

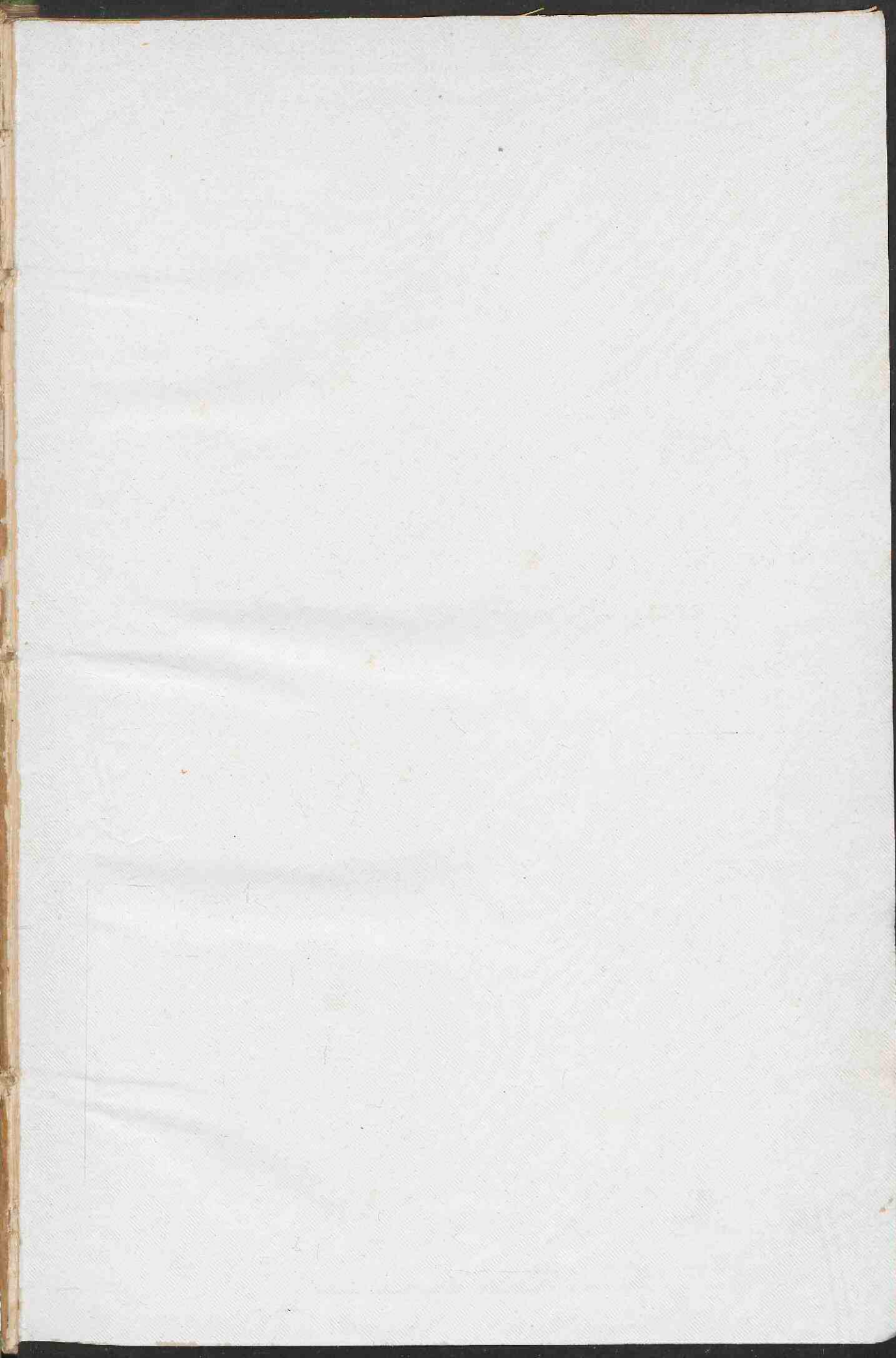


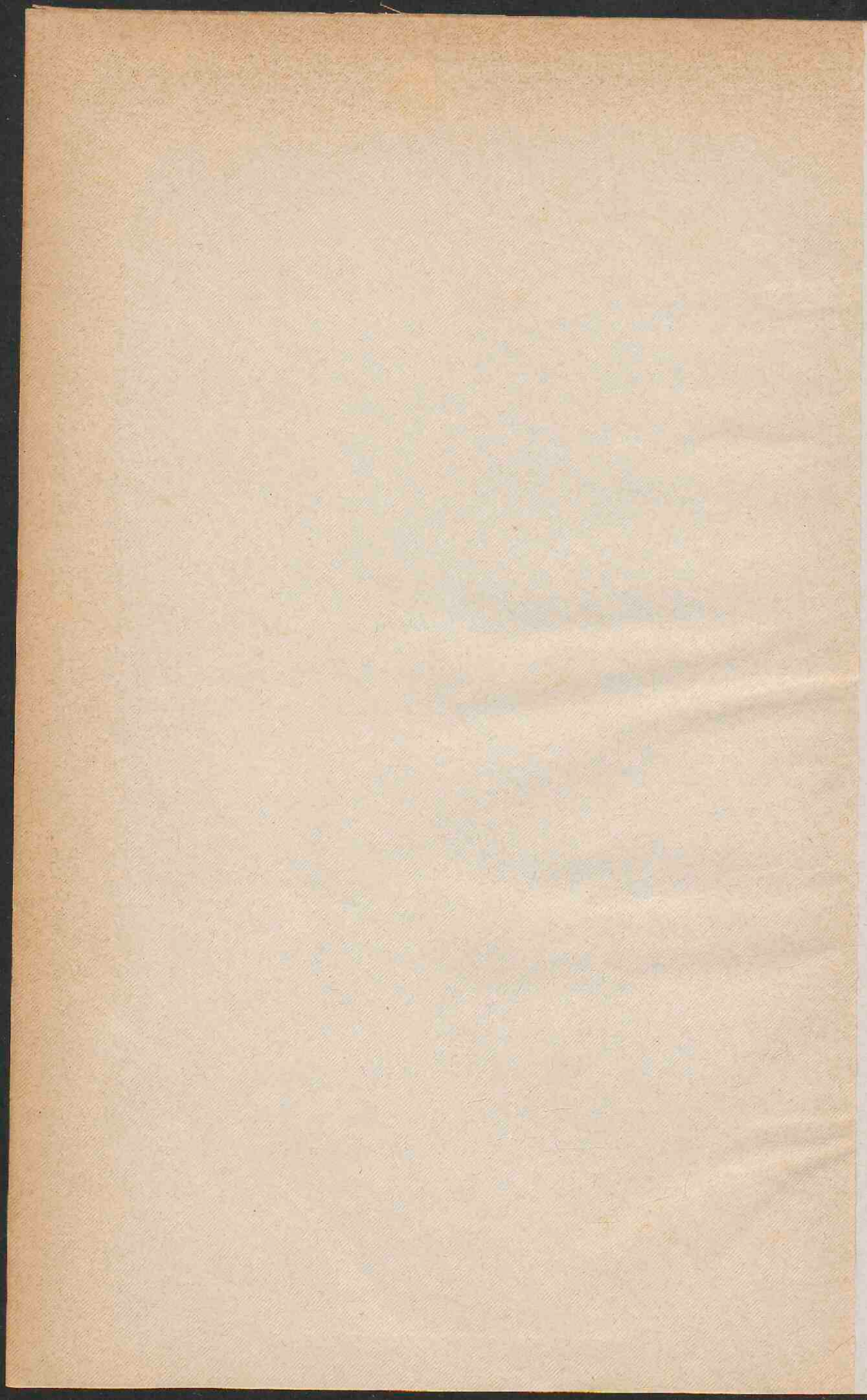
Studiën over *Taxus baccata* L. en het aan deze plant eigen vergift

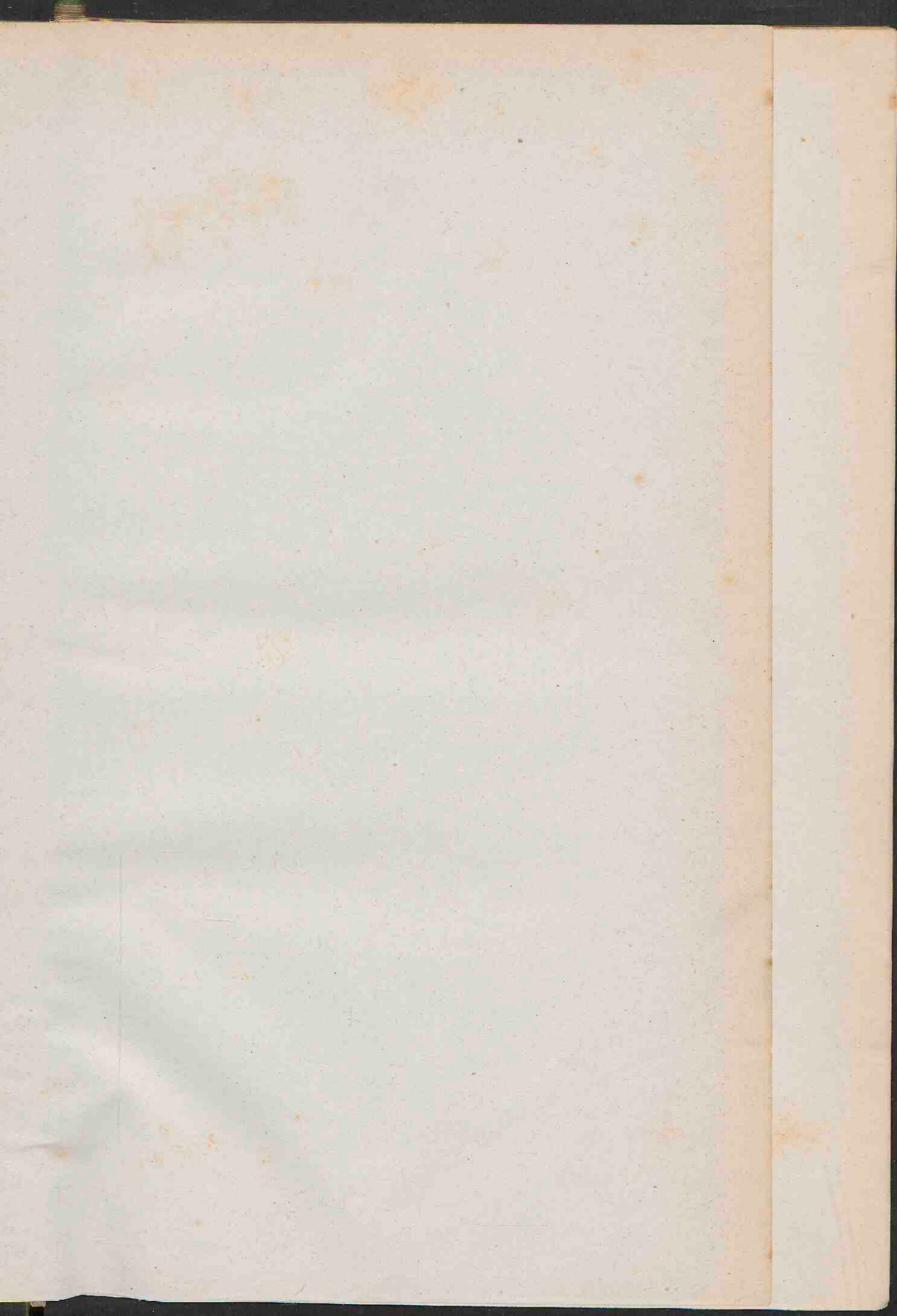
<https://hdl.handle.net/1874/241022>



L. J. VAN DER HARST
—
STUDIËN
OVER
TAXUS BACCATA L.







STUDIËN

OVER

TAXUS BACCATA L.

EN HET AAN DEZE PLANT EIGEN VERGIFT.

Stoomdruk van F. B. VAN DITMAR. — Utrecht.

STUDIËN
OVER
TAXUS BACCATA L.

en het aan deze plant eigen vergift.



PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van den graad van

Doctor in de Artsenijbereikunde,

aan de Rijks-Universiteit te Utrecht,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Mr. H. J. HAMAKER,

Hoogleeraar in de faculteit der Rechtsgeleerdheid,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN

VAN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

te verdedigen op DINSDAG den 8sten JULI 1884, des namiddags te 1 ure,

DOOR

LEENDERT JOHANNES VAN DER HARST,

geboren te MIDDELBURG.



UTRECHT. -- J. L. BEIJERS. -- 1884.

AAN MIJNEN VADER.

VOORWOORD.

Ik behoef er ternauwernood aan te twifelen, dat allen, die mijn werkring kennen, zullen inzien, onder welke eigenaardige en dikwijls moeilijke omstandigheden het werk voor dit proefschrift verricht moest worden.

Het zij dan ook verre van mij te willen of te kunnen beweren, dat de studie van het gekozen onderwerp door mij ten einde gebracht is; misschien ware dit het geval geweest, indien ik over meer tijd en over betere hulpmiddelen had kunnen beschikken.

Ik geef nu wat ik kan, en meen eerlijk gedaan te hebben wat ik kon doen.

Aan de weinigen, die mij met hun hulp of met hun kennis ter zijde stonden, breng ik mijn hartelijken dank toe.

V. D. H.

I.

Geschiedkundig Overzicht.

Onder de verschillende, tot het door TOURNEFORT met den naam van *Taxus* aangeduide plantengeslacht behorende soorten, is de *Taxus baccata* L. de meest bekende.

Deze plant, gewoonlijk kortweg *Taxus*, vroeger ook *Ibenboom* genoemd, draagt in het Duitsch den naam van *Eibe* of *Eibenbaum*, heet in 't Fransch *If* en in het Engelsch *Yew-tree*.

Haar Spaansche naam is *Toxo* of *Taxo*, haar Italiaansche *tasso*, *tossico*, *nasso* of *albero della morte*.

Behoorende tot de klasse der *Gymnospermae*, orde *Coniferae*, fam. *Taxineae*, komt zij in Europa voor van Midden-Noorwegen en Zweden en Midden-Rusland af, tot in Spanje, Sicilië en Griekenland. In Midden-Europa zoekt zij bij voorkeur een kalkhoudenden bodem, in de streck der beuken en eiken.

