Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

De werking van barbituurzuurverbindingen, in het bijzonder bij psychosen

https://hdl.handle.net/1874/309344

ju. 193, 1952

A. M. MEERLOO

De werking van Barbituurzuur-verbindingen

in het bijzonder bij Psychosen

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

De Werking van Barbituurzuurverbindingen

IN HET BIJZONDER BIJ PSYCHOSEN

De Werking van Barbituurzuurverbindingen

IN HET BIJZONDER BIJ PSYCHOSEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr L. S. ORNSTEIN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP DINSDAG 22 MAART 1932, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ABRAHAM MAURITS MEERLOO,
GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE

H. J. PARIS
AMSTERDAM — MCMXXXII

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN MOEDER

VOORWOORD

Een proefschrift is een eind en een begin. Het is het eind van de universitaire studie en een zich klaar maken voor het verdere levenswerk. Het eindigen van mijn universitaire studie biedt mij een welkome gelegenheid mijn dank te uiten aan de Hoogleeraren en Docenten der Leidsche Hoogeschool van wie ik mijn opleiding tot arts mocht ontvangen.

Met eerbied bewaar ik de nagedachtenis van den Hooggeleerden EINTHOVEN; zijn klare kritische geest prikkelde tot onderzoek van algemeen physiologische vraagstukken, zijn responsiecolleges brachten ons studenten in nader contact met zijn diepgaand oordeel.

Hooggeleerde TENDELOO, dat de auteur van de „Algemeene Ziektekunde", een zeker stempel op het medische denken van zijn leerlingen legde, spreekt vanzelf, in mijn herinnering is dit de quintessence van mijn opleiding geweest.

Hooggeleerde GORTER en VAN DER HOEVEN, dat bij de overstelpende stroom van studenten, uw klinisch onderwijs ook leidde tot een persoonlijk contact aan het ziekbed, stemde me steeds tot dankbaarheid.

Dat bij mijn vurige wensch om mij in de psychiatrie te bekwamen, Uw college's mij in het bijzonder beinvloedden en mij nog meer de liefde voor de psychiatrie bijbrachten, Hooggeleerde JELGERSMA, doet het des te meer betreuren, dat Uw „otium cum dignitate" niet toeliet onder Uw leiding een proefschrift af te maken.

Hooggeleerde CASIMIR en Hooggeleerde DE SOPPER, Uw colleges in paedagogische psychologie, kenniskritiek en wijsbegeerte, waren een welkome aanvulling voor een gretig naar waarheid zoekende, die binnen de grenzen van het eigen vak geen bevrediging vond.

Hooggeleerde VAN DER SCHEER, de tijd, dat ik als assistent onder Uw leiding in het Provinciaal Ziekenhuis nabij Santpoort mocht

werken, beschouw ik als een der vruchtbaarste tijdperken van mijn leven. Het was vooral U, die mij maande, naast alle theorie in de psychiatrie, praktisch-therapeutisch en sociaal werkzaam te blijven. Dit gaf indirect den stoot tot de hier volgende therapeutische studie.

Den collegae uit Santpoort breng ik hierbij in 't bijzonder mijn dank, voor het aangename tot arbeid prikkelende milieu, dat ik er vond.

Van Uw lessen en hulp Zeergeleerde SCHRIJVER, Zeergeleerde KRAUS en Zeergeleerde FRETS, met wie ik in het directe psychiatrische werk, intenser in aanraking kwam, maak ik nog dagelijks dankbaar gebruik.

Mijn dank geldt ook U Zeergeleerde ZWIKKER, die steeds bereid is om met Uw veelzijdige chemische en pharmaceutische kennis, den arts te steunen en samen met hem naar nieuwe therapeutische middelen te zoeken, in het bijzonder geldt dit de steun, die ik van U ondervond bij het vervaardigen van dit proefschrift.

Mijn gedachten gaan terug naar U Hooggeleerde VAN REES, die helaas niet meer is. Als diepschouwend bioloog maar ook als oudere vriend, hebt gij mij het meest beinvloed en hielp ge mede mijn studierichting en interessesfeer te bepalen. Al tracht ik in deze studie „het kwaad" op een aparte pharmacologische wijze „te keer" te gaan, ik hoop in Uw geest door te hebben gewerkt. De herinnering aan U is een rijk bezit.

Hooggeleerde L. BOUMAN, hooggeachte promotor, ik kan niet uitdrukken, hoezeer ik het waardeer, dat U mij aanspoorde naar den doctor's titel te dingen. Dat gij mij in de bewerking van dit onderwerp de grootst mogelijke vrijheid liet en toch mij Uw veelzijdig inzicht niet onthield, vervult me met groote erkentelijkheid. Dankbaar ben ik voor de welwillendheid waarmede U zich bereid verklaard hebt mijn promotor te willen zijn.

Alle andere collegae, met wie ik in aanraking kwam, waardoor ik van hun kennis en inzicht kon profiteeren, mijn oprechte dank!

INHOUD

pag.

HOOFDSTUK I — INLEIDING . . . . . .

Moeilijke interpretatie der klinisch therapeutische successen in de psychiatrie. Theoretische voorstelling en praktische techniek. Een weloverwogen techniek bij slaapmiddelen bestaat niet. De opzet van deze studie. De methode van het klinische experiment. Tweeledige taak van dit experiment. Psychopathologische begrenzing van deze studie. Electieve gifwerking en constitutioneel reactietype. Wat is de psychische werking van een gif? De direct therapeutische opgave. 1

HOOFDSTUK II — ENKELE CHEMISCHE EN PHARMACOLOGISCHE GEGEVENS 12

Veronal en andere barbituurzuurverbindingen. Handelsproducten. De wijze van toediening. De resorptie, verdeeling en de uitscheiding.

HOOFDSTUK III — HET GEBRUIK VAN BARBITUURZUURVERBINDINGEN IN DE PSYCHIATRIE. 20

Schors- en stammiddelen. De psychiatrische kliniek als observatieplaats, voor de werking van sedativa. Spasmolytische werking. Anti-epileptische werking. Luminal, rutonal. De therapie bij psychosen. De kuur van KLÄSI. Het geval van GANS. De casuistiek van SCHRIJVER.

HOOFDSTUK IV — OVER DE TECHNIEK EN DE STATISTIEK DER SLAAPKUREN. 29

Trionalkuur, paraldehyd-scopolamine, avertine, aether, kritiek van MÜLLER op de somnifeenkuur, dialkuur, „plötzliche Phasenwechsel". De getallen uit het Provinciaal Ziekenhuis nabij Santpoort. Meer dan 500 kuren. De latere publicaties. Het terugloopen van de successen.

pag.

HOOFDSTUK V — DE KLINIEK DER BARBITUURZUUR-INTOXICATIE I 37

Interne verschijnselen. Het hart. De nieren. De longen. De huid. De lichaamstemperatuur. Neurologische verschijnselen. Velerlei stoornissen. Nystagmus. Hik. Pseudoziekten. Pseudoparalyse, pseudomultipele sklerose, pseudosyringomyelie. Enkele sterfgevallen, o.a. bij lage doseering. De therapie bij vergiftiging door barbitalen.

HOOFDSTUK VI — DE KLINIEK DER BARBITUURZUURINTOXICATIE II (De paradoxe en bijkomstige werkingen) 51

Vermeerderde opwinding. Delirant-manische verschijnselen. De paradoxe werking bij de encephalitis. Barbital als differentiaaldiagnosticum. Op de grens van katatonie en encephalitis. Lusten en zuchten bij de barbituurzuurintoxicatie. Barbituurzuurtoxicomanie. Somnifeenzucht. Dialisme. Veronalisme. Hallucinaties. Epilepsie, een abstinentieverschijnsel. Status epilepticus. Katalepsie en Katatonie. Experimenteele katalepsie. Onderdrukking der katatonie. Abstinentieverschijnselen. Desintoxicatiedelier. Plotselinge abstinentie werkt catastrophaal.

HOOFDSTUK VII — DE KLINIEK DER BARBITUURZUURINTOXICATIE III (barbituurzuuridiosyncrasie en veranderlijke tolerantie) 77

Veranderlijke gevoeligheid in het algemeen. Voor narcotica. Voor alcohol. Bij mescaline. Veranderlijke gevoeligheid voor barbital. Bij hersenziekten. Idiopathische barbitalidiosyncrasie. Veranderde tolerantie bij arteriosclerose. Bij griep. Bij koortsige ziekten. De barbitaltoxicomanie maakt zelf ook gevoeliger. Barbitalidiosyncrasie bij bepaalde voeding..

HOOFDSTUK VIII — DE LOCALISATIE DER BARBITUURZUURWERKING 86

Klinische gegevens. De neurologische en vegetatieve indicaties. „Schlafsteuerungszentrum". Klinische proeven. Experimenteelphysiologische bewijzen. Anatomische bevindingen bij den mensch. Localisatie in de hersenstam, een gebied waar vele andere intoxicaties aangrijpen.

pag.

HOOFDSTUK IX — ENKELE CHEMISCHE EN KLINISCHE PARALLELVERSCHIJNSELEN BIJ DEN „DAUERSCHLAF" 92

De kalkspiegel. De bloedsuikerspiegel. De bloeddruk. Het bloedbeeld. De bloedcolloiden. Niet-specifieke prikkeltherapie en allergische reactie.

HOOFDSTUK X — DE VERVAARDIGING EN HET GEBRUIK VAN OPTIMAAL WERKENDE MENGSELS 98

Techniek v/d slaapkuur. Theoretische eischen aan een slaapkuurmiddel te stellen. De oplosbaarheid der barbitalen. Solutio barbamini. Optimale werking. Coffeine. Antipyretica. Een theoretisch optimaal mengsel. Solutio Barbamidoni. Enkele kuren met het nieuwe mengsel. De noodzaak van een grootere ervaring over de werking der barbitalen.

HOOFDSTUK XI — SLOTBESCHOUWING 108

Theoriën van Cloetta—Kläsi, Epifanio, Gundert, Furrer, Bramson, Oberholzer, Müller en Schrijver. Slotbeschouwing. Samenvatting.

Hoofdstuk I

INLEIDING

De therapie behoort wel tot het meest betwiste gebied der geneeskunde. Het aantal beschreven therapeutische successen is zoo veelvuldig, dat het voor den arts een haast onbegonnen werk is, zelfstandig te kiezen, uit de keur van middelen, die jaar op jaar op de markt der nieuwe pharmaca worden geworpen. Lukt het reeds om aan de suggestie der reclame te ontkomen, die dag aan dag al te optimistische verslagen den artsen toezendt, even moeilijk is het menigmaal om aan zekere suggesties der medische literatuur te ontkomen. Het eerste therapeutisch effect wordt te dik onderstreept en het gevolg is dat door de onvermijdelijke teleurstelling na verder gebruik, de nieuwe therapeutische methode wordt verstooten, al zaten er misschien bruikbare elementen in.

Zoodra van een therapeutische methode meer dan normaal ophef wordt gemaakt is het de taak van den klinicus, deze methode in de practijk te toetsen. Het niet toepassen ervan legt hem evenveel verantwoording op, als het onvoorwaardelijk ,,belijden'' der nieuwere therapie. In beide gevallen moet hij zich de argumenten verschaffen voor het al of niet toepassen van het nieuwe geneesmiddel.

In het verzamelen dezer argumenten staat de kliniek verre ten achter bij het laboratorium. Is het pharmacologisch laboratorium op grond van vrij exacte onderzoekingen tot de overtuiging gekomen, dat een bepaald middel zoo en zoo werken zal, dan moet de kliniek heel voorzichtig, die overtuiging gaan staven, maar zij mist haast iedere exacte methodiek om hare ervaringen in maat en getal neer te leggen. Hier zijn we aangewezen op subjectieve mededeelingen van den patiënt, onze eigen indruk spreekt mee, die meestal gekleurd is door min of meer optimistische of pessimistische ver-

wachtingen. De interne kliniek beschikt reeds over talrijke instrumenten om de verandering van sommige functies na te gaan, de psychiatrische kliniek moet bij het beoordeelen van psychische toestanden helaas haast alle objectieve methodiek ontberen. Dat wil niet zeggen, dat het beoordeelen van de verandering eener psychische toestand onmogelijk is, het is hier alleen grover, subjectiever en veel meer afhankelijk van het directe oordeel van den onderzoeker. Daarbij komt, en dit is door het tijdgebrek in de praktijk noodzakelijk, dat men in de psychiatrie bijna nooit gebruik maakt van de objectieve methodiek, waar men wel op aan kan, doch die in de praktijk zeer tijdroovend is gebleken. In de literatuur spreekt men bij de beoordeeling van psychiatrische gevallen meestal grofweg van genezen, zonder erbij te zeggen, hoe genezen, op welke wijze genezen, en welk meetbaar symptoom daar eenigszins een bewijs van gaf. De klinische imponderabilia, die de psychiater gebruikt, wanneer hij bijvoorbeeld een melancholie voor genezen verklaart, zijn echter niet te verwerpen. Daarom heeft men gemeend, bij de beoordeeling van therapeutische werking in de psychiatrie, eerst dan zijn oordeel zeker te mogen geven, als men over een groote hoeveelheid zieken verslag kon doen. Bij groote getallen verwacht men immers, dat de talrijke bijkomstigheden en subjectiviteiten elkander zullen opheffen. We zullen zien dat de verslagen uit de literatuur, wat betreft de werking van barbituurzuurverbindingen bij psychotische patiënten, lang niet voldoen aan de eisch van een groot statistisch materiaal.

In de psychiatrie wordt de beoordeeling van een therapeutische werking nog moeilijker als men die voor verschillende psychosen tracht aan te geven. Hier heerscht een naam- en spraakverwarring als nergens anders in de geneeskunde. De verschillende klinisch-psychiatrische ziekteeenheden, een theoretische fictie maar zoo noodig voor de praktische oriëntatie en de onderlinge verstandhouding der psychiaters [1]), worden op verschillende wijzen benoemd, zoodat men bij een bepaalde schrijver zich af moet vragen, wat bedoelt hij b.v. met een schizomanie of met een degeneratie-psychose. Resumeerend mogen we dus zeggen dat bij de interpre-

---

1) JASPERS, Allgemeine psychopathologie. Berlin 1923 pag. 357, e.v.

tatie van therapeutische effecten uit de literatuur, de subjectieve bevrediging van den therapeut en zijn psychiatrische nomenclatuur, de groote struikelblokken vormen.

