

(Uit de *Cliniek voor kleine huisdieren en het Instituut voor Geneesmiddelen en Vergifler der Veeartsenijkundige Faculteit der Rijksuniversiteit te Utrecht*; Directeur Prof. Dr. A. KLARENBEEK).

ONDERZOEK OVER EEN NIEUW BLOEDSTOLLINGSMIDDEL,

DOOR

B. BRAHN, A. KLARENBEEK en mej. T. LANGNER.

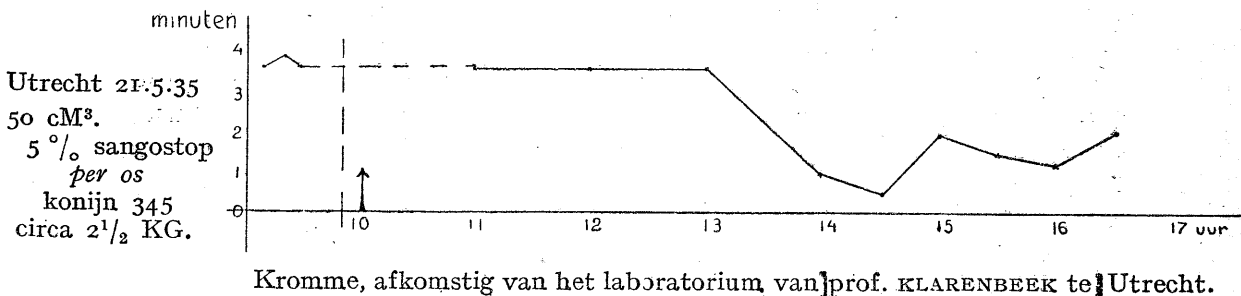
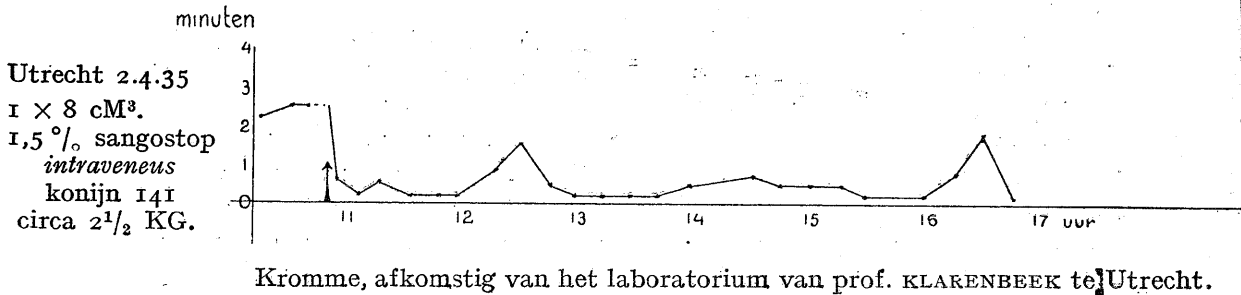
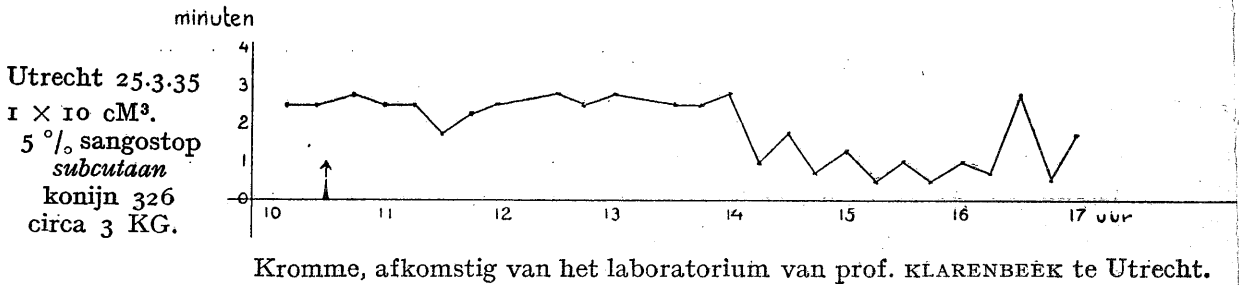
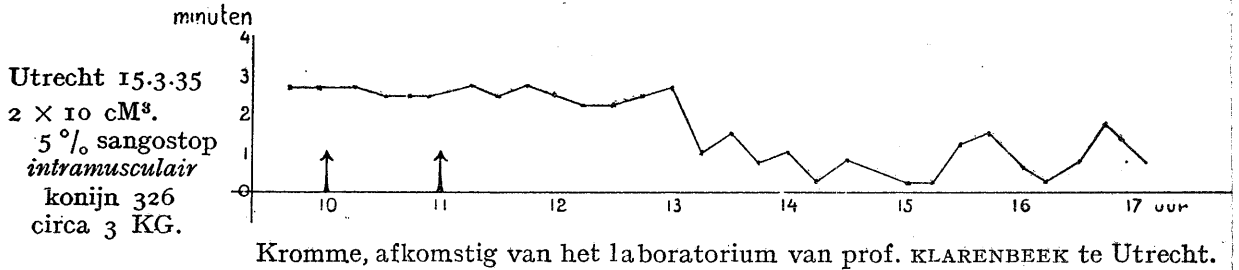
De naar het protoplasma toegekeerde zijde van den celwand der planten bestaat uit cellulose; naar de peripherie toe zijn de lagen meer en meer uit hemicelluloses opgebouwd, zoodat de buitenste laag vrijwel uitsluitend uit deze stoffen bestaat. In tegenstelling met de cellulose zijn de hemicelluloses, waartoe de *pectines* behooren, uit de uitwendige kleeflagen door uitloogen met water vrij goed te isoleeren. Het zijn koolhydraten, welke vooral de beide hemicelluloses araban en galactan bevatten, en waarvan de eerste afgeleid is van 5-suiker arabinose en de laatste van 6-suiker galactose. Als voornaamste bestanddeel van de *pectines* is door de uitvoerige onderzoekingen van F. EHRLICH, die het eerst de chemische structuur der *pectines* heeft vastgelegd, tetra-galacturonzuur gevonden, dat in den vorm van esters of glycosides in de *pectines* aangetroffen wordt. De voornaamste eigenschap der *pectines*, welke typische colloïden zijn, is hun vermogen tot een gelatineuse massa te stollen; ze worden om deze eigenschap in de techniek veel gebruikt.