Buitendien wordt zij aangetroffen op de Azoren, in Algerië, in Armenië, op den Himalaya, enz.

Hare botanische eigenschappen zijn de volgende:

Altijd-groene boom of heester, met uitstaande takken en met een roodbruine, ruwe schors, welke later voor een grijsbruine, afschilferende kurklaag plaats maakt.

Bladen lijn-lancetvormig, 2 à 3 c.m. lang, in twee rijen geplaatst, aan de bovenzijde glanzig en donkergroen, aan de onderzijde dof en lichtgroen gekleurd, met één middennerf en een randnerf aan elke zijde.

Bloemen tweehuizig.

Mannelijke bloemen bestaande uit gesteelde, schildvormige, 5—8 lobbige meeldraden, welke, aan de onderzijde van het schildvormige gedeelte, 5—8 stuifmeelzakken dragen, en die gezamenlijk, op den top van korte takjes, aan den voet door schubjes omgeven, in den oksel der bladen staan.

Vrouwelijke bloemen aan den top van korte takjes alleen staande; tijdens den bloei is het rechtopstaande zaadknopje aan zijn basis door een klein, napvormig bekleedsel omgeven, dat later tot een hoogrood gekleurden, vleezigen zaadmantel uitgroeit, die de zaadkorrel bijna tot aan haar top omgeeft.

Uitwendige zaadhuid vleezig, inwendige houtig en hard.

Cotyledonen kort en stomp.

Bloeitijd April en Mei.

Ofschoon thans obsoleet zijnde, werd in vroeger tijd van het hout, de bast, de vruchten en de jonge

takjes, als lignum, cortex, baccae en summitates Taxi, als basis voor verschillende bereidingen, in de geneeskunde gebruik gemaakt.

Zooals bekend is, wordt de *Taxus baccata*, ook bij ons te lande, als altijd-groene sierheester veelvuldig aangekweekt en, daar haar dicht in elkander gedrongen takken het snoeien uitstekend verdragen kunnen, werd zij, vooral ten tijde van LODEWIJK XIV, bij voorkeur gekozen om daaruit al die wonderlijke vormen te fatsoeneeren, die wij nog enkele malen, als producten van een stijven, pruikerigen, bedorven zin voor natuurschoon, in oude lusthoven kunnen te zien krijgen.

Haar vast, maar buitengemeen taai hout werd vroeger dagen voor het maken van handbogen gezocht en ook thans vindt het nog menigvuldige toepassing. Niet alleen dat het „zwart gebeten”, het ebbenhout evenaart, het wordt, omdat het door fijne, roodbruine jaarkringen schoon geteekend en daarbij een fijn werkhout is, gaarne door schrijnwerkers en beeldsnijders gebruikt. Voor zeer vele der fijnste, uit hout gesneden figuurtjes, zooals men die in Zwitserland vervaardigt, bezigt men *Taxushout*.

Reeds van oudsher stond de *Taxus* ter slechter naam en faam bekend en vele zijn de verhalen en beschouwingen, die men bij oudere schrijvers aangaande deze plant vindt.

Bijna allen maken gewag van de giftigheid, en

niet ten onrechte, zij het dan ook, dat, zoo als blijken zal, op het een en ander, zooals het door enkelen is nedergeschreven, nog wel wat af te dingen valt, alhoewel van de andere zijde enkele waarnemingen, hoe naief ook weergegeven, toch blijkbaar op goede gronden berusten en minstens een kern van waarheid bevatten.

Het is echter wel eenigermate moeielijk de verschillende verhalen en mededeelingen, op deze plant betrekking hebbende, tot hun oorsprong terug te brengen, aangezien verschillende schrijvers telkens weder andere namen aan de plant geven.

Zoo heet zij bij DIOSCORIDES Σπιλάξ, bij THEOPHRASTUS Μολος; NICANDER noemt haar Σπιλος, terwijl GALENUS wederom van Κακτος spreekt. Zelfs werd zij ook wel Tamariscus genoemd of daarmede verward. Evenwel wordt bij oudere Latijnsche schrijvers ook reeds de naam Taxus, of wel Taxus arbor ¹⁾ aangetroffen en dezelfde plant tevens met den naam van Arbor virosa aangeduid.

Of nu evenwel de naam Taxus afkomstig zoude zijn van het verbum Taxare straffen, wil ik bescheiden in het midden laten, alhoewel het mij toeschijnt, dat deze afleiding van latere vinding is. ²⁾

¹⁾ Ter onderscheiding van Taxus herba, onder welken naam men Verbascum Thapsus kende.

²⁾ Zie o. a. Gerlach, Handbuch der Gerichtlichen Thierheilkunde. 1862. pag. 856.

Echter is de *Taxus* in mythologischen zin een symbool van rouw en dood geweest; bewoonster der onderwereld, diende zij der furiën ten fakkel, kronen van *Taxus*loof werden in dagen van droefenis gedragen.

Dit alles heeft wel zijn grond in de erkende giftige eigenschappen der plant.

Als bewijs dier erkenning moge het volgende gelden:

DIOSCORIDES ¹⁾ zegt, dat de *Taxus* zoo schadelijk en vergiftig is, dat zelfs degenen, die onder haar schaduw rusten of slapen, ziek worden en somtijds ook sterven.

THEOPHRASTUS ¹⁾ vermeldt, dat groote dieren, z. a. paarden, muilezels en ezels sterven, als zij de bladeren der *Taxus* gegeten hebben, maar dat de herkauwende dieren er geen hinder van ondervinden.

NICANDER ¹⁾ spreekt in zijn *Alexipharmaca* aldus: „Wacht u voor den vergiftigen *Taxus*boom, die op den berg Oeta groeit en op de dennenboomen gelijk, maar die den mensch een harden dood doet sterven, tenzij dat hij een bijzonder groote teug wijns drinke, zoodra hij gevoelt dat zijn keel begint eng te worden en toe te knijpen als of hij verworgd wordt en hij niet gemakkelijk ademen kan.”

In het „Bijvoegsel” op het X Capittel, bladz. 1342

¹⁾ Zie o. a. *Cruydt-Boek van Rembertus Dodonaeus*. Leyden. 1618, pag. 1343.

van het Cruydt-Boeck leest men verder nog ¹⁾, dat vogels, die van de z. g. bessen gegeten hebben, „verbaest” (verdoofd) worden en zich bijna laten vangen.

Zelfs wijn, in vaten, van *Taxus*-hout gemaakt, bewaard wordende, zou vergift kunnen aannemen, de rook van het brandende hout zou katten dooden, enz.

PLINIUS ²⁾ zegt aangaande de *Taxus* het volgende:

„Letale quippe baccis, in Hispania praecipue, venenum inest, vasa etiam viatoria ex ea vinis in Gallia facta, mortifera fuisse compertu est. Hanc Sestius smilace Graecis vocari dixit & esse in Arcadia tam praesentis veneni, ut qui obdormiant sub ea, cibumve capiant, moriantur.”

Ook CAESAR maakt melding van de plant in verband met haar toxische werking. In „de bello gallico” Lib VI, XXXI leest men: „Cativolcus, rex dimidiae partis Eburonum *taxo*, cujus magna in Gallia, Germaniumque copia est, se exanimavit.”

Van het gebruik van het sap der *Taxus* als middel tot het vergiftig maken van pijlen wordt eveneens meermalen melding gemaakt.

Tegenover al deze en meerdere verhalen, bij de oudere schrijvers met betrekking tot de giftigheid voorkomende, staat ook een enkele appreciatie van de *Taxus* als geneesmiddel geboekt. Suetonius toch deelt mede, dat keizer CLAUDIUS het volk van Rome

¹⁾ Naar ik meen is dit een verhaal van Camerarius.

²⁾ C. Plinii sec. *Historia mundi*. P. II. Lib. XVI. Cap. X.

openlijk heeft verwittigd, dat er tegen den beet van de adder geen meer afdoend middel was, dan het sap van den *Taxusboom*.

In hoeverre hier het ware en het onware dooreen gemengd is, blijft, als altijd in dergelijke gevallen, moeilijk uit te maken.

x Dat *PLINIUS*, die overigens alle volkspraatjes al vast voor waarheid opgeschreven schijnt te hebben en dan ook niet zelden geducht in de war was en alles dooreenhaspelde, wel waarheid kan gesproken hebben, wanneer hij vertelt, dat wijn vergiftig worden kan, als zij in vaten van *Taxushout* bewaard wordt, lijkt mij alleszins aannemelijk. Zoo als later blijken zal is het *Taxusvergif* oplosbaar in alcoholische vloeistoffen.

Dat de uitwasemingen echter van den *Taxusboom* een nadeelige, zelfs vergiftige werking op den mensch zouden uitoefenen, of uitgeoefend zouden hebben, is minder waarschijnlijk. Zulke gevallen zouden zich bij de veelvuldige aankweeking der *Taxus* meer hebben moeten voordoen en dus vermeld zijn geworden.

Echter treft men dienaangaande in de literatuur niets aan.

Men heeft wel eens de opmerking gemaakt, dat, mocht die werking al niet op onze breedte te bespeuren zijn, zulks in warmere streken toch wel het geval zou kunnen wezen, evenals bijv. in andere gevallen de rijkdom aan alkaloïden bij een zelfde plantensoort met de gemiddelde temperatuur der streek,

waarin zij groeit, in nauw verband staat, maar niet alleen dat ook uit die warmere streken geen verdere feiten bekend zijn geworden, hebben buitendien de proeven, door RICHARD ¹⁾ en door BULLIARD ²⁾ genomen, naar het schijnt, het tegendeel bewezen.

De bewering van THEOPHRASTUS, dat de *Taxus* voor herkauwende dieren onschadelijk zoude zijn, is te eenenmale onwaar; zij toch zijn juist in hooge mate gevoelig voor het *Taxus*-vergift, zoo als later blijken zal.

Niet langer wil ik nu blijven stilstaan bij hetgeen de oudere schrijvers ons vertellen omtrent de plant en hare veneneuse eigenschappen, maar overgaan tot het terrein der experimenten. Ook de beoefening der toxicologie is den weg gevolgd van al de natuurwetenschappen. Eenmaal vrij van de banden en wel stevige banden, die zoowel om de geschriften, als om den geest der menschen geslagen waren, eenmaal los van het zweren bij autoriteiten, van het jurare verbo magistrum, trad ook bij haar het experimenteelen, in de plaats van het schriftgeleerde onderzoek.

De toxicologie, wel is waar nog geen zelfstandige wetenschap, maar nog steeds onderdeel der geneeskunde, stelde zich toen echter reeds het oplossen van menig practisch vraagstuk voor. In den loop der

¹⁾ Medic. Botanik. Bd. I. pag. 220.

²⁾ Zie: van Hasselt, Handleiding der Vergifkeer. 1851. II. pag. 571 en Bulliard, Histoire des plantes vénéneuses et suspectes de la France. 1784. pag. 157.

tijden is op menige vraag reeds het antwoord verkregen, van andere kan het worden verwacht.

Is de stof in quaestie een vergift, zoo ja, hoe werkt het, welke is de dosis toxica of de dosis letalis, welke zijn de organen, die door het vergift meer in het bijzonder aangetast worden en welke zijn de veranderingen, die zij ondergaan? Welke tegengiften zijn aangewezen en hoe moeten die worden toegepast? En dat niet alleen, ook de scheikunde moest haar aandeel leveren aan de vergiftleer. Is een plantendeel vergiftig, van welk bestanddeel is zulks dan af hankelijk, op welke wijze is het vergift na den dood, of wel in de uitwerpselen van het vergiftigde individu op te sporen?

Al deze, en nog veel meer vragen, moesten en moeten ter wille van den mensch opgelost worden en hoe kon en kan zulks anders gedaan worden dan door proeven op dieren, voor zooverre toevallige waarnemingen in bepaalde gevallen geen licht gaven.

Nog altijd is het proefnemen op dieren, ondanks alle anti-vivisectoren en dierenbeschermers, de eenige weg om tot het oplossen van allerlei vraagstukken op toxicologisch gebied te geraken.

Die proefnemingen hebben zich ook tot de *Taxus* uitgestrekt en daartoe bestond afdoende reden. Niet alleen toch dat talrijke dieren het slachtoffer werden van het gebruik der plant of van hare deelen, ook bij den mensch zijn er verscheidene vergiftigingsgevallen bekend.

In elk eenigszins uitgebreid handboek, dat de plant-aardige vergiften en hun werking behandelt, kan men voorbeelden te over vinden, die bewijzen, dat de oudere schrijvers gelijk hadden, wanneer zij de *Taxus* als „den boom des doods” beschouwden.

Uit den aard der zaak zullen vergiftigingen bij menschen zeldzamer voorkomen, ten ware bij kinderen, die, verlokkt door de kleur der besachtige vruchten, deze eten. Intusschen was het nog meer of min twijfelachtig of de vruchten wel rechtstreeks vergiftig konden genoemd worden. ¹⁾

In Engeland echter, waar een afkooksel van *Taxus*-bladeren, bekend als *Yew-tree tea*, als volksgeneesmiddel, en wel als anthelminticum, emmenagogum of abortivum, bekend is en gebruikt wordt, komen meermalen gevallen van intoxicatie, zelfs met doodelijken afloop voor.

De veeartsenijkundige literatuur weet evenzoo verscheidene klinische gevallen aan te wijzen.

Zoo deelen BENSON²⁾ en WATERS²⁾ vergiftigingsgevallen mede, die bij paarden, READ²⁾ en HARSEFIELD²⁾ andere, die bij runderen zijn voorgekomen. SCHWENCKE vermeldt, dat, in de nabijheid eener Hollandsche stad, koeien, in de met sneeuw bedekte weilanden geen voedsel

¹⁾ Deze twijfel is, zooals uit het vervolg blijken zal, door mijn nader onderzoek opgeheven.

