

door de gemaakte huidopening tot een diepte van 1 à 2 cm waarna er 1 ml door de naald wordt ingespoten om eventuele stukjes huid, spier of vetweefsel te verwijderen. Men verzoekt de patiënt, op het einde van een normale uitademing de adem in te houden (eventueel kan men ook gebruik maken van de korte fysiologische apnoe na een expiratie). Zeer snel wordt nu, nadat de zuiger is aangetrokken — zodat een vacuüm is ontstaan — de naald zonder draaien in de lever gestoken, en er meteen weer uitgetrokken. De in de spuit overgebleven vloeistof wordt gebruikt om het stukje leverweefsel voorzichtig uit de naald te spuiten. Men laat de patiënt vier uren op zijn rechterzijde liggen.

In twee jaar hebben wij 134 leverbiopsieën volgens deze methode verricht. Bij ongeveer $\frac{2}{3}$ van de puncties gebruikten wij de naald van 1,2 mm diameter; 8 maal was een tweede punctie nodig, omdat er bij de eerste geen weefsel verkregen was. Eenmaal werd alleen spierweefsel verkregen. De stukjes lever waren volgens de patholoog-anatoom goed te beoordelen en niet van mindere kwaliteit dan die welke verkregen waren met de naalden van Vim-Silverman of Iversen. Slechts enkele patiënten hadden na de punctie wat lichte pijnklachten gedurende enkele uren. De indicatie tot biopsie kan men bij toepassing van deze methode iets ruimer stellen, omdat het wondje dat men in de lever maakt, ten minste viermaal kleiner in doorsnede is dan bij toepassing van de methoden van Vim-

Silverman of Iversen, en vooral omdat er slechts weinig medewerking van de patiënt nodig is.

Voor de gerichte leverbiopsie onder laparoscopische controle is de naald van Menghini minder geschikt. Voor de aspiratie-miltbiopsie bleek de beschreven techniek eveneens zeer bruikbaar.

Summary:

Aspiration biopsy of the liver by Menghini's method. — A new method of aspiration biopsy of the liver is described. This method, which is simple and not attended with many hazards, has been used by the author in 134 punctures.

Literatuur:

- BRAUNSTEINER, H., K. FELLINGER, F. PAKESCH en A. NEUMAYR (1958) Weitere elektronische mikroskopische Beobachtungen bei Virushepatitiden. *Klin. Wschr.* **36**, 379.
 HAEX, A. J. CH. (1954) Aspiratie-leverbiopsie met de apparatuur volgens Gillman-Bryden. *Ned. T. Geneesk.* **98**, 1561.
 MENGHINI, G. (1957) Un effective progresso nella tecnica della puntura biopsia del fegato. *Rass. Fisiopat. clin.* **29**, 756; (1958) One second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* **35**, 190.
 NORRIS, T. ST. M., M. M. SINGH en E. MONTUSCHI (1958) Liverbiopsy: Experience with a new needle. *Lancet* **II**, 760.
 THALER, H. (1958) Erfahrungen mit der Leberbiopsiemethode nach Menghini. *Wien. klin. Wschr.* **70**, 622.

Oktober 1961

De invloed van metaraminol-bitartraat* op de contractiliteit van het hart

DOOR DR. F. L. MEIJLER, I. S. MEERSCHWAMEN DR. M. KOSTER

Inleiding en probleemstelling

Indien door een acute cardiale oorzaak het hartminuutvolume en de bloeddruk niet gehandhaafd kunnen worden, ontstaat er een circulatiestoornis, bekend als cardiale of cardiogene shock (BUCHBORN 1960). Deze vorm van shock kan volgens hem een gevolg zijn van:

a. acuut tekortschieten van de pompwerking, bv. bij myocardinfarct, myocarditis, eindstadium van chronische hartinsufficiëntie, extreme bradycardie (hartblock, digitalis-intoxicatie);

b. acute belemmering van de hartvulling, bv. bij pericard-tamponnade door pericarditis exsudativa of hemopericard, paroxismale tachycardie, massale longembolie.

Uit de Universiteitskliniek voor Cardiologie en Klinische Fysiologie (hoofd: Prof. Dr. D. DURRER), Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam.

Met gedeeltelijke steun van de Nederlandse Organisatie voor Zwaar-Wetenschappelijk Onderzoek te 's-Gravenhage.

Met technische medewerking van de heren P. GRAAFF (med. cand.) en G. I. LO (med. drs.).

*Wij gebruikten het preparaat Aramine (Merck, Sharp en Dohme).

Samenvatting:

Op grond van literatuur-gegevens kan aangenomen worden, dat cardiale shock veroorzaakt wordt door twee factoren, nl.: 1. een verminderde functie van het myocard; 2. onvoldoende perifere vasoconstrictie. Daarom moet deze vorm van shock bestreden worden met middelen die een perifere vaatvernauwing bewerkstelligen en tevens een stimulerende werking op het hart hebben.