In de geneeskunde hebben VIOLLE en SAINT-RAT 1) in Frankrijk de *pectines* reeds in 1924 als bloedstollingsmiddel aanbevolen. Zij pasten onderhuidsche inspuitingen toe en meenden de versnelling der stolling te kunnen verklaren door den invloed der kalkzouten van het bloed op het stollingsvermogen van de *pectines* zelf. Echter wordt de stolling van het bloed door vermenging met *pectines* in vitro niet versneld, doch juist verlangzaamd. De werking was dus niet op zulk een eenvoudige wijze te verklaren.

Niettemin kon de versnelling der bloedstolling door de *pectines* klinisch bevestigd worden. Het bleek nu noodig vast te stellen, welke bestanddeelen der *pectines* de bloedstolling bevorderden en hoe deze werking verklaard zou kunnen worden. Het bestanddeel, dat zoowel bij toediening peroraal als subcutaan, intramusculair en intraveneus bijzonder krachtig de bloedstolling bevorderen kon, bleek galacturonzure oxymethylester te zijn. Het *pectine*

1) VIOLLE en SAINT-RAT, *C. R. Acad. Méd.* 92 (1924).

werd van zijn, in het geheel niet of nagenoeg niet werkzame, ballaststoffen zooveel mogelijk bevrijd; het overblijvende deel, vrijwel uitsluitend bestaande uit de bovenvermelde ester, werd het uitgangsmateriaal voor een bloedstollingsmiddel, dat onder den naam van „sangostop” in den handel is en door RIESSER in Breslau en door ons in Utrecht op zijn bloedstollingverhoogende eigenschappen werd onderzocht.



Ter bepaling van den bloedstollingstijd maakten wij gebruik van de methode van BÜRKER met deze variatie, dat in plaats van om de 30 seconden, iedere 15 seconden het resultaat werd nagegaan. De methode heeft, nadat we er op ingesteld waren, goed voldaan; de foutenmarge bedroeg ongeveer 15 seconden.

Wanneer men den stollingstijd bij lichaams- of bij huidtemperatuur bepalen wil, dan zal de tijd, welke verloopt tusschen het bloedafnemen en het intreden van de stolling; te kort zijn om veranderingen in den stollingstijd te kunnen aantonen. Ten einde deze

tijdruimte te vergrooten, onderzocht BÜRKER met zijn toestel bij precies 25° en verdunde bovendien den bloeddruip met een druppel gedestilleerd water van dezelfde temperatuur.

Bij een groot aantal konijnen werd door ons op 4 manieren het middel toegediend en de werking erna onderzocht: peroraal, intramusculair, subcutaan en intraveneus. Het bloed werd genomen uit de oorvena; om fouten te voorkomen werd het bloed uit beide ooren afwisselend onderzocht; een viertal typische curves zijn hierbij weergegeven.

Uit deze krommen, welke in de verschillende proevenreeksen onderling steeds groote overeenkomst toonden, kan het volgende vastgesteld worden:

1. Na toediening per os trad de werking na 3 uur in en verminderde de bloedstollingstijd van ongeveer 3 minuten normaal tot een minimum van 30 seconden na 4 1/2 uur. RIESSER vond bij zijn proefdieren na toediening per os een begin der werking na 2 1/2 uur en een maximum werking na 3 uur.