²⁾ *The Veterinarian or Monthly Journal of Veterinary Science.* (1835, 1844, 1849, 1854).

vindende, op een groene taxushaag aanvielen, tengevolge waarvan de meeste stierven.¹⁾

In 1868 kwam te Utrecht o. a. een geval voor bij een kalf, dat tengevolge van het gebruik van *Taxus* naalden stierf, en wel binnen 10 minuten nadat de eerste vergiftigingsverschijnselen waargenomen waren geworden.²⁾

In Maart 1873 stierven te 's Hage 3 herten tengevolge van het gebruik van *Taxus*.

VAN HASSELT ³⁾ noemt talrijke schrijvers, welke eveneens de giftigheid der *Taxus* constateeren.

LUCAS verhaalt van een kudde schapen, welke na het gebruik van *Taxus* geheel uitstierf.

HUSEMANN ⁴⁾ citeert een hem bekend geval, waaruit blijkt, dat ook de gedroogde plant haar werking niet verliest, n. l. dat eenige paarden, na het gebruik van droog *Taxus* loof, dat vroeger voor guirlandes gediend had, binnen een kort tijdsverloop stierven.

Nog onlangs (Tijdschrift voor Veeartsenijkunde en Veeteelt 1883. Dl. XII afl. 4) werd door den heer DE BRUIN te Zalt-Bommel een geval van vergiftiging door *Taxus* bij kalveren beschreven.

Deze verschillende waarnemingen, die nog door tal

¹⁾ Zie: Miquel, Noord-Nederl. vergiftige gewassen. 1836. pag. 72.

²⁾ Zie: Tijdschrift voor Veeartsenijkunde en Veeteelt. 1869. 3e dl. pag. 95 en verv.

³⁾ Handleiding der Vergiftleer, 1851. II. pag. 571.

⁴⁾ Handbuch der Toxicologie. 1862. 1e Hälfte, pag. 420.

van andere te vermeerderen zouden zijn, bewijzen afdoende, dat de bladeren (en de jonge takjes) vergiftig zijn.

Toch moesten ook hier proeven nog nader aanwijzen, in welke hoeveelheid, in welken vorm en onder welke omstandigheden de *Taxus* vergiftig is. Wat de proefnemingen met de naalden en de jongere takjes betreft, hebben onder anderen CHEVALIER, DUCHESNE en REYNAL ¹⁾, VIBORG ²⁾ en GROGNIER ³⁾ op afdoende wijze de giftigheid der genoemde deelen aangetoond.

Paarden stierven, na het gebruik van 200 à 250 gram der versche bladeren, na verloop van 1—1½ uur.

30 gram der versche bladeren doodden, volgens CHEVALIER, een hond binnen 4 tot 6 uren.

Uit de proeven van VIBORG bleek, dat de naalden een doodelijk vergif zijn voor paarden, muil dieren, alle herkauwers, varkens, kippen, ganzen, eenden, honden en katten.

Werden echter de naalden met het andere voedsel vermengd, of onmiddellijk na het voederen toegediend, dan werden zij zonder nadeel verdragen, zelfs in hoeveelheden, die, bij een ledige maag gegeven, bepaald doodelijk zouden geweest zijn.

GROGNIER experimenteerde ook nog met het sap, het afkooksel en het waterig extract der *Taxus*naalden.

¹⁾ Memoire sur l'If. Ann. d'Hygiène. 1855. Juli en October.

²⁾ Sammlung von Abhandlungen, etc. Bd. II, pag. 49 en 50.

³⁾ Gazette de Santé. 1817.

56 gram van het uitgeperste sap had, aan een middelmatig grooten, vierjarigen hond gegeven, braken, zonder meer, ten gevolge. Een kleine hond stierf na een dosis van 40 gram.

Het afkooksel, ter sterkte van 20, resp. 10 gram Taxus, aan een middelmatig grooten, resp. kleinen hond toegediend, had, zelfs toen den volgenden dag een grootere hoeveelheid gegeven werd, niet het minste effect.

Toen hij c.c. 1,5 gram van het waterig extract, opgelost in 15 c.c.m. water in de vena jugularis van een grooten, sterken hond inspoot, ontstond na 2 minuten duizeligheid en verzwakking der achterste extremiteiten, na 5 minuten slaperigheid. Deze verschijnselen waren echter voorbijgaande en den volgenden dag was het dier weder gezond.

Een zwakkere hond echter, op dezelfde wijze behandeld, vertoonde dezelfde verschijnselen en stierf.

Ook bij deze proeven zou ik nog tal van andere kunnen voegen, die alle de giftigheid der Taxus-naalden ten volle bewijzen, maar, met het oog op later te vermelden feiten, is het voldoende er de aandacht op te vestigen, dat reeds uit de proeven van GROGNIER, boven vermeld, de minder krachtige werking van het waterig uittreksel blijkt.

Omtrent de giftigheid der vruchten is het moeilijk, alleen op de literatuur afgaande, zich een bepaald oordeel te vormen.

Schijnt toch eenerzijds, volgens de opgaven van BARTHÉLEMY, GOEPPERT en MEYER, te moeten worden aangenomen dat de vruchten vergiftig zijn, en voert SELLE ¹⁾ een geval aan, waarbij kinderen tengevolge van een rijkelijk gebruik van Taxusvruchten aan gastroenteritis stierven, van andere zijde wordt de giftigheid weder ontkend.

Wel is waar zegt VIBORG, dat de roode bessen vergiftig zijn, maar hij zegt er uitdrukkelijk bij, dat zij het in veel mindere mate zijn dan de naalden.

BULLIARD zegt (l.c.), na het eten der vruchten (moriaux), nooit de minste last ondervonden te hebben.

GROGNIER kookte 250 gram der vruchten, waaruit de zaden verwijderd waren, met 700 gram water tot op de helft in en diende deze vloeistof aan een hond, die vooraf niet gevoederd was, toe. Geenerlei resultaat was te bespeuren.

60 gram der zaden, met haver vermengd, door een paard genuttigd, bleken niet de minste vergiftigingsverschijnselen te veroorzaken.

In verband met de door VIBORG (zie boven) verstrekte gegevens, is de uitslag der laatste proef mischien niet zeer afdoende.

SCHROFF ²⁾, die proeven nam met konijnen, waarvan hij wist, dat zij voor het Taxusvergift gevoelig zijn,

¹⁾ Frank's Magazin für physiol. klin. Arzneimittellehre. IV. pag. 342.

²⁾ Zeitschrift der Wiener Aerzte. 1859. N°. 31. Z. 484.

meende, evenals GROGNIER, PERCY en SCHLOTTHAUER, de giftigheid der vruchten te moeten ontkennen.

De laatste zou zelfs de *Taxus* ter wille harer vruchten aangeplant willen zien. Waarom is niet duidelijk in te zien, daar toch het eetbare gedeelte flauw en smakeloos is, terwijl de zaden, zooals blijken zal, hoogst gevaarlijk zijn, alhoewel men in Japan de vruchten eener aanverwante soort, n.l. van *Taxus nucifera* Kämpfer, zonder eenig nadeel voor de gezondheid eet. Sommigen o. a. VAN HASSELT zijn de meening toegedaan, dat de zaadmantel onschadelijk, de bitter smakende zaadkorrel daarentegen vergiftig zoude zijn.

Latere proefnemingen schijnen deze meening, voor zooverre zij de giftigheid der zaden betreft, bevestigd te hebben. ¹⁾

Of het *Taxus*vergift ook in het oudere hout voorkomt, is tot nu toe zoo goed als onbekend gebleven, mij ten minste is dienaangaande in de literatuur over het onderwerp niets bizonders bekend geworden.

Van verschillende bereidingen, uit de naalden verkregen, bleek voorts steeds het waterige extract het minst, het alcoholische of het aetherische extract het meest werkzaam te zijn.

De verschijnselen, welke zich bij een *Taxus*-vergiftiging voordoen, zijn van vele zijden nauwkeurig

¹⁾ Borchers, Experimentelle Untersuchungen über Wirkung und Vorkommen des Taxin. Inaug.-dissertation. Göttingen. 1876, en eigen onderzoek.

nagegaan en beschreven, hetzij die bij toevallige intoxicaties waargenomen, dan wel bij wijze van proefneming te voorschijn geroepen werden.

Een beknopt overzicht dienaangaande moge hier volgen, omdat men natuurlijk uit den aard dier verschijnselen een besluit heeft moeten trekken omtrent den aard van het bestanddeel, dat de *Taxus* tot een vergift maakt.

Bij den mensch vertoonen zich de verschijnselen niet binnen een bepaalden tijd; bij een vergiftiging met de bessen blijven zij 1 à 2 uur uit.

Zij bestaan uit: braken, diarrhoe, lividiteit der lippen, bleekheid van het aangezicht, strak staan der oogen, dikwijls samengaande met dilatatie van de pupil, duizeligheid, hoofdpijn, verdooving, onmacht, versnelde respiratie, kleine pols, ten laatste snel toenemend coma, waarop (soms echter na een tijdsverloop van 4—14 uren) gewoonlijk plotseling de dood volgt.

Bij zwangeren kan zich abortus voordoen, alhoewel aan de *Taxus* geen specifiek abortieve werking mag toegeschreven worden.

Bij paarden nam men in het begin der vergiftiging een zwakke pols waar, bij het naderen van den dood was de hartslag hevig en vertoonden zich convulsies.

Bij herkauwers bespeurt men verdooving, versnelde ademhaling, een kleine pols, het herkauwen wordt gestaakt, er bestaat neiging tot braken, de dieren

werpen zich neder, krijgen trekkingen, schreeuwen dikwijls luid en sterven dan.

Varkens laten den kop hangen, sluiten de oogen, krijgen een wankelenden gang, worden onrustig, werpen zich op den rug, hebben neiging tot braken, schreeuwen, vertoonen blijken van angst en krijgen eindelijk ook trekkingen, waarop de dood spoedig volgt.

Honden en katten beginnen te braken, worden duizelig, krijgen convulsies en sterven.

Bij konijnen zijn waargenomen: in het begin versnelde respiratie en hartslag, gastroenteritis, dilatatie van de pupil, convulsies, langzaam worden van den hartslag en van de respiratie, tetanus en plotselinge dood.

Vogels worden verdoofd, sluiten de oogen en laten de vleugels hangen; de vederen gaan opstaan, verder knikken zij met den kop, de gang wordt moeilijk, waarna convulsies en de dood volgen ¹⁾).

Uit de proeven door BORCHERS ²⁾ genomen blijkt het versnellen van ademhaling en hartslag in het begin der vergiftiging geen constant verschijnsel te zijn.

Over de door mij waargenomen verschijnselen spreek ik later.

Wat de sectieverschijnselen betreft, waargenomen

¹⁾ Voornamelijk naar Huseman, Gerlach, Viborg en van Hasselt.

²⁾ T. a. p.

in die gevallen, waarbij de vergiftiging, door middel der naalden of door de extracten, van de maag was uitgegaan, daaromtrent vind ik aangeteekend, dat bij menschen gezien zijn: roodheid en ecchymosen in de maag en hyperaemie der onderbuiksvaten.

Omtrent den toestand der hersenen wordt weinig opgegeven, alleen zegt VAN HASSELT, dat de schedelholte met bloed overvuld is.

Verder zou zich een maculeus exantheem van de huid voordoen, zouden de haren gemakkelijk uitvallen en is bij zwangeren ontsteking van den uterus aangetoond.

Bij paarden, herkauwers en varkens werd de linker hartkamer overvuld gevonden, de hersenvaten waren hyperaemisch, hier en daar kleine luchtblaasjes bevattende, terwijl in alle gevallen ook het slijmvlies van de maag ontstoken bevonden werd.

Ook bij het door den Heer WIRTZ ¹⁾ beschreven geval van vergiftiging bij een kalf, trok het de aandacht, dat de vaten der hersenvliezen sterk met donkerrood bloed gevuld waren. Tusschen de arachnoïdea en de pia mater bevonden zich luchtblaasjes. De hersenen zelve waren over het algemeen hyperaemisch, maar overigens niet kennelijk veranderd.

¹⁾ Zie: Tijdschrift v. V. A. K. en Veeceelt, 3de deel. pag. 98.

Bij honden en katten, en evenzoo bij vogels, waren geen bijzondere veranderingen te zien.

Bij konijnen vond SCHROFF maagverwekking en een buitengewoon lang voortduren van de beweging van het hart na den dood.

Dit laatste bevestigt ook BORCHERS in dezen zin, dat het hart nog lang na den dood gevoelig blijft voor mechanische en vooral voor elektrische prikkels. Ik kon bij mijne proeven in geen geval dit feit constateeren.

Algemeen wordt de *Taxus* gerekend te behooren tot de narkotische vergiften met irriteerende nevenwerking.

Een specifiek tegengift wordt nergens aangegeven, tenzij men, volgens NICANDER, warme wijn daarvoor houde.

Rijkelijke toediening van braakmiddelen en behandeling zooals voor een vergiftiging met narcotica in het algemeen aangewezen is, is alles wat tegen een *taxus*vergiftiging kan gedaan worden.

Het blijkt wel, dat noch de symptomen tijdens de vergiftiging, noch de gegevens die de sectieverschijnselen verschaffen, bizonder karakteristiek voor een *Taxus*-intoxicatie zijn.

Het bewijs eener vermoedelijke vergiftiging met *Taxus* kan slechts dan verlangd en verkregen worden, wanneer zij heeft plaats gehad door middel van de bladeren, jonge en bebladerde takjes of vruchten. In

uitbraaksel, maaginhoud, enz. kunnen de resten dezer deelen door hun kenmerkenden vorm met zekerheid aangetoond worden. ¹⁾

Maar hoe, wanneer een decoct, extract, of iets dergelijks tot vergiftiging gediend heeft?

Dan zou alleen het scheikundig onderzoek het bewijs kunnen leveren; daarop zou alles moeten neerkomen.

Eer dat echter mogelijk zoude zijn, moesten verschillende vragen beantwoord worden als: Van welken aard is het vergiftig bestanddeel der *Taxus*? Kan het gemakkelijk geïsoleerd worden? Welke eigenschappen bezit dat bestanddeel, die als reacties dienst kunnen doen? Is het onder alle omstandigheden aan zijne eigenaardige reacties kenbaar en daardoor met zekerheid aan te toonen?

Welk antwoord kan op deze en andere, daarmede in verband staande vragen, gegeven worden?

