

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/142278>

Please be advised that this information was generated on 2019-10-18 and may be subject to change.

Verwijdering van amfetaminen, efedrinen en aminopropiofenonen uit het lichaam

Bij de dextro isomeren van N-alkyl gesubstitueerde amfetaminen neemt bij vergroting van de alkylgroep het metabolisme toe ten opzichte van de uitscheiding in de urine. Tevens neemt de affiniteit voor het enzym Cytochroom P 450, dat voor het metabolisme verantwoordelijk is, toe. Het tertiaire waterstofatoom bij amfetamine bezit de sleutelpositie voor het metabolisme. Staat dit H atoom voor het enzym stereochemisch verkeerd of is het niet aanwezig dan treedt er geen of weinig metabolisme op.

T. B. Vree

Wanneer een farmacon aan een organisme wordt toegediend met de bedoeling daarin een bepaalde werking uit te oefenen, zal dit organisme op zijn beurt trachten deze, in het algemeen lichaamsreemde, stof weer kwijt te raken. Daartoe kan het onveranderd in de urine worden uitgescheiden of eerst worden gemetaboliseerd in meer hydrofiële (in het algemeen onwerkzame) verbindingen die daarna worden uitgescheiden.

De eliminatiesnelheid van het farmacon is de som van een aantal uitscheidings- en metabole omzettingssnelheden. Het kan worden uitgescheiden in de urine, zweet, speeksel, gal etcetera en door bijvoorbeeld hydroxylering, reductie, deaminering en dealkylering gedeactiveerd worden.

Door bovengenoemde grootheden te bepalen kan men zich een beeld vormen over het kinetisch gedrag van een bepaald farmacon in het lichaam en van hieruit een voorspelling doen over de bloedconcentratie, werkzaamheid, of renale excretiesnelheid van een chemisch nauw verwant farmacon.

Met deze opzet worden de metabole omzettingssnelheden en renale excretiesnelheden van gesubstitueerde fenylethylaminen, de amfetaminen, efedrinen en aminopropiofenonen, bij de mens bestudeerd.

Amfetaminen

Amfetaminen (1-fenyl-2-aminopropaan en N-alkylgesubstitueerde derivaten) worden door de nier, na inname, voor een

deel onveranderd uitgescheiden en voor een deel door de lever gemetaboliseerd (Vree '69).

Amfetamine is een base (pKa 9.90) en zal in het bloed bij de heersende pH 7.40 geprotoneerd zijn. In de nier wordt het bloed gefiltreerd in de glomeruli en vervolgens wordt in de tubuli de niet-geïoniseerde vorm van het amfetamine vrijwel totaal uit het filtraat of voorurine teruggeresorbeerd. De pH van de urine varieert bij de mens tussen pH 4.8 en pH 8.5, maar kan door inname van ammoniumchloride constant op pH 5 en door inname van bicarbonaat op pH 7-8 gehouden worden.

Dit betekent dat met "zure" urine de uitscheidingsnelheid voor basen maximaal is tengevolge van de minimale teruggesortie, immers een base met pKa 9.90 is vrijwel voor 100% geprotoneerd.

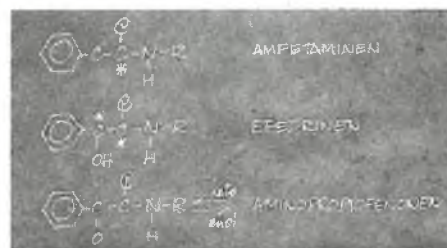
De totale eliminatie van amfetamine is een samenspel van de metabole omzettingssnelheid of klaring en de renale excretiesnelheid of klaring. Door nu de renale eliminatie constant te houden kan men de metabole klaring bestuderen.

Amfetaminen kunnen op drie manieren gemetaboliseerd worden:

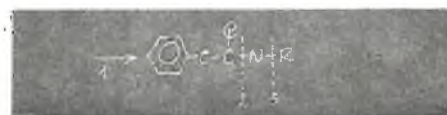
1. parahydroxylering,
2. deaminering,
3. N-dealkylering van de alkylgroep.