Sedert 1922, toen de publicatie van KLÄSI [1]) over Dauernarkose met somnifeen verscheen, is in het therapeutisch arsenaal der psychiatrie de z.g. ,,Dauerschlaf"kuur ingelijfd. Lijders aan psychosen worden gedurende korten of langen tijd onderworpen aan een intoxicatie met slaapmiddelen, waarmede men al of niet een langdurige slaap wenscht te bereiken. Door die kuur meent men successen, soms heele groote successen, te kunnen boeken. Het aantal publicaties hierover is zoo groot en de beschreven successen zijn zoo menigvuldig, dat iedere klinicus de plicht heeft zich een oordeel te vormen omtrent de werking dezer middelen.

Deze therapie is betrekkelijk jong en nog zonder historie. Het grootste deel der onderzoekingen hierover heeft plaats gehad in ons eigen land (o.a. Provinciaal Ziekenhuis nabij Santpoort; Centr. Isr. Krankzinnigengesticht ,,Het Apeldoornsche Bosch"), ik vond het daarom gerechtvaardigd in deze studie de historische inleiding weg te laten en de inhoud der betreffende publicaties door het geheel heen te weven.

Het tijdperk van het onzeker therapeutisch novum is voorbij. De vraag is of er in deze therapeutische methodiek iets zit, dat voor de psychiatrie behouden moet blijven, wat dat *iets* is, en hoe we dat *iets* methodisch verbeteren kunnen. Te groot enthousiasme is hier even gevaarlijk, als de miskenning op grond van een meegemaakt ongeluk, tijdens en door de kuur.

Het feit, waarvan deze studie uitgaat is, dat de langdurige behandeling met barbituurzuurverbindingen een groot therapeutisch effect kan hebben. Deze overtuiging berust, niet alleen op een eigen ervaring gedurende vier jaar opgedaan bij de behandeling van psychotische patiënten, maar ook op een kritische schifting der literatuur hierover, waarover elders meer bericht zal worden.

De moeilijkheid is, dat we niet weten hoe deze kuur precies werkt, in welk stadium en bij welke ziekte de kuur werkt, hoe de doseering behoort te zijn en hoe lang de behandeling moet voortgezet worden.

---

1) KLÄSI, Z. Neur. Bd. 74.

Voor de oplossing van deze vragen zijn we geheel op de ervaring bij zieke menschen aangewezen. Dit kan slechts na een langdurig verzamelen van gegevens, want bij de beoordeeling van therapeutische effecten bij hoogere psychische functies, kan het minder tijdroovende experiment ons niet helpen. We zijn hier volkomen aangewezen op de kliniek, op soms toevallige gebeurtenissen, op subtiele en nauwkeurige waarnemingen, want geen enkel bewijsstuk mogen we hier experimenteel doen ontstaan.

Bij de beoordeeling van deze werking van slaapmiddelen bij psychotische patiënten, vooral bij deze z.g. „Dauerschlaf" kuur, moeten twee gebieden van kennis hieromtrent goed uit elkaar gehouden worden: onze theoretische voorstelling hiervan, en de praktische techniek. De vraag, hoe wij ons de werking van deze middelen voorstellen is anders, dan de vraag op welke manier we de barbituurzuurkuur bij psychotische menschen zullen inrichten. Het kan best zijn dat dit laatste praktische en empirische deel reeds ver opgelost is, voordat we maar eenigzins aan de theorie kunnen raken. Het succes van de malariatherapie bij dementia paralytica is een voorbeeld van een dergelijke gang van zaken. We hebben hier een therapie, die we niet gaarne zouden missen, over de theorie echter is men het nog lang niet eens.

In hun wording zijn deze twee vormen van therapie niet heelemaal met elkaar te vergelijken. Bij de malaria-therapie ging men uit van het algemeene ervaringsfeit, dat bij psychotische patiënten en ook bij lijders aan dementia paralytica verbetering in de psychose te bespeuren was tijdens en na een koortsige lichamelijke ziekte. Door WAGNER v. JAUREGG e.a. werd deze ervaring systematisch beproefd bij allerlei vormen van psychosen met allerlei koortsverwekkende middelen. De malariatherapie bij dementia paralytica is hiervan het resultaat, en evenveel dergelijke pogingen met andere middelen (sulfosin, melk, pyrifer) bij andere vormen van psychose.

De barbituurzuurtherapie ging uit van het vooropgezette denkbeeld, dat een langdurige slaap van den lijder aan een psychose, het contact zou vergemakkelijken tusschen hem en den psychotherapeut, een contact, dat door motorische onrust, waanvoorstellingen, e.d. niet mogelijk bleek.

De uitvoering van die gedachte door KLÄSI (l.c.) bracht successen met zich mee, doch al spoedig bleek, volgens mededeelingen

uit de literatuur,[1]) dat deze successen er waren zonder de vereischte slaap en zonder het psychotherapeutisch contact. De aanvankelijke theorie moest men verlaten en de vraag bleef of het nieuwe ervaringsfeit van successen na barbituurzuurintoxicatie, waard was en is, om systematisch tot een therapie, die we begrijpen, verwerkt te worden.

Met de z.g. slaapkuur of Dauerschlaf- of Somnifeen- of Dialkuur is het thans zoo gesteld, dat men er ontegenzeggelijk groote successen mee heeft geboekt. Naast deze successen hebben echter ook plotselinge en onverwachte ongelukken plaats gehad. Dit komt doordat een weloverwogen techniek der kuur nog niet bestaat. Men past de genoemde middelen toe, het succes komt dan menigmaal onverwacht en plotseling, soms tijdens de kuur, soms enkele dagen na de kuur en men weet niet waarom. In de literatuur worden de therapeutische successen statistisch verwerkt en als pleidooi voor deze of gene techniek der kuur gebruikt. De cijfers zijn meestal klein, weinig ervaringen heb ik kunnen vinden over meer dan 100 kuren geboekt. Men mag daarom gerust zeggen, dat men aan deze cijfers maar een zeer relatieve waarde kan hechten. Soms zelfs zegt de bijkomstige casuistiek meer voor ons begrip, dan een fictief cijfer over therapeutische successen bij onze wankele psychopathologische ziektebeelden.

Het groote gevaar van een dergelijke gang van zaken is, dat men het kind met het badwater weggooit. Wil men de therapeutische successen methodisch veroveren, dan moet men andere wegen volgen dan slechts het inboeken ervan. Dan moet men zich afvragen onder wat voor omstandigheden deze successen optreden, welke parallelprocessen ermede gepaard gaan, van welken duur en graad der intoxicatie deze genezingsprocessen afhankelijk zijn en bij welke psychosen ze in het bijzonder voorkomen. De moeilijkheden liggen hier opgestapeld. Onbekend is b.v. welke somatische parallelprocessen karakteristiek zijn voor bepaalde psychosen. De eisch het kunstmatig intoxicatieproces der barbituurkuur op een andere wijze te bekijken is dus vanzelf sprekend. Onderzoekingen zijn gedaan over barbituurzuurintoxicaties bij dieren; ten opzichte van de therapie bij psychotische patiënten hebben we van deze experimen-

1) Müller, Z. Neur. Bd. 96, Z. Neur. Bd. 107; V. d. Scheer, Mededeelingen, etc., Verslag Santpoort 1927).

teele methode weinig antwoord te verwachten. Een ander hulpmiddel is de studie van de somatische parallelprocessen tijdens het gebruik van slaapmiddelen bij den mensch. Ik kan hier wijzen op het werk van SCHRIJVER[1]) ten onzent, een der eersten, die bij de studie van de slaapkuur, deze methode introduceerde Minutieus bestudeerde hij chemische parallelprocessen, voorloopig niet lettend op het therapeutische effect, en hij kwam zoo tot belangrijke conclussies. Mij ontbrak helaas de gelegenheid in deze richting te werken.

De methode, die ik in deze studie zou willen introduceeren is die van een groot fictief *klinisch experiment* op menschen, door het schrille noodlot op menschen toegepast. De gegevens hiervoor worden op alle mogelijke manieren verstrekt. In de eerste plaats de somatische parallelverschijnselen, die de klinische waarneming ons toont, de neurologische bijverschijnselen tijdens de barbituurkuur. De literatuur en een enkele maal een eigen waarneming leveren nog hierbij een groot aantal van zelfmoordgevallen na inname van slaapmiddelen, gevallen van verslaving eraan, onverwachte ongelukken, sterfgevallen, etc.

Bij dit fictieve experiment heeft de schifting eerst achteraf plaats gevonden en heeft men met verschillende middelen uit de barbituurzuurreeks gewerkt. Zoo doende, op de bijkomstigheden dus evenzeer lettend, als op de therapeutische successen, neemt men verschillende psychopathologische verschijnselen waar; ook over het pathologisch-anatomisch onderzoek van deze gefingeerde proefmenschen vindt men talrijke gegevens.

Zoo'n denkbeeldig experiment heeft een dubbele taak, men leert er de vele bijverschijnselen uit, die men in de toekomst moet trachten te vermijden. De practische therapie heeft er dus baat bij. Men leert echter ook allerlei psychopathologische verschijnselen kennen, die door een bepaalde therapeutische methodiek worden verwekt, verschijnselen waarvan de aetiologie in het algemeen duister is. De theoretische psychopathologie heeft dus eveneens baat bij een schifting der feiten, die dit vergelijkend klinisch onderzoek zal opleveren. Voor een juiste interpretatie dier feiten, is het noodzake-

1) SCHRIJVER, Z. Neur. Bd. 129.
„ Z. Neur. Bd. 135.
„ Allg. Zschr. Psych. Bd. 94.

lijk, dat we ons onderzoek brengen binnen deze psychopathologische interessesfeer, om vooraf te begrenzen de conclusies, die we er eventueel uit mogen halen.

In de psychiatrie behoort het vraagstuk der gifwerking bij normale en abnormale menschen tot een zeer bijzonder gebied, waarover de laatste woorden nog lang niet gezegd zijn. Daar bij de verschillende psychopathologische ziektebeelden, haast alle kennis omtrent aetiologie ontbrak, sprak het vanzelf, dat die psychosen, die ontstonden tengevolge van bepaalde goed gekende giffen, met de meeste aandacht werden bestudeerd. Het hoofdstuk der alcoholpsychosen is een van de eerste exact bestudeerde onderwerpen der psychiatrie geweest, en aan de hand van dit voorbeeld zocht men naar tal van andere giffen, die een specifieke werking in het centrale zenuwstelsel zouden oproepen. De algemeene gangbare gedachte dier dagen was, ook KRAEPELIN verkondigde deze leer, dat ieder gif zijn specifieke electieve werking zou hebben op de hersenen met als gevolg een typeerend psychisch syndroom (vgl. 1). Iedere exogene schadelijkheid werkt specifiek, was de gedachte in die dagen, en het zoeken was dan ook naar die specifieke schadelijkheden. Het is BONHOEFFER, die deze leer der specificiteit aantastte. Nadat hij oorspronkelijk zijn ziektebeeld der degeneratiepsychosen schiep [2]), het veelkoppige psychopathologische monstrum, dat als reactie op één enkele schadelijkheid kan ontstaan, schiep hij en anderen (BIRNBAUM, BUMKE, SCHRÖDER, STERTZ) de leer der exogene reactietypen of praedilectietypen. Tegenover de specifieke gedachte v. KRAEPELIN werd dus geplaatst de leer, dat constitutioneel in het individu zijn reactiewijze op een schadelijkheid verankerd ligt. Niet het gif in de eerste plaats, maar de constitutioneele aanleg tot een symptomatische psychose, bepaalt het beeld der psychische catastrophe.

---

1) STERTZ Die exogene Reaktionsformen.
EWALD. Klinik der exogenen Reaktionsformen
MEGGENDORFER, Intoxicationspsychosen.
} BUMKE, Handbuch d. Psychiatrie Band VII.

2) BONHOEFFER, Beiträge zur Lehre v. d. Degenerationspsychosen. Samml. Zwangsl. Abh. 1902. H. 6.
BONHOEFFER, Die exogenen Reaktionstypen. Archiv. Psychiatr. Bd. 58.

Tot BONHOEFFER's exogene reactietypen worden o.a. gerekend: delieren, epileptische toestanden, schemertoestanden, hallucinosen, amentiaachtige beelden, enz.

Tot dit hoofdstuk der psychopathologie rekent men meestal de kortdurende episodische psychosen, waarbij men dan verschillende stadia van het delier beschrijft, of amentiabeelden, of psychosen van enkele dagen. Zelfs lukt het voor de vatbaarheid voor deze episodische psychosen, waarbij bontgekleurde psychotische beelden kunnen optreden, bepaalde groepen van menschen aan te wijzen. Ik kon dergelijke ziektebeelden beschrijven bij debielen, bij psychopathen en bij zwaar erfelijk belasten [1]). BUMKE gaat zelfs zoover, dat hij alle organische psychosen, dus ook de groep der schizophreniën, onder de chronische exogene reactievormen wil rangschikken (vgl. HANDBUCH, l.c.).

Trachten we samen te vatten de groepen van oorzaken die men thans in de psychiatrie tracht op te sporen (STERTZ l. c.) dan stuiten we op p s y c h i s c h e, e n d o g e n e en e x o g e n e oorzaken. Kritisch is deze drieledige verdeeling niet geheel te verdedigen, daar men slechts factoren kan onderscheiden, binnen den biologischen eenheid gelegen (constitutioneel) en factoren daarbuiten (exogene factoren), beide kunnen zoowel psychisch als somatisch zijn. Men bedoelt er echter mee, dat men bij de opsporing van ziekteoorzaken rekening moet houden; in de eerste plaats met schadelijkheden uit de buitenwereld (exogene oorzaken), die al of niet electief werken op bepaalde systemen; in de tweede plaats met endogene constitutioneele factoren, die verklaren waarom het organisme op zijn bepaalde wijze op verschillende prikkels reageert, endogene factoren, die misschien het product zijn van bepaalde chemische omzettingen in het organisme (BONHOEFFER's „Aetiologische Zwischenglieder"); en in de derde plaats de psychische factoren, waaronder men verstaat een groot gebied van min of meer subtiele invloeden, waarvan zoowel de nomenclatuur als de schifting een twistappel is.