Ik wil, alvorens over het al of niet mogelijke van het beantwoorden dezer vragen mijn oordeel uit te spreken, nagaan, wat er alzoo verricht is geworden om tot de kennis van het vergiftige beginsel der *Taxus* te geraken, en welke de verschillende meeningen waren, die men dienaangaande zich vormde.

¹⁾ Hierbij zou ook het microscopisch onderzoek dienst kunnen doen, daar de houtvezels van de *Taxus* een zeer eigenaardige wandstructuur bezitten, n. l. hofstippels en tevens spiraalbanden vertoonen.

Zoo lees ik eerst van PERETTI ¹⁾, dat hij in de *Taxus* vond: bittere aetherische olie, eene bittere, niet kristalliseerbare stof, een gele kleurstof, hars, looistof, galluszuur, chlorophyll, slijmsuiker en appelzuren kalk.

SIMON ²⁾ zegt: „Die giftigen Eigenschaften des Eibenbaums scheinen in einem harzigen Stoffe ihren Sitz zu haben.”

SCHROFF gelooft, dat zich in de *Taxus* twee werkzame stoffen bevinden, waarvan de een een scherpe, de andere een narcotische werking uitoefent. Beide zijn volgens hem in alcohol en in aether oplosbaar.

Dat het waterig extract weinig of niet werkzaam is, terwijl het daarentegen bekend is, dat het decoct narcotische eigenschappen bezit, zou volgens zijne meening hieraan moeten toegeschreven worden, dat het narcotisch bestanddeel zich door het langzaam verhitten van het uittreksel ontleedt.

KRAHMER ³⁾ vermoedt, dat het werkzaam bestanddeel van de *Taxus* een smakelooze hars is, die bij het koken samenvloeit, zich bij het bekoelen afzet en die dus bij de bereiding van het extract als een

¹⁾ Zie: o. a. Miquel. Leerboek tot de kennis der Artsenijgewassen. 1838. Pag. 264 en Ph. L. Geyer. Pharm. Botanik. 1839. 2e Aufl. 1e Hälfte, pag. 277.

²⁾ Dr. J. Sobernheim en J. F. Simon. Handbuch der prakt. Toxicologie. 1838. pag. 638.

³⁾ Journal für Pharmacodynamie. II, pag. 586.

onbeteekenend bijmengsel aangezien en als zoodanig verwijderd wordt.

Op deze wijze wil hij de onwerkzaamheid van het waterig extract verklaren, daar deze in schijnbare tegenstelling is met de volgens hem *bekende*, sterk narcotische werking van het decoct.

Die sterk narcotische werking van het decoct is, geloof ik, hem alleen bekend geweest.

Terwijl PERETTI niet zegt welke der door hem aangeduide stoffen hij als de vergiftige beschouwt, blijft die aanduiding ook bij SIMON, SCHROFF en KRAHMER, tot schijnen, gelooven en vermoeden beperkt.

• Het eerste meer beteekenende onderzoek danken wij aan LUCAS ¹⁾. Deze verdampte het alcoholisch uittreksel der bladen, dat met een weinig wijnsteen-zuur vermengd was, tot droog toe, en trok het overschot met water uit. De oplossing werd daarna tot stroopdikte ingedampt, met natriumhydrocarbonaat alkalisch gemaakt en met aether uitgeschud. Na het verdampen van den aether werd de rest met verdund zoutzuur behandeld, de zure oplossing met ammonia geneutraliseerd en wederom met aether geschud.

Deze aether leverde, na verdampt te zijn, een los, amorph poeder, van bitteren smaak, dat, gesmolten zijnde, weder als een gele, broze, harsachtige massa vast werd.

¹⁾ Arch. d. Pharmacie. Bd. 85. pag. 145.

In water was deze stof weinig oplosbaar, in alcohol en aether loste zij daarentegen gemakkelijk op. Eveneens was dit het geval in verdunde zuren.

Kristalliseerbare zouten konden evenwel niet verkregen worden.

LUCAS beschouwde de door hem verkregen stof als een alkaloid, en wel als het werkzame bestanddeel der *Taxus*.

Hij gaf er den naam *Taxine* aan, maar, daar de hoeveelheid die hij verkreeg slechts eenige centigrammen bedroeg, heeft hij niet door proeven kunnen bewijzen, dat zijn z. g. taxine het werkzame principe der *Taxus* was.

Overigens vond hij, dat de stof met sterk zwavelzuur een purperroode kleur, met sterk salpeterzuur een geelbruine kleur aannam. In zure oplossing ontstond door ammonia en door alkaliën een praecipitaat. Looizuur gaf een wit, joodtinctuur een geel neerslag; met platinachloride daarentegen praecipiteerde de stof niet.

Naar wij uit de bereidingswijze (n. l. de eenigszins gewijzigde methode van STAS), besluiten mogen, zal de stof, door LUCAS verkregen, wel van alkaloidische natuur zijn geweest, een meening, die nog eenigermate gesteund wordt door de spaarzame reacties, door hem aan de zelfstandigheid eigen bevonden. Alleen het bewijs, dat de stof het vergiftige bestanddeel was, ontbreekt te eenen male. Evenwel is deze onderzoeker zeer dicht bij de waarheid geweest.

Later is de zaak ter hand genomen door MARMÉ.¹⁾

Deze trok de bladen (resp. zaden) herhaalde malen met aether uit, van de vereenigde tincturen werd de aether afgedestilleerd en het overschot, dat, wat de bladeren betrof, hoofdzakelijk uit een groene, eigenaardig aromatisch riekende en scherp smakende hars, wat de zaden betrof, uit een groote hoeveelheid vette olie bestond, herhaalde malen met warm, zuur gemaakt water uitgeschud.

De van het onoplosbaar gedeelte gescheidene waterige vloeistof, werd door een vochtig, dubbel filtrum helder gemaakt en bij de kleurlooze vloeistof ammonia of een alkali gevoegd.

Er ontstond alsdan een sneeuw wit neerslag, dat zich in volumineuze vlokken afscheidde.

Werd het goed uitgewasschen en boven zwavelzuur gedroogd, dan vormde het een wit, kristallijn poeder, dat nauwelijks oploste in gedestilleerd water, tamelijk gemakkelijk echter door zuurgemaakt water opgenomen en gemakkelijk opgelost werd door alcohol, aether, chloroform, benzol en zwavelkoolstof.

Petroleum-aether loste het niet op. De stof was reukeloos en smaakte zeer bitter.

Zij smolt bij 80° C. en verbrandde, sterker verhit wordende, zonder eenig overschot achter te laten.

¹⁾ Nachricht. v. d. Kön. Gesellschaft der Wissensch. zu Göttingen. No. 14, 1872.

Geconcentreerd zwavelzuur kleurde haar rood, salpeterzuur, zoutzuur en phosphorzuur losten haar zonder kleursverandering op.

Buitendien gaf de verkregen zelfstandigheid neerslagen met de meeste reagentiën, die voor alkaloïden kenmerkend zijn; n.l. met looizuur, phosphormolybdeen-zuur (wit), kalium-kwikjodide (wit), kalium-cadmiumjodide, kalium-bismuthjodide, (oranje rood) jood in joodkaliumoplossing (bruin), kalium-zilvercyanide (wit), kaliumbichromaat (geel) en picrinezuur (geel).

Al deze neerslagen, in zure oplossing verkregen, waren amorph, platinachloride, goudchloride, mercuridchloride en kalium-platinacyanide, gaven geen praecipitaten.

De zouten van dit *Taxine* van MARMÉ konden, voor zoo verre zij zich met de gewone zuren vormden, niet gekristalleerd verkregen worden.

MARMÉ toonde, door gloeien met natron-kalk, ook aan, dat het door hem verkregen product stikstofhoudend was.

Was de bereidingswijze, door MARMÉ gevolgd, ook een weinig afwijkend van die door LUCAS gebezigd, in hoofdzaak schijnt hij wel dezelfde stof verkregen te hebben.

Hij blijft dan ook den naam *Taxine* behouden.

Echter is MARMÉ een stap verder gegaan dan LUCAS, n.l. hij heeft met de *Taxine* proeven genomen.

Terwijl het hem in de eerste plaats bleek, dat de

Taxine in de bladeren der *Taxus* in veel grooter hoeveelheid aanwezig was dan in de zaden, bewezen zijn proeven hem tevens, dat, wanneer hij een zwak zure waterige oplossing van de Taxine, hetzij subcutaan, hetzij direct in het bloed injecteerde, de vergiftigingsverschijnselen dezelfde waren, als wanneer men een waterig, alcoholisch of aetherisch aftreksel van de bladeren op dezelfde wijze in den bloedsomloop van een dier bracht.

BORCHERS ¹⁾ heeft ten overvloede nog proeven op kikvorschen, konijnen, katten en honden genomen, met Taxine, volgens MARMÉ's methode uit *Taxus*zaden gewonnen, die de giftigheid voldoende bewezen en die levens nogmaals aantoonde, dat de symptomen dezelfde waren als bij een vergiftiging met een of ander praeparat uit de *Taxus* bereid.

Alleen kwam hij tot de overtuiging, dat de plaatselijke prikkelende werking der *Taxus*-naalden toe te schrijven was aan haar gehalte aan mierenzuur.

Uit zijn onderzoek trok hij de volgende conclusies: ²⁾

1. Die Früchte von *Taxus baccata* L. sind giftig; denn sie erhalten wie die Blätter einen wirksamen Bestandtheil, das „Taxin.“

2. Der Tod erfolgt nach Taxinvergiftung wie nach vergiftung mit *Taxus*-Extracten durch Stillstand der Respiration.

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über Wirkung und Vorkommen des Taxin; (Inaugural Dissertation. Gött. 1876).

²⁾ T. a. p. pag. 48.

3. Das Taxin wirkt auf die Circulation :

- a. erregend ;
- b. herabsetzend (warscheinlich bedingt durch Einwirkung aufs Herz resp. Herzgangliën);
- c. lähmend.

4. Taxin erregt Erbrechen, warscheinlich veranlasst durch Reizung der in den Magenwandungen gelegenen Vagusverzweigungen.

5. Taxin erregt Convulsionen und diese sind wesentlich bedingt, wenn nicht ausschliesslich, durch Beeinträchtigung der Respiration, da sie bei Fröschen gar nicht, dagegen bei Säugethieren stets dem Tode vorangehen.

6. Taxin wirkt paralytisch. Die paralytische Erscheinungen, namentlich bei Fröschen, sind bedingt durch die Einwerking des Taxin auf die Nervencentra, da die peripherischen Nerven und die Muskeln selbst langere zeit p. m. auf chemische und electriche Reize energisch reagiren.

Het scheen derhalve uit de proeven van MARMÉ en BORCHIERS voldoende te blijken, dat het vergiftig bestanddeel der Taxus een alkaloïd was, dat dit alkaloïd in vasten toestand gekristalliseerd, zoowel uit de naalden als uit de zaden verkregen kon worden op eene wijze als gewoonlijk ter afscheiding der vaste, d. i. der niet vluchtige alkaloïden gevolgd wordt.

In elk geval is, noch uit de onderzoeking van

LUCAS, noch uit die van MARMÉ of BORCHERS tot de vluchtigheid van de stof te besluiten, terwijl het toch wel waarschijnlijk kan geacht worden, dat dit door hen, daar hun onderzoek in verschillende richtingen heeft plaats gehad, wel opgemerkt zoude zijn en iets dergelijks, hadden zij het vermoed of gevonden, niet onvermeld ware gebleven.

In 1880 verscheen echter van de hand der heeren D. AMATO en A. CAPPERELLI ¹⁾ een stuk „*Ricerche sul Tasso Baccato*”, waarin wederom het resultaat van nieuwe onderzoekingen werd nedergelegd.

Na een kleine inleiding zeggen zij :

„Sotto il punto di vista chimico è stato poco studiato. LUCAS nel 1856 estrasse dalle sue foglie una sostanza resinosa che chiamò tassina. MARMÉ estrasse più tardi questa medesima sostanza dai fiori e dalle foglie con un metodo diverso da quello di LUCAS, e dice di averla ottenuta in fiocchi bianchi e cristallini. Noi tenendo il medesimo metodo di MARMÉ, ne abbiamo ricavata una sostanza che non è cristallina.” ²⁾

¹⁾ Gazzetta Chimica Italiana. (Palermo 1880) pag. 349.

²⁾ Uit een scheikundig oogpunt is zij (de plant) tot nu toe nog weinig bestudeerd. Lucas trok in 1856 een harsachtige stof uit de bladeren, die hij Taxine noemde. Marmé verschafte zich later diezelfde stof uit de bloemen, vruchten en uit de bladeren op een wijze van die van Lucas afwijkende, en zegt haar in den vorm van witte, kristallijne vlokken verkregen te hebben. Toen wij dezelfde methode als Marmé volgden, verkregen wij er een zelfstandigheid uit, die niet kristallijn was.

Wat Lucas derhalve voor een alkaloid hield, verklaren zij voor een harsachtige zelfstandigheid en zij vinden buitendien dat de stof, die Marmé als kristalliseerbaar beschrijft, door hen niet in kristallen verkregen kon worden.

Als resultaat hunner onderzoekingen deelen de schrijvers in de eerste plaats mede, dat het hun gelukt is *twee* stoffen uit de Taxusnaalden te isoleeren, n.l. een echt alkaloid en een neutrale, niet stikstofhoudende stof, waaraan waarschijnlijk de Taxus haar werking als emmenagogum te danken zou hebben.

Hun wijze van werken was de volgende:

De naalden werden herhaalde malen met aether uitgetrokken, de aetherische vloeistof met verdund zwavelzuur (5 procentig) geschud en de vloeistof vervolgens uit een dampbad afgedestilleerd.

Het overgaande water droeg een laagje olie, dat in aether opgenomen werd en, na verdampen van den aether, donker geel en van fenkelachtigen reuk bleek te zijn. Zij schijnt met het nieuw gevonden bestanddeel in nauw verband te staan.

De rest, in den destilleertoestel achtergebleven, werd van de zure, waterige vloeistof gescheiden.