Het nieuwe synthetische sympathicomimeticum metaraminol-bitartraat (Aramine) is werkzaam gebleken bij de behandeling van cardiale shock. Tot nu toe was echter niet met zekerheid aangetoond, dat metaraminol een rechtstreekse (dus zonder tussenkomst van secundaire factoren zoals bloeddruk-stijging of frequentietoename) stimulerende werking heeft op het hart.

Met behulp van geïsoleerde volgens Langendorff doorstroomde rattenharten wordt in dit onderzoek aangetoond, dat metaraminol-bitartraat de contractiliteit van het hart verbetert bij constant gehouden frequentie, doorstromingsdruk en temperatuur.

Metaraminol heeft dus een rechtstreekse stimulerende werking op het myocard en lijkt een belangrijke aanwinst bij de behandeling van cardiale shock.

Strikt genomen passen de criteria van cardiale shock niet geheel op shock-toestanden ten gevolge van long-

embolie of pericard-tamponnade. De oorzaak van de acute vermindering van het hartminuutvolume ligt bij deze toestanden niet in het hart zelf, maar in een belemmering van het terugvloeiën van het bloed naar dit orgaan.

Uit de onderzoeken van FREIS e.a. (1952), SMITH e.a. (1954), AGRÉS e.a. (1957) en SELZER en RYTAND (1958) blijkt, dat behalve cardiale factoren ook bv. perifere vasodilatatie en (of) onvoldoende vasoconstrictie een belangrijke betekenis kunnen hebben voor de genese van deze vorm van shock.

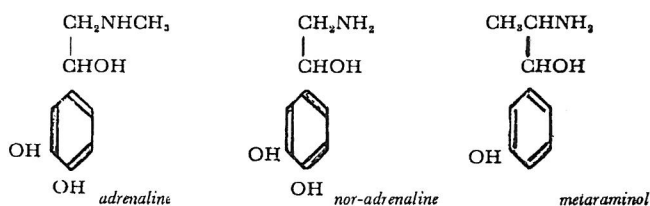
FRIEDBERG (1961) meent dat bij alle vormen van shock de acute daling van het hartminuutvolume essentieel is (forward failure). Bij alle vormen van acute forward failure stijgt, als reactie op de daling van het hartminuutvolume, de perifere weerstand. Deze stijging moet worden beschouwd als een compensatie-mechanisme ter handhaving van een adequate bloeddruk, met het doel, een voldoende doorstroming van de vitale organen te waarborgen. Schiet dit compensatie-mechanisme te kort en stijgt dus de perifere weerstand niet voldoende, dan ontstaat er een shock-toestand.

Het probleem van het initiële mechanisme van cardiogene shock is niet slechts van academisch belang. Neemt men aan dat de shock veroorzaakt wordt door perifere factoren, dan moet de therapie primair gericht zijn op herstel van de bloeddruk door perifeer aangrijpende vaat-vernauwende middelen, waardoor tevens een betere coronaire doorstroming wordt bereikt. Ziet men de oorzaak primair cardiaal in den zin van een acute insufficiëntie, dan zou een dergelijke therapie een overbelasting van de reeds beschadigde hartspier kunnen betekenen; het zou dan logischer zijn, in eerste instantie cardiotonica toe te dienen.

Op grond van hetgeen hierboven omtrent het mechanisme van shock bij myocardinfarct is gezegd, zijn zowel cardiale als perifere factoren wellicht in wisselende intensiteit van betekenis. Het lijkt dan ook rationeel, deze vorm van shock te bestrijden met middelen die niet uitsluitend via perifere vasoconstrictie de bloeddruk verhogen, doch tevens een stimulerende invloed hebben op het prestatievermogen van het myocard. Het therapeutische doel moet zijn: bloeddrukstijging met gelijktijdige toeneming van het hartminuutvolume. Dit kan alleen worden bereikt door een stof die via een perifeer mechanisme de bloeddruk verhoogt en tevens de functie van het myocard verbetert. Men heeft deze stoffen gevonden in de groep der sympathicomimetica, die in het organisme een soortgelijk effect hebben als prikkeling van het adrenerge systeem (GOODMAN en GILLMAN 1958). De bekendste zijn: adrenaline, noradrenaline, efedrine, amfetamine, mefentermine, methoxamine en isoproterenol. De laatste jaren wordt bij de behandeling van cardiale shock in steeds toenemende mate gebruik gemaakt van metaraminol-bitartraat (Aramine), dat zowel intraveneus, intramusculair als subcutaan kan worden toegediend.

Metaraminol is levo-1-(*m*-hydroxy-fenyl)-2-amino-1-propanol. Het is een witte, kristallijne, in water goed

oplosbare stof. Zoals uit onderstaande structuur-formules blijkt, bestaat er een sterke verwantschap tussen metaraminol en andere sympathicomimetica.