Deze drie manieren van metabolisme zijn in de figuur weergegeven. De parahydroxylering komt bij de mens slechts in geringe mate voor, 1-5% (Dring '70). Indien men werkt met de maximale renale uitscheiding (dus bij zure urine) kan deze parahydroxylering verwaarloosd worden. De renale uitscheiding en de metabole wegen deaminering en dealkylering bepalen dus voor amfetaminen de totale eliminatie.

Amfetamine wordt bij de maximale excretiesnelheid voor 70% onveranderd in de urine uitgescheiden. Onder dezelfde omstandigheden, dus bij dezelfde proefpersoon, wordt fentermine (1-fenyl-2,2-dimethylethylamine) voor 100% onveranderd uitgescheiden. Dit betekent dat wanneer voor fentermine geen deamine-



Structuurformules van amfetaminen, efedrinen en aminopropiofenonen. De rechtsdraaiende amfetamine isomeer heeft de stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel (2S). Nor-efedrine heeft de twee opt antipoden: threo, nor pseudo, 1S 2S, efedrine en erythro, nor, 1R 2S efedrine. Aminopropiofenonen vertonen geen stereospecificiteit ten gevolge van het keto-enol tautomerie.



Drie metaboliseringsmogelijkheden van amfetaminen: 1. parahydroxylering; 2. deaminering; 3. N-dealkylering.

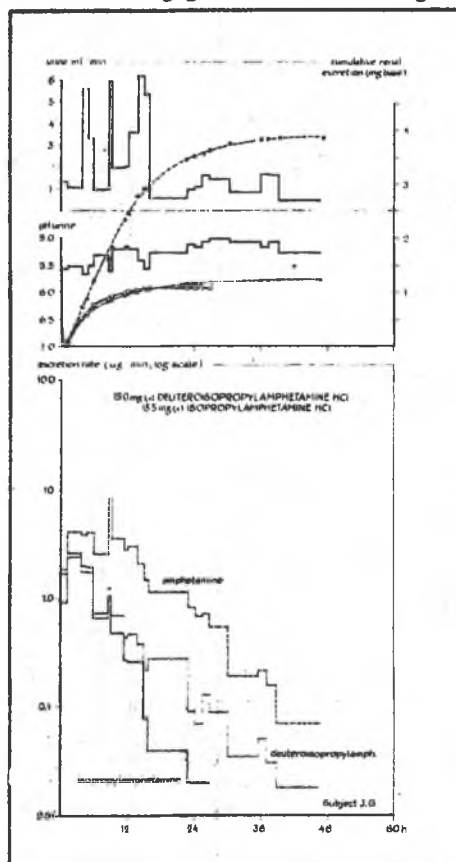
ring mogelijk is, deze deaminering bij amfetamine voor 30% optreedt.

Van iedere kleine hoeveelheid amfetamine die wordt ingenomen of metabool wordt gevormd en nog in het lichaam circuleert, wordt bij zure urine 70% onveranderd uitgescheiden in de urine en 30% gedeamineerd. Met deze aanname kan voor N-alkylgesubstitueerde amfetaminen zoals het N-methyl, N-ethyl en N-isopropylamfetamine het percentage renale uitscheiding, deaminering en dealkylering bepaald worden. De resultaten die vermeld staan in de figuur laten zien dat het percentage deaminering voor de gesubstitueerde amfetaminen vrijwel gelijk blijft, maar dat bij toenemende substituent grootte de dealkylering toeneemt en de renale excretie van de onveranderde verbinding afneemt. Deze verschuiving treedt alleen op bij de rechtsdraaiende isomeren van de amfetaminen en niet bij de linksdraaiende.