Deze, aan zich zelf overgelaten, liet een poederachtige stof uitvallen, die, met behulp van dierlijke kool ontkleurd en uit de alcoholische oplossing door water neergeslagen, zich, zelfs onder den microscoop, amorph voordeed, en zonder overschot achter te laten, verbrandde

De zure, waterige vloeistof, van genoemde stof bevrijd, werd met een geringe overmaat van bariumhydroxide behandeld en met aether uitgeschud.

Na het afdampen van den aether werd er een stof verkregen, die alle eigenschappen (reacties) van een alkaloid bezat.

Werden de oorspronkelijk met aether behandelde bladeren met alcohol uitgetrokken, dan werden nicuwe hoeveelheden der beide stoffen verkregen. Daarenboven werd de aanwezigheid van kalkzouten en van oxaalzuur in de bladeren aangetoond, terwijl de stikstofvrije, oorspronkelijk amorphe stof, na behoorlijke zuivering etc. kristallijn verkregen werd.

Aan het stuk van AMATO en CAPPARELLI ontleen ik nog de volgende eigenschappen en reacties van het alkaloid.

Het is een stikstofhoudende, bittere, kristallijne stof, met schimmelachtigen reuk, oplosbaar zoowel in alcohol als in aether, weinig oplosbaar in water. Zij kleurt rood lakmoespapier blauw en stoot dikke witte dampen uit, wanneer een staafje, met verdund zoutzuur bevochtigd, in de nabijheid gebracht wordt ¹⁾.

De reacties in waterige oplossing zijn de volgende:

Phosphor-molybdeen-zuur geeft een kanarie-geel neerslag. Looizuur geeft een wit neerslag, dat na vier-en-twintig uur kristallijn wordt.

¹⁾ Hiernit moet o. a. de vluchtigheid van het alkaloid blijken.

Picrinezuur praecipiteert het als gele verbinding.

Met joodhoudend joodwaterstofzuur en met joodhoudende joodkaliumoplossing geeft het een roodbruin neerslag, hetwelk na vier-en-twintig uur kristallijn wordt.

Met mercuridchloride slaat het wit neer.

Met platinachloride geeft het slechts een gering praecipitaat.

Goudchloride geeft een wit, na 24 uren amethystkleurig neerslag.

Kalium-kwikjodide geeft een wit praecipitaat.

Met kaliumbichromaat geeft het niets; voegt men echter zwavelzuur toe, dan neemt het mengsel een groene kleur aan.

Joodzuur geeft een wit neerslag, dat noch door het toevoegen van zwavelzuur, noch door verwarming, een andere kleur aanneemt.

In drogen staat zijn de reacties als volgt:

Sterk zwavelzuur kleurt de stof aanvankelijk geel, welke kleur na verwarming in rood violet overgaat; later wordt het mengsel kersrood en ontkleurt zich na verloop van twee uren.

Met FROIDE's reagens geeft het een bleek gele, naar het groene trekkende kleur, die bij verwarming in het bruine overgaat.

Met ERDMAN's reagens neemt het oogenblikkelijk een stroogele kleur aan.

Met sterk zwavelzuur en joodzuur ontstaat een zuiver stroogele kleur.

Sterk zwavelzuur met een weinig kaliumbichromaat vermengd geeft een groene kleur, die bij verwarming violet wordt.

Met goudchloride ontstaat na weinige minuten een blauw-violette kleur.

Door salpeterzuur van 1.40 spec. gew. wordt de stof niet aangestast.

In hoeverre het door hen gevonden alkaloïd met de Taxine van LUCAS of MARMÉ overeenstemt laten de schrijvers voorloopig in het midden, tot zij het beter bestudeerd hebben. Ook beloven zij het moleculair gewicht en de basiciteit van het alkaloïd te zullen bepalen, terwijl zij tevens zullen nagaan welke de werking van de jodiden der alcoholradicalen op de stof is.

Of zij zulks gedaan hebben is mij tot heden onbekend gebleven.

X Evenmin is door hen aangetoond, dat het verkregen product werkelijk *het vergift* was.

De andere stof, die zij bij hun bereidingswijze gewonnen hebben en die zij, naar aanleiding van den naam, dien THEOPHRASTUS aan de Taxus geeft, *milosine* doopen, beschrijven zij als een in stervormige groepen kristalliseerende stof. Zij is moeielijk in kouden, gemakkelijk in warmen alcohol oplosbaar en smelt bij 86—87° C., terwijl zij met een vlam verbrandt, zonder eenig overschot achter te laten.

Met verdund zwavelzuur gekookt zijnde, reduceert zij FEHLING's proefvocht niet.

Wordt zij droog, of wel bij aanwezigheid van metallisch natrium, gedestilleerd, of met joodwaterstofzuur verhit, dan levert zij als product de aetherische olie der bladeren.

Verder hebben de schrijvers uit de gedroogde bladeren nog een stof verkregen, die ten deele uit een glucoside, ten deele uit een arabine-achtig bestanddeel bleek te bestaan.

Ook omtrent de laatstgenoemde zelfstandigheden ontbreken alle pharmaco-dynamische gegevens.

Zoo als de zaken dus tot nu toe stonden, was het wel eenigermate wenschelijk het onderzoek op nieuw op te vatten en wel om te trachten aan de hand van het physiologisch experiment dat bestanddeel der *Taxus* te isoleeren, hetwelk blijken zou de vergiftige eigenschappen der plant in zich te vereenigen.

Daarom was het noodig, vooreerst een zuiver vergiftigingsbeeld, door *Taxus* teweeg gebracht, te bestudeeren en verder elk praeparaat, uit de *Taxus* verkregen, op zijn al of niet giftig zijn te onderzoeken, ten einde zodoende den aard van het vergif te kunnen vaststellen. Was dit eenmaal geschied en de stof zuiver verkregen, dan moesten de nadere eigenschappen, reacties, etc. bepaald worden. Wat ik met het oog hierop verricht heb, en welke de resultaten van dit werk waren, moge uit het volgende blijken.

II.

Eigen onderzoekingen.

Uit het laatst voorafgaande blijkt, dat het niet alleen mijn doel was, om op de een of andere wijze, volgens deze of gene methode, te trachten, hetzij een glucoside, hetzij een alkaloid uit de *Taxus*plant af te zonderen, maar om aan te toonen, welke der talrijke bestanddeelen, die noodzakelijk aan een dergelijke plant eigen moesten zijn, het vergift was en van welken aard dit was.

In de eerste plaats stelde ik mij de vraag: is het vergiftige bestanddeel in water oplosbaar?

Ten einde deze vraag te kunnen beantwoorden heb ik 60 gram *Taxus*naalden met 600 c.cm. water gedurende $\frac{3}{4}$ uur gekookt, tot 300 c.cm. colatuur overbleven.

Deze was bruin, troebel en bezat een eenigermate scherpen smaak. Van deze vloeistof werden 50 c.cm. = 10 gram *Taxus* te 3 $\frac{1}{4}$ n. m. bij een konijn in de maag gebracht. De temperatuur van het proefdier was

toen $38,2^{\circ}$ C, het aantal ademhalingen bedroeg 80 p. m.

Na verloop van een half uur was de temperatuur tot 37° C. gedaald, het aantal ademhalingen tot 100 p. m. gestegen. Overigens bleef het dier volkomen normaal.

Uit de overblijvende 250 c. cm. vloeistof had zich den volgenden dag een harsachtig bezinksel afgescheiden.

Met dat bezinksel werd deze vloeistof tot een volumen van 40 c.cm. ingedampt. Deze hoeveelheid kwam dus overeen met 50 gram Taxus.

Wederom werden bij een konijn de temperatuur en het aantal ademhalingen bepaald.

Temperatuur: $38^{\circ},4$ C. — $38^{\circ},5$ C., ademhalingen 85 p. m. Hierop werden de 40 c.cm. vloeistof ingegeven en de temperatuur en het aantal ademhalingen van tijd tot tijd opgenomen.

Na $\frac{3}{4}$ uur was de temperatuur $37^{\circ},7$ C., het aantal respiraties 120. Later werd alles weder als te voren en het dier bleef volkomen gezond.

In verband met de gebruikte hoeveelheid Taxus en met de uitkomsten van latere proeven dienaangaande, geloof ik te kunnen constateeren, dat het Taxusvergift niet of slechts in uiterst geringe hoeveelheid in het waterig afkooksel overgaat.¹⁾ Het dalen der temperatuur en het versnellen der respiratie waren toch de eenige verschijnselen, welke zich voordeden.

¹⁾ Dit stemt volkomen overeen met het resultaat der proeven, door Grogner genomen. (Zie bladz. 13.) Misschien zou hier ook gedacht kunnen worden aan een ontleding van de vergiftige stof bij kookhitte.

De negatieve uitkomst der proeven kan niet geweten worden aan de mogelijk te kleine dosis, noch aan de mindere gevoeligheid van konijnen, daar latere proeven aantoonde en dat konijnen zeer gevoelig zijn voor het *Taxus*-vergift, en dat veel geringere doses reeds doodelijk werken.

Hoe SCHROFF dan ook van een „bekende narcotische werking” der decocten spreken kan, is mij een raadsel. Noch van een narcotische werking, noch van vergiftigings-symptomen, anders dan de genoemde, was iets te bespeuren, en terwijl b. v. 30 gram *Taxus*, in anderen vorm gegeven, een konijn binnen het uur dooden, geeft, blijktens nogmaals met het afkooksel en ook met het aftreksel herhaalde proeven, een decoct of infuus, overeenstemmende met 120 gram *Taxus* geen ander, dan het bovengenoemde resultaat.

Het giftige bestanddeel langs dezen weg te verkrijgen zou derhalve nooit gelukken.

Is het *Taxus*-vergif in alcohol oplosbaar?

Ten einde deze vraag te beantwoorden, bereidde ik mij een tinctuur uit 100 gram naalden en jonge takjes met 1 Liter alcohol van 85 pCt. (infundeertijd 48 uur (bij 60° C).

Na den alcohol grootendeels door verdampen uit een waterbad (bij 45°C.) verwijderd te hebben, heb ik de overblijvende vloeistof gekookt, tot de laatste sporen van alcohol verwijderd waren, daarna haar laten staan en gefiltreerd.

Er bleef, zooals te verwachten was, een uit hars en chlorophyll bestaande massa achter, terwijl het waterige en volkomen heldere filtraat, uit 50 c. cm. eenen bruine vloeistof bestond.

Deze vloeistof bracht ik bij een konijn per catheter in de maag.

Na verloop van $\frac{1}{4}$ uur, gedurende hetwelk het dier schijnbaar geheel normaal was, wierp het plotseling den kop op zijde, kreeg krampen, opende en sloot herhaaldelijk de kaken, terwijl de pupil zich maximaal verwijdde. Temperatuur $35^{\circ},5$ C. De dood trad plotseling in, n.l. binnen $\frac{1}{2}$ uur na het ingeven der vloeistof.

Sectie: Maag en darmkanaal normaal; geenerlei sporen van irritatie, de overige buik- en borstingewanden vertoonden niets bizonders; het bloed stolde als gewoon. Slechts in de hersenen waren de vaten der basaalvlakte, alsmede die van de pons Varoli, sterk met bloed overvuld.

De harsbevattende rest, in alcohol opgelost en subcutaan geïnjecteerd, bracht geen vergiftigingsverschijnselen teweeg.

Ten einde een eenigszins langzamer verloop der vergiftiging te verkrijgen, bracht ik bij een konijn 10 c. cm. van de waterige rest der tinctuur, van hars

¹⁾ Benevens vele kristallen van calciumoxalaat.

bevrijd en met 30 gram *Taxus* overeenstemmende, in de maag.

Vóór de proef was de temperatuur $38^{\circ},6$ C., het aantal hartslagen 160, het aantal ademhalingen 90 p. m.

Gedurende $\frac{1}{2}$ uur bleef het dier gezond, na verloop van dien tijd dook het ineen en hield den kop scheef.

De temperatuur was toen $37^{\circ},6$ C., aantal hartslagen 96, ademhalingen 76 p. m.

De kop werd telkens heen en weer geslagen, het dier vertoonde neiging tot achteruitdringen, in de ledematen deden zich krampachtige trillingen voor, de pupil verwijdde zich maximaal, hevige krampen traden op, met korte tusschenpoozen van rust afgewisseld. Daarop volgden rolbewegingen, de bek werd opengesperd en na eenige diepe, snikachtige inhalaties stierf het dier binnen het uur.

De sectie leverde in hoofdzaak dezelfde verschijnselen op. Sterke vaatinjectie in de hersenen en in de brug van Varol; de kleine hersenen waren zeer week, tusschen hersenen en hersenvlies, alsmede in de hersenholtten, bevond zich een weinig vocht.

Om zeker te zijn dat geen beleediging, welke dan ook, der organen, bij het inbrengen van den catheter oorzaak van den dood zijn konden, hoe onwaarschijnlijk zulks ook was, heb ik tevens 4 c. cm. der vloeistof — 12 gram *Taxus* onder de huid van een konijn geïnjecteerd.

Ook dit dier stierf na 70 minuten onder volkomen gelijke verschijnselen als het vorige.

Uit deze proeven volgt dus, dat het vergiftige bestanddeel, in de *Taxus* voorkomende, oplosbaar is in alcohol, en dat het, na het verdampen van den alcohol, in de waterige rest opgelost blijft.

Deze waterige rest is bruin, bezit een zure reactie, smaakt scherp harsachtig en riekt, vooral als zij verwarmd wordt, meer of min als een sterk aftreksel van groene thee, vermengd met een reuk, welke naar die van een tabaksinfusie zweemt.

Wordt zij met water verdund, dan wordt zij troebel en scheiden zich harsachtige vlokken af, niet-tegenstaande elk spoor van alcohol afwezig is.

Wordt zij voorzichtig tot extract-dikte ingedampt, dan gaat de zure reactie te loor; op den bodem der uitdampschaal zet zich een bezinksel af en het overblijvende dunne extract werkt niet meer vergiftig, terwijl het in alcohol opgeloste bezinksel, bij konijnen geïnjecteerd, slechts een onduidelijk en tevens zeer zwak vergiftigingsbeeld te weeg brengt.