Ook de werking van metaraminol lijkt in vele opzichten op die van de andere sympathicomimetica. Deze werking is de laatste jaren onderwerp geweest van vele studies, zowel van experimentele als van klinische zijde. Zie o.a. SARNOFF e.a. (1954), LIVESAY e.a. (1954), WEIL en SPINK (1955), STECKEL (1956), MORGAN e.a. (1957) en BESTERMAN (1959). De meesten van deze auteurs zijn van mening dat metaraminol behalve een perifere vasoconstrictieve werking ook door directe werking de functie van het myocard verbetert.

Het is echter uitermate moeilijk, in het intacte organisme of in een proefopstelling waarbij het hart *in situ* wordt gelaten, uit te maken of een bloeddrukverhogende stof inderdaad een rechtstreekse werking op het myocard heeft. Immers door verhoging van de gemiddelde bloeddruk neemt in den regel de coronaire doorstroming toe en daardoor verbetert de functie van de hartspier (SALISBURY c.s. 1962). Een tweede factor waardoor een sympathicomimeticum de contractiliteit van het hart zou kunnen bevorderen, is de frequentiestijging die in den regel door een dergelijke stof wordt veroorzaakt. Er is op gewezen dat een frequentiestijging op zichzelf reeds in staat is de contractiliteit van het hart te doen toenemen (MEIJLER e.a. 1962).

Ten einde een rechtstreekse werking van metaraminol op de hartspier te kunnen aantonen moet men derhalve over een proefopstelling beschikken waarmee het mogelijk is, de doorstromingsdruk van de arteriae coronariae en de frequentie van het hart constant te houden.

Wij hebben in de literatuur geen onderzoek kunnen vinden waarbij de werking van metaraminol onder inachtneming van bovengenoemde voorwaarden is onderzocht. Met andere woorden, de rechtstreekse, stimulerende werking van metaraminol op het myocard is derhalve nog niet met zekerheid aangetoond.

Proefopstelling

Wij gebruikten harten van ongeveer 250 gram wegende witte ratten.

a. Doorstroming

De methode om geïsoleerde harten volgens LANGENDORFF (1895) te doorstromen, en de gebruikte doorstromingsvloeistof zijn o.a. in dit *Tijdschrift* beschreven (MEIJLER e.a. 1959 a en b; MEIJLER 1960). Alle proeven werden verricht bij een temperatuur van 37° C.