Bij een studie over de werking van een bepaald gif i. c. barbituurzuur bij menschen, doemen dus steeds 2 vragen op, in de eerste plaats

---

1) Bijdrage tot de kennis van episodische psychosen. Psychiatr. Neurol. Bladen 1930/5.

welke electieve werking heeft dat gif, welke psychische en lichamelijke systemen worden er speciaal door beinvloed en veranderd; in de tweede plaats, welke constitutioneele reactietypen zien we onder die gifwerking te voorschijn treden.

De studie dier gifwerking geeft dan eens een antwoord naar de eene kant, dan naar de andere zijde. Nu eens krijgen we een kijk op bepaalde gelocaliseerde gifwerking, onze aandacht is totaal op het gif gevestigd; dan weer is diezelfde exogene noxe voor ons slechts de ontleder van talrijke reactiewijzen, die in den persoon besloten liggen, en ligt de ontleding en afbraak der persoonlijkheid in het centrum van onze aandacht. Een dergelijke studie heeft dus naast zijn praktisch-therapeutisch- en toxicologische waarde, eveneens waarde voor de algemeene psychopathologie.

Een voorbeeld van een dergelijk onderzoek is b.v. de studie der werking van verschillende alcaloiden bij menschen (b.v. haschis, mescaline, bulbocapnine), waarmede men verschillende psychopathologische symptomen opwekt, zooals roesverschijnselen, eigenaardige hallucinatieachtige visioenen, en zelfs kataleptische verschijnselen. Bij de pyknische en de leptosome habitus, volgens KRETSCHMERS indeeling, meent men duidelijk deze verschijnselen te kunnen onderscheiden, in den zin der cycloide en schizoïde psychosen, die bij deze types het meeste passen [1]).

Zoolang we echter van een schematische bouw van ons geestesleven slechts vage vermoedens hebben, zijn de uitkomsten van dergelijke onderzoekingen moeilijk te interpreteeren. Al wekken we eens een katalepsie op, en al zien we na toediening van een bepaald gif een hallucinatieachtig verschijnsel ontstaan, ons begrip over de teweeggebrachte veranderingen in het geestesleven is daardoor nog niet verhelderd. Daarvoor moet eerst uit gemaakt worden welke plaats deze verschijnselen binnen het geheel van psychische verschijnselen innemen Wat doet zoo'n gif? Brengt het archaische psychische inhouden tot ontbolstering? Of schept zijn werking totaal nieuwe psychische phaenomenen? Breekt het gif een bepaalde structuur der persoonlijkheid af, waardoor niet-geziene eigen-

---

1) BENSHEIM, Typenunterschiede bei Meskalinversuche. Z. Neur. 121. DE GIACOMO, Ricerche sull'azione della bulbocapnina nell'uomo. Rivista d. Pat. nerv.e mentale 36—3.

schappen kenbaar worden? Of worden in die unitas multiplex, die we met WILLIAM STERN *persoon* noemen, nieuwe en thans pathologische eigenschappen gevormd? De huidige psychopathologie geeft hierop nog onvoldoende antwoord. Wel vinden we aanduidingen over zoo'n schematische bouw van ons geestesleven, waarbij men een genetische indeeling huldigt. De studie van het onderbewuste, onder invloed van de psycho-analytische denkwijze, (FREUD) de studie der archaische psychismen in de schizophrenie (STORCH), de hernieuwde belangstelling voor de studie van het gevoelsleven, zij allen vooronderstellen een laagsgewijze bouw van het geestesleven, dat via een animale en primitieve archaische kern uitgroeit tot de gecultiveerde bovenbouw van thans. Met name noem ik hier de SCHELERsche indeeling zooals SCHNEIDER die in zijn psychopathologie toepast, voornamelijk voor de laagsgewijze bouw van het emotioneele leven [1]). Hij onderscheidt daarin zintuigelijke, vitale, zuiver psychische gevoelens (ich-Gefühle) en de daarboven geordende geestelijke gevoelens of „Persönlichkeitsgefühle". Onze psychische belevingen hebben in verschillende lagen van onze psychische structuur plaats. Het is de taak der psychopathologie die structuur te leeren kennen. Dat de kennis van psychische uitvalverschijnselen daarvan een voorname kenbron is spreekt van zelf.

Daar ook de giffen bepaalde deelen dier hypothetische laagsgewijze psychische structuur uitschakelen, dient dus ook de kennis dier gifwerking, om het raadsel dier psychische structuur te ontsluieren.

Het gif heeft dus behalve zijn electieve werking op bepaalde somatische en psychische systemen een analyseerende werking op onze psychische structuur, waardoor bepaalde tot nu toe verborgen primitieve psychismen, ontbolsterd worden We zullen in het verdere verloop van deze studie zien, dat niet alleen de *intoxicatie* dit gevolg heeft, maar dat ook de abstinentie of *desintoxicatie* dit gevolg kan hebben.

Het groote gevaar van een verzameling van de hier behandelde

---

1) K. SCHNEIDER, Die Schichtũng d. emotionalen Lebens etc. Z. Neur. Bd. 59.

K. SCHNEIDER, Pathopsychologie im Grũndrisz. Hdbuch. Psych. Hygiẽne. Berlin 1931.

klinische gegevens is, dat men de lezers een suggestie geeft naar den verkeerden kant, want in deze studie wordt gesproken over ongelukken met doodelijken afloop en over zeer bedenkelijke verwoestingen in ons organisme De fouten der therapie en de onverwachte ongelukken, die gebeuren, zijn er echter om van te leeren. Zij zeggen niets omtrent de mogelijkheid van een systematische therapie op deze averechtsche ervaringen gebaseerd.

Ook op het gebied der zuivere psychopathologie wordt slechts detailwerk geleverd. Aan de vraag wat therapeutisch werkt bij een psychose en waarom een intoxicatie of desintoxicatie genezend kan werken, is de psychopathologie nog niet toe.

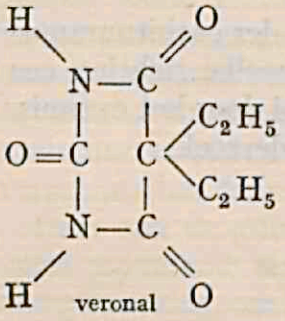
Om de negatieve suggestie te neutraliseeren, omdat bij ervaring bleek, dat deze suggesties menigmaal opkomst en plotselinge verdwijning eener therapie beteekenden, leek mij noodig, om aan de opsomming en verwerking en schifting van deze klinische feiten, enkele hoofdstukken toe te voegen.

Aan het slot van deze studie over de werking der barbituurzuurverbindingen wordt getracht aan te geven in welke richting een therapeutische methode zich kan bewegen, geleid door het optimisme, de activator van ieder wetenschappelijk onderzoek.

Hoofdstuk II

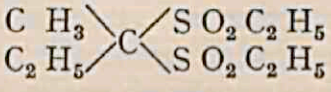
ENKELE CHEMISCHE EN PHARMACOLOGISCHE GEGEVENS

De eerste barbituurzuurverbinding, die in de slaapmiddeltherapie werd gebruikt, is het veronal. Door koppeling van de aethylester van malonzuur aan het ureum wordt het diaethylmalonylureum verkregen of het diaethylbarbituurzuur. In 1903 werd deze verbinding door Fischer en v. Mering in de therapie ingevoerd [1]). De anecdote luidt dat v. Mering bij het bericht der therapeutische bruikbaarheid in Verona was, vandaar de naam *veronal*.



veronal

Bij de andere slaapmiddelen uit de vetzuurreeks (chloral, paraldehyd, sulfonal, trional) gold de regel dat de binding van aethylgroepen aan het tertiaire of quaternaire C. atoom de slaapwerking versterkt. Wat dat betreft doet de centrale plaats van het C. atoom bij Veronal aan deze middelen denken, b.v. aan trional [2]). We zullen zien dat de klinische werking dezer middelen principieel verschillend is.



trional

Veronal zelf is slecht oplosbaar in koud water iets beter in warm water, het natriumzout *medinal* is goed oplosbaar.

Door verandering der alkylgroepen heeft men talrijke derivaten van het barbituurzuur vervaardigd, met gewijzigde werking in

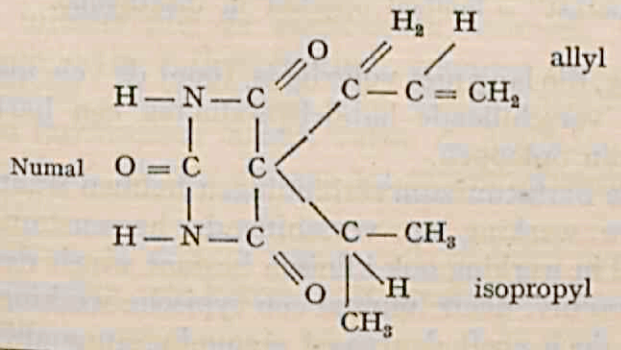
---

1) E. Fischer und v. Mering, Therapie d. Gegenw. 1903. 97.
2) V. Tappeiner. Lehrb. d. Arzneimittellehre. Leipzig 1922. 245.

gunstigen of ongunstigen zin. Men meent zelfs door een verlenging dier alkylgroepen, een mindere giftigheid en andere absorptie en uitscheidingsverhoudingen te hebben bereikt [1]). De klinische werking dier talrijke variaties van het barbituurzuur is nog niet juist weer te geven. De pharmacologische onderzoekingen betreffen meestal onderzoekingen over slaapwerking, verdeeling en uitscheiding bij dieren, de klinische publicaties geven meestal indrukken weer over enkele gevallen. Gezien de zeer sterke persoonlijke en veranderlijke gevoeligheid voor bovengenoemde slaapmiddelen zal de schifting dezer klinische feiten moeilijk blijken. Doordat het aantal chemische verbindingen, door kleine wijzigingen in het molecuul, steeds toeneemt, zal ook hierdoor de juiste kennis van deze middelen niet bevorderd worden.

In deze studie wordt daarom de werking dier barbituurzuurderivaten, voornamelijk als de werking van *één groote groep* beschouwd. De fout die men hierbij maakt, ook bij de studie van de bijzondere nevenverschijnselen, is niet zoo groot.

Onder de slaapmiddelen uit de barbituurzuurreeks, die praktisch gebruikt worden rekenen we thans:
barbital = praktijknaam voor barbituurzuurderivaat.
veronal = diaethylbarbituurzuur.
medinal = natriumzout van diaethylbarbituurzuur.
dial = diallylbarbituurzuur = curral.
rutonal = phenylmethylbarbituurzuur.
luminal = gardenal = phenylaethylbarbituurzuur (sive natr. zout).
proponal = dipropylbarbituurzuur.
numal = allylisopropylbarbituurzuur.



1) Demole. Revue Neurol 1921. 12.

phanodorm = cyclohexenylaethylbarbituurzuur.
sandoptal = isobutylallylbarbituurzuur.
noktal = isopropylbrompropenylbarbituurzuur.
sonéryl = butylaethylbarbituurzuur.
pernocton = natr. butylbetabroompropenylbarbituurzuur.
amytal = aethylisoamylbarbituurzuur.
Het gebruik der barbituurzuurverbindingen blijft niet tot bovengenoemde verbindingen beperkt men treft ze ook nog aan in velerlei mengsels, vooral te zamen met antipyretica b.v.
Somnifeen (Roche) = 1 ccm = 100 mgr *veronal* + 100 mgr *numal* + 45 mgr diaethylamine.
Allonal (Roch) = pr. tabl. = 60 mgr *numal* + 100 mgr pyramidon.
Chineonal = 63,78 dln kinine + 36,22 dln *veronal.*
Dial solutum (Ciba) = 1 ccm = 100 mgr *dial* + monoaethylureum + urethaan + water.
Didial (Ciba) = pr. tabl. 100 mgr *dial* + 25 mgr diaethylbarb.zuur aethylmorphine (dionine).
Dialacetine (Ciba) = pr. tabl. 100 mgr *dial* + 250 mgr allylaether v. phenacetine.
Somnacetine = pr. tabl. 150 mgr *medinal* + 125 mgr phenacetine + 12,5 mgr phosph. Codeini.
Azigol = pr. tabl. 50 mgr *luminal* + 350 mgr borocalciumtartr + 100 mgr extr. gelsemii + extr. piscidii.
Veramon = pr. tabl. 200 mgr *veronal* + 200 mgr pyramidon.
Quadronox = 4/5 *veronal* + phenacetine + pyramidon + urotropine
Intus tabl. = *veronal* + phenacetine.
Optalidon (Sandoz) = pr. dragee 50 mgr *sandoptal* + 25 mgr coffeine + 125 mgr dimethylaminophenon.
Codeonal = pr. tabl. 150 mgr medinal + 20 mgr. diaethylbarb. codeine.
Luminal „Hoechst" = luminal opgelost in diaethyline.

Deze opsomming, die lang niet volledig is, toont de vele manieren waarop men met verschillende handelsproducten een barbituurzuurvergiftiging kan oploopen.

De verschillende barbituurzuurverbindingen hebben waarschijnlijk een selectieve werking op verschillende hersenstamcentra.

Dat dat verschil in werking ook klinisch bestaat wordt door vele klinici beaamd. Zoo b.v. heeft luminal een typische werking bij de genuïne epilepsie, doch geeft daarnaast stemmingsanomaliën; vervangen we in dit middel de aethylgroep door methyl, dan krijgen

we het rutonal, dat minder giftig zou werken, geen stemmingsanomaliën. veroorzaakt, doch weer meer op de perifere vaten (vaatcentrum?) werkt en exanthemen geeft [1]). Veronal werkt snel op het temperatuurcentrum, dial geeft spoedig atactische symptomen. Daar echter de persoonlijke reactie op barbituurzuurverbindingen te zeer meespreekt is veel meer over het verschil in werking thans nog niet te zeggen. Zelfs bij dierproeven bestaat reeds die individueele reactie (vgl. 2).

De toediening.

De toediening van barbituurzuurverbindingen kan op allerlei manieren geschieden. Meestal worden de verschillende verbindingen per os toegediend. Bij psychotische patiënten heeft dit zijn bezwaren. Als moeilijkheid gold een goede injiceerbare verbinding te krijgen. Het eerst gebruikte men hiervoor de verschbereide oplossing van luminalnatrium, waarmede men zelfs intraveneus inspoot. Maar de oplossing moet versch zijn, daar zich anders onwerkzame nevenproducten vormen.