De verklaring van KRAHMER ¹⁾ ten opzichte van de werkeloosheid van het extract is dus, wat het alcoholische betreft, juist, ten minste wanneer door hem, zooal ik vermoed, het bezinksel geëlimineerd is. Ook,

¹⁾ Zie bladz. 21.

wanneer zulks niet geschied is, moest hij het extract toch bijna onwerkzaam vinden.

Ten deele ter wille der kennis van de verschijnselen, ten deele om zeker te weten of, zoo noodig, ook andere proefdieren dan konijnen gebezigd konden worden, heb ik ook bij een hond de waterige rest der tinctuur subcutaan geïnjecteerd.

5 c. cm., overeenstemmende met c. c. 5 gram Taxus, veroorzaakten slaperigheid en na 50 minuten (de proef begon te 2,40 n.m.) braken; dit laatste herhaalde zich, met tusschenpoozen van c. c. 20 minuten, tot des avonds 7 uur. Na dien tijd werd het dier rustig en den volgenden dag was het volkomen gezond.

Bij de groote neiging tot braken, die steeds aan honden eigen is, was het in dezen natuurlijk niet zeker of in dit geval werkelijk aan den invloed van het Taxus-vergift moest gedacht worden.

Daarom heb ik bij een hond, wegende 5 $\frac{1}{4}$ kilogram, de dubbele hoeveelheid vloeistof onder de huid ingespoten.

De proef was slechts voorloopig en de waarneming betrekkelijk oppervlakkig.

Zij gaf de volgende resultaten :

Injectie 2,20 n.m.

2,40 uitbraken van den maag-inhoud ;

2,45 " " " " ; defaecatie.

2,55	uitbraken van slijm	{ loom, slaperig.
3,5	" " "	{ gaat liggen; respiraties 13. m.p.
3,17	" " "	; lichte bevingen van het achterstel.
3,25	" " "	; laat sterk den kop hangen.
3,50	" " "	; Idem.
3,51	diurese, valt op zijde;	strekkramp, schreeuwt luid, pupil maximaal ver- wijd, een paar diepe krampachtige inhalaties, dood te 3,52.

Met deze proef was dus ook de toxische werking van de *Taxus* op honden bewezen en was een voorloopig beeld verkregen van de verschijnselen, waaronder die werking zich uit.

Op kikvorschen werkt het *Taxus*-vergift zeer eigenaardig; wellicht is deze werking ook leerrijk ten opzichte van de nadere oorzaak van den dood der warmbloedige dieren.

Injiceerde ik n.l. bij kikvorschen onder de rug huid, in de lymfhe-zak, zeer kleine hoeveelheden der proefvloeistof en liet ik daarbij de dieren vrij, dan staakte na 15 minuten de arbeid der longen, eerst bij tussenpoozen, waarin zij 2 à 3 diepe inhalaties deden, later volkomen.

De dieren legden zich plat op den buik en strekten de ledematen; men kon ze zelfs tegen een loodrechten

wand op den kop zetten, zonder dat zij merkbare pogingen aanwendden om van positie te veranderen. Alleen bij sterke mechanische prikkeling der extremiteiten trokken zij deze terug. Na eenigen tijd werd de gevoeligheid en de reactie op prikkels, zelfs chemische, steeds minder. De ademhaling bleef steeds uit; vijf tot zeven uren lang bleven de dieren in denzelfden toestand. Werd nu de sectie verricht, dan gaven zij geen teeken van pijn, het hart pulseerde flink en de longen waren matig met lucht gevuld. Liet ik de dieren aan hun lot over, dan herstelden enkele volkomen, terwijl de meeste vooral de kleinere na verloop van 14 à 16 uren gestorven waren.

De waterigerest der alcoholische tinctuur moest nu het uitgangspunt van nadere onderzoekingen wezen, ik moest trachten daaruit het werkzame bestanddeel te isoleeren.

Voorloopige proeven leerden mij, dat aether de zure vloeistof wel van kleurstoffen, etc. zuivert, echter daaraan niets van het vergift onttrekt. Nooit is mij ten minste gebleken, dat de rest, na het verdampen van den aether achterblijvende, op welke wijze dan ook, hetzij geïnjiceerd, hetzij in de maag gebracht, als vergift werkte.

Wordt de op deze wijze gezuiverde vloeistof echter met NaHCO_3 alcalisch gemaakt en hetzij met aether, hetzij met chloroform uitgeschud; dan leveren deze vloeistoffen, na verdamping, een rest, welke vergiftig op konijnen werkt.

Deze rest, nog altijd zeer onzuiver, nam met H_2SO_4 een roode kleur aan, en gaf, opgelost in alcohol, na het toevoegen van een spoor HCl , met Nessler's reagens, met looistof en met phosphormolybdeen zuur praecipitaten. Het lag dus voor de hand om aan de aanwezigheid van een alkaloid te denken en het gold nu slechts den weg te vinden om dit in voldoende hoeveelheid, ten behoeve van een nauwkeuriger onderzoek, af te scheiden.

Dien weg te vinden geleeek gemakkelijk genoeg, maar was het in werkelijkheid niet.

Natuurlijk dat ik nu begon met grootere hoeveelheid *Taxus* in behandeling te nemen. Tot zelfs twaalf vrij goed ontwikkelde *taxus*boompjes heb ik op de besproken wijze behandeld en toch was de opbrengst aan zuiver alkaloïd bijna van geen beteekenis. Voor een deel is dit zeker toe te schrijven aan de gemakkelijke ontleedbaarheid van het alkaloid, voor een deel echter ook aan de wijze van destilleeren, waartoe ik slechts zeer primitieve inrichtingen te mijner beschikking had. De resultaten waren evenwel steeds, dat ik slechts onbeduidende sporen van het vergift kon afscheiden.

Ik heb getracht het in voldoende hoeveelheid uit de met NaHCO_3 alkalisch gemaakte vloeistof met behulp van aether te verkrijgen, of wel op dezelfde wijze, na de vloeistof met NH_3 of KOH alkalisch gemaakt te hebben.

Deze methode gaf aan meer of min zuivere rest een

opbrengst, te klein zelfs om met eenig resultaat injectieproeven te nemen.

De vloeistof, met tannine gepraecipiteerd, het praecipitaat met loodoxide gedroogd en met alcohol uitgetrokken zijnde, leverde niets op.

Het alkaloid op de bekende wijze met basisch loodacetaat af te scheiden gelukte niet.

Met dierlijke kool behandeld zijnde, ontkleurde de vloeistof wel is waar tamelijk goed, maar trok ik de kool met kokenden alcohol uit, dan bleek de rest na verdamping van den alcohol in het minst niet vergiftig te zijn.

Werd de alkalisch gemaakte vloeistof uit het waterbad gedestilleerd, dan kon ik toch nimmer een vluchtig alkaloid aantoonen.

Werd het destillaat, met aether of chloroform, met petroleumaether, benzol of amylalcohol uitgeschud, dan kon ik nimmer, zelfs na het meest voorzichtige uitdampen dier vloeistoffen, eenig spoor afscheiden van een rest, die ook zelfs maar eenigermate vergiftig werkte.

Dit was ook later het geval niet, toen ik, na meerdere voorzorgen en met vermijding van alle bronnen van fouten de proef meermalen herhaald heb.

Waaraan al deze negatieve resultaten toe te schrijven waren, kon ik mij en kan ik mij nog niet ten volle verklaren, alhoewel zeer zeker in vele gevallen te sterk verdampen van de tinctuur en het buiten rekening laten der zich daarbij afzettende stof, die

ik in het begin voor een restant hars hield, mede daaraan schuld gehad hebben.

Evenwel is mij later ook gebleken, dat bij de afscheiding der stof *snel werken* een eerste vereischte is en sterk ingrijpende agentien vermeden moeten worden.

Toch begon het bij mij steeds meer vast te staan, dat een alkaloidische zelfstandigheid het vergift moest zijn. Of ik ook al de bij het afdestilleeren van den alcohol zich afscheidende hars, of wel de harszuren, welke bij het vermengen der waterige rest met verdunde zuren zich afscheidden, onderzocht, geen van deze bleek vergiftig te zijn.

Het in de *Taxus* voorhanden mierenzuur kan de oorzaak der giftigheid niet zijn.

Een glucoside is het mij niet mogelijk geweest aan te toonen of af te zonderen.

Wanneer de alcoholische tinctuur bij het afdestilleeren een zekeren graad van concentratie verkrijgt, dan begint een groen gekleurde aetherische olie mede over te gaan.

Deze, de oorzaak van den eigenaardigen reuk der waterige rest, met aether uit het destillaat afgescheiden, bleek evenmin vergiftig te werken.

Hoogstens is mij gebleken, dat enkele der harsachtige stoffen op honden als een emeticum werken. Echter zou ik voor dit geval niet durven beweren, dat ik toen niet te doen gehad heb met een kleine hoeveelheid van het in harsachtigen toestand overgegane alkaloid.

Daar ook de methode van STAS, zooals LUCAS die gevolgd heeft, geen opbrengst gaf, waardoor met zekerheid kon worden uitgemaakt, dat het verkregen residu *het vergift* was, moest ik nog eenmaal een anderen weg inslaan en deze bleek nu, mits aan de voorwaarde van *snel werken* zoodra het vergif vrij gemaakt is, voldaan werd, eenvoudig genoeg te zijn en tot het beoogde doel te voeren.

De Taxus-tinctuur werd op de gewone wijze, eerst door destillatie, verder door verhitten en koken boven de open vlam, van alcohol bevrijd. Na langdurig staan klaarde zich de vloeistof volkomen en kon zij helder van het harsbezinksel afgescheiden en gefiltreerd worden.

Dit filtraat werd vervolgens uitgegoten in water, hetwelk door middel van HCl uiterst zwak zuur gemaakt was.

Deze vloeistof werd wederom door filtratie van de gepraecipiteerde harszuren gescheiden en met een koude, verzadigde oplossing van NaHCO_3 , alkalisch gemaakt.

Er scheidde zich nu een volumineus, vlokkelig neerslag af, dat in aether volkomen oploste.

De geel-bruin gekleurde aether werd met HCl houdend water uitgeschud, dit water, dat bijna kleurloos was, wederom met NaHCO_3 alkalisch gemaakt, waarna zich zuiver witte vlokken afzonderden.

Deze werden wederom in aether opgenomen en de aether werd verdampt.

Er bleef nu een zuiver witte rest achter, welke niet in water, wel in alcohol en ook in verdunde zuren oplosbaar was.

Blijkens de bereiding moest ik dus hier wel met een stof te doen hebben, welke zich als een basis gedraagt.

Was die stof nu echter het vergift?

Om dit uit te maken, heb ik 4 milligr. van het résidu in 3 c.cm. alcohol opgelost en deze oplossing te 11,30 v.m. bij een konijn geïnjecteerd.

Verschijselen: 11,50 plotselinge nekkrimp, het dier valt of werpt zich op zijde, herstelt zich weder en blijft een oogenblik in slaperige houding zitten; het waarnemingsvermogen blijkt overigens goed te zijn; de krimp herhaalt zich, de kop schudt heen en weder, wordt scheefgehouden of tegen den grond geslagen; buikligging met gestrekte ledematen; ten slotte werpt het dier zich op zijde, waarop eenige diepe, snikachtige inhalaties gedaan worden en eindelijk te 12,5, d. i. na verloop van 35 minuten de dood volgt.¹⁾

Zonder eenigen twijfel was dus de op deze wijze afgezonderde stof die, welke de oorzaak was van de giftigheid der *Taxus*-tinctuur en tevens mocht ik met recht aannemen, dat deze stof een alkaloid was.

Dit moest nu evenwel nog nader worden bevestigd

¹⁾ Aangezien een enkele proef niets bewijst, heb ik die ten overvloede een paar malen herhaald en steeds met volkomen hetzelfde resultaat.

en daarom moest ik toen het beschikbare materiaal verder voor de noodige reacties, etc. gebruiken.

De eigenschappen der verkregen stof, later nog nader bevestigd, bleken de volgende te zijn.

Zij is onoplosbaar in water, oplosbaar in verdunde zuren en wordt uit die oplossing door alkaliën wederom neergeslagen.

De smaak is *ziltig*, niet dan uiterst zwak bitter.

Op het waterbad verhit, smelt zij tot een harsachtige, lichtbruine massa, die dan moeilijker in zuren oplost.

Met vooraf uitgegloeide natronkalk verhit, levert zij dampen, die rood lakmoespapier blauw kleuren; zij is dus N.-houdend.

Zij reageert in alcoholische oplossing sterk alkalisch.

Zij geeft in zwak zure oplossing de navolgende praecipitaten:

met goudchloride — wit geel.

„ jood-joodkalium — roodbruin.

„ Nessler's reagens — wit, vlokkig.

„ looistof — wit.

„ kalium-zilvercyanide — wit, vlokkig.

„ mercuridchloride — wit.

„ kaliumdichromaat — bruingeel.

„ pikrinezuur — geel.

„ kalium-bismuthjodide — oranje.

„ kalium-cadmiumjodide — wit.

„ phosphormolybdeenzuur — licht citroengeel.

met natriumphosphomolybdenaat — licht geelachtig wit.

Buitendien kleurt sterk zwavelzuur haar eerst *bloedrood*, later *purper*; Frohde's reagens veroorzaakt eerst een mahoniebruine, vervolgens bruinroode, eindelijk blauw-violette kleur.

Met salpeterzuur wordt zij eerst bij verwarming lichtgeel, welke kleur, na het toevoegen van een spoor zwavelzuur, een weinig donkerder wordt.

Platinachloride geeft geen neerslag, ook niet in de bijna neutrale zoutzure oplossing.

Geen der verkregen praecipitaten was of werd kristallijn; evenmin kon ik de stof zelve in kristallen verkrijgen. Zelfs na het meest langzame verdampen der alcoholische of aetherische oplossing, kon ik, ook bij nauwkeurig microscopisch onderzoek, geen enkel spoor van kristallisatie vinden.

Met zekerheid meen ik echter nu althans te kunnen zeggen:

1°. de door mij geïsoleerde zelfstandigheid is die, aan welke de *Taxus* hare vergiftige eigenschappen ontleent.