De met behulp van een zijdelingse opening in de stijg-

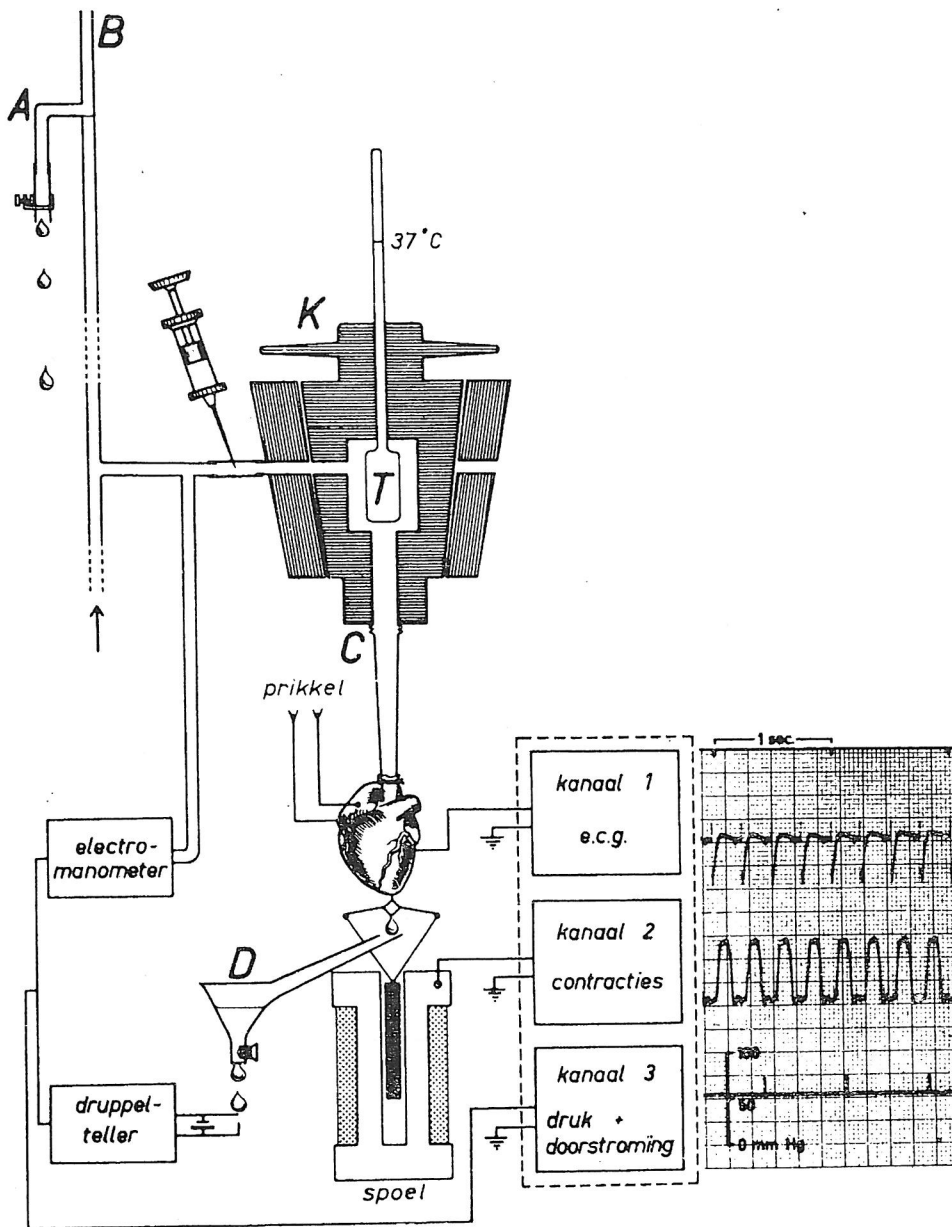


Fig. 1. Schematische voorstelling van de wijze waarop electrocardiogram, contracties, doorstromingsdruk en doorstroming van het geïsoleerde rattehart worden geregistreerd.

- A. Overloop in stijgbuis B, gebruikt om de doorstromingsdruk constant te houden.
 K. Perspex-kraan met thermometer T; hieraan wordt met behulp van canule C het hart verbonden.
 D. Trechter waarin de druppels die het hart verlaten, worden opgevangen. Voor verdere gegevens, zie de tekst.

buis (B, fig. 1) constant gehouden doorstromingsdruk wordt elektrisch gemeten met een statham-gauge en een electromanometer (zie fig. 1) en geregistreerd op één van de kanalen van de electrocardiograaf, tegelijk met contracties en electrocardiogram (fig. 1). De coronaire doorstroming wordt gemeten, door de vloeistof die het hartje verlaat, op te vangen in een trechtertje (D, fig. 1). Hierbij wordt ervan uitgegaan, dat de aortakleppen suffiënt zijn, zodat de vloeistof uitsluitend via de kransvaten het hart kan bereiken. De vloeistof verlaat de trechter druppelsgewijs. Wegens de constante opening van de trechter en de constante oppervlakte-spanning van de perfusievloeistof zijn alle druppels even

groot. Iedere druppel die het trechtertje verlaat, valt op een contact en sluit een stroomkring. Dit signaal wordt opgeteld bij het signaal, afkomstig van de druk-omvormer, en geregistreerd (fig. 1). Door 100 druppels op te vangen en te wegen zijn wij geïnformeerd over de druppelgrootte. Deze is ongeveer 0,08 ml. De op deze wijze gemeten coronaire doorstroming van het geïsoleerde rattehart bedraagt 8-10 ml per minuut.

Het is op bovenbeschreven wijze dus mogelijk, de doorstromingsdruk, de coronaire perfusie, de contracties en het electrocardiogram van het geïsoleerde hart synchroon te registreren.

b. Registratie van contracties en electrocardiogram (fig. 1, kanaal 1 en 2).

Hiertoe zij verwezen naar een vroegere publikatie, waarin de registratiemethode in het kort is uiteengezet (MEIJLER e.a. 1962). De contractiliteit wordt gemeten als de amplitudo van de isotone contracties in arbitraire lengte-eenheden. Ten overvloede vermelden wij, dat de registratie van de contracties geschiedde via de gelijkstroomingang van de cardiograaf. Het systolische en diastolische niveau van de curve is dus representatief voor de systolische en diastolische lengte van het hart.

c. Frequentie

Via op de rechter boezem of rechter kamer bevestigde elektrodes kan door middel van onze prikkelapparaat (VAN DER TWEEL en STRACKEE 1955) het hart elke gewenste frequentie worden opgedrongen. Voor nadere gegevens zie VAN DAM e.a. (1956), VAN DAM (1960) en MEIJLER (1960).

d. Toedieningswijze en dosering van metamaminol

Metaraminol werd vlak voor de kraan (K, fig. 1) met een injectiespuit in het aanvoersysteem gespoten. De dosering wisselde van 0,5 µg tot 1 mg, steeds opgelost in 1 ml doorstromingsvloeistof. Tijdens iedere proef werden controles verricht, door het oplosmiddel van metamaminol (dus zonder de stof zelf) in gelijke verdunning toe te dienen. Ten einde een mogelijke temperatuurinvloed uit te sluiten werd voor het toedienen de oplossing verwarmd tot 37° C.