Het somnifeen der firma HOFFMANN LA ROCHE bracht deze techniek een heel eind vooruit, de barbituurzuurverbindingen werden hier gekoppeld aan een zwakke basis, het diaethylamine, waardoor hun oplosbaarheid zeer vergroot werd, het definitieve praeparaat bestaat uit de oplossing van dit barbituurzout in een glycerine-alcohol-water mengsel.

Bij de intraveneuze injectie van somnifeen is het thrombosegevaar niet denkbeeldig. WIJLER[3]) heeft in twee gevallen hieraan een thrombose en een longembolie te wijten. In gevallen van nood, b.v. bij een status epilepticus, die men snel wil doen ophouden, is de intraveneuze injectie nog de aangewezen techniek. De intraveneuze somnifeeninjectie is therapeutisch, wanneer men onmiddellijk een slaaptoestand wil verkrijgen, een ideale injectie! Wanneer men langzaam intraveneus inspuit vallen de patiënten tijdens het injiceeren in slaap. Helaas bestaat het thrombosegevaar. De raad van

---

1) WIERSMA, N. T. v. G. 1929.

2) Mededeeling v/h Rijksinstituut pharmacotherap. onderzoek. 1929, No. 18.

3) WYLER. Z. Neur. Bd. 94.

BARNHOORN [1]) om deze slaap toe te passen voor het verrichten van kleine chirurgische ingrepen (abces openen, lumbaalpunctie, gynaecologisch onderzoek) in de gestichtspraktijk, is daarom reeds als gevaarlijk te beschouwen. De persoonlijke gevoeligheid der patiënten kan ons nog hierbij parten spelen.

Ook de subcutane injectie is uit den booze, er vormen zich bijna altijd infiltraten. In ons land waarschuwt BARNHOORN hiertegen. Ook ik zag herhaaldelijk deze infiltraten ontstaan, wanneer de arts, vóór de overbrenging naar de psychiatrische kliniek, de patiënt trachtte te kalmeeren met een subcutane somnifeeninjectie. Er vormen zich dan harde schijfvormige infiltraten die pijnlijk zijn en soms vanzelf verdwijnen, doch die ook menigmaal aanleiding zijn tot abcesvorming. Hiervan zag ik een voorbeeld in de praktijk.

> Mej. B. een lijderes aan manie heeft voor haar overbrenging naar Maasoord 3 somnifeen-injecties gehad in 2 dagen. Ze komt met pijnlijke gezwollen infiltraten in de huid waarin eenige fluctuatie merkbaar is. Na een week ontledigt zich de pus. Het proces vertoont weinig neiging tot genezing. Na een maand zijn nog 3 ulcera aanwezig. Na 2 maanden mogen we van genezing spreken.
>
> Op een barbituurkuur per os heeft ze inmiddels gunstig gereageerd.

De intramusculaire injectie vindt thans het meeste toepassing; mits men diep genoeg in de bilspier inspuit, is er geen gevaar te duchten voor necrosen of infiltraten.

Voor de intraveneuze en intramusculaire injectie geldt thans als ideale oplossing, die van barbituurzuurverbindingen in het gepatenteerde diaethyline. Helaas komt alleen de luminal „Hoechst" als zoodanig in den handel voor.

Behalve de gebruikelijke toediening wordt ook de rectale medicatie met succes toegepast [2]).

De resorptie.

Over de resorptie der verschillende barbitalen is weinig bekend. De werking van veronal, na toediening per os, treedt eerst na een

---

1) BARNHOORN, N. T. v. G. 1926. I. 1370.
2) WEISS, D. Med. Wschr. 1925. 1986.

half uur in, soms nog later [1]). Bij dieren heeft men vergelijkende proeven gedaan voor de verschillende barbitalen [2]). Voor numal (somnifeen) vondt men daarbij een snellere resorptie en een breedere werkingszöne. Klinisch kan men herhaaldelijk waarnemen, dat men bij de behandeling van den status epilepticus of status paralyticus 15 à 30 minuten wachten moet na de intramusculaire injectie van somnifeen, terwijl bij de intraveneuze injectie de patiënt nog tijdens het injiceeren in een diepe slaap valt.

De intraveneuze injectie met een zelfvervaardigd (door Dr. ZWIKKER) loco-somnifeen heb ik tot nu 6 × toegepast, 2 × bij een status epilepticus, 4 × bij een status paralyticus.

Merkwaardig is de volgende waarneming hierbij: Meestal is de patiënt, die in een status ecclampticus verkeert, bewusteloos. Tijdens de intraveneuze injectie houden de krampen bijna onmiddellijk op, de patiënt gaat reageeren op toespreken, om direct daarna in een diepe slaap te vallen.

Het hypothetische krampcentrum, althans het centrum van waaruit of waarlangs bepaalde prikkels worden voortgeleid bij het epileptisch insult, geraakt dus eerder onder invloed van het sedativum dan het centrum der slaapregulatie.

De verdeeling.

Over de verdeeling der barbituurzuurverbindingen in ons organisme is zoowel experimenteel gewerkt als klinisch, in het hoofdstuk over de localisatie der barbituurzuurwerking hoop ik hierop nader terug te komen.

De uitscheiding.

De barbitalen worden langzaam uitgescheiden en hebben daardoor een cumulatieve werking. We zullen later zien dat we dit feit reeds op klinische gronden moeten aanvaarden.

Bij psychotische patiënten is deze uitscheiding voor somnifeen bestudeerd door BRAMSON [3]). Hij bepaalde chemisch de uitscheiding van de veronalcomponent van somnifeen in de urine. Er

1) STORM v. LEEUWEN. Leerb. der Pharmacologie. Haarlem 1929.
2) ALDONY—REDONET, Zentr. Bl. Neur. Bd. 42. 355.
3) BRAMSON, Ps. Neurol. Bladen. 1928.

waren belangrijke individueele verschillen te constateeren, de uitscheiding was vooral onregelmatig na den derden dag. Tot zelfs weken later kon hij echter nog sporen in de urine aantoonen. Als een der klinische oorzaken dier slechte uitscheiding beschouwt hij de prikkeling der uitscheidingsorganen onder den toxischen invloed van somnifeen (albuminurie), de nieren gaan slechter secerneeren, er komt zelfs anurie. Door ZWIKKER [1]) is ten onzent een gevoelige methode aangegeven om quantitatief de verschillende barbitalen in lichaamsvochten en uitscheidingsvloeistoffen na te gaan.

Uit uitscheidingsproeven bij dieren is gebleken [2]) dat de uitscheidingsverhoudingen der sedativa uit de barbituurzuurreeks verschillend zijn. Zoo b.v. kenmerkt zich het numal door het geringe posthypnotische effect en tevens door de geringe uitscheiding van de ingenomen quanta. De totaal uitgescheiden hoeveelheid bedroeg slechts 16 % van de gegeven dosis en was op zijn laatst den 2den tot 3den dag afgeloopen. Dit wijst hier op een snelle afbraak in het lichaam en tevens op een retentie van hypothetische producten.

Bij zieke en normale menschen zijn metingen gedaan over de uitscheiding van numal, de barbituurzuurcomponent van allonal. Bij koortsende ziekten wordt minder numal uitgescheiden. De barbituurzuurverbindingen remmen reeds in geringe dosis de diurese [3]).

> Bij de hevige intoxicatie zal men te worstelen hebben met anurie en andere complicaties. Bij kleine doses is de diurese-remmende werking gedurende enkele uren, welkom. Er zijn slapeloozen die door de urinedrang wakker worden en na de mictie niet meer slapen kunnen. In deze gevallen heeft b.v. een kleine dosis allonal een dubbele werking.

Aan het slot van deze schaarsche gegevens deel ik enkele voorbeelden mede van onderzoekingen met barbitalen op den onderzoeker zelf. SIOLI [4]) deed dit o.a. met luminal. Hij kreeg een langzaam toenemend gevoel van moeheid en daardoor slaapbehoefte. Hij

---

1) ZWIKKER, Het aantoonen en het afzonderen v. barbitalen bij het toxicologisch onderzoek. Pharmaceutisch. Weekblad 1931.
2) MARC, Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmac. 1928.
3) FRETWURST, e.a. Münch. M. Wschr. 1930.
4) SIOLI, M. Med. Wschr. 1912.

verklaart hierdoor de werkeloosheid van dit middel bij hevige opwindingstoestanden, immers de menschen moeten vatbaar zijn voor het subjectief gevoel van moe zijn.

ÖHLER deed ergografische onderzoekingen met kleine doses veronal. Reeds na $^1/_2$ uur liet zich de vermoeidheid aanwijzen, zelfs wanneer er subjectief geen gevoel van moeheid of van slaap aanwezig was [1]).

Bij navraag bij verschillende patiënten blijken de subjectieve gevoelens door geringe dosis barbital opgewekt zeer verschillend te zijn. De verschillende gewaarwordingen liggen hier tusschen ,,afschuwelijke'' en ,,zalige'' gevoelens.

> Toen ik zelf, bij invoering van het nieuwe mengsel B. (zie hoofdst. 10) 3 ccM van dat mengsel innam, bleef mij het sterkste bij, het gevoel van loodzware druk in het hoofd, een gevoel van druk, dat zich generaliseerde tot een soort ,,Alpdrücken'', dat ook bij koorts voortkomt en de dwang om het hoofd neer te leggen. Hierop volgde een in herinnering droomlooze slaap, die niet langer duurde dan anders, en een punctueel ontwaken, zonder gewekt te worden, met nog een licht gevoel van duizeligheid. Tot slot was de verminderde diurese het eenige goed controleerbare symptoom uit dit auto-experiment.

De hoofdstukken over de kliniek der barbituurzuurintoxicatie geven de klinische variaties van de zeer persoonlijke reactiewijzen van den mensch op de barbituurzuurderivaten.

---

1) ÖHLER, Z. Neur. 135.

Hoofdstuk III

HET GEBRUIK VAN BARBITUURZUURVERBINDINGEN IN DE PSYCHIATRIE

De verschillende barbituurzuurverbindingen vinden in de psychiatrie een druk gebruik, als slaapmiddel, als antiepilepticum, en als specifiek therapeuticum bij enkele psychosen.

Ieder geneesmiddel, dat de bewustzijnsgraad verlaagt, kan reeds slaapbevorderend werken [1]). Binnen het bestek van deze studie zou het te ver voeren om in te gaan op de verschillende theoriën omtrent den slaap. Maar wel dient vooraf gezegd dat bij verschillende patiënten en bij lijders aan verschillende ziekten, die slaapgevende werking moeilijk te beoordeelen is. De symptomatische slaapmiddelen zooals morphine, salicylpreparaten, pyramidon, etc. die de bewustzijnsdrempelwaarde voor pijn verhoogen [2]) en reeds daardoor de rust en slaap van den zieke bevorderen, hebben daarnaast nog bovengenoemde nevenwerking. Het beste kan men dit praktisch toetsen aan de behandeling van bepaalde neurasthenische toestanden. Wanneer bij dergelijke zieken, na een te hevige concentratie op geestelijke onderwerpen, hoofdpijn ontstaat, en men dient als symptomatisch middel zoo'n antineuralgisch middel toe, b.v. pyramidon, dan werken deze middelen duidelijk versuffend en slaapverwekkend. Omgekeerd zijn er bepaalde pathologische bewustzijnstoestanden, en ik noem hier vooral de psychomotorische onrust bij katatoniën en de amokachtige furortoestand bij psychopathen, die met geen enkel echt slaapmiddel tot rust zijn te brengen, tenzij men de doodelijke dosis toepast of overschrijdt. De

---

1) Wiersma, Capita psychopathologica. Groningen 1930.

2) Wiersma, Over slaap en slaapmiddelen, N. T. v. G. 1931. 38.

psychische houding van den zieke tegenover zijn eigen slaapwensch, zijn emotieleven, is een groote factor, die bepaalt of een patiënt slapen zal of niet; een psychopaath, die niet slapen wil, kan men met de grootste dosis niet in slaap krijgen. Aan de hoeveelheid slaap bij den mensch is dus de waarde van het slaapmiddel moeilijk te bepalen.

De essentieele slaapmiddelen worden door PICK en zijn school onderscheiden in corticale en subcorticale middelen, middelen die voornamelijk aangrijpen in de hersenschors en die op de hersenstam werken. Bij grootere dosis grijpen de schorsmiddelen ook subcorticaal aan, terwijl de stammiddelen eveneens een corticale component hebben. Tot de schorsmiddelen rekent men o.a. *alcohol, broom, paraldehyde, chloralhydraat,* tot de stammiddelen, o.a. *veronal, luminal, nirvanol,* terwijl men de morphineverbindingen meer tot een tusschengroep rekent, evenals die sedativa, die direct van het ureum zijn afgeleid (*Adaline, sedormid*). De klinische argumenten voor een dergelijke indeeling worden elders in deze studie beschreven.

De psychiatrische inrichting is bij uitstek de plaats waar men de klinische werking van tal van narcotica, hypnotica en sedativa kan bestudeeren. Het doel dat men bereiken wil, het brengen van rust bij een psychomotorische opwindingstoestand, schiet men meestal voorbij, omdat men niet alleen de onrust afsnijdt, maar de patiënten daarbij doezelig maakt en slaperig. Vele patiënten beschouwen het dan ook als een minderwaardige chemische kastijding. De moderne verandering in de krankzinnigenverpleging, het actief zich bezighouden met de geesteszieken, het brengen van rust door regelmatige arbeid, deze heele systematische wijze van verplegen heeft veel van de vroegere slaapmiddelen overbodig gemaakt. Toch zijn we nog niet zoover, dat we deze middelen kunnen missen, en een groote collectie van verschillende chemische verbindingen staat ons hierbij ten dienste, naast de physische therapie.

Bij al deze toestanden van opwinding bij geesteszieken, ziet men over het algemeen weinig succes van de barbituurzuurverbindingen wanneer men de normale dosis gebruikt. Rust krijgt men dan, wanneer men een diepe slaap heeft kunnen verwekken, en daarvoor is bij opwindingstoestanden een hooge dosis noodig.