Drs. Tom Boudewijn Vree (28) studeerde aan de Universiteit van Amsterdam; behaalde in 1967 het doctoraal-examen, hoofdrichting fysisch-organische chemie; werkt sedertdien op het Farmacologisch Instituut van de Universiteit van Nijmegen, onder leiding van prof. dr. J. M. van Rossum aan het promotie-onderwerp: "Kinetiek en metabolisme van amfetaminen".

In dezelfde reeks verandert de C-H binding naast het stikstofatoom in de substituent van een primaire C-H binding, via een secundaire naar een tertiaire C-H binding. De aard van deze C-H binding lijkt van invloed te zijn op de snelheid van de dealkylering. Bij isopropylamfetamine zijn de percentages deaminering en dealkylering van gelijke grootte, maar is eveneens de C-H binding in de isopropylgroep chemisch identiek met die in de amfetamine helft. Al deze gegevens wijzen in de richting dat de tertiaire C-H binding betrokken is bij de snelheidsbepalende stap van de dealkylering en deaminering. Vervangen we het waterstofatoom door een deuterium atoom dan zal er een deuterium isotoop effect op moeten treden bij de dealkylering en deaminering als bovenstaande conclusie juist is. In de figuur is de renale uitscheidingsnelheid weergegeven van een mengsel



Deuterium isotoop effect in het metabolisme van deuterioisopropylamfetamine. Aan een proefpersoon werd 15 (+) deuterioisopropylamfetamine en 15.5 mg isopropylamfetamine HCl gegeven. Iedere urine werd opgevangen en het gehalte aan gedeuteerd isopropylamfetamine werd bepaald met behulp van een ijklijn. De ijklijn geeft het verband aan tussen het percentage deuterioisopropylamfetamine in het mengsel en de verhouding der base pieken 86 en 87 in het massaspectrum. De deuterioisopropylgroep wordt duidelijk minder snel afgesplitst dan de niet gedeuteerde. De C-H en C-D bindingen zijn betrokken in de snelheidsbepalende stap van de oxydatieve N-dealkylering.

stof	% deaminering	% dealkylering	% uitscheiding	k_r	k_m
+ amfetamine	30	—	70	$k_r >$	k_m
+ methylamfetamine	20	15	65	$k_r >$	k_m
+ ethylamfetamine	30	30	40	$k_r =$	k_m
+ isopropylamfetamine	45	45	10	$k_r <$	k_m
+ dimethylamfetamine	10	50	40	$k_r =$	k_m
— amfetamine	10	—	90	$k_r >$	k_m
— methylamfetamine	10	10	80	$k_r >$	k_m
— ethylamfetamine	0	10	90	$k_r >$	k_m
— isopropylamfetamine	0	15	85	$k_r >$	k_m
— dimethylamfetamine	10	20	70	$k_r >$	k_m
— norefedrine	5	—	95	$k_r >$	k_m
— efedrine	5	10	85	$k_r >$	k_m
— methylefedrine	20	10	70	$k_r >$	k_m

k_r renale klarrings constante
 k_m metabole klarrings constante

Competitie tussen deaminering, dealkylering en renale excretie bij amfetaminen en efedrinen. Bij de rechtsdraaiende amfetaminen neemt de dealkylering bij toenemende substituent grootte toe. De linksdraaiende

amfetaminen en de efedrinen vertonen dit effect niet. Bij de efedrinen kan dit effect gemaskeerd worden door de hoge renale excretie snelheid ten gevolge van de geringe vetoplosbaarheid.

