 m.M. en komt daarna weer tot de vorige hoogte.

De polsfrequentie was vóór de injectie 42, is gedurende dezelve 41, 41, 39, daarna 39, 38, 38, 37. De duur der injectie was 35 secunden.

12u 25′. 6 *m. gr. conchinamine ingespoten;* duur 27 secunden. Polsfrequentie vóór 39, gedurende 40, 39, na injectie 38, 36, 37.

Daling der drukking 34 m.M. (op 72 m.M.) reflexprikkelbaarheid goed.

12u 29′. 8 *m.gr. conchinamine ingespoten;* duur 18 secunden.

Polsfrequentie vóór 38, gedurende 38, 36, na injectie 34, 32, 37, 36, 37.

De *drukking* was ongeveer 120 m.M. en *daalt* 41 m.M.; daarna verheft zij zich allengs tot 140 à 150 m.M. onder sterke algemeene krampen en verhoogde reflexprikkelbaarheid.

12u 31′. Polsfrequentie 40, 41, 42.

12u 33′. Vagus geprikkeld bij intensiteit 500.

Duur	*Polsfrequentie*		
der prikkeling	vóór	gedurende	na prikkeling.
14″	35	32	38 in 10″.

Nadat de vagus meer peripherisch op de electroden geplaatst is, wordt bij prikkeling met gelijke intensiteit eene vertraging van 34 op 20 hartslagen (in 10″) waargenomen.

Na ophouden der prikkeling stijgt de frequentie dadelijk weder tot 36 in 10″.

De drukking daalde bij de eerste prikkeling 18, bij de tweede 25 m.M.

12^u 35′. Polsfrequentie 40, 41, 40, 39.

„ 38′. 39, 40, 39, 39.

Daar ons de gevoeligheid van het konijn voor *conchinamine* nog al gering voorkwam, beproefden wij het effect van inspuiting der volgens de onderzoekingen van *ten Bosch* zoo krachtig, vooral hartsverlammend werkende, isomere *chinamine*.

12^u 40′. *Injectie van* 2.5 *m.gr. nitr. chinamini* in de vena jugularis; duur 21″.

Polsfrequentie vóór 38, gedurende 40, 39, na injectie 38, 39.

12^u 42′. Nog 5 *m.gr. ingespoten*; duur 20″.

Polsfrequentie gedurende 27, 33, na injectie 29.

Beide injecties hadden geen invloed op de bloedsdrukking. Eene derde *injectie* te 12^u 43′ 30″ van *chinamine* (5 m gr.) deed de drukking slechts enkele millimeters dalen, minder dan de onregelmatige schommelingen bedroegen, die in de bloedsdrukking vóór de injectie te zien waren. Nu werden te 12^u 44′, 12^u 44′ 30″, 12^u 45′, 12^u 46′, 12^u 47′, telkens 5 m.gr., dus binnen 3 minuten 25 *m.gr. chinamine*, en toen deze geene uitwerking hoegenaamd op polsfrequentie, bloedsdrukking enz. bleken te hebben, te 1^u 0′, 1^u 1′ en 1^u 2′ nogmaals telkens 5 m.gr. *chinamine* in de vena jugularis ingespoten. Ook deze bleven zonder duidelijken invloed op de polsfrequentie. Te 12^u 49′, toen reeds in het geheel 37.5 m.gr. *chinamine* geïnjicieerd waren, bedroeg de frequentie nog 27 in 10″.

De bloedsdrukking bedroeg te 12^u 46′ 70 m.M. Te 12^u 51′ werd de vagus nog prikkelbaar gevonden: duidelijke verlaging der bloedsdrukking en vermindering der polsfrequentie waren zichtbaar.

In de verwachting dat het konijn, hetwelk nu 23 *m.gr. conchinamine* en 52.5 *m.gr. chinamine* in zijne v. jugularis sinistra had ontvangen, weldra zou sterven, staakten wij te 1ᵘ 1′ de proef.

Te 2ᵘ 35′ evenwel vonden wij het dier nog in leven, waarop wij te 3ᵘ 15′ ter voortzetting der proef de bloedsdrukking weder registreerden.

3ᵘ 15′. Polsfrequentie 38, 39.

„ 35′. 40, 39.