In de literatuur leest men doseeringen van 8 cc. somnifeen intraveneus per dag, (= 1,6 Gr. barbital). Gezien de groote per-

soonlijke gevoeligheid voor deze verbindingen mag men deze therapie niet zonder gevaar noemen, evenmin als de intraveneuze techniek.

Voor gewone gevallen van agrypnie bij psychotische toestanden zijn natuurlijk de barbituurzuurverbindingen geliefkoosde middelen. Door hun ander aangrijpingspunt is de afwisseling met schorsmiddelen een prettige methode om gewenning aan 't slaapmiddel te voorkomen. Toch moet men zelfs met deze kleine hoeveelheden nog voorzichtig zijn, vooral in de psychiatrie, waar men soms met zeer bijzondere invalide persoonlijkheden te maken heeft.

Eenmaal nam ik waar, een lijderes aan reactieve depressie met een asthenische lichaamsbouw, die ter inleiding van een kuur 30 druppels Dial solutum kreeg. Ze reageerde hierop met langdurige slaap, verhooging en een erytheem terwijl de pols nauw voelbaar werd. Den volgenden morgen was ze nog atactisch. Bij de verdere behandeling van haar slapeloosheid reageerde ze goed op trional.

Kleine doses barbituurzuurverbindingen hebben een spasmolytische eigenschap [1]). In de interne geneeskunde maakt men hiervan wel gebruik, o.a. bij de behandeling van bepaalde vormen van hypertensie (theominal = theobromine + luminal). In de psychiatrie maakt men daar ook gebruik van o.a. bij de behandeling van depressieve toestanden waarbij men de oude opiumtherapie koppelt aan kleine dosis barbital (luminal + codeine) [2]); deze successen meent men vooral bij de seniele vormen van depressie te zien. Afgaande op bovengenoemde veronderstelling, wordt deze kleine dosis barbital met succes bij drukke lijders aan arteriosclerosis cerebri gebruikt, o.a. in de volgende vorm:

Natr. phenyl-aethyl-barbituric. Gr 0,500.
Bromet. Natr.
Jodet. Kalic aa. 10.
Aq. dest. 300 c. ol. m. p. M. D. S. 3 dd. c.

Met deze kleine dosis luminal kunnen vele vormen van opwinding in het senium tehuis verpleegd worden.

1) Lenz en Ludwig. Zschr. Exper. Med. 1923.
2) Reiter. Neue methoden i.d. medik. Behandlüng v. depr. Zuständen. Ps. N. Wschr. 1930. H 1.

Als antiepilepticum hebben vooral 2 verbindingen uit de barbituurzuurreeks hun bestaansrecht bewezen, n.l. het *luminal* (phenyl-aethyl-barbituurzuur) en het *rutonal* (methyl-aethyl-barbituurzuur). Met de andere verbindingen heeft men niet zulke goede successen bereikt bij de chronische behandeling der epilepsie. Ten onzent gebruikte BARNHOORN [1]) somnifeen bij de epilepsie in die gevallen, dat hij met de luminaltoediening moest staken, wegens eczemen of verwardheidstoestanden. WIERSMA [2]) heeft proeven genomen met deze middelen en mat de drempelwaarde van gehoors-, gezichts- en drukgewaarwordingen. Evenals door broom wordt het waarnemingsvermogen voor zwakke prikkels verhoogd. De sufheid en de slaperigheid van den toevallijder verdwijnt, het aantal toevallen wordt belangrijk verminderd, het waarnemingsvermogen neemt toe, de opmerkzaamheidsschommelingen verminderen in aantal. De patiënten gebruiken jaren lang een gemiddelde dosis 100—300 mgr. daags. Ook hier dreigt, evenals bij stopzetten van de broommedicatie, de status epilepticus. Het volgende voorbeeld maakte ik daarvan mee:

> Mej. S. A. een lijderes aan genuine epilepsie is een chronisch gebruiker van luminal, toevallen komen bij haar haast niet voor. Haar intellect is goed, ze heeft alleen driftbuien, en voor haar onsociaal gedrag moest ze in het gesticht worden opgenomen. Herhaalde malen is haar reclasseering geprobeerd, maar in de maatschappij liep steeds haar medicatie spaak, en reeds 2 maal werd ze daardoor met een status epilepticus opgenomen.

Ook rutonal heeft deze gunstige werking op de toevallen, men moet er een grootere dosis van nemen. Bij de symptomatische vormen van epilepsie (o.a. Jacksonsche epilepsie) worden door WIERSMA goede resultaten gezien. Bij deze kleine doseering van barbituurzuurverbindingen ziet men geen cumuleerende werking, vele lijders gaan psychisch vooruit. Toch is het psychisch effect wisselend. Sommigen worden er apathisch van en heel veel lijders prikkelbaar. Vele gestichtsartsen weten dan, dat men enkele toevallen „door moet laten breken" om de zieke weer tot een handelbare patiënt

---

1) BARNHOORN. N. T. v. G. 1926. 14.
2) Capita psychopathologica. 188. Groningen 1930.

te maken. Ook MUSKENS[1]) beaamt dit wisselend effect. Hij beschouwt de epileptische aanval zelf als een ontgifting van het organisme die men met de luminal onderdrukt. De opgehoopte hypothetische giftige producten zouden de prikkelbaarheid veroorzaken.

Uit deze korte aanhaling van de werkzaamheid der barbituurzuurverbindingen bij epileptische toestanden volgt reeds dat deze middelen onderling op verschillende systemen moeten werken. Zelfs rutonal heeft andere nevenverschijnselen dan luminal; meer mazelachtige exanthemen, soms pijn in de extremiteiten (WIERSMA l.c.). Paradox lijkt de werking bij door toevallen versufte zieken. Dit slaapmiddel doet de bewustzijnsomvang toenemen, de zieken worden er helderder en minder suf door. WIERSMA denkt hierbij aan een sedeeringsproces van vreemde prikkels, die uit de periferie komen, en tot de epileptische prikkelontlading aanleiding geven (l. c. pag. 189.)

Beschouwt men algemeen de werking dezer barbituurzuurverbindingen, bij de groep der epilepsieën, als een symptomatisch sedeerende werking, die specifiek bij het insult werkt, voor verschillende andere psychotische beelden wordt uitsluitend den nadruk op dit symptomatische gelegd. Het zal o.a. de taak van deze studie zijn, een andere gedachte ingang te doen vinden. Het is de studie der verschillende z.g. slaapkuren of ,,Dauerschlafkuren", die tot de conclusie leiden moet, dat er een diepere en specifieke werking op het psychotische proces plaats heeft.

Omdat ik in het volgende hoofdstuk uitvoeriger wil ingaan op de verschillende methoden om die slaapkuur toe te passen, op de statistische cijfers die men eruit put, etc. zou ik dit hoofdstuk willen beeindigen met de mededeeling uit de literatuur van de meest naar voren tredende therapeutische successen, die men door deze kuur behaald heeft.

Het gaat hier dus om die behandeling van psychosen met groote doses van de barbituurzuurverbinding, gedurende verscheidene dagen, soms zelfs weken lang, waarop genezing der psychose volgde. De eigen ervaring met deze kuren wordt in dit deel van deze studie achterwege gelaten om ieder eigen therapeutisch optimisme of scepticisme te vermijden.

---

1) MUSKENS, Epilepsie. Amsterdam 1924.

In de oudere literatuur, voordat KLÄSI in 1921 zijn systematische somnifeenkuur aangaf[1]), vinden we af en toe het therapeutisch succes na groote dosis barbituurzuurverbinding bij wijze van toevallige vondst aangegeven.

> Een lijderes aan hypochondrische depressie doet een zelfmoordpoging met 5 Gr veronal. De verschijnselen dier veronalintoxicatie worden beschreven als duizeligheid, nystagmus, Romberg. Na 24 uur ontwaakt deze patiënte in een manische phase van haar ziekte, die in een lichte hypomane toestand overgaat, waarna ze van haar depressie genezen ontslagen wordt[2]).

Ook in de latere literatuur vinden we zoo'n paradox therapeutisch succes genoemd, bij de beschrijving van een hevige barbituurzuurintoxicatie.

> Een morphinist doet tijdens zijn ontwenningskuur een suicide poging door 120 allonal tabletten in te slikken. Na 5 dagen komt hij tot bewustzijn, heeft nog enkele dagen clonische en tonische krampen. Als hij van zijn intoxicatie hersteld is, is hij ook van zijn morphinisme genezen en voelt zich tevens lichamelijk veel beter. [3])

In 1915 gebruikte EPIFANIO[4]) reeds systematisch groote doses luminalnatrium van 0,4—1 Gr., waarvan de versch-bereide oplossing subcutaan werd gegeven, om gedurende enkele dagen een kunstmatige slaap bij verschillende psychisch zieken op te wekken. Hij vertelt van gunstige gevallen na behandeling van 10 patiënten.

KLÄSI trachtte uitsluitend bij schizophrene patiënten een geprolongeerde slaap op te wekken. Enkele vooropgezette denkbeelden steunden hem bij zijn therapie.

> In de eerste plaats wilde hij bij deze drukke en opgewonden patiënten rust brengen; een dagenlange anaesthesie bij de schizophrenie moest

---

1) KLÄSI. Ueber die therapeutische Anwendung der „Dauernarkose" mittels Somnifens bei Schizophrenen, Z. Neur. Bd. 74.
2) FREMEL u HERSCHMANN, Med. Klinik 1921. 17. H. 24.
3) WEISS, D. Med. Wschr. 1930 I 358.
4) (Epifanio, . D'ipnosi farmacologica etc. Rivista di Pat. nerv. e mentale. Vol. 20.)

wel een goede uitwerking hebben op het hypothetische „ontstekingsproces" dat met de schizophrenie parallel gaat, hij volgde zoodoende de theorie van CLOETTA, dat bij een chronische ontsteking de circulus vitiosus onderbroken moet worden, van prikkeling-hyperaemie — verhoogde exsudatie — vermeerderde prikkeling. In de tweede plaats wilde hij de patiënten afhankelijker maken van hun omgeving, want daaraan schreef hij toe het succes van talrijke pyrogene middelen bij de schizophrenie (intercurrente ziekten, malariatherapie, tuberculine), zij herstelden weer, door het grooter afhankelijkheidsgevoel, het contact van den patiënt met zijn psychotherapeut.

Bij zijn eerste proefnemingen mag KLÄSI reeds van een groot succes spreken. Zijn kuur duurt ongeveer 7 dagen, groote hoeveelheden somnifeen worden per dag toegediend tot 8 cc toe, en 23 drukke schizophrene patiënten worden eraan onderworpen. Van die 23 patiënten kan hij een week na de kuur reeds 8 ontslaan, bij de overigen zijn er verscheidene (8) die veel verbeteren.

Het is niet doenlijk om in dit overzicht alle casuïstiek zelfs maar te noemen, maar men krijgt den indruk wanneer men geval voor geval doorleest, in deze belangrijke publicatie, dat er door die hevige somnifeenintoxicatie met de psychotische patiënten iets gebeurt, iets hevigs, een proces, dat de psychose doet wijken, soms kort, soms langdurend, maar het is tevens een proces, dat we niet in handen hebben. KLÄSI deelt 3 doodelijke gevallen mede.

Enkele van zijn succesrijke gevallen geef ik hier weer [1]):

I. Een lijderes aan katatonie met manisch-depressieve trekken, is gedurende haar manische periode 6—8 weken geisoleerd of in het permanente bad, daarna kan ze steeds met verlof naar huis toe. Ze krijgt nu bij het begin van haar manische phase een kuur van 5 dagen en de 8ste dag kan ze weer naar huis toe, de volgende phase wordt ook door de kuur tot een 1/5 van het gewone beloop gecoupeerd.

II. Een van de gevaarlijkste katatone patiënten die verpleegd wordt in de versterkte isoleer of in het dekselbed, krijgt 3 kuren, die iedere keer herhaald worden als zij dreigt terug te vallen in haar oud gedrag. Na de 3de keer genezen ontslagen, 3/4 jaar later nog geen recidive.

Bij het overlezen van die oude ziektegeschiedenissen vallen achteraf enkele feiten op. In de eerste plaats, dat het succes genoemd

1) KLÄSI, Z. Neur. 74. p. 562.

wordt ook bij die gevallen, die niet steeds hebben geslapen, in de 2de plaats, dat het blijkt, dat de psychotherapeutische invloed niet groot kan zijn, tijdens deze hevige intoxicatie.

Aan deze opsomming van therapeutische casuïstiek zou veel toe te voegen zijn, want casuïstiek heeft zijn eigen waarde. Ik haal hier de woorden aan van GANS [1]) bij de beschrijving van zoo'n dergelijk geval: „Bij het beschikken over slechts één geval heeft misschien de arts een voorsprong op den onderzoeker der niet levende natuur. Een enkele op zich zelf staande nauwkeurige pathologische waarneming heeft misschien meer waarde, dan die van één physische gebeurtenis".

G. beschrijft hier een geval van melancholia agitata bij een 47 jarige vrouw, iemand die reeds 3 jaar verpleegd wordt, steeds jammerend en klagend.

Tijdens een somnifeenkuur die 11 dagen duurt blijft ze tusschen de slaapperioden luid jammeren. Reeds 2 dagen na de kuur is er een duidelijke verbetering te constateeren. Zes dagen later ontvangt ze haar familie op normale wijze. Een week later gaat ze naar huis toe.

Als ze eenige tijd later weer depressief wordt brengt een 2de kuur algeheel herstel.

De laatste casuïstiek, die ik in dit hoofdstuk meedeel is van collega SCHRIJVER [2]), die vooral de somatische parallelprocessen bestudeerde tijdens de hevige barbituurintoxicaties.

Dit geval is daarom zoo merkwaardig, omdat het hier betreft een volkomen genezing bij een totaal andere vorm van psychose dan die gewoonlijk voor succes vatbaar heet, de dementia paranoides, een diagnose, die in de casuïstische bijdrage volkomen verantwoord wordt.