De proeven werden op de volgende wijze verricht:

Het hart wordt aan de langendorff-opstelling bevestigd en doorstroomd. Als het hart 15 minuten met eigen frequentie heeft geklopt, wordt de prikkelapparaat in werking gesteld. De frequentie van het hart kan dan worden gekozen. Na wederom 15 minuten is in den regel een goede en constante basislijn verkregen en wordt het metamaminol, in de te onderzoeken concentratie, in de toevoer-canule gespoten onder

continue registratie van elektrocardiogram, contracties, druk en doorstroming. In een aantal gevallen werd na 30 minuten de toediening van metaraminol herhaald.

Resultaten

In een 12-tal proeven werd nagegaan welke dosis metaraminol wij moesten kiezen om de vraag die wij gesteld hadden, te kunnen beantwoorden. Het bleek dat metaraminol een duidelijk effect had. Doseringen boven de 100 μg gaven aanleiding tot ernstige, vaak irreversibele ritmestoornissen en soms een vermindering van de contractiehoogte. Doseringen van 5-25 μg gaven een voorbijgaand, doch steeds goed aantoonbaar effect. Beneden de 5 μg waren de eventuele, zeer geringe veranderingen na de injectie niet met zekerheid toe te schrijven aan de stof. Tijdens al deze proeven werd het oplosmiddel van metaraminol, zoals dit in de handel wordt gebracht, steeds in dezelfde verdunning toegediend en onwerkzaam bevonden.

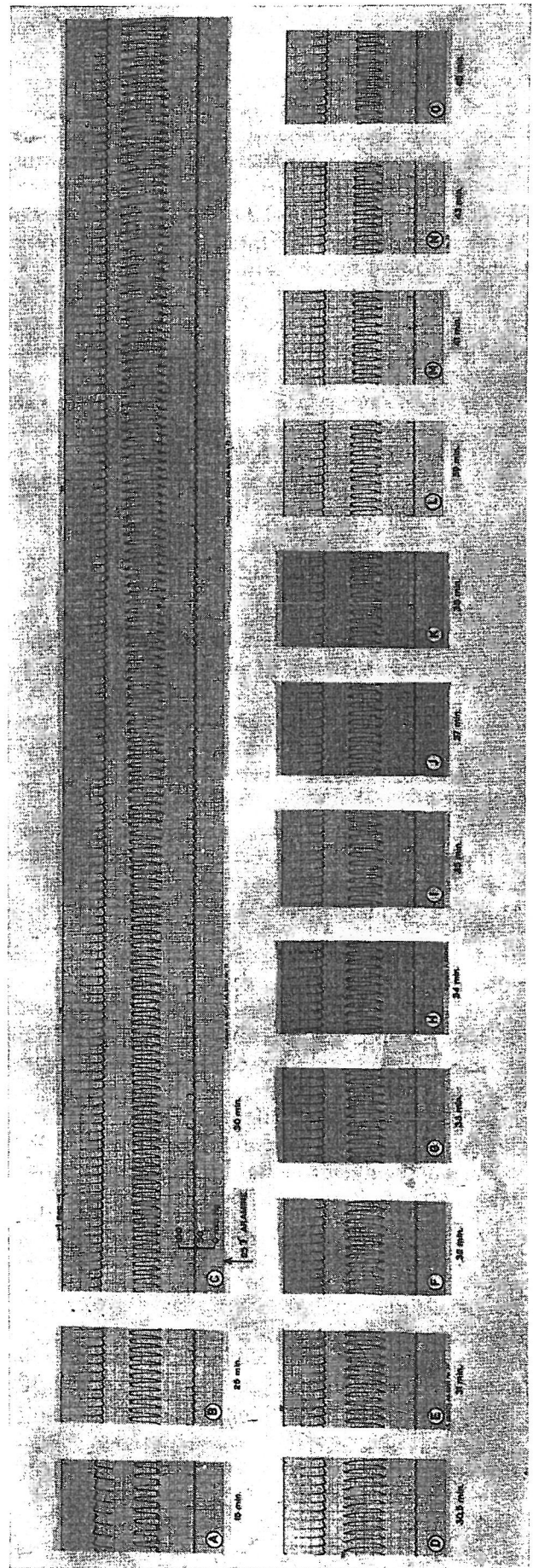
Deze inleidende proeven werden tevens benut om die drijffrequenties te vinden waarbij metaraminol kon worden toegediend zonder dat het ritme verstoord werd. Hierbij bleek dat de optimale drijffrequentie ongeveer 6 per seconde was; dit komt overeen met de normale frequentie van het hart in de intacte rat.