De bloedsdrukking schommelt zeer weinig, tusschen 102 en 110 m.M.

3ᵘ 37′. Polsfrequentie 40, 39, 38, 38, 40 enz.

„ 38′. *Inspuiting van 7 m.gr. conchinamine.*

De frequentie verandert niet merkbaar (40 vóór, 39, 38 gedurende de injectie).

De *drukking* die vóór de inspuiting, die 21 secunden duurde, 106 m.M. bedroeg, begint 11 secunden na den aanvang te *dalen*, tot ze na 19″ op 87 gekomen is, waarna ze weer allengs tot de primitieve hoogte stijgt.

3ᵘ 40′. Polsfrequentie 35 à 36.

„ 41′. 37, 37, 38, 38, 38. Bloedsdrukking 110.

Door knijpen van den buikwand zijn groote schommelingen in de bloedsdrukking op te wekken. De proef wordt definitief gestaakt, het konijn gedood.

PROEF XIX. 22 Juli.

Jong grijs konijn van 1876 gr. gewicht.

4ᵘ 25′. Linker carotis met manometer verbonden.

„ 51′. Bloedsdrukking ± 90 m.M.

„ 52′. Eene canule in de trachea gebracht; de polsfrequentie is 30, 32, 36, 34 in 10″.

4u 54′. De drukking schommelt tamelijk regelmatig in perioden van ongeveer 20 secunden tusschen 77 en 95.

De polsfrequentie is 33 à 34.

4u 55′. *Depressor, vagus* en *sympathicus sinistri doorgesneden.*

Polsfrequentie 33, 32, 38, 38, 37.

4u 56′. *Vagus dexter doorgesneden.*

„ 56′ 30″. *Depressor en sympathicus d. doorgesneden.*

„ 57′. Bloedsdrukking 88, schommelt tusschen 79 en 93.

5u 4′. *Inspuiting* van 3 *m.gr. conchinamine* (in éénpercents-solutie) in eene der jugulares. De duur is 30″.

5 secunden na het begin *daalt de drukking* van 85 tot 69, stijgt dan weer tot 92.

5u 6′. Polsfrequentie 36. Bloedsdrukking 72 m.M.

„ 7′. Wederom 3 *m.gr. conchinamine* ingespoten.

Dadelijk *daalt de drukking*, in 't geheel 24 m.M.; stijgt daarna tot iets boven de aanvankelijke.

5u 10′. Drukking 93.

„ 10′ 30″. *Injectie* van 5 m.gr. *conchinamine.*

De *drukking* begint terstond te *dalen* tot zij 34 m.M onder de aanvankelijke is. Krampen. De drukking stijgt daarbij tot 110 m.M.

5u 14′. De pols, die sedert 5u 6′ niet meer aan de curve te zien is, heeft, met den vinger geteld, eene frequentie van 47 in 10″.

5u 27′. *Injectie* van 10 m.gr. *conchinamine.*

De *drukking daalt* tot 5 m.M., aanvankelijk zonder polsvertraging. Het dier krijgt hevige krampen, trismus. Drukking op den buik geeft steile verheffing der bloedsdrukking.

Het konijn is dood.

De uitkomsten der drie laatstvermelde proeven, waarbij

de conchinamine direct in de vena jugularis werd ingespoten, vormen in sommige opzichten eene tegenstelling met die der proeven met subcutane injectie. Het duidelijkste en meest constante verschijnsel is de *verlaging der bloedsdrukking*. In de meeste gevallen dadelijk na het begin der injectie, in andere eenige secunden later (op zijn laatst 16″ in proef XVII) begint deze daling te komen. Zij bleef alléén bij twee injecties uit, hoogst waarschijnlijk omdat de canule niet goed had gesloten (proef XVII blz. 30).

In het algemeen schenen latere doses van de conchinamine in dit opzicht grooter effect te hebben dan de voorafgaande. In proef XVIII daalt bij de eerste injectie van 10 m.gr. (afgezien van de beide voorgaande twijfelachtige inspuitingen) de drukking 16 m.M., bij de tweede 78 m.M., terwijl bij de derde toediening, thans van slechts 9 m.gr. de daling 90 m.M. bedroeg. In proef XVIII komen hierop twee uitzonderingen. De tweede inspuiting van 3 m.gr. geeft 11, de eerste 17 mM. daling, de derde weder 16 m.M.