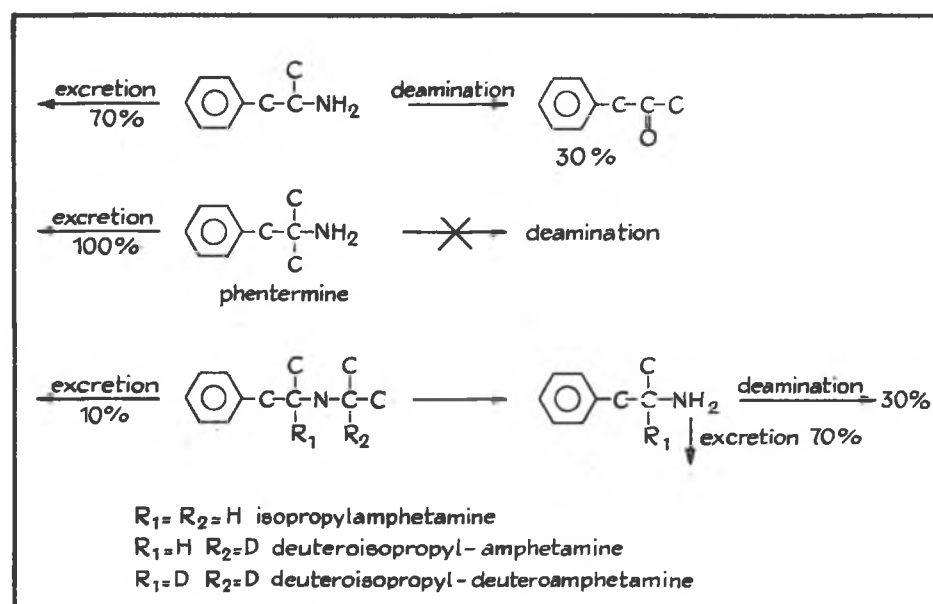
van 50% isopropylamfetamine en 50% deuterioisopropylamfetamine dat oraal gegeven is aan een proefpersoon. Vergeleken werd nu het metabolisme van twee stoffen die door het lichaam onder exact dezelfde omstandigheden verwerkt worden. Duidelijk is te zien dat het metabolisme van de gedeuteerde verbinding achter blijft bij dat van de niet-gedeuteerde. De gedeuteerde isopropylamfetamine wordt dus gedurende het experiment meer uitgescheiden en het percentage deuterioisopropylamfetamine in ieder urine monster schuift tijdens het experiment van 50% aan het begin naar 90% aan het eind. De halfwaarde tijden van isopropyl- en deuterioisopropylamfetamine zijn respectievelijk 2 en 4 uur (Vree '71).

Dit deuterium-isotoop effect treedt alleen op bij de rechtsdraaiende isomeren en niet bij de linksdraaiende. Deze stereospecificiteit voor de oxydatieve dealkyle-

ring werd ook door McMahon gevonden bij de inbouw van O_2^{18} in het substraat door lever microsomen. Het enzym dat verantwoordelijk wordt gesteld voor de oxydatieve dealkylering is het cytochroom P 450, een mixed function oxydase. De reden voor de vertoonde stereospecificiteit is nog niet bekend.

Efedrinen

(-) norefedrine (1-fenyl-1-ol-2-aminopropan) wordt door het lichaam, na inname, voor 95% onveranderd uitgescheiden in de urine (Beckett Wilkinson). Bij N-gesubstitueerde norefedrinen, zoals N-methylnorefedrine (efedrine) N-dimethylnorefedrine (methylefedrine) treedt alleen een dealkylering op. Het metabolisme van de efedrinen lijkt op dat van de linksdraaiende amfetamine-isomeren, dat wil zeggen weinig dealkylering en deaminering en voornamelijk uitscheiding van de oorspronkelijke verbinding in de urine.