Zes proeven werden genomen om de werking te onderzoeken van 25 μg metaraminol op de contractiliteit van het geïsoleerde rattehart, gedreven met de optimale frequentie van ongeveer 6 per sec. Het is gebleken dat metaraminol in deze dosering de amplitudo van de isotoon geregistreerde contracties van het hart duidelijk in alle gevallen doet toenemen.

Ook in de proeven waarbij metaraminol voor de tweede maal aan hetzelfde hart werd toegediend, bleek het effect in onverminderde mate aanwezig. Dit effect van metaraminol wordt geïllustreerd in figuur 2, afkomstig van een representatieve proef. Deze figuur toont momentopnamen van de proef. In B is te zien, dat onder invloed van de drijffrequentie (5,5/sec.), die hoger is dan de eigen frequentie (zie A), de contractiehoogte duidelijk is toegenomen. In C wordt 25 μg metaraminol toegediend; na 10 seconden is het effect van metaraminol (toeneming van de contractiehoogte) duidelijk waarneembaar. Deze toeneming van de contractiehoogte is maximaal na 25 seconden; de contractie blijft op dit niveau ongeveer 1 minuut. Zoals uit de curve blijkt, neemt de contractiehoogte (gemeten van einddiastolisch tot maximaal systolisch) op papier toe

Fig. 2. (→) Elektrocardiogram, contracties, doorstromingsdruk en doorstroming van het geïsoleerde rattehart.

- A: eigen frequentie 15 minuten na begin van de doorstroming.
 B: drijffrequentie 5,5/sec., 25 minuten na begin van de doorstroming.
 C: idem, onmiddellijk na toediening van 25 μg metaraminol, 30 minuten na begin doorstroming.
 D tot en met O: idem; van 0,5 tot 15 minuten na de toediening van metaraminol.
 Voor nadere gegevens, zie de tekst.



van 13 mm tot 24 mm. Dit is een stijging van bijna 100 pct. Verder blijkt, dat de totale duur van de systole vermindert ten gunste van de diastolische pauze. Deze neemt toe van 50 msec tot 100 msec; dit betekent eveneens een stijging van 100 pct. De stijgtijd waarin het systolische maximum wordt bereikt, blijft vrijwel constant (50 msec). Aangezien echter de contractiehoogte nagenoeg verdubbelt, betekent dit, dat de snelheid waarmee het systolische maximum bereikt wordt, sterk toeneemt, nl. van 260 mm/sec. vóór de toediening van metaraminol tot 480 mm/sec. daarna.

Wij hebben al vermeld, en het blijkt ook uit de figuur, dat de doorstromingsdruk constant is gehouden (gemiddeld 55 mm Hg). De afstand tussen de signalen veroorzaakt door de druppels die het hart via de trechter D (fig. 1) verlaten, bedraagt vóór toevoeging van metaraminol ongeveer 19 mm overeenkomend met 0,8 sec. (loopsnelheid papier 25 mm/sec.) en na de toevoeding ervan ongeveer 25 mm = 1,0 sec.; dit wijst op een matige vermindering van de coronaire doorstroming.

In D tot en met O (fig. 2) wordt de werking van het hart in momentopnamen gedurende 15 minuten gevolgd. Hieruit blijkt, dat ongeveer 10 minuten na de toediening de werking van metaraminol is verdwenen. De curve in L tot en met O (fig. 2) is nu niet meer te onderscheiden van die in B; dit geldt ook voor de coronaire doorstroming. De hiervoor gemelde kwantitatieve gegevens worden in tabel I samengevat.

In een aantal proeven is de werking van metaraminol vergeleken met die van noradrenaline in een vergelijkbare dosering. Hierbij bleek, dat het effect van noradrenaline overeenkomt met dat van metaraminol. De werking is echter korter en minder krachtig.

Beschouwingen

Bij de bestrijding van cardiale shock moet het therapeutische doel tweeledig zijn:

1. Verhoging van de perifere weerstand ten einde de bloeddruk op een adequaat niveau te brengen, noodzakelijk voor de doorstroming van hart en andere vitale organen.

2. Verbetering van de functie van het (niet beschadigde) myocard, wellicht nodig om de extra belasting, veroorzaakt door het mechanisme onder 1, te kunnen opvangen (zie ook SARNOFF e.a. 1954).

TABEL I. EFFECT VAN 25 µg METARAMINOL OP CONTRACTILITEIT EN DOORSTROMING VAN HET GEÏSOLEERDE RATTEHART

	Vóór toediening (B, fig. 2)	25 sec. na toediening (C, fig. 2)	15 min. na toediening (O, fig. 2)
Contractiehoogte (mm)	13	24	13
Stijgtijd van einddiastole tot maximale systole (msec.)	50	50	50
Stijgsnelheid idem (mm/sec.)	260	480	260
Gemiddelde doorstromingsdruk (mm Hg)	55	55	55
Druppel-interval (sec.)	0,8	1,0	0,8
Frequentie (aantal contracties per sec.)	5,5	5,5	5,5

Uit figuur 2 en tabel I blijkt, dat metaraminol de contractiehoogte van het geïsoleerde hart doet toenemen. De tijd waarin deze toegenomen amplitudo wordt bereikt, verandert niet; dit betekent, dat de snelheid waarmee het systolische maximum bereikt wordt, eveneens is gestegen.