2°. deze zelfstandigheid is een alkaloïd.

De verschillende eigenschappen toch, welke zij vertoont, laten geen andere interpretatie toe.

Wordt de alcoholische, alkalisch reageerende oplossing van het alkaloïd met zoutzuur juist geneutraliseerd en de oplossing voorzichtig, zonder aanwending van warmte, verdampt, terwijl zij tot het laatste

toe neutraal blijft, dan is het achterblijvende zout in water zoo goed als niet oplosbaar. Een weinig zoutzuur toegevoegd zijnde, lost het volkomen in water op. Hieruit zou misschien volgen dat het alkaloïd, ten minste met HCl , twee reeksen van zouten vormt of dat de HCl verbinding uiterst gemakkelijk dissocieert.

Verder is de stof oplosbaar, behalve in aether en alcohol, in chloroform, pretroleumaether en amylalcohol.

Werd zij op zich zelve met water gekookt, dan kon ik geen spoor van alkalische dampen aantoonen; zoodra echter bij de vloeistof natrium- of kaliumhydroxide gevoegd werd, dan reageerden de dampen wel alkalisch. Ofschoon het dus schijnt, dat de stof door een alkalihydroxide ontleed wordt, is het mij niet gelukt eenig karakteristiek ontledingsprodukt aan te toonen, terwijl ik er nog eenmaal de aandacht op vestigen wil, dat, na koken met KOH of NaOH , evenmin als na lang koken met zuren, de overblijvende vloeistof eenige reacties op suikerachtige lichamen gaf. Wellicht, dat later zal blijken dat de stof een amine-achtig lichaam is.

In verband met hetgeen door anderen is aangetoond en met het door mij gevondene, kan ik tot geen ander resultaat komen, dan het boven vermelde, n. l. dat het giftige bestanddeel der *Taxus* een alkaloïd en wel een op zich zelf niet-vluchtig alkaloïd is.

In elk geval blijkt het, dat de meening van SCHROFF,

als zoude het *Taxus*vergift een harsachtig lichaam zijn, onjuist is, dat daarentegen LUCAS en MARMÉ juist gezien hebben, toen zij het werkzame bestanddeel in een alkaloïd meenden te vinden.

Wel is waar is door LUCAS geen enkele proef genomen met het door hem bereide *Taxine*. De eigenaardige reacties echter, die reeds hij aan de door hem geïsoleerde stof waarnam, bewijzen volgens mijne meening, dat hij het alkaloïd, zij het dan ook onzuiver, het eerste afgezonderd heeft.

MARMÉ heeft dit volgens een andere methode insgelijks verkregen, alhoewel hij beweert het product in kristallen verzameld te hebben en naar waarheid, geloof ik, zeggen AMATO en CAPARELLI, dat zulks hun volgens MARMÉ's methode niet gelukt is.

De proeven op dieren, met het *Taxine* van MARMÉ genomen, toonen evenwel duidelijk aan, dat hij werkelijk het vergiftige bestanddeel geïsoleerd had, al is het dan ook meer dan waarschijnlijk, dat hij niet het alkaloïd, maar, en dit geldt hoofdzakelijk voor de zaden, het tannaat afgezonderd heeft.

Welk vluchtig product echter AMATO en CAPARELLI verkregen hebben, kan ik mij niet verklaren, tenzij het een of ander ontledingsproduct moet geweest zijn. Het bewijs, dat de door hen verkregen stof, werkelijk het vergiftige bestanddeel was, is in elk geval niet geleverd, ten minste van proeven was geen sprake.

Het zal dus billijk zijn den naam van *Taxine*,

// door LUCAS gegeven, voor het alkaloid te blijven behouden, aangezien genoemde onderzoeker, blijkens de door hem opgegeven eigenschappen der stof, op den goeden weg is geweest, om ze zuiver te verkrijgen.

Haar in grootere hoeveelheden te verkrijgen is echter hem noch anderen, is ook mij niet gelukt.

Waaraan zulks te wijten is, weet ik nog niet volkomen te verklaren; zeer zeker is het toe te schrijven aan de groote veranderlijkheid van het lichaam, een veranderlijkheid, welke o.a. reeds hieruit blijkt, dat, wanneer de tinctuur, nadat vooraf haar toxische werking gebleken was, na het afdestilleeren van den alcohol, bij kookhitte, hare giftige eigenschappen verloren bleek te hebben.

In het destillaat was dan echter ook geen spoor van vergift aan te wijzen.

Deze groote neiging tot ontleding heeft mij dan ook reeds op menig dwaalspoor geleid en is zeker een der bezwaren, die aan het afzonderen van grootere hoeveelheden in den weg staan.

Het is mij dan ook, en ik constateer dit met leedwezen, niet mogen gelukken een zoodanige hoeveelheid Taxine, *zuiver*, te verkrijgen, dat ik door een elementairanalyse de samenstelling met eenige zekerheid zou kunnen aangeven. Wellicht hoop ik zulks later te kunnen doen. (Een belofte die trouwens reeds door alle Taxus-onderzoekers gedaan is).

Hoe gaarne ik ook in dit opzicht de waarnemingen

mijner voorgangers aangevuld had, die hieromtrent ook niets geleverd hebben, het was mij onmogelijk, tengevolge der steeds te geringe opbrengst aan *zuiver* materiaal.

Niettegenstaande dit ontmoedigende resultaat heb ik toch getracht in een andere richting onze kennis eenigermate te vermeerderen en wel door nategaan of het Taxusvergift, na den dood der dieren, langs scheikundigen weg in een of meer der organen, weefsels of afscheidingen was aan te toonen. Het is mij gebleken dat zulks mogelijk is ten opzichte van het bloed en van de urine, en dat de meest geschikte weg, daartoe leidende, die is, waarlangs door mij ook de stof uit de Taxusnaalden afgescheiden werd.

Het bloed of de urine worden, zoo noodig, zwak zuur gemaakt met HCl en vervolgens met zeer sterken alcohol vermengd.

De alcoholische vloeistof, afgefiltreerd zijnde, wordt op het waterbad, bij 40° à 50° C. van alcohol bevrijd, de waterige rest in zeer verdund zoutzuur uitgegoten en de vloeistof gefiltreerd. Deze vloeistof wordt vervolgens met NaHCO₃ alkalisch gemaakt en met aether uitgeschud, de aether met HCl houdend water behandeld, de zure waterige vloeistof nogmaals alkalisch gemaakt en met aether geschud. Is de rest na verdamping van een proefje van den aether niet voldoende kleurloos, dan kan de bewerking nog eens herhaald worden; meestal is zulks evenwel niet noodig.

Het uiterst geringe overschot, na het verdampen van den aether achterblijvende, geeft, hoe gering ook zijnde, steeds de *karakteristieke kleur* met *sterk zwavelzuur*, terwijl de reactie met phosphormolybdeen-zuur steeds gelukte. Bijna altijd was de eigenaardige physiologische reactie op kleine kikvorschen waar te nemen en lijkt mij deze reactie, ook tevens in verband met de andere, de meest afdoende te zijn.

Natuurlijk dat contrôleproeven met het bloed en met de urine van niet met *Taxus* vergiftigde dieren (in casu konijnen) te gelyker tijd genomen werden, waarbij het bleek dat deze vloeistoffen, ten opzichte der genoemde reacties, steeds negatieve uitkomsten gaven.

Deze wijze om *Taxine* aan te toonen is geldig voor elke manier van aanwending van het vergift, moge het in de maag gebracht of onder de huid ingespoten zijn.

Het gelukte mij zelf, na het inspuiten van de werkzame tinctuur van 20 gram *Taxus*, na den dood van het proefdier, en na het bloed op bovengenoemde wijze behandeld te hebben, duidelijke reacties te verkrijgen.

Bij het onderzoek der urine, was de uitkomst eerst na het toedienen van grootere giften duidelijk.

Daar ik in den loop van het najaar van 1882 toevalligerwijze over een eenigzins grootere hoeveelheden zaden (vruchten) beschikken kon, besloot ik ook deze op hun gehalte aan alkaloïd en op hun giftigheid te onderzoeken.

Ik begon met 350 grm. der vruchten van den vleeschigen zaadmantel te ontdoen, ten einde de zaden en den zaadmantel afzonderlijk aan een onderzoek te kunnen onderwerpen. Het aantal verkregen zaden bedroeg 682.

Toen het roode vleesch der zaadmantels met alcohol en een weinig wijnsteen¹⁾ op het waterbad zacht verwarmd werd, veranderde het geheel in één slijmkoek, welke niet te colceren was; werd nu echter water toegevoegd en alles even opgekookt, dan werd de massa colcerbaar en gaf een slijmige colatuur van een licht roode kleur, die evenwel bij bekoeling weder tot een dikke gelei stolde.

Daar hiermede niets viel aan te vangen, dampte ik de gelei op het waterbad zóó ver uit, tot zij in den vorm van een taai, donkerkleurig extract overgegaan was.

Een proefje van dit extract bleek in water en in alcohol oplosbaar te zijn, met achterlating van een vlokkige rest, die ook niet in zuren oploste, maar met een alkali geleiachtig werd.

De bruine waterige oplossing reduceert in sterke mate het koperproefvocht, smaakt flauw, maar geeft noch met NaHCO_3 , noch met NH_3 of NaOH een neerslag.

Het alcoholische uittreksel, evenals het waterige

¹⁾ Deze toevoeging scheen mij, volgens de reactie van het celvocht, noodig toe.

gemakkelijk filtreerbaar, is donkerbruin en levert, na verdamping van den alcohol, een waterige rest, met dezelfde eigenschappen als boven genoemd zijn.

Hetzij nu de waterige oplossing, of wel de waterige rest van het alcoholisch uittreksel bij konijn of hond werd ingespoten of in de maag gebracht, de uitkomst was steeds negatief; geen enkel symptoom van vergiftiging kon worden waargenomen.

Brengt men dit in verband met de verzekering van velen, die ik er over sprak, dat men het roode vleesch der Taxusbessen (mits niet met de zaden) ongestraft eten kan, dan meen ik te mogen zeggen, dat de zaadmantel der Taxusvruchten als *niet vergiftig* beschouwd dient te worden.

Het gelukte mij dan ook niet met aether eenig alkaloid uit de met NaHCO_3 of NH_3 alkalisch gemaakte vloeistoffen af te zonderen.

Later heb ik ook nog de zaadmantels van 450 zaden flink uitgeperst, het zeer slijmerige celvocht eenigen tijd met HCl houdend water gemacereerd, en de meer waterige vloeistof, na bezinking, afgeschonken. Toen ik deze daarna met NaHCO_3 alkalisch maakte en met een ruime hoeveelheid aether uitschudde (die dagen noodig had om zich te klaren) bleef na verdamping van den aether wel een rest achter, maar die niet de minste reactie op een alkaloid gaf. En, toen ik ten overvloede deze bruin gekleurde rest met alcohol uittrok en die oplossing bij een konijn

onder de huid inspoot, kon ik, na die inspuiting, niet het minste verschijnsel eener vergiftiging, zelfs geen tijdelijk onwel zijn bij het dier opmerken.

Geheel anders is het echter met de zaden gesteld.

Deze werden fijn gemaakt, met alcohol van 85 % tot 40° C. verwarmd en vier dagen daarmede gedigereerd. Daarna gefiltreerd zijnde, werd het geelbruin filtraat bij zachte warmte (45° C.) van alcohol bevrijd, waarna een donkerbruin gekleurde, waterige vloeistof achterbleef, waaruit zich vetdruppels en harsvlokken afscheidde. Deze vloeistof reageerde zuur en bedroeg na filtratie 25 c.cm. (1 c.cm. = $\pm$ 27 zaden.)

Ten einde geen noodeloos onderzoek in het werk te moeten stellen, wanneer deze bereiding bleek niet vergiftig te zijn, heb ik van bovengenoemde vloeistof 6 c.cm. bij een konijn onder de huid ingespoten en wel te 3 uur n.m.

Na eenigen tijd schijnbaar volkomen normaal te hebben doorgebracht, vertoonde het proefdier te 3,25 n.m. achtereenvolgens de volgende verschijnselen: strekken van het lichaam, op ééne zijde liggen, sterk steunen op den grond, met scheefgehouden kop, schudden en op en neerslaan van den kop, herhaalde nekkrampen, geheel op zijde werpen van den kop, enkele zeer diepe ademtochten, sterke dilatatie van de pupil, een snikkende schreeuw, die nog twee malen luid herhaald werd, totdat onder een hevige strekkramp de dood te 3,35 n.m., dus na 35 minuten volgde.

De onmiddelijk daarop verrichte sectie leverde de volgende uitkomsten op:

Alle hersenvaten, vooral echter die aan de basaal-vlakte der hersenen, van het verlengde merg en de brug van Varol waren in hooge mate hyperaemisch; van luchtblaasjes in de vaten of van vocht in de hersenhollen was niets te bespeuren, terwijl de hersenvliezen zich volkomen normaal vertoonden. Het hart, vooral de rechter helft, was zeer sterk gevuld; van een buitengewone lange prikkelbaarheid was evenwel, zelfs na sterke prikkels, niets waar te nemen.

+ Uit deze gezamenlijke verschijnselen blijkt dus: 1°. dat de zaden vergiftig zijn ¹⁾; 2°. dat de werking overeenkomt met die der Taxusnaalden.

Ik ben toen begonnen het overschot der giftige vloeistof op de aanwezigheid der Taxine te onderzoeken en volgde daarbij denzelfden weg als bij de bladeren gevolgd is. Na behandeling met NaHCO_3 ontstonden wel is waar vlokken, maar deze waren slechts voor een zeer gering gedeelte in aether oplosbaar. Deze aether, verdampt zijnde, liet een rest achter, die alkalisch reageerde, met sterk H_2SO_4 rood, eindelijk purperkleurig werd, met phosphormolybdeen-zuur een geel, vlokkig praecipitaat gaf, in zuren oploste en eindelijk opgelost werd door alcohol, waaruit

¹⁾ In overeenstemming, met hetgeen door Borchers (t.a.p.) gevonden is.

de stof, na het toevoegen van veel water, wederom neergeslagen werd.