Een 38 jarige mannelijke patiënt heeft reeds jaren lang bizarre waandenkbeelden. Overal bespeurt hij vervolgers. Hij is incohaerent. Hij voelt zich studieobject van een wetenschappelijke macht.Hij is onrustig, impulsief en agressief. Echolalie, perseveratie. Men maakt zijn gedachten. Hij is versperd. Een ieder kent zijn gedachten. Hij hoort stemmen en hij wordt gestemd. Hij hallucineert. Noemt zich een

1) GANS, N. T. v. G. 1924. 11.
2) SCHRIJVER, Allg. Zeitschr. Psychiatr. Bd. 94. p. 173.

Godsgezant. Hij heeft sexueele en homosexueele vervolgingswaan. Van 17—2—30 tot 8—3—30 krijgt hij een barbituurkuur met somnifeen. De slaap is wisselend. Tijdens de kuur blijven de psychotische verschijnselen; 5 dagen na de kuur is de patiënt wel rustiger maar psychisch onveranderd, 7 dagen later is hij opeens normaal. De belevingen der laatste maanden beschouwt hij als een ziekte. De 8ste dag krijgt hij 's morgens en 's avonds een typisch epileptisch insult, waarna hij een beetje versuft is. Ook de volgende dagen blijft hij goed, de insulten herhalen zich niet; 4—4—30 wordt hij genezen ontslagen. Een halfjaar later is hij nog goed. SCHR. spoort aan tot een langdurige „Dauerschlaf" behandeling vooral bij versche gevallen van schizophrenie.

Uit deze deels casuïstische gegevens omtrent het gebruik van barbituurzuurverbindingen in de psychiatrie, volgt dus wel het belangrijk therapeutische probleem, dat erdoor wordt opgeworpen. Wat doet zoo'n hevige barbituurzuurintoxicatie? Dat we uit de studie der slaapkuren vele belangrijke gegevens kunnen putten is zeker. We komen hier dikwijls met onze doseering vlak bij de doodelijke dosis, een intoxicatie, die meestal geindiceerd wordt door de hopeloosheid der ziektegevallen, bij een kleine mogelijkheid van therapeutisch succes. Alvorens klinische gegevens hierover te verzamelen, trachten we eerst de overige literatuur en de meegedeelde successen te overzien.

Hoofdstuk IV

OVER DE TECHNIEK EN DE STATISTIEK DER SLAAPKUREN

Voordat Kläsi zijn resultaten der Dauernarkose publiceerde, waren er natuurlijk, reeds meerdere pogingen gedaan om met behulp van sedativa psychosen te beinvloeden. Zooals het meermalen gaat, bij de overvloed van medische literatuur, de publicatie valt niet op, en jaren later wordt hetzelfde principe herontdekt en valt dan in beter aarde, omdat de tijd er wellicht rijper voor is. Over den ,,Dauerschlaf" bestaat reeds een prioriteitsvraag. Zeker is, dat Wolff in 1900 *trionalkuren* toepaste. In 1925 komt hij op deze vroegere ontdekking van hem terug [1]). Hij schrijft de gunstige werking toe aan den geprolongeerden slaap, niet aan de specifieke werking van trional. Door velen wordt dit middel wegens zijn beschadigende werking op de nieren gemeden, wanneer er hooge doses gebruikt moeten worden. Oppler gebruikt met succes den trionalkuur [2]).

Wolff gaf zijn eerste kuur gedurende 11 dagen bij een lijder aan acute verwardheid. De doseering was 2 × dgs 2 Gr trional. Na het ontwaken was de patiënt goed, rustig en verwonderd in het gesticht te zijn.

Totaal geeft W. 30—40 Gr trional in plm. 14 dagen.

Nadeel van de methode is dat het uitsluitend per os kan toegepast worden. W. beschouwt als voordeel dat het tot een cumulatie van het middel komt, dit zou de ,,Dauerschlaf"-bevorderen.

Oppler zag zelfs in 39 % groote verbeteringen, slecht in 45 % bleef de kuur zonder invloed.

1) Wolff, Trionalkur. Allg. Z. f. Psychiatr. Bd. 87. Z. Neur. Bd. 94. Zentr. Bl. f. Psychiatrie u Nervenheilkunde 1901.

2) Oppler, Allg. Z. f. Psychiatr. Bd. 88.

Als andere toegepaste middelen die niet behooren tot de barbituurzuurverbindingen kan ik hier noemen:

PARALDEHYD-SCOPOLAMINE.

Door WIETHOLD [1]) werd deze combinatie in clysma's toegediend. Ook hier bleven de gevaren niet uit. Hij en zijn volgelingen [2]) gaan tot een dagelijksche dosis van 60 Gr. paraldehyd en 5—6 mgr. scopolamine. Door de gewenning aan deze middelen moesten zij met de dosis stijgen. Succes worden beschreven maar ook doodelijke gevallen (7 van 62 kuren). Later combineerden zij deze methode met luminal, etc.

AVERTINE.

De tribroomaethylalcohol, die als basisnarcoticum in de chirurgie met zooveel enthousiasme is ingevoerd, heeft men ook in de psychiatrie dienstbaar willen maken.

De toediening is nogal moeilijk, men moet bij het gebruik als clysma nauwkeurige voorschriften volgen, voor het gesticht heeft dat zijn praktische bezwaren. Als narcoticum werkt het prompt en snel en men kan er een „Dauerschlaf" mee bereiken. Na de narkose komen de patiënten bij en vallen dan snel weer in een soort naslaap. ENKE verhaalt van de toepassing in de psychiatrie. Hij is er vrij tevreden over. Hij dient het toe als voedingsclysma opgelost in warme melk. Volgens hem zou de avertine vooral bij de schizophreniën een werking ontvouwen, in tegenstelling met de somnifeen, die meer dienstig is bij de circulaire psychosen. Avertine is het narcoticum van den leptosomen habitus [3]).

LACHGAS

wordt door ZADOR [4]) toegepast die uit deze narcose vooral diagnostische conclusies meent te kunnen trekken.

---

1) WIETHOLD, M. Med. Wschr. 1924.
2) HINRICHS u GRABOW, Ps. Neurol. Wschr. 1927. Z. Neur. 105.
3) ENKE, M. Med. Wschr. 1929. 17.
4) ZADOR, Arch. f. Psychiatr. Bd. 84.

AETHER

wordt door SCHILDER u WEISSMANN [1]) bij opgewonden patiënten gebruikt. Zij doen het meer met theoretische interesse, in verband met de studie der affiniteit der verschillende hersengiffen tot verschillende psychische systemen.

Deze eenigszins dorre opsomming van feiten uit de literatuur is noodig om te laten zien hoe men op verschillende manieren en met verschillende narcotica getracht heeft de psychosen te beinvloeden. Bijna iedere onderzoeker grijpt naar een nieuwe combinatie van narcotica, en bijna iedereen heeft ook successen te boeken. Men mag deze successen niet geheel en al aan het subjectief tevredenheidsgevoel van den onderzoeker toeschrijven. Bij doorlezen van de literatuur krijgt men méér dan de indruk, dat er direct verband bestaat tusschen de kuur en de verandering in de psychose. Zij het door malaria, zij het door groote dosis antipyretica (pyramidon, hexophan), zij het door hooge doses barbituurzuur, men krijgt deze successen, bij toeval, onverwacht, en men weet niet waardoor. Een feit is, dat de successen het meest plaats hebben bij de episodische psychosen, al beweren de schrijvers dat de psychotische phase wordt verkort. De psychiatrische diagnostiek en prognostiek is helaas nog niet zoo, dat men de literatuur hierop kritisch kan onderzoeken. Wel krijgt men den indruk, dat *alle* hevige intoxicaties de psychotische ziekten beinvloeden en werkingen teweeg brengen ten goede of ten kwade. Dat de kennis der toxicologie voor de psychiatrie van belang is en nog steeds in belang zal stijgen spreekt hieruit vanzelf.

Bovengenoemde bedenkingen echter, deden mij ervan af zien, om de literatuur der slaapkuren te ziften en te schiften, voor de volledigheid haal ik daarom slechts de voornaamste schrijvers aan, en de getallen die zij publiceerden.

MÜLLER [2])

kon in 1925 uit eigen ervaring en uit de literatuur een overzicht geven van 310 kuren met somnifeen. De meeste kuren worden gegeven volgens de KLÄSI techniek, d.w.z. een inleiding met 1 mgr

1) SCHILDER u WEISSMANN, Z. Neur. 110.
2) MÜLLER, Z. Neur. 96.

scopolamine—10 mgr morphine en dan intramusculaire somnifeen-injecties in vrij groote hoeveelheden. Men gaat hierbij tot een dagdosis van 10—12 cc. somnifeen (FURRER[1]). Goede resultaten worden door verschillende schrijvers genoemd maar MÜLLER is niet tevreden over de somnifeen.

Op de door hem vergaarde reeks gevallen komen 15 gevallen van dood tijdens de kuur voor (5 %), waarvan 5 stierven aan een toxische hartdood, bij 6 gevallen vondt men een longcomplicatie (pneumonie, bronchitis), in 1 geval een aspiratiepneumonie, 4 stierven aan een verergerde intercurrente ziekte (nefritis, pneumonie). De longcomplicaties worden geweten aan de slechte longventilatie tijdens de somnolente toestand. MÜLLER zelf wijt veel aan de hooge doseering, van 3 zijner patiënten, die hij tijdens de kuur de hooge dosis van 8 cc. M. somnifeen had gegeven stierven er 2.

Te kampen heeft men vooral met *koorts* (FURRER 15 van 22 kuren), *collaps*, en *anurie* (M. katheteriseerde $^1/_3$ van zijn gevallen). Over de lengte van de kuren is men het lang niet eens. DEMOLE verlengt de KLÄSIkuur tot 27 dagen, GATTI en CAJOLA tot 30 en 40 dagen. Ook worden er frappante genezingen medegedeeld, o.a. van chronische schizophrenen, die na jaren lang ziek zijn door de kuur plotseling goed worden.

Op grond van dit overzicht is MÜLLER ontevreden over de somnifeen, hoewel hij van de gunstige werking der slaapkuur overtuigd is, hij verlangt echter dat een minder gevaarlijke techniek wordt toegepast. Men kan slechts op M's overzicht aanmerken dat hij 't werk van beginnelingen verzamelde, met alle fouten die zij maakten. Met de ervaring hieruit gewonnen, had hij verder kunnen gaan, maar hij ging over op een ander middel.

Twee jaar later deelt hij zijn ervaringen mede over de behandeling van psychosen met Dial liquidum [2]). Hij heeft dan 33 kuren gegeven. Van zijn vroegere ervaringen heeft hij gebruik gemaakt, zoodat hij thans geen ongelukken meer heeft. In de vorige somnifeenperiode had hij 2 sterfgevallen op 22 kuren, nu niet meer.

Hij waarschuwt uitdrukkelijk voor de poging om een constante slaap te verwekken, dat is gevaarlijk, dan wordt de

---

1) FURRER, Schw. Med. Wschr. 1924.
2) MÜLLER, Z. Neur. 107.

ademhaling ongunstig beinvloed. Een bloeddrukverlaging van ± 20 mm Hg. komt constant voor, vandaar het gevaar voor collaps.

Het succes der kuur is het meest éclatant bij de manische beelden, op 20 kuren had hij daarbij slechts 3 mislukkingen.

Dial geeft sneller ataxie dan somnifeen en verwekt minder slaap.

Het succes der kuur is onafhankelijk van de slaap en komt meestal pas na de kuur.

„Weitaus in der Mehrzahl war das Verhalten vielmehr so, dasz während der ganzen Kur bis zuletzt die Erregung mit unverminderter Stärke auftrat, sobald die Patienten einigermaszen wach waren, dasz sie auch nach dem Abschlusz der Narkose und nach dem endgultigen Verschwinden der Somnolenz weiter dauerte, sich sogar gegenüber dem Zustand vor der Kur noch steigerte, um dann nach 2—3 Tagen im Verlaufe von 1—2 Stunden abzubrechen und einem *plötzlichen Phasenwechsel* Platz zu machen". (l.c. pag. 535).

We zullen in het theoretische deel MÜLLER's belangrijke uiteenzettingen hierover ontmoeten.

In ons land heeft ENGELMAN [1]) MÜLLER's voorbeeld gevolgd en met Dial vele successen bereikt. Ook in Maasoord hebben we een tijdlang Dial liquidum gebruikt maar we meenden er minder successen mee te bereiken dan met de somnifeen. Treffend in vergelijk met somnifeen is hoe lang de patiënten atactisch zijn, en hoe veel slechter onrustige zieken door dial zijn te kalmeeren.

OBERHOLZER [2])

uit de kliniek van KLÄSI geeft een verslag over 147 doorgevoerde behandelingen. Bij de aanvankelijk hooge somnifeendoseering hebben ze met moeilijkheden te kampen, slechts 23 % dezer kuren verloopt ongestoord. Daarom gaan O. en zijn medewerkers over op een andere behandeling, die met luminalnatrium, waarvan een 20 % versche oplossing subcutaan ingespoten kan worden. Van de luminalkuren verloopen er 38 % zonder stoornissen.

De eerste dagen der intoxicatie vindt O. vooral gevaarlijk voor het hart, ernstige ongelukken heeft hij niet, maar hij moet dikwijls

1) ENGELMAN. N. T. v. G. 1929.
2) OBERHOLZER, Z. Neur. 110.

de kuur staken. Hij doet dit b.v. omdat de patiënten slecht slapen of onrustig zijn (delirant), 25 van 50 luminalkuren staakt hij zelfs daarom, omdat hij de slaap nog van invloed acht.

Ook hij worstelt met temperatuursverhoogingen die samengaan met een minimum diurese. Oligurie komt voor in 57 van 147 gevallen. Frappante genezingen worden meegedeeld o.a. bij een lijder aan katatonie, na behandeling met een luminalkuur.

DONKERSLOOT [1])

behandelt de resultaten der somnifeenbehandeling in Maasoord tot 1926. In een serie van 50 behandelingen blijven 7 patiënten zonder invloed, een latente nierziekte wordt geactiveerd, doch 24 patiënten zijn veel verbeterd. *Een derde deel* der patiënten kan hersteld de inrichting verlaten.

IN HET PROVINCIAAL ZIEKENHUIS NABIJ SANTPOORT

werd wel de grootste ervaring ten opzichte van somnifeenkuren opgedaan. Achtereenvolgens publiceerden hierover STUURMAN [2]), GANS [3]), DOZY [4]), BRAMSON [5]), BEIJERMAN [6]), EN IK [7]).