2. Na intramusculaire en onderhuidsche inspuiting konden wij bijna steeds eenzelfde resultaat waarnemen: de werking begon gewoonlijk na 3 uur en was gemiddeld 2 uur zeer duidelijk. De bloedstollingstijd verminderde daarbij van 2 3/4 minuten tot 15 seconden. Werd de dosis verhoogd, dan duurde de werking steeds langer. Van belang is de betrekkelijk langdurende latentie, welke met de ervaringen in de kliniek overeenkomt (GOHRBANDT, Berliner Chirurgenkongress, Mei 1935).

3. Bij intraveneuse inspuiting trad de werking zelfs na geringe doses onmiddellijk in en duurde vele uren. De bloedstollingstijd daalde daarbij van 2 1/2 minuten tot 15 seconden.

Om aan te toonen, dat het middel ongiftig is, werden groote hoeveelheden, tot 100 cM³ van een 2.5 pCt. oplossing, in de vena gespoten. Het middel werd steeds zonder nadeel verdragen. Thromboses of embolieën werden noch bij den hond, noch bij het konijn, zelfs niet na veelvuldige toediening, opgemerkt, hetgeen ook overeenkomt met hetgeen GOHRBANDT in talrijke proeven kon vaststellen. In alle proeven kon worden vastgesteld, dat sangostop een vertrouwd en werkzaam middel is, dat in staat is, de stolling van het bloed sterk te verhoogen. Verder bleek het, dat de werking na intraveneuse toediening onmiddellijk tot stand kwam, terwijl men bij andere wijze van toediening met langere latentie moest rekenen.

RIESSER heeft de opmerking gemaakt, dat de *snelle* reeds na 10 minuten ontstaande werking, welke GOHRBANDT na intramusculaire toediening bij den mensch meldt, te verklaren is door de omstandigheid, dat de bilsperen van den mensch zeer bloedrijk zijn, terwijl de konijnenmusculatuur juist bleek en bloedarm is.

Over het mechanisme der werking kunnen wij slechts mededeelen, dat het waarschijnlijk is, dat de stolbaarheid van het pectine zelf daarbij geen beteekenis heeft, doch dat uitsluitend de zure eigenschappen der colloïdale substantie van invloed zijn. Wij zijn nog bezig met bestudeering van dit vraagstuk; bovendien gaan wij den invloed na van sangostop op de thrombocyten; wij hopen daarover binnenkort een mededeeling te kunnen doen.

Samenvatting.

De bloedstelpende werking van sangostop, een uit pectine verkregen, vrijwel uitsluitend uit galacturonzure oxymethylester bestaand praeparat, werd op uitvoerige wijze bij het konijn nagegaan. Na toediening per os, intramusculair en subcutaan trad de werking meestal in na drie uren en was vooral bij de beide laatste wijzen van toediening gedurende twee uren zeer duidelijk. Na intraveneuse toediening trad de werking onmiddellijk in en duurde vele uren. Groote doses van 100 cM³ (2.5 pCt.) werden zelfs zonder nadeel na intraveneuse inspuiting verdragen.

Zusammenfassung.

Die blutstillende Wirkung von Sangostop, einem aus Pektinen gewonnenen und fast ausschliesslich aus Galakturonsäureoxymethylester bestehenden Präparat, wurde am Kaninchen eingehend untersucht. Nach peroraler, intramuskulärer und subkutaner Verabreichung trat die Wirkung meistens nach 3 Stunden ein und war besonders bei intramuskulärer und subkutaner Verabreichung für die Dauer von 2 Stunden sehr deutlich. Nach intravenöser Injektion trat die Wirkung sofort ein und dauerte viele Stunden. Grosse Dosen von 100 cM³ (2.5 pCt.) wurden auch bei intravenöser Gabe ohne Schädigung vertragen.

Résumé.

Les auteurs ont étudié le sangostop, produit pharmaceutique se composant presque exclusivement de l'ester oxyméthylé de l'acide galacturonique. Ils en ont examiné les effets hémostatiques chez le lapin; ils l'ont administré par voie orale, intramusculaire et souscutanée. L'action hémostatique se montre au bout de trois heures, surtout nette après absorption intramusculaire et souscutanée, et persiste pendant au moins deux heures. L'injection intravéneuse a un succès immédiat de plusieurs heures de durée. Même les grosses doses (100 cc; 2.5 pCt.) ne présentent aucun inconvénient à la voie intravéneuse.

Juni 1935.

HANDSCHRIFT EN ZIEKTE,

DOOR

Dr. J. SCHRIJVER, *Amsterdam.*

Tot dusver heeft de officieele geneeskunde slechts weinig belangstelling getoond voor het schrift. De betrekkingen tusschen beide reiken niet veel verder dan die, welke ERLÉNMEYER 1) in 1879 tot stand bracht, toen hij nauwkeurig aangaf hoe atactisch schrift van beefschrift is te onderscheiden en ons eens voor al het schrift van den lijder aan dementia paralytica deed kennen. Dit is dan ook zoo ongeveer de *bagage intellectuel*, welke de student in de geneeskunde in het leven meekrijgt. Van de psychologie der schrijf-

1) ERLÉNMEYER, *Die Schrift*, Stuttgart, BONS & Comp. 1879.