De laatste gift van 7 m.gr. doet de bloedsdrukking 19 m.M. dalen, terwijl eene der voorgaande van 6 m.gr. 34 m. M. daling ten gevolge had. Evenwel waren hierbij sedert de laatste injectie 3 uur 9 minuten verloopen, zoo dat wij mogen aannemen, dat het gift voor een groot gedeelte weder uit het organisme verwijderd was. Proef XIX bevestigt, voor zoover wij gelijke hoeveelheden inspoten, den regel geheel.

De daling nu der bloedsdrukking, onder deze omstandigheden door conchinamine voortgebracht, is, naar men ziet, niet blijvend; nu eens sneller, dan weder langzamer komt er eene stijging, meest altijd tot op de hoogte der drukking vóór de injectie of zelfs iets hooger. Deze

vluchtigheid der werking op de bloedsdrukking maakt het, naar ons voorkomt, duidelijk, waarom bij onderhuidsche toediening van ons vergift eene daling der drukking niet te bespeuren viel. Bij deze wijze van aanwending komen in elk oogenblik immers slechts zeer kleine hoeveelheden in de circulatie. De werking op de drukking behoeft dus op geen tijdstip tot eene *merkbare* hoogte te klimmen.

Een tweede symptoom, minder in 't oog vallend, omdat het qualitief geringer en minder constant is, is eene *vertraging der hartsperioden.* Het is te betreuren, dat de curven niet overal gelegenheid gaven, de frequentie met zekerheid te tellen. In proef XVII, was dit slechts bij ééne injectie mogelijk en dáár veranderde de frequentie niet. Bij proef XVIII was na alle injecties, 6 in getal, de frequentie een paar slagen in de 10 secunden minder. De tracés van proef XIX lieten nergens de frequentie na injectie tellen.

De *prikkelbaarheid van den vagus* scheen in proef XVII en XVIII onder den invloed van het vergift geen vermindering te ondergaan. In proef XVII mogen wij na injectie van minstens 20 m.gr. conchinamine den vagus nog normaal prikkelbaar noemen en proef XVIII, ofschoon niet zóó duidelijk, wijst toch volstrekt niet op vagusparese.

In dit opzicht nu staan de proeven met subcutane injectie schijnbaar rechtstreeks tegenover die, waar het gift in de venae wordt geïnjicieerd. Immers na onderhuidsche inspuiting werd eene belangrijke vermindering der prikkelbaarheid gevonden, terwijl toch de werking van het vergift op de bloedsdrukking, naar wij zooeven zagen, onder gelijke omstandigheden veel minder was dan bij de inspuiting rechtstreeks in de bloedvaten.

Misschien zal de verklaring hierin moeten gezocht worden, dat de verlammende werking van de conchinamine op den vagus zich slechts langzaam ontwikkelt en lang aanhoudt. Ook de laatste hoeveelheden eener groote subcutaan ingespoten dosis zullen aldus, na in het bloed te zijn overgegaan, de werking der eerst geresorbeerde quantiteiten nog kunnen versterken. Zoo zoude dus — binnen zekere grenzen — niet zoozeer de op een gegeven oogenblik in het bloedvaatstelsel circuleerende hoeveelheid van het vergift, d. i. het *relatieve gehalte* van het bloed aan conchinamine, als veel meer de *absolute* hoeveelheid van het vergift, die achtereenvolgens wordt toegediend, van beslissenden invloed zijn. Deze absolute hoeveelheid nu was in de proeven met onderhuidsche inspuiting steeds veel grooter dan bij inspuiting in de bloedvaten. Dat hetzelfde vergift op ééne soort van organen slechts eene vluchtige, op andere eene lang aanhoudende werking vermag uit te oefenen, is geen eigenaardigheid van de conchinamine. Integendeel geldt dit in meerdere of mindere mate van de meeste, zoo niet van alle vergiften.