DOZY verzamelde de eerste 146 kuren waarbij nog 3 mortaliteitsgevallen voorkwamen. Op de ervaring van STUURMAN en DOZY werd voortgebouwd. Dit was vooral het betrachten van de grootst mogelijke voorzichtigheid gedurende de eerste 3 dagen. Men moest dan liever druppels geven dan injecties. Men vrage zich goed af of er wegens een lichaamsgebrek een contraindicatie bestaat. In grieptijden passe men op!

In mijn eigen publicatie in 1929 kon ik reeds melding maken van 500 kuren, de laatste 350 kuren zonder eenige mortaliteit.

Over een serie van 198 kuren, die bij 175 patiënten werden toe-

---

1) DONKERSLOOT, N. T. v. G. 1926. II. 8.
2—3) N. T. v. G. 1924.
4) Neurotherapie 1925.
5) Ps. Neurol. Bladen 1928.
6) N. T. v. G. 1928.
7) Neurotherapie 1929.

gepast in de jaren 1927 en 1928, kon ik de volgende getallen geven

26 patiënten aanzienlijk verbeterd, met volledig en blijvend succes, allen circulaire psychosen, 1 amentia.

15 aanzienlijk verbeterd, blijvend, doch zonder volledig succes, hieronder 3 schizophrenen.

57 patiënten gunstig beinvloed.

70 zonder resultaat, alle vormen van psychosen, doch het meest schizophrenen.

11 gevallen, die afgebroken moesten worden.

Van echte successen mochten we dus spreken in *20* % van de gevallen, d.w.z. als de kuur zoo voorzichtig werd gegeven, dat geen enkele risico werd geloopen.

In ons land vinden we over 1929 ook nog getallen van de barbituurzuurbehandeling in de R. K. gestichten, o.a.

St. Anna — Dial — 11 van 38 gevallen gunstig.

Coudewater — 3 van 9 gevallen gunstig.

Ook hier bewegen zich de getallen tusschen 20 en 30 % successen.

In de buitenlandsche literatuur verdwijnt de laatste jaren de interesse voor het onderwerp.

Lutz [1]) beschrijft in 1929 zijn techniek der slaapkuur, hij geeft de barbitalen (dial en luminal) uitsluitend door een voedingsclysma heen van glucose en ringeroplossing en onthoudt zijn patiënten ander voedsel. Zijn barbitaldoseering is nogal hoog.

Hofman en Bang [2]) combineeren broom, luminal en somnifeen in een kuur (evenals Schäfgen). Zij vinden resultaten bij alle psychosen. In sommige gevallen werden psychosen *8* weken lang behandeld.

Een der laatste mij bekende publicaties over „Dauerschlummerkuren" is die van Segerath u Wember [3]). Hun getallen zijn niet zoo best. Op 80 kuren hebben ze nog 3 sterfgevallen, 74 % is echter door de behandeling verbeterd, voornamelijk melancholiëen. Methodisch gaan ze te werk, 's morgens geven ze schorsmiddelen voor het inslapen, 's avonds stammiddelen tot verdieping van de slaap (phanodorm, luminal, somnacetine, veronal). Ze beginnen hun kuur met pantopon-scopolamine.

1) Lutz, Z. Neur. 123.

2) Hofman—Bang, Zentralbl. Neur. Bd. 54. 681.

3) Segerath u Wember, D. M. W. 1931. 28.

Overzien we nog eens kritisch welke bruikbare gegevens we uit de literatuur kunnen halen alvorens een barbituurzuurkuur te geven, dan komen we tot de volgende conclusie:

1°. De intoxicatie met barbituurzuurverbindingen, gedurende langeren tijd volgehouden, brengt frappante successen met zich mee, die in onmiddellijk verband staan met de werking dezer verbindingen.

2°. Welke sedativa voor die z.g. „Dauerschlaf" het beste zijn is onbekend. Waar men aan gewend is, prefereert men.

3°. Er is evenmin een juiste indicatie bekend, bij welke psychotische toestanden men deze behandeling moet toepassen. Zoowel bij de cyclische psychosen als bij de groep der schizophreniën worden successen geboekt. Numeriek heeft men bij de manisch-depressieve psychose het meest succes gehad.

4°. Zelfs oude chronische gevallen zijn te beinvloeden, hoewel bij de versche gevallen het succes het meest voorkomt.

5°. Het succes der kuur komt onverwacht, het is niet te voorspellen en waar men het verwacht, komt het niet.

6°. Er bestaat geen indicatie wanneer men met de kuur moet aanvangen en ophouden, b.v. welke phase van een psychose het meest geschikt is voor behandeling.

7°. De lengte der kuur varieert van 8 dagen tot 8 weken.

8°. Als groote gevaren dreigen collaps, hooge koorts en anurie.

9°. Wanneer er successen behaald worden komen deze meestal *na* de kuur en zijn zij onafhankelijk van de slaap.

10.° Een scherpe contraindicatie is *niet* bekend. Er worden vele genoemd, maar deze zijn ingegeven door de emotie van het oogenblik en door de ongelukkige afloop, die men bij de een of andere compliceerende ziekte waarnam.

11°. Hoe voorzichtiger men wordt, des te minder frappant worden de successen. De doseering van 8—12 cc.M somnifeen per dag is in de loop der jaren teruggeloopen, tot een gemiddelde van 2—4 ccM. somnifeen per dag. De zoo succesvolle getallen van KLÄSI (16 maal succes na 23 kuren) hebben zich niet meer herhaald.

Hoofdstuk V

DE KLINIEK DER BARBITUURZUURINTOXICATIE I.

Uit den aard der zaak wordt dit hoofdstuk een opsomming van verschijnselen, die men tijdens de barbitalintoxicatie kan waarnemen. Voor het beoordeelen van naderend gevaar tijdens de z.g. „Dauerschaf"-kuur is het echter noodzakelijk deze verschijnselen te kennen.

INTERNE VERSCHIJNSELEN.

HET VAATSTELSEL.

Een der ergste intoxicatieverschijnselen is de collaps. Oberholzer nam b.v. reeds een collaps waar in het begin van een kuur na gebruik van 2—4 ccM. somnifeen, Müller zelfs een sterfgeval hierdoor bij een 18 j. meisje na 4 cc. somnifeen. De bloeddruk is tijdens de barbituurkuur zooals ik reeds meegedeeld heb (Hoofdst. IV) verlaagd. Het blijkt dat de andere bezwaren van het hart liggen in afwijkingen van den hartrhytmus. Tachycardie, vooral in het begin, is een normaal verschijnsel, maar ook bradycardie komt voor (polsfrequentie beneden 50. Oberholzer in 7 van 138 gevallen). Extra systolie wordt waargenomen. Dozy vermeldt een geval van angina pectoris in en door de kuur.

Het gevaar voor het hart dreigt in het begin van de kuur, door de plotselinge veranderingen in het vegetatief systeem, waarop de barbituurzuren een specifieke werking hebben. Bij lichte hartaandoeningen met gecompenseerd vitium kan men voorzichtig een kuur wagen.

DE NIEREN.

De verminderde urineuitscheiding is een normaal voorkomend

verschijnsel, vooral in het begin der kuur. STUURMAN ziet de anuriën uitsluitend de eerste 24—36 uren. Men vindt dan in de eerste urineporties duidelijke symptomen van een nierprikkeling (eiwit, cylinders, hyaline cylinders). Los van deze oligurie staat de bemoeilijkte blaasontlediging bij suffe somnolente patiënten. MÜLLER wacht niet langer dan 24 uur met ingrijpen en moet daarom in de helft van zijn gevallen katheteriseeren.

> In de laatste 2 jaar heb ik nooit meer tijdens een slaapkuur gekatheriseerd, ik acht dit beslist een gevaar. Vindt men door percussie een volle blaas, dan wacht men rustig af, de ervaring is, dat dan na 24—36 uur de blaas zich spontaan ontledigt.
>
> Vindt men geen volle blaas dan is er oligurie en moet men het sedativum verminderen en de diurese bevorderen.
>
> DEMOLE raadt hiervoor aan een combinatie van diuretine en digaleen [1]).

TOPP en STROOMANN zien deze nierbeschadiging reeds na 0,75 veronal optreden [2]). DOZY waarschuwt voor de verergering van een latent nierlijden, eveneens DONKERSLOOT die in aansluiting aan de kuur een verergering van de nefritische verschijnselen waarneemt met retinale bloedingen.

Wat de diurese tijdens de barbituurkuur betreft, kunnen we thans zeggen, dat we, sedert we onze voorzorgen nemen, de anurie zoo goed als nooit zien. Als regel geldt, dat in het begin der kuur de urineuitscheiding daalt, daarna komt op het normale niveau, om na de kuur tijdelijk te stijgen. De volgende getallen getuigen hiervan.

Mej. S. (3022 G.) krijgt een kuur, en neemt gemiddeld per dag 1500—2000 vloeistof in.

De volgende getallen worden opgeteekend voor haar urineuitscheiding 770, 775, 1975, 1645, 1950, 1650, 1250, 980 + onzindelijk, 1000, 1150, 960 + onzindelijk, 1050, 1640, 880 + onzindelijk, 1620. Dan staakt men de kuur en de volgende dagen behaalt ze deze cijfers: 1510, 2270, 2150.

Daalt de urineuitscheiding dan ziet men gewoonlijk ook andere

---

1) DEMOLE, Revue neurologique. 1921. 12.

2) TOPP en STROOMANN, Ps. Neur. Wschr. 1928.

vergiftigingsverschijnselen optreden, temperatuurafwijkingen, etc. OBERHOLZER doet de zelfde waarneming, de koorts gaat samen met een minimum diurese.

DE LONGEN.

Tijdens iedere somnolente toestand is de ventilatie in de long geringer en neemt het gevaar van hypostase toe. DOZY deelt een geval van hypostatische pneumonie mede. Wordt de patiënt tegelijk getroffen door b.v. de influenzanoxe, dan stijgt het pneumoniegevaar Ook worden in de literatuur slikpneumoniën genoemd. Een zeldzaam geval is de longembolie na thrombose door intraveneuze somnifeeninjectie (Wijler l.c.). Bij delirium tremens wordt opgegeven dat het gevaar van compliceerende pneumoniën door de somnifeenbehandeling vergroot wordt. SEGERATH-WEMBER [1]) wijzen er op, dat men de zieken tijdens de slaapkuur rechtop laat eten, dit bevordert meteen de longventilatie en gaat verslikken tegen.

DE HUID.

Exanthemen zijn of worden in deze studie herhaalde malen genoemd. DOZY ziet bij een vrouw 2 maal na een kuur een phlegmasia alba dolens ontstaan.

Voorbijgaande oedemen, o.a. in het aangezicht, worden herhaaldelijk waargenomen. (DONKERSLOOT na somnifeen, FRENSDORF [2]) na luminal).

DE LICHAAMSTEMPERATUUR.

Gelijk met de eerste publicaties over de somnifeenslaapkuur, kwamen er berichten over temperatuurafwijkingen van onbekenden oorsprong. WERNER [3]) o.a. moest van 17 gevallen, drie wegens koorts van onbekende oorzaak staken, 2 dagen later is de koorts weer geweken. MEIJER [4]) ziet bij een patiënt, die in 60 uur 20 ccM. noodig had, een plotselinge zware intoxicatie met koorts van 39° C.,

---

1) SEGERATH u WEMBER. D. M. Wschr. 1931. 28.
2) FRENSDORF. Z. Neur. 107.
3) WERNER, D. Med. Wochenschr. , 1923. H. 9.
4) MEYER, Klinische Wochenschr., 1923. H. 48.

snellen pols en oppervlakkig ademen. In dien eersten tijd durft men nogal hoog doseeren. GUNDERT[1]) geeft een patiënt 4 ccM. somnifeen intraveneus, na 7 uur weer 2 ccM. 5 uur later weer 2 ccM.: 7 uur later volgt een algemeene collaps met koorts, De later gekomenen, die voorzichtiger doseerden, hadden eveneens dezelfde ervaring: somnifeen geeft plotselinge temperatuursverhoogingen, zonder aantoonbare afwijking, en die na ophouden van de doseering snel weer verdwijnen. DOZY in zijn overzicht van de behandeling van 130 patiënten noemt verschillende dergelijke gevallen. BARNHOORN zegt dat tijdens de somnifeenkuur een lichte subfebriele temperatuur regel is. DONKERSLOOT ziet vooral temperatuursverhooging bij woelige en geagiteerde patiënten, die na het intreden van de rust weer tot den norm daalt. OBERHOLZER die bij temperatuursverhooging zijn kuren staakt, moest dit om deze reden bij 20 van 138 kuren doen, anderen zeggen zelfs, dat in meer dan 50 % van de gevallen temperatuursverhoogingen voorkomen.

De algemeene conclusie is thans wel, dat de temperatuursverandering berust op een toxische werking van de barbitalen, intracerebraal.

Teneinde de werking van de somnifeen op dit temperatuurcentrum nader te preciseeren, werd in 1929 samen met Dr KRAUS, geregeld het verloop van de temperatuurkromme nagegaan. Na een overzicht van ruim 50 kuren, uit dit oogpunt bekeken, mag men zeggen, dat iedere somnifeenkuur de temperatuurkromme beïnvloedt. De regel is echter anders dan in de literatuur wordt vermeld, niet de verhoogingen, de heftige schommelingen en de koorts treden op den voorgrond, doch omgekeerd ziet men in de meeste gevallen een equilibratie van het temperatuurverloop. Van een zuiver antipyretische werking mag men niet spreken, het temperatuurniveau wordt weinig beïnvloed, is soms lager, soms iets hooger, doch men ziet een duidelijke vermindering van de dagverschillen optreden, de excursie van de temperatuurkromme wordt kleiner.

Moeilijker is het dezen indruk van een temperatuurkromme in cijfers neer te leggen. Men is afhankelijk van het goede thermometermateriaal, van het juiste aflezen, van den tijd en den duur, dat de temperatuur wordt opgenomen. Als men weet dat de tempera-

---

1) GUNDERT, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie, 1924.

tuurkromme zoowel afwijkingen naar beneden (onder-temperatuur) als naar boven kan vertoonen (koorts), dan zal men begrijpen, dat een juist gemiddelde snel verbroken is.