De contractiliteit neemt toe ondanks een geringe afneming van de coronaire doorstroming (tabel I), bij constante frequentie, temperatuur, doorstromingsdruk en samenstelling van de extracellulaire vloeistof. Dit betekent dus, dat metaraminol de contractiele functie van het hart rechtstreeks verbetert en niet via frequentie-stijging en toeneming van de coronaire doorstroming*.

In onze proeven had noradrenaline een kortere en minder krachtige werking op de contractiliteit van het hart dan metaraminol.

Conclusie

Metaraminol is een synthetisch sympathicomimetikum, dat in staat is de contractiliteit van het geïsoleerde hart door een rechtstreekse werking op het myocard te verbeteren. Deze stof is een belangrijke aanwinst bij de behandeling van cardiale shock.

Wij zijn Dr. H. KOPPEJAN van de firma Merck, Sharp en Dohme (afd. Nederland) erkentelijk voor zijn medewerking bij dit onderzoek.

Summary:

The effect of metaraminol bitartrate on the contractility of the heart. — Evidence has been presented that myocardial shock is caused by two factors, viz., 1: diminished myocardial function, 2: insufficient peripheral vasoconstriction. Consequently this type of shock must be combated by drugs which originate a peripheral vasoconstriction and at the same time have a stimulating effect on the heart.

The new synthetic sympathomimetic drug, metaraminol bitartrate („Aramine") has proved to be effective in the treatment of myocardial shock. Until now however, it has not definitely been established that metaraminol has a direct stimulating effect on the heart, since increase in mean blood pressure or heart rate may improve ventricular function.

Experiments with isolated rat hearts perfused according to Langendorff demonstrate that metaraminol improves myocardial contractility, while heart rate, perfusion pressure and temperature were kept constant.

It is concluded that metaraminol has a direct stimulating effect on the contractile function of the heart. The drug is a valuable new contribution to the treatment of myocardial shock.

Literatuur:

- AGRESS, C. M., H. F. GLASSNER, M. J. BINDER en J. FIELDS (1957) Hemodynamic measurements in experimental coronary shock. *J. appl. Physiol.* **10**, 469.
- BESTERMAN, E. M. M. (1959) Treatment of cardiac shock by metaraminol. *Brit. med. J.* **1**, 1081.
- BUCHBORN, E. (1960) in: *Handbuch der Inneren Medizin*, IX, deel 1, bl. 955.
- DAM, R. TH. VAN (1960) *Experimenteel onderzoek naar het prikkelbaarheidsverloop van de hartspeer*. Proefschrift Amsterdam.
- DAM, R. TH. VAN, D. DURRER, J. STRACKEE en L. H. VAN DER TWEELE (1956) The excitability cycle of the dog's left

- ventricle determined by anodal, cathodal and bipolar stimulation. *Circulat. Res.* **4**, 196.
- FREIS, E. D., H. W. SCHNAPER, R. L. JOHNSON en G. E. SCHREINER (1952) Hemodynamic alterations in acute myocardial infarction. *J. clin. Invest.* **31**, 131.
- FRIEDBERG, CH. (1961) Cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Circulation* **23**, 325.
- GOODMAN, L. S. en A. GILLMAN (1958) *The pharmacological basis of therapeutics*. 2e druk. New York.
- LANGENDORFF, O. (1895) Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **61**, 201.
- LIVESAY, W. R., J. H. MOYER en D. W. CHAPMAN (1954) The cardiovascular and renal hemodynamic effects of aramine. *Amer. Heart J.* **47**, 745.
- MEIJLER, F. L. (1960) *Over de mechanische activiteit van het geïsoleerde volgens Langendorff doorstroomde zoogdierhart*. Proefschrift Amsterdam.
- MEIJLER, F. L., F. VAN DEN BOOGAARD, L. H. VAN DER TWEEL en D. DURRER (1962) Over de contractiliteit van het hart. *Ned. T. Geneesk.* **106**, 968.
- MEIJLER, F. L., F. G. J. OFFERIJNS, A. F. WILLEBRANDS en J. GROEN (1959 a) Contractiemechanisme en elektrolyt-huishouding van het geïsoleerde, overlevende rattehart, mede in verband met de werking van insuline. *Ned. T. Geneesk.* **103**, 1479.
- MEIJLER, F. L., A. F. WILLEBRANDS en D. DURRER (1959 b) De invloed van plastic (polyvinyl-chloride) op het geïsoleerde, overlevende rattehart. *Ned. T. Geneesk.* **103**, 2632.
- MORGAN, W. L., J. T. BINION en S. J. SARNOFF (1957) Circulatory depression induced by high levels of positive pressure breathing, counteracted by metaraminol (aramine). *J. appl. Physiol.* **10**, 26.
- SALISBURY, P. F., C. E. CROSS en P. A. RIEBEN (1962) Intramyocardial pressure and strength of left ventricular contraction. *Circulat. Res.* **10**, 608.
- SARNOFF, S. J., R. P. CASE, E. BERGLUND en CH. L. SARNOFF (1954) Ventricular function. The circulatory effects of aramine. Mechanisms of action of „Vasopressor” drugs in cardiogenic shock. *Circulation* **10**, 84.
- SELZER, A. en D. A. RYTAND (1958) Use of drugs in shock accompanying myocardial infarction. *J. Amer. med. Ass.* **168**, 762.
- SMITH, W. W., N. S. WIKLER en A. C. FOX (1954) Hemodynamic studies in patients with myocardial infarction. *Circulation* **9**, 352.
- STECKEL, G. H. (1956) The use of aramine in clinical shock. *Circulation* **13**, 834.
- TWEEL, L. H. VAN DER en J. STRACKEE (1955) Electricische prikkeling van zenuwen en spieren. *Electrotechniek* **5**, 84.
- WEIL, M. H. en W. W. SPINK (1955) Clinical studies on a vasopressor agent, metaraminol (aramine). I. Observations in normotensive subjects. *Amer. J. med. Sci.* **229**, 661.