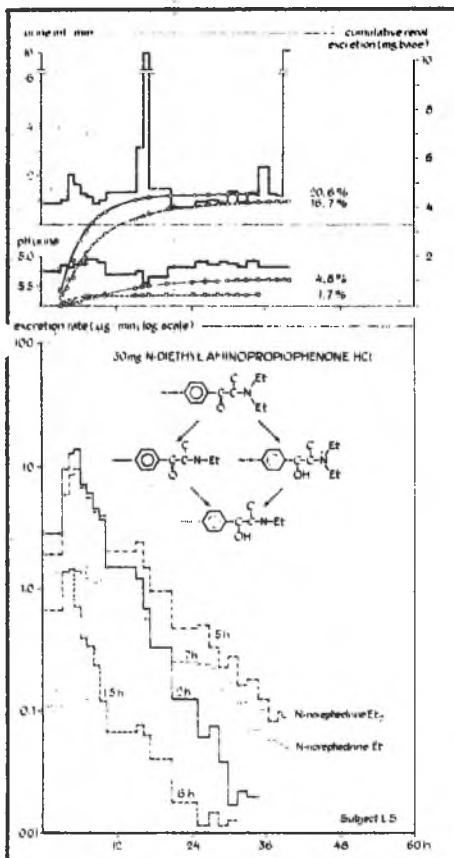
Pka en verdelingscoëfficiënten van amfetaminen, efedrinen en aminopropiofenonen

stof	pKa	TPC _{hept}	TPC _{chlor}	APC _{hept}	APC _{chlor}
nor-efedrine	9.55	0.004	0.040	0.0001	0,001
norpseudoefedrine	9.45	0.010	0.100	0.0001	0,001
efedrine	9.60	0.015	3.20	0.0001	0.015
pseudoefedrine	9.80	0.030	20.0	0.0001	0.070
methylfedrine	9.30	0.91	80.6	0.010	1.00
aminopropiofenon	8.16				
N-methyl	7.60			0.22 keto 0.10 enol	48.0 20.0
N-ethyl	8.40	0.50	214.	0.046	19.50
N-isopropyl	8.45	28.2	3050.	2.26	244.
N-npropyl	8.46	27.4	2750	2.25	225.
N-nbutyl	8.47	157.	15430	12.2	1200.
N-dimethyl	8.09	4.60	40.5	0.78	6.90
N-diethyl	8.78	525.	15000.	21.0	600.
amfetamine	9.90	1.88	146.	0.005	0.48
N-methyl	10.10	5.14	565	0.015	1.11
N-ethyl	10.23	38,6	1790	0.060	2.67
N-isopropyl	10.14	117.	4460	0.21	8.09
N-npropyl	9.98	312.	8080	0.82	21.0
N-dimethyl	9.80	108.	2900.	0.43	11.5
N-methylalhyl	9.80	168.	4760.	0.67	19.0
bi-amfetamine	9.04	5450.	300000.	121.	6720.

TPC_{hept} ware verdelingscoëfficiënt in het systeem heptaan-water
 APC_{hept} schijnbare verdelingscoëfficiënt bij de pH 7.4 in het systeem heptaan-water

Vershill in metabolisme van N-alkylgesubstitueerde aminopropiofenonen

verbinding	uitscheiding	reductie	N-dealkylering
aminopropiofenon	x	xxx	
methylaminopropiofenon	xx	x	xxx
ethylaminopropiofenon	xxx	x	x
isopropylaminopropiofenon	xxx	x	x
dimethylaminopropiofenon	xxx	xxx	x
diethylaminopropiofenon	x	xxx	xxx



Renale uitscheidingsnelheid van diethylaminopropiofenon en zijn

metabolieten. De uitscheidingsnelheid, die evenredig met de bloedconcentratie is, wordt verkregen door de urine productie in ml/min te vermenigvuldigen met de bepaalde concentratie in ugr/ml. De cumulatieve renale uitscheiding geeft aan hoeveel er van een bepaalde verbinding totaal wordt uitgescheiden. Diethylaminopropiofenon (lijn -----) wordt bifasisch uitgescheiden, de twee halfwaardetijden zijn 1.5 en 6 uur. Totaal wordt er slechts 1.7% van de oorspronkelijke dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Door reductie ontstaat diethylnorefedrine (lijn -.-.-.-.-). De halfwaardetijd van 5 uur komt overeen met die van de tertiaire efedrinen. De stof wordt voor een gedeelte gedealkyleerd tot ethylnorefedrine. De reductie is een zeer belangrijk proces, daar 16.7% van de stof onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De dealkylering van diethylaminopropiofenon gaat analoog aan dimethylamfetamine vrij snel. De metaboliet ethylaminopropiofenon (lijn —————) wordt voor een zeer klein gedeelte verder gemetaboliseerd en voor 20.6% onveranderd in de urine uitgescheiden. Uit deze twee metabolieten ontstaat door reductie of dealkylering het ethylnorefedrine, waarbij de laatste de meest waarschijnlijke is. Het ethylnorefedrine wordt vrijwel onveranderd voor 4.8% in de urine uitgescheiden (lijn).