Bijgaand staatje tracht een overzicht te geven van 22 normaal verloopen kuren, die in 1929 op onze afdeeling zijn gegeven. Het betreffende materiaal is grooter. Hier wordt de temperatuurcurve van den patiënt nagegaan, in 3 stadia van de kuur, te weten: de 3 eerste dagen van de kuur, 3 achtereenvolgende dagen uit de tweede week van de kuur, en vervolgens de 3 dagen na de kuur De gemiddelde doseering per etmaal is aangegeven, het gemiddelde aantal uren slaap, de gemiddelde temperatuur en de gemiddelde dagexcursie (grootste temperatuurverschil in een etmaal gemeten).

Let men bij het doseeren van barbitalen tijdens de slaapkuur (en dit is immers zeer individualiseerend, rekening houdend met pols en temperatuur, slaaphoeveelheid, urineloozing en algemeenen toestand) op de temperatuurkromme, dan ziet men dat heele kleine doses geen invloed hebben, dat gemiddelde doses de excursie doen afnemen en de temperatuurkromme vervlakken, en dat bij hoogere doses schommelingen optreden, hevige schommelingen zoowel naar beneden als naar boven. Het is zelfs zoo, dat met de doseering de temperatuurkromme is af te stemmen, geeft men minder of houdt men even op, oogenblikkelijk neemt dan de onrust in de kromme toe, niet veel, maar toch goed merkbaar. Geeft men te veel, dan treedt er een andere onrust in de kromme op, men ziet koorts of ondertemperaturen samengaande met andere toxische verschijnselen.

Het is in de laatste jaren het streven geweest de temperatuurkromme zooveel mogelijk op dit rustige niveau van kleine dagverschillen te houden.

Zoo komt het dat bijgaand staatje zoo geflatteerd lijkt in den zin van onze metingen. Men kan iedere barbituurkuur zoo doseeren, dat de temperatuurkromme minder excursie gaat vertoonen dan tevoren! Werd bij dezelfde doseering de excursie grooter, kwam er een topje boven het gewone niveau uit (en dit behoeft nog geen koorts te zijn) dan werd er gevaar verwacht en daarom veiligheidshalve de somnifeentoediening gematigd. Het rustig houden van de curve werd steeds als een waarborg voor al te toxische werking ondervonden.

i = injectie = 2 c.c. = 70 gtt

PSYCHOSE	Phase I: eerste drie dagen			Phase II: drie elkaar volgende dagen uit de 2de week			Gemiddelde v/d dagexcursie v/d temp. over 3 dagen			Gemidd. temp. na de kuur	Opmerkingen.
	dosis per dag	uren slaap per etmaal	gemidd. temp.	dosis per dag	uren slaap per etmaal	gemidd. temp.	phase I	phase II	na de kuu		
1. Schizophr. exaltatie	1i + 70g	12	36.4	3i	14½	36.9	1.4	0.4	1.1	37	wordt langzaam rustiger.
2. Psychopath. depressie	2i	8	36.9	3i	7½	36.8	0.9	0.7	0.9	37	tijdens kuur, druk, maniacaal, erotisch.
3. Katatonie	2¼ i	8	37.3	3i	11	37.2	0.5	0.4	1.2	37i0	tijdens kuur één top boven 38, ook na de kuur.
4. Climact. melancholie	90 + ⅓	16½	37.7	20 + 1	10	00i1	0i9	0i9	0.9	37	succesvolle kuur,steeds verhoogd temp.niveau
5. Melancholie	125g	17½	36.8	145g	18	—	1.3	0.6	—	—	tijdens kuur, één top. Volledig succes.
6. Schizophr. exaltatie	55 + ⅓	10	37	2i	5	37	0.6	0.0	0i	37	
7. Psychopath. depressie	3i	12	37	135g	10½	37	1.1	0.5	—	—	resultaat nihil.
8. Acute katatonie	1½i	9	36.7	1 + 40	14½	36.5	1.3	0.5	0.6	06.8	tijdens kuur nog drukker. Succes!
9. Exaltatie bij debiel	60g	—	37	⅔+70	1—	37	1.3	0.7	1.2	37.5	
10. Melanch. schizophr.	70g	10½	36.5	2i	15½	37.4	1.1	0.6	1.3	36.6	
11. Schizophr. exaltatie	120g	15	37.1	140g	14	36.8	o.5	0.3	0.6	37.1	na de kuur vermeerdering van de personali-satieklachten.
12. Art. scler. verwardheid	100g	16½	36.4	2i	14½	36.5	1.1	0.9	0.8	36.3	8ste en 9de dag extra schommelingen.
13. Verwarde schizophreen	2i	11	36.4	2i	14	36.9	0.7	0.7	—	36.9	heeft de eerste dagen ondertemp., na de kuur zeer kort goed.
14. Angststupor	70g	17	36.5	120g	18	36.7	1.—	o.4	1.—	37.1	resultaat nihil.
15. Angstige katatoon	130g	13½	37.1	1 + 70	14	37.6	0.9	0.5	0.8	37	temp.curve luistert nauwk. n. d. doseering.
16 Schizophr. exaltatie	1 + 60	—	37	2i	—	36.7	1.3	0.2	0.1	36.7	een koortstop die verdwijnt na stopzetten van de kuur.
17. Schizophr. exaltatie	130g	—	36.3	2i	—	36.5	1.2	0.5	1.4	36.7	1 week na de kuur een top tot 38.
18. Hysterische verwardheid	2½i	6½	36.4	4i	13	36.5	1.7	1.—	1.3	—	In de kuur zeer nijdig, daarna tijdelijk goed.
19. Melanch. schizophr.	100g	18	36.3	2i	10½	36.9	1.4	0.5	—	37.3	
20. Melanch. agitatie	110g	13	36.5	2i	14	36.9	1.3	0.7	1.2	37.2	
21. Schizophr. exaltatie	60g	10	37	2i	15	37.2	0.8	0.6	—	—	volledig succes.
22. Schizophr. depressie	85 + ½	17	37.1	35g	—	37.1	1.0	0.6	0.7	37.1	alleen tijdens de kuur rustig.
23. Postpuerperale katatonie	105g	3	37	3i	8	38	1.—	2.5	0.9	37.6	3e dag koortstop, die verdw. bij minder dos koorts. 4 dagen na de kuur 2 epileptiforme insulten.
24. Idem ½ jaar later	2i	15	36.9	2i	9	36.8	0.7	1.2	0.5	36.9	geen koorts, geen insulten.
25. Idem 4 jaar later	2i	12	37.1	2i	16	38.5	0.3	1.4	0.8	37.4	een koortstop, die verdwijnt bij vermindering van somnifeen.
26. Paranoïde schizophreen	2 + 20	11	36.9	3i	6	37.8	0.8	2.—	1.2	37	11de dag 38.8!
27. Idem 3 maanden lates	2i	15	36.8	2i	9	36.5	0.8	1.5	—	—	3 weken later insult!
28. Motorische onrust bij psychose	3i	12	36.8	2⅔i	9	37.5	0.9	3.0	0.6	37.2	koorts 10de dag. 5 dagen na de kuur 3 insul-ten. 10 dagen later nog eens.
29. Postenceph. angststupor	2i	—	36.5	2i	—	36.5	1.1	1.3	0.7	37	groote excursie in de kuur.

Bij regelmatige metingen van de temperatuur komen nog meer eigenaardigheden voor den dag.

1. Geraakt de curve eerst omstreeks den derden dag onder invloed van de somnifeenwerking, dit maakt, dat we in onze tabel de eerste 3 dagen kunnen gebruiken als indicator van het oorspronkelijk temperatuurverloop.

2. Werkt somnifeen strikt genomen niet antipyretisch, men neemt dan een verhooging van het temperatuurgemiddelde waar, dan weer een verlaging. Iemand met eenzijdige longtuberculose, die een hevigen exaltatietoestand doormaakte. kreeg in die drukke dagen somnifeen. De temperatuurcurve reageerde daarop met kleiner worden van de excursie. De gemiddelde temperatuur werd niet beïnvloed, de avondtemperatuur werd lager, de ochtendtemperatuur hooger.

3. De verandering in de temperatuurkromme is niet afhankelijk van de meer of mindere rust. Een manische exaltatie was zoo mogelijk tijdens de curve drukker dan ooit, de temperatuur kwam op een lager niveau met kleinere schommelingen. Na de kuur komt de omslag, plotseling, patiënte is psychisch volkomen goed, gaat genezen naar huis, de temperatuur is op een hooger niveau, de excursies zijn toegenomen.

4. De grove onregelmatigheden in de temperatuurcurve komen niet alleen tijdens de kuur voor, maar ook na de kuur worden plotselinge schommelingen, koortstoppen gevonden (bij 5 van 50 kuren) tot zelfs na den 14den dag. (Desintoxicatiekoorts).

5. Ondertemperaturen komen even geregeld voor als koortstoppen. Men krijgt den indruk dat de katatonie en amentia-achtige toestanden hiervoor voorbeschikt zijn. Ook de griep heeft deze werking.

6. Een verandering van temperatuurtype t.o. van dag en nacht werd niet waargenomen. Men zou kunnen denken dat de speciale behandeling van slapende patiënten in een donker kamertje de normale avondverhooging naar een ander uur van het etmaal zou verplaatsen. Men ziet hetzelfde verschijnsel als men de patiënten op de zaal verpleegt.

In bijgaand staatje vindt men als Nr. 23—29, de herleiding van de somnifeenkuur van enkele gevallen, die na de kuur bijzondere afwijkingen vertoonden (epileptiforme insulten) en achteraf gezien

ook tijdens de kuur onregelmatig hadden gereageerd (door een te hooge doseering?). Nr. 25, die 4 jaar geleden abnormaal, met een insult, reageerde, reageert thans snel met koorts op een matige somnifeentoediening.

Ten opzichte van de temperatuurkromme trachten we dus een optimale werking te bereiken. In het algemeen doseert men dan minder dan in de literatuur gebruikelijk is. Goede resultaten komen dan eveneens voor, terwijl men de toxiciteit meer ontwijkt.

Somnifeen en ander barbitalen beïnvloeden de warmteregulatie, zelfs nog na de kuur, als men chemisch de uitscheiding niet meer kan aantoonen De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor lijkt een centrale werking van het barbital of een harer afbraakproducten.

NEUROLOGISCHE VERSCHIJNSELEN.

Kunnen we de interne verschijnselen reeds grootendeels terug brengen tot veranderingen in het vagus-sympathicussysteem, waarschijnlijk veroorzaakt door de werking der barbitalen, op den hersenstam, de studie der neurologische verschijnselen wijst nog veel meer in deze richting.

Reeds KLÄSI wijst in zijn eerste publicatie op bulbaire symptomen tijdens de slaapkuur, zooals slikstoornissen, lallende spraak, opgeheven hoest- en braakreflex, ataxie, coördinatiestoornissen, bradycardie. In den loop der tijden zijn hier nog de volgende verschijnselen aan toegevoegd:

Cerebraal braken, de zieken braken plotseling bij behoud van goeden eetlust. DEMOLE bestrijdt dit symptoom met atropine, LUTZ met ephetonine. Dermographie. Veel zweeten. Ptyalisme (FURRER). Nystagmus. Epileptiforme insulten. Coördinatiestoornissen met voorbijwijzen (OBERHOLZER). Tremoren, tremor v. d. onderlip. Reflex van Babinski bij hooge somnifeendosis (CLAUDE et BARUK), radialisparalyse (drukneuritis?), etc.

Ook bij andere barbituurzuurverbindingen, zelfs na gebruik van geringe hoeveelheden, kan men deze neurologische verschijnselen zien.

NYSTAGMUS

geldt als het meest voorkomend teeken van lichte barbitalintoxicatie. (POHLISCH), RUNGE ziet dit symptoom vooral bij de encepha-

litis snel optreden. KORBSCH [1]) beschrijft 4 gevallen van veronalintoxicatie met blikparesen en nystagmus. POHLISCH in zijn groote referaat [2]) noemt nystagmus, oligurie, braken en decubitus de cardinale symptomen van de acute veronalintoxicatie.

Men kan haast van een experimenteel verwekken van deze klinische symptonen spreken in die gevallen waarbij men trachtte zich door groote doses barbital te suicideeren.

1. Geval van LICHTENSTEIN [3]) 2½ uur na het drinken van 12 cc. somnifeen wordt patiënte opgenomen, bewusteloos, oppervlakkig ademend, cyanose, irregulaire pols, maximaal wijde lichtstijve pupillen. De temperatuur is 39.4. Patiënte braakt voortdurend, ook na maagspoeling! Den volgenden ochtend is de temperatuur normaal, ze braakt nog; s' middags komt ze weer bij bewustzijn. Verdere onaangenaamheden worden niet ondervonden.

2. Geval van DIETLEN. Na het drinken van 15 cc. somnifeen wordt patiënte binnengebracht in coma, onvoelbare pols en urineretentie, trage pupilreactie. Snel herstel!

3. Geval van ZOPPINA. Na drinken van 12 cc. somnifeen komen kortdurende clonische trekkingen voor in de armen. Urineretentie, geen pupilstoornissen, geen temperatuurafwijkingen. Den 4den dag volkomen herstel.

4. Geval van HAMMER [4]). Een 19-jarig gezond meisje, tracht zich na alcoholgebruik te suicideeren met 12 à 13 cc. somnifeen. 14 uur later wordt ze binnengebracht met wijde, niet reageerende pupillen, zonder pijnreactie, opgeheven kniepeesreflexen en rochelende ademhaling.

Pols 120. Sterke cyanose. Temperatuur 39.4. Ze heeft slikstoornissen en krijgt sondevoeding. Den 3den dag komen de reflexen terug. Er bestaat thans een sterke psychische en motorische onrust met angst en hallucinaties, ze tracht het venster uit te klimmen. De temperatuur blijft hoog, 9 dagen na de vergiftiging is ze weer volkomen rustig. Dan treedt een motorische parese van de r. nervus radialis op met neuritische pijnen. Vanaf den 6den ziektedag heeft patiënte een bronchopneumonie, die na 3 weken voert tot den exitus letalis.

5. Geval NICOLAI [5]). Zelfmoordpoging met 3 Gr. Luminal door epilepticus. Gevolgen. Athetotische bewegingen, hippus, rotatoire

1) KORBSCH