De daling der bloedsdrukking, door conchinamine voortgebracht, kan van verschillende oorzaken afhankelijk zijn. Het ligt voor de hand te vermoeden, dat de vertraging der hartsperioden er eenig aandeel in heeft. Wanneer echter, zooals bij proef XVII eene daling van 114 tot 36 m.M. plaats heeft zonder vermindering der polsfrequentie, en bij proef XVIII bij eene daling van 19 m.M. de frequentie dezelfde blijft, zijn wij genoodzaakt een overwegenden invloed der frequentievermindering op de drukking uit te sluiten, te meer omdat deze na de meeste injecties *later dan de drukvermindering* optrad en buitendien grootere schommelingen in de frequentie, die gedurend de proeven waargenomen

werden, niet van belangrijke daling der drukking vergezeld gingen.

Wij dienen dus naar eene andere oorzaak te zoeken. Deze zoude kunnen liggen in eene *verzwakking* der hartscontracties door het vergift, dus in eene primaire werking van het vergift op het hartspierweefsel. De uitkomsten onzer proeven op kikvorschharten deden het bestaan van eene zoodanige werking ook bij warmbloedige dieren reeds verwachten en proef XVII en XIX schijnen deze verwachting te bevestigen. Hier immers daalde de drukking aan het slot, tengevolge van inspuiting van 9 m. gr conchinamine in de v. jugularis, snel en *zonder aanmerkelijke vermindering der polsfrequentie* tot nul. Het laatste feit bewijst dat de motorische *zenuwcentra* nog geregeld voortwerkten. Alleen het *spierweefsel* zoude dus aangetast hebben kunnen zijn, indien de daling der drukking rechtstreeks van het hart ware afhankelijk geweest.

Ook deze onderstelling komt ons echter niet waarschijnlijk voor, omdat merkbare verzwakking van de *hartspier* eerst pleegt te volgen, wanneer er reeds eene duidelijke vermindering der frequentie heeft plaats gehad. Dit geldt niet alleen voor conchinamine, maar ook voor andere hartsvergiften bijv. chinamine, muscarine. Het feit is ook geheel in overeenstemming met de ervaring dat nerveuse apparaten, vooral zenuwcentra in 't algemeen gevoeliger voor vergiften zijn dan spiervezelen.

Om diezelfde reden achten wij het ook niet waarschijnlijk dat de oorzaak der waargenomen daling gezocht moet worden in eene primaire, verlammende werking op de ringspieren der arteries, die op zich zelve zeer zeker voldoende zoude kunnen zijn om het verschijnsel voort te brengen.

De eenige voldoende verklaring ligt, naar ons dunkt, in de onderstelling dat de conchinamine verlammend werkt op het vasomotorisch centrum in de medulla oblongata, en wel moet deze werking eene rechtstreeksche zijn, niet eene indirecte door reflex, uitgaande van het hart. De laatste zoude wel mogelijk kunnen zijn door middel van de nn. depressores (Ludwig en Cyon) en ook van de nn. vagi (v. Bezold). Wij vonden echter (proef XVIII en XIX) dat ook na doorsnijding van deze zenuwen de drukking na vergiftiging op de gewone wijze daalt.

Het is denkbaar dat de daling der bloedsdrukking en de daardoor opgewekte hersenanaemie eene der oorzaken (Kussmaul en Tenner) van de couvulsies is, die na inspuiting van conchinamine worden waargenomen. Evenwel is zij zeker niet de eenige; in proef XVI komen er krampen zonder drukkingsverlaging. Er moet dus eene directe prikkelende werking der conchinamine op de motorische centra in de hersenen worden aangenomen.

Verwonderlijk schijnt het, dat in proef XVIII na inspuiting van 52.5 m. gr. *chinamine* in de v. jugularis, de vagus niet geparalyseerd was en tevens dat het konijn niet reeds ten gevolge van de inwerking van dit alcaloïde, dat zooveel sterker werkt dan de *conchinamine*, bezweken was.

Hier schijnt eene antagonistische werking der beide stoffen te bestaan, met dien verstande dat conchinamine voor chinamine ongevoelig maakt, niet omgekeerd. Het laatste zoude alleen mogelijk zijn, indien de tijd, die er tusschen de laatste injectie van chinamine en de volgende van conchinamine verloopen was (2 uur 37 minuten), niet voldoende mag geacht worden om de chinamine uit het organisme te verwijderen. Dit schijnt echter op grond der proeven van ten Bosch wel ondersteld te mogen worden.