De efedrinen zijn in vergelijking met de amfetaminen weinig vetoplosbaar. De gemeten schijnbare en ware verdelingscoëfficiënt zoals deze zijn weergegeven in de figuur geven een redelijke verklaring voor de gevonden grote renale excretiesnelheid. Naar analogie van de gevonden stereospecificiteit in het metabolisme van de amfetaminen verwacht men ook voor de efedrinen met de twee optische C-atomen dat de deaminering en dealkylering afhankelijk zullen zijn van de sterische configuratie.

Tot op heden is dit verschil in metabolisme tussen de stereoisomeren van de efedrinen vanwege het niet beschikbaar zijn van deze isomeren nog niet bekend. Daarnaast blijft het de vraag of een klein verschil in een metabole snelheid niet gemaskeerd wordt door de veel grotere renale excretie. Een soortgelijke moeilijkheid doet zich voor bij het meten van de snelheid van deaminering van amfetamine en deuterioamfetamine (Vree '71).

Aminopropiofenonen

Bij de aminopropiofenonen (N-alkylgesubstitueerd 1-fenyl-1-on-2-aminopropaan) treedt naast de reeds bekende metabole omzettingen als deaminering en dealkylering, ook reductie van de carbonyl groep op. Parahydroxylering treedt, evenals bij amfetaminen en efedrinen, slechts voor 1-5% op (Schreiber & Min '68). De deaminering, dealkylering reductie en de renale excretie van de oorspronkelijke stof en de gevormde metabolieten zijn concurrerende wegen in de eliminatie van de aminopropiofenon derivaten in het lichaam.

De verhouding tussen de metabole en renale klaring ligt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden. N-dealkylering en reductie komen slechts in geringe mate voor. Slechts 50% van de ingenomen hoeveelheid stof wordt als een basische verbinding in de urine teruggevonden (Beckett '69).

De deaminering is een veel belangrijker proces dan de dealkylering en vergroting van de substituent laat slechts een kleine toename in de dealkylering zien. Het effect van vergroting van de substituent op de dealkylering is veel minder dan bij de rechtsdraaiende amfetaminen. Bij de dialkylgesubstitueerde aminopropiofenonen, zoals het diethyl- en dimethylaminopropiofenon zijn de dealkylering en de reductie veel belangrijker wegen dan de renale excretie (zie figuur).

Dit kan worden verklaard met de relatief grotere vet oplosbaarheid dan van de monoalkylgesubstitueerde analoga. In de figuur staan de schijnbare en ware verdelingscoëfficiënten van de aminopropiofenonen, efedrinen en amfetaminen.

Er is echter nog een ander verschil tussen de mono- en dialkylgesubstitueerde ami-

nopropiofenonen dat de aandacht trekt. De Apiezon-KOH kolom van de gaschromatograaf is een uitstekende kolom om amfetaminen, efedrinen en aminopropiofenonen van elkaar en van hun metabolieten te scheiden. De GLC pieken van de amfetaminen en efedrinen en dialkylgesubstitueerde aminopropiofenonen zijn symmetrisch. Deze verbindingen worden niet door de kolom veranderd.