Augustus 1961

Enkele epidemiologische gegevens over het „Planta-exantheem” te Rotterdam, verkregen door enquête-onderzoek*

DOOR DR. J. HUISMAN**

Inleiding

In een „Voorlopige Mededeling” in dit *Tijdschrift* (HUISMAN, DOEGLAS, BUREMA en HERMANS 1960) werd het verband tussen het nuttigen van Planta-margarine (in nieuwe samenstelling) en het ontstaan van de ziekteverschijnselen aangetoond. Op de „eerste” dag van de epidemie werden 40 patiënten bestudeerd, die tot 26 gezinnen behoorden. Zij waren als volgt te verdelen: één gezin met zes patiënten (uit dit gezin van tien personen waren bovendien reeds drie patiënten in een ziekenhuis opgenomen): één gezin met drie patiënten; zeven gezinnen met twee patiënten en 17 gezinnen met één patiënt. Van deze 40 patiënten waren 28 vrouwen en 12 mannen. Bij een door de fabrikant opgegeven Planta-verbruik (voor Rotterdam) van ongeveer 10-15 pct (van het totale margarineverbruik) was het

*De gegevens voor deze publikatie zijn ontleend aan het rapport dat door de directeur van de Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst te Rotterdam (Dr. L. BUREMA) werd aangeboden aan de geneeskundig hoofdinspecteur van de Volksgezondheid (H. J. DIJKHUIS) en waarvan de titel luidt: „Epidemiologisch onderzoek te Rotterdam verricht over het zg. „Planta-exantheem”. Dit rapport vormt het aandeel van de Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst van Rotterdam in de landelijke rapportering over deze ziekte.

**Uit de Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst te Rotterdam (Directeur: Dr. L. BUREMA; Hoofd van de afdeling Besmettelijke Ziekten en Hygiëne: Dr. J. HUISMAN).

Samenvatting:

Door een op 27 augustus 1960 gehouden enquête bij 228 gezinnen, waarin een of meer patiënten voorkwamen die aan Planta-exantheem leden of hadden geleden, werd een aantal epidemiologische gegevens verkregen, die wellicht voor het laboratorium-onderzoek naar de pathogenese van deze ziekte van belang kunnen zijn.

buitengewoon onwaarschijnlijk te achten dat een groep van 26 willekeurige Rotterdamse gezinnen, die alléén gemeen hadden dat ze een of meer patiënten met deze huidziekte in hun midden hadden, dusdanig zou zijn samengesteld dat hieronder (bij een kans van $P=0,10$ à $0,15$) niet één niet-Planta-etend gezin zou zijn aangetroffen (de kans op het trekken van een dergelijke steekproef is $P=0,15^{26}$ max.). Op grond van het hierboven geschetste was het bewijs, epidemiologisch gezien, geleverd. Het werd in de loop van de avond en nacht van 22 op 23 augustus nog verder met landelijke gegevens aangevuld en ook deze waren met de Rotterdamse gegevens in overeenstemming (BEKKER 1960).

In het kader van het landelijke onderzoek werd besloten dat de Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst op zich zou nemen, bij een aantal gezinnen, waarin zich een of meer ziektegevallen hadden voorgedaan, een enquête te houden, ten einde nog zoveel mogelijk nadere epidemiologische gegevens te verzamelen.