Het antagonisme is zeer merkwaardig, daar de werking van elk der beide alcaloïden op het normale organisme het volstrekt niet deed verwachten. In tegendeel toonen beide op belangrijke punten, bijv. ten opzichte van hunne werking op het centrale zenuwstelsel, veel overeenkomst.

Ook in hunne werking op den n. vagus stemmen beide overeen. Bij subcutane injectie van niet te kleine giften worden de hartvertragende vezelen allengs veel ongevoeliger. Ook bij chinamine is die werking blijkens proef XVIII bij inspuiting in de v. jugularis veel zwakker dan men op grond der resultaten van de onderhuidsche injectie zoude hebben mogen verwachten. Het uitblijven dier werking in proef XVIII uit eene antagonistische werking der van te voren ingespotene conchinamine te willen verklaren gaat natuurlijk niet wegens de identische werking bij subcutane injectie.

Vergelijken wij nog kortelijk den invloed van *chinamine* en *conchinamine* op het organisme, dan zien wij in de eerste plaats een verschil in intensiteit van werking, in giftigheid en wel ten voordeele der *chinamine*.

Voor een konijn van 1.8 kilogram was 0.11 gram *chinamine* d. i. 0.061 gram per kilogram konijn doodelijk bij onderhuidsche injectie; een konijn van 1.901 kilogr. kon 0.175 gram *conchinamine* d. i. 0.092 per kilogram, dus eene anderhalf maal zoo groote dosis zonder letalen afloop verdragen. De kleinste dosis, na welker toediening nog krampen optraden, was voor *chinamine* 0.100 gram bij een konijn van 2.18 Kg. of 0.046 gram per kilogram, voor *conchinamine* 0.090 bij een konijn van 1.599 Kg. of 0.056 gram per Kg. Nauwkeurig zijn de grenzen echter niet bepaald.

Niet alleen quantitatief, maar ook qualitatief is er

eenig verschil in de uitwendige verschijnselen waartenemen. Terwijl bij *conchinamine* de reflexprikkelbaarheid zoowel van kikvorschen als van konijnen verhoogd was en de convulsies der laatste den indruk maakten van door een plotseling geluid of eene aanraking opgewekt te kunnen worden, heeft eene toediening van *chinamine* verminderde reflexprikkelbaarheid ten gevolge. *Chinamine* veroorzaakt isochrone strekbewegingen der voorste extremiteiten, *conchinamine* wekte loopbewegingen op. Bij *chinamine* treden eerst verlammingsverschijnselen, daarna convulsies op; bij *conchinamine* traden de krampen het meest op den voorgrond en werden de perioden waarin het dier verlamd scheen, afgebroken door aanvallen van convulsies waarbij het konijn door het vertrek rende. Beide vergiften veroorzaakten rolbewegingen.

Op het hart hebben beide alcaloiden eene zeer verschillende werking. Reeds bij kikvorschen is er eenig verschil; *chinamine* toch schijnt bij inwerking op de nerveuse hartselementen aanvankelijk de hartslagen frequenter te maken, terwijl haar isomeer dadelijk vertraging der perioden te weeg brengt; voor het overige verlammen ze beide zoowel zenuwelementen als spiervezelen, chinamine echter reeds bij veel zwakkere giften dan conchinamine.

Gewichtiger onderscheid is er in de werking op het hart der warmbloedige dieren.

Niet te betwijfelen is het, dat dit orgaan door *chinamine* verlamd wordt, zoowel wat zijne motorische zenuwelementen als zijne spiervezelen betreft. De frequentievermindering die *conchinamine* te weeg bracht, was meestal uiterst gering, in vele gevallen onmerkbaar, terwijl wij ook eene werking op de kracht der contracties, op de hartspier zelve, hebben uitgesloten.

Of *chinamine* ook de bloedsdrukking tijdelijk doet dalen, gelijk *conchinamine*, is nog niet uittemaken, injecties er van in de venae zijn nog niet verricht; voorloopig mogen wij dit en derhalve eene directe werking op het vasomotorisch centrum niet aannemen. De curven die ten Bosch verkreeg, schijnen volkomen parallelisme van polsfrequentie en bloedsdrukking aantetoonen; geen van onze beide stoffen werkt direct op de kringspieren der arteries.