In het kort, de hoofdeigenschappen der Taxine vertoonden zich aan deze rest, die evenwel veel te gering was om er iets naders mede te kunnen aanvangen.

Het had mijn aandacht getrokken, dat NH_3 , NaOH of KOH een veel rijkelijker neerslag in de met HCl behandelde vloeistof te weeg bracht, een neerslag, die echter niet merkbaar door aether, evenmin door aether-alcohol, petroleumaether of chloroform opgenomen werd.

In het eerst dacht ik dat de neerslag bestond uit een of ander zout, misschien een malaat, fosphaal of derg., maar daar ik volstrekt geen kalk of magnesium in de vloeistof kon aantoonen, moest ik die meening opgeven en kwam ik tot de overtuiging, dat het praecipitaat uit het tannaat van het alkaloid zou bestaan.

De vloeistof smaakt toch zeer wrang, kleurt een oplossing van FeCl_3 donker blauw, welke kleur door minerale zuren weder verdwijnt en praecipiteert lijm uit hare oplossing. Zij bevat dus looistof en dit bracht mij op het bovengenoemde denkbeeld, nog gesteund door het feit, dat de in aether, enz. onoplosbare neerslag, weder zeer gemakkelijk in zuren oploste.

Ik heb mij daarop nog eenmaal 450 vruchten en zaden verschaft, deze op de bekende wijze behandeld,

de overblijvende vlocistof met HCl van harszuren bevrijd, met NH_3 alkalisch gemaakt en den ontstanen neerslag met versch gepraecipiteerd, zuiver $\text{Pb}(\text{OH})_2$ vermengd. Dit mengsel werd op het waterbad volkomen droog gemaakt en vervolgens met kokenden alcohol uitgetrokken ¹⁾.

Na het verdampen van den alcohol bleef een rest achter, die slechts enkele milligrammen bedroeg, maar die toch alkalisch reageerde en, na met de meeste reagentia op Taxine onderzocht te zijn, in hare eigenschappen een volkomen overeenkomst met het alkaloid uit de bladeren vertoonde. Ook hare werking op kikvorschen was dezelfde.

Ook deze weg leidde echter niet tot het verkrijgen eener zoozeer gewenschte grootere hoeveelheid en kon dus ook hier niets naders omtrent den aard en samenstelling van het vergift bepaald worden.

Tenslotte heb ik nog met de tinctuur der zaden een proef genomen, welke hieronder volgt.

Met het doel om den invloed van het Taxusvergift op temperatuur en ademhaling na te gaan, zóódat de verkregen resultaten nauwkeurig konden genoemd worden, heb ik de registreer-methode toegepast en wel, wat het bepalen van het aantal ademhalingen betreft, terwijl de temperatuur in den anus waarge-

¹⁾ Zie: die Pflanzenstoffe in Chem., physiol. pharmakolog. u. toxikol. Hinsicht, A. & T. Huseman u. A. Hilger. 1882. Bd. I. p. 25.

nomen werd. De secunden werden door middel der electrische klok opgeschreven.

De proef geschiedde al weder met een konijn.

Aangezien, zoo als bekend is, een konijn, op de bank van CZERMAK vastgebonden, regelmatig, zonder verdere invloeden, een temperatuursverlaging ondergaat, terwijl de temperatuur echter binnen zekeren tijd standvastig wordt, werd het dier te 2 uur n.m. bevestigd en eerst te 2,40 n.m., nadat gebleken was, dat de temperatuur constant bleef, een hoeveelheid van 4 c.c.m. ¹⁾ van het waterige overschot der zadentinctuur subcutaan geïnjecteerd.

De oppervlakkig waarneembare verschijnselen waren de gewone, met dit onderscheid, dat nu, daar het dier gebonden was, de rolbewegingen niet konden plaats hebben.

Tot 3,10 n.m. bleef het dier volkomen rustig, toen vertoonden zich krampachtige trekkingen der extremiteiten, de ademhaling, tot nu toe geregeld, werd meer onregelmatig; sterke actieve expiraties, perioden van rust en enkele diepe inhalaties wisselden elkander af, de krampen herhaalden zich (epileptiforme aanvallen) steeds met kortere tusschenpoozen en te 3,32, dus na 52 minuten, was het dier dood.

De uitkomst der temperatuurswaarneming en van

¹⁾ In dit geval met 60 zaden overeenstemmende.

de registratie der ademhaling mogen in de volgende tabel een plaats vinden.

Vóór de injectie :

Aantal ademhalingen per min. 68, temperatuur $38^{\circ},6-38^{\circ},7$ C.

Na de injectie :

Tijd.		Aantal adem- halingen.	Tijd.	Temperatuur.
Van	2,42 tot 2,43	79		
"	2,49 " 2,50	72	2,55	$38^{\circ}, 1$ C.
"	3,2 " 3,3	124		
"	3,7 " 3,8	147		
"	3,12 " 3,13	135	3,10	$37^{\circ}, 7$ C.
"	3,17 " 3,18	85		
"	3,20 " 3,21	57		
"	3,24 " 3,25	61	3,25	$36^{\circ}, 6$ C.
"	3,26 " 3,27	47		
"	3,27 " 3,28	5		
"	3,28 " 3,29	8		
"	3,29 " 3,30	23		
"	3,30 " 3,31	19	3,30	$36^{\circ}, 2$ C.
"	" 3,32	dood	3,32	dood.

Deze cijfers spreken voor zichzelf wat den invloed betreft, die het vergift op de temperatuur en de ademhaling uitoefent.

Zeer constante verschijnselen schijnen te zijn : de regelmatige daling der lichaamstemperatuur en het eerst versnellen, later vertragen der respiratie. De Taxine schijnt, naar alle waargenomen feiten te oordeelen, een respiratie-vergift te zijn.

Ik ben hiermede aan het einde mijner onderzoekingen gekomen. Nog eens druk ik mijn leedwezen uit, dat het mij niet gelukt is nadere bijdragen te mogen leveren tot de kennis van de scheikundige samenstelling van het alkaloïd. En toch ben ik reeds sedert 1881 bezig geweest met het onderzoek en met allerlei proeven. Wat dan ook in het voorgaande bevat is, zijn slechts de resultaten van een moeilijk uit te voeren en telkens afgebroken reeks van werkzaamheden. Dat ik niet eens melding gemaakt heb van vele negatieve uitkomsten, die mij telkens in de war brachten en mij dikwijls deden besluiten van het verdere onderzoek af te zien, ligt voor de hand.

Ik vertrouw echter, door op nieuw de zaak ter hand genomen te hebben, een weinig licht in de duistere quaestie gebracht, en den weg tot verder onderzoek gemakkelijker gemaakt te hebben. Ten slotte wil ik hieraan nog toevoegen, dat ik nog wel een elementair analyse gedaan heb, maar onder omstandigheden, die mij niet de noodige waarborg voor juistheid schijnen te geven; zij geschiedde n.l. met de rest, die na het verdampen van den eersten aether, d. i. die, waarmede de alkalisch gemaakte vloeistof uitgeschud was, overbleef en welke bruin gekleurd was, alhoewel ik vóóraf, toen de vloeistof nog zuur reageerde, de kleurstoffen zooveel mogelijk met aether verwijderd had. Ik was toen nog in de meening, dat de bruinachtige rest het in harsachtigen toestand overgegangene alkaloïd was,

en, daar ik van die rest nog al een tamelijk groote hoeveelheid verkregen had, verheugde ik er mij reeds in het alkaloïd in grootere hoeveelheid te kunnen afzonderen. Later bleek die veronderstelling onjuist te wezen en dus ook, dat de uitkomst der elementair-analyse, volstrekt niet betrouwbaar of liever niet geheel van toepassing op het *zuivere* alkaloïd kon zijn.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Het vergiftige bestanddeel van *Taxus baccata* L. is een niet-vluchtig alkaloïd.

II.

Het alkaloïd, in de *Taxus*-naalden bevat, is identisch met dat der zaden.

III.

Het afscheiden en opsporen van alkaloïden met behulp van verdund H_2SO_4 (Dragendorff'sche methode) is in het algemeen af te keuren.

IV.

De alkaloïden van het opium zijn pyridinderivaten.

V.

Voor het onderscheiden van Benzoëzuur, door sublimatie uit de hars verkregen, van dat hetwelk langs scheikundigen weg bereid is, mag de proef met kalium-permanganaat de beste genoemd worden.

VI.

Omtrent de constitutie van chloorkalk valt niets met zekerheid te zeggen.

VII.

Van de verschillende methoden, tot het bepalen van de hoeveelheid werkzaam chloor in chloorkalk, is de oorspronkelijk door PENOT aangegevene de beste.

VIII.

De door MARIGNAC gevolgde methode, ter bepaling van het atoomgewicht van Zn, heeft niets voor boven de door hem afgekeurde methode van ERDMANN.

IX.

Aan den eisch, door de Ph. Neerl. Ed. II ten opzichte van Chloretum calcicum gesteld, nl. dat de oplossing van dit zout neutraal zij, kan tengevolge der opgegeven bereidingswijze, niet voldaan worden.

X.

Turnbull'sch en Berlijnsch blauw zijn identische verbindingen.

XI.

Het is zeer waarschijnlijk, dat het eerste assimilatie-product der chlorophyllhoudende plantendeelen CH_2O is.

XII.

Uit de waarnemingen van BREFELD, omtrent de kieming van de sporen der *Ustilagineae*, volgt volstrekt niet, dat de zich door knopvorming vermeerderende conidiën gelijk te stellen zijn met de *Saccharomycetes*.

XIII.

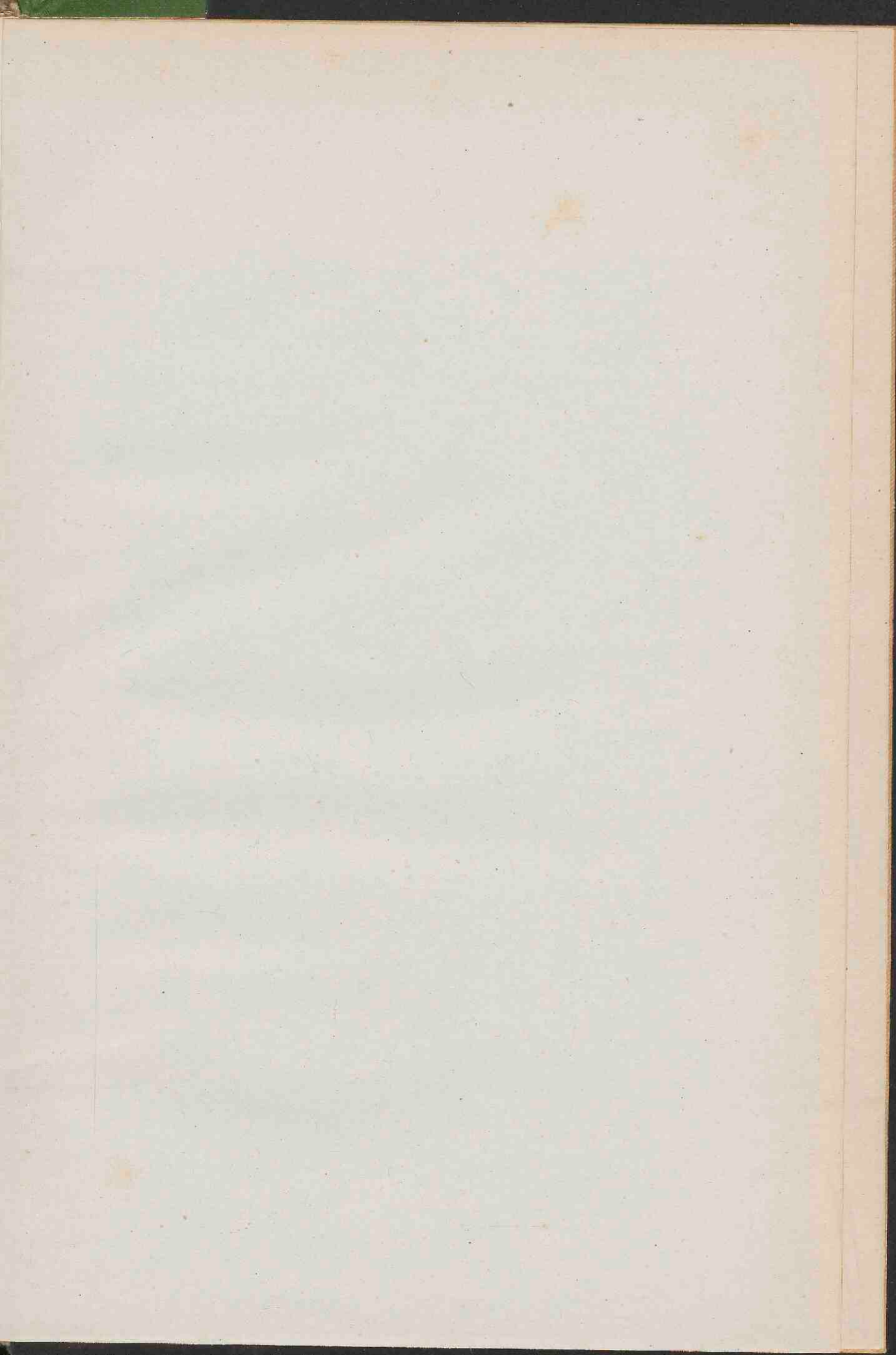
Onjuist is de bewering van DETTMER, dat zaden in zuurstofvrije lucht niet ontkiemen, *omdat* zonder zuurstof geen fermenten ontstaan kunnen.

XIV.

In zeer vele gevallen is het substitueeren van gale-nische praeparaten uit sterk werkende plantendeelen door de werkzame bestanddeelen, niet te verdedigen.

XV.

Bedrevenheid in het verrichten van hygienisch-en pathologisch-chemische onderzoekingen moet bij het practisch apothekersexamen van de candidaten geeischt worden.



XIII

under the effect of the law of the
nature of the law of the nature of the
nature of the law of the nature of the

XIV

the law of the nature of the law of the
nature of the law of the nature of the
nature of the law of the nature of the

XV

the law of the nature of the law of the
nature of the law of the nature of the
nature of the law of the nature of the