Met de gecombineerde gaschromatograaf-massa spectrometer LKB 9000 kon worden aangetoond dat de monoalkylgesubstitueerde aminopropiofenonen zoals N-ethyl, N-isopropyl, N-propyl en N-butyl aminopropiofenon door de KOH van de kolom worden gedehydrogeneerd. De base piek van de verbinding die van de kolom komt is een massa twee lager dan die van de overeenkomstige verbinding wanneer deze, als zout of base, rechtstreeks in de massaspectrometer ingebracht wordt. De ketoverbinding komt iets eerder van de kolom dan de enol verbinding. Hoe groter de substituent hoe vollediger de enolisatie en de dehydrogenering werd.

Nimethyl- en diethylaminopropiofenonen dit verschijnsel niet. Deze verhoging van de stabiliteit van de ketovorm van het molecuul wordt ook weerspiegeld in het metabolisme. De reductie en dealkylering zijn duidelijk toegenomen ten opzichte van de monoalkylgesubstitueerde aminopropiofenonen.

De waterstofatomen die bij de deaminering en dealkylering wezenlijk bij het proces betrokken zijn zitten nu wel op de goede plaats. Dit betekent ook dat er veel minder keto-enol tautomerie is, immers tengevolge van deze tautomerie is het essentiële waterstofatoom bij de monoalkylgesubstitueerde aminopropiofenonen niet, of in de verkeerde stereochemische configuratie aanwezig. Het resultaat is dan dat de uitscheiding van de onveranderde verbinding in de urine het voornaamste eliminatie proces is.

In de figuur zijn de mogelijke wegen van dealkylering en reductie weergegeven voor diethylaminopropiofenon. Daarbij komen nog de mogelijkheden van deaminering en renale excretie. Het is voor diethylaminopropiofenon, wat als eetlustremmer wordt gebruikt, niet mogelijk om de werkzame component aan te geven, immers alle basische metabolieten zijn als zodanig ook werkzaam als eetlustremmer en stimulator van het centrale zenuwstelsel.

Literatuur

- Beckett, A. H. en G. R. Wilkinson. Identification and determination of ephedrine and its congeners in urine by gas chromatography. *J. Pharmacol.* 17 S, 104S-106S, 1965.
- Wilkinson, G. R. en A. H. Beckett. Absorption, metabolism and excretion of the ephedrines in man. *Journal of Pharm. & Exp. Ther.* 162, 139-147, 1968.
- Beckett, A. H. en R. D. Hossie. Quantitative analysis of 4-chloro-2-ethyl-aminopropiophenone, 4-chloro-2-aminopropiophenone and the corresponding aminoalcohols in a mixture of the four compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 610-613, 1969.
- Beckett, A. H. en R. D. Hossie. Metabolism, excretion and biological availability of 4-chloro-2-ethylaminopropiophenone. *J. Pharm. Pharmacol.* 21S, 157S-161S, 1969.
- Schreiber, F. C., B. H. Min, A. V. Zieger en J. F. Lang. Metabolism of diethylpropion-1-¹⁴C hydro-

chloride by the man. *J. Pharm. & Exp. Ther.* 159, 372-378, 1968.

Vree, T. B. Is de dopingcontrole niet waterdicht. *Chem. Weekblad* 28, 1969.

Vree, T. B., A. Th. J. M. Muskens en J. M. van Rossum. Some physico-chemical properties of amphetamine and related drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 774, 1969.

Vree, T. B. en J. M. van Rossum. Kinetics of metabolism and excretion of amphetamines in man. *Proceedings Intern. Symp. Amphetamines and Related Compounds*, Milan 1969, Ravenpress, New York 164-1970.

Vree, T. B., J. P. M. C. Gorgels, A. Th. J. M. Muskens en J. M. van Rossum. Deuterium isotope effects in the metabolism of N-alkyl substituted amphetamines in man. *Clin. Chim. Acta*, 1971, in druk.



Het zomercongres in Hilversum

Ruim een maand geleden begon in Hilversum het jaarlijks zomercongres van de KNCV. Van de vele vaste programmapunten volgt hieronder een verslag van de openingstoespraak van de Voorzitter en de uitreiking van de Gouden KNCV-medaille. Van vele van de voordrachten, de hoofdvoordrachten en de lezingen tijdens de sectie-bijeenkomsten, verschijnt in de loop van de komende maanden een tot artikel bewerkte versie in het Chemisch Weekblad.

Hoewel een uitgebalanceerd oordeel over het congres mogelijk wordt wanneer alle gegevens zijn verzameld, kunnen toch ook nu al enkele voorlopige conclusies worden getrokken.

De organisatiecommissie, onder de bezielende leiding van drs. H. Loriaux, heeft de niet geringe taak gehad een onverwacht groot aantal sectiebijeenkomsten op de derde congresdag te huisvesten. Was dat voor de organisatiecommissie al een grote uitdaging, voor de congresganger betekende dit in vele gevallen een "embarras du choix". Anders gezegd een grote chemische "kermis" waaruit het moeilijk was een keuze te doen welke "kraampjes" men in ieder geval bezocht moest hebben.

Aan de besturen van de secties is gevraagd waarheen voor volgende congressen de voorkeur uitgaat, een sectiedag of sectiebijeenkomsten gespreid over het congres. De antwoorden zijn nog niet alle binnen, de voorkeur gaat nog gelijk op. Intussen kon niet voorkomen worden dat door de spreiding in locaties en de niet voorziene toeloop naar sommige sectiebijeenkomsten hier en daar de bijeenkomsten niet zo vlekkeloos verliepen als gewenst was. Met enige improvisatie, en daarin toonde ook dit jaar de organisatiecommissie haar kwaliteit, kwam alles weer op z'n pootjes terecht. Niettemin een zaak om bij volgende congressen nog weer beter op te letten.

Ondanks het feit dat de Algemene Vergadering een vast programmapunt tijdens het zomercongres is geworden op een tijdstip dat vele congresgangers aanwezig zouden kunnen zijn valt het ook nu weer

op dat slechts weinige leden zich er toe aangetrokken voelen. Dit jaar was slechts ongeveer 1% van de leden aanwezig, het bestuur inbegrepen. Het kan duiden op een grote mate van tevredenheid over de gang van zaken onder de leden, die er dan geen behoefte aan heeft dit op de vergadering te komen vertellen. Het kan ook wijzen op een ongeïnteresseerdheid. Het een sluit trouwens het andere niet uit. Niettemin ook hier aanleiding om nog eens na te gaan of het tijdstip van vergaderen wel zo gelukkig gekozen is. Een bijzonder interessant trefpunt was de dit jaar voor het eerst tijdens een zomercongres van de KNCV gehouden discussiemiddag van de Organisatie Chemie Studenten Nederland (OCSN). Tenminste evenveel "junior"- als "senior"-leden van de KNCV discussieerden over de mogelijke gevolgen voor de tijdsbesteding van studenten bij de eventuele invoering van de "wet Posthumus". Er was opvallend veel bereidheid naar elkaars standpunten te luisteren. Een bijeenkomst die voor herhaling vatbaar is.

Een bijzonder woord van lof moet de organisatiecommissie ontvangen voor het "alternatieve" programma. Deze programmaonderdelen, deels gericht op een aangenaam bezig houden van de dames, deels bedoeld om gelegenheden te scheppen waarop de congresgangers individuele contacten kunnen verstevigen waren ook dit jaar weer uitstekend verzorgd. Het hoogtepunt werd wel gevormd door de kaas en wijnavond in de gewelven van de vesting Naarden, waar goochelaar, sneltekenares, balladen-zanger en orkest bijdroegen tot een werkelijk feestelijke stemming. De avond werd ingeleid en uitgeblazen door leden van de plaatselijke harmonie.

Openingstoespraak Voorzitter

In zijn openingstoespraak besteedde dr.



Dr. K. van Nes in gesprek met dr. P. J. Platteel, burgemeester van Hilversum