In den *duur der werking* konden wij, bij maximale doses, geen merkbaar verschil tusschen beide stoffen vinden: steeds waren 2 à 3 uur voldoende om zoo veel van het gift uit het organisme te verwijderen, dat intoxicatieverschijnselen niet meer op te merken waren.

Omtrent eene vermoedelijke therapeutische aanwending, bij een toxicologisch onderzoek natuurlijk van secundair belang, kunnen wij kort zijn. Geen onzer resultaten geeft recht die te verwachten; de verlaging der bloedsdrukking is te voorbijgaand en van te ernstige centrale werkingen begeleid om een toepassing in die richting te verwachten. Verder is er niets van te zeggen, ook omdat physiologische en therapeutische werkingen niet noodzakelijk behoeven samen te gaan.

Eene andere vraag is het, in hoeverre de aanwezigheid van ons alcaloide in quinetum het gebruik van deze stof als febrifugum in den weg staat. Cijfers omtrent het gehalte aan conchinamine van dit mengsel van alcaloiden zijn noch in Hesse's noch in Oudemans mededeelingen te vinden. Alleen geeft laatstgenoemde op, dat hij uit 9 kilogram quinetum 22 gram van de zuivere basis verkreeg. Mogen wij nu aannemen, dat de verhouding tusschen het gehalte en de hoeveelheid bereid alcaloïde dezelfde is als bij chinamine, dan zou quinetum het volgende gehalte aan de voornaamste alcaloïden hebben:

Cinchonine	37.0	%
Chinine	6.1	„
Cinchonidine	22.9	„
Chinamine	4.5	„
Conchinamine	0.33	„

Let men alleen op den therapeutischen invloed van chinine en cinchonine en stelt men de werking der laatste op de helft van die der eerste dan zal bij eene dosis gelijkstaande met 24.6 gram chinine 0.33 gram conchinamine aanwezig zijn. Heeft bij een konijn eene subcutane injectie van 45 m. gr. van het vergift geen duidelijken invloed, dan zal een volwassen mensch wel 330 m. gr. in de digestieorganen zonder gevaar voor algemeene intoxicatie kunnen invoeren, eene dosis van 24.6 gram chinine is echter tot nog toe nooit bereikt. Het gehalte aan *chinamine* (4.5 %) met zijne intensieve werking stelt bovendien hier de *conchinamine* geheel op den achtergrond.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Onjuist is de bewering van ROSSBACH dat de invloed van alcaloïden onafhankelijk is van de plaats van inwerking.

II.

Te recht verklaart BINZ de antipyretische werking der chinine geheel uit haren doodenden invloed op koortsbacteriën.

III.

De tweede hartstoon wordt beter verklaard door klapvlies- dan door vloeistoftrillingen.

IV.

Collaterale circulatie is niet mechanisch te verklaren.

V.

Bij ontsteking gaan de witte bloedlichaampjes actief door den vaatwand, niet ten gevolge der drukking in het vat.

VI.

De jongste beschouwingen van RINDFLEISCH over tuberculose zijn te phantastisch om groote waarde te hebben.

VII.

Typhus abdominalis behandele men met chinine en koude baden.

VIII.

Rhachitis staat waarschijnlijk in verband met hereditaire syphilis.

IX.

Zoolang onze kennis aangaande de levensvoorwaarden der bacteriën en hare rol bij ontsteking niet volkomener is, behoort men *alle* antiseptische cautelen zorgvuldig aantewenden.

X.

De forceps van TARNIER is in hare nieuwste gedaante boven die van NAEGELE aantebevelen.

XI.

In normale gevallen behoorde obstetrische hulp door vroedvrouwen verleend te worden.

XII.

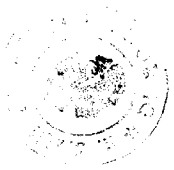
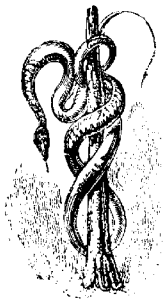
Diabetische cataract berust niet op necrobiose.

XIII.

De hypothese, dat sympathische ophthalmie enkel op voortgeleiding van het ontstekingsproces langs de lymphbanen zou berusten, is niet in staat alle verschijnselen te verklaren.

XIV.

Zoowel voor groote als kleine, voor tijdelijke als blijvende ziekeninrichtingen is TOLLET's systeem het beste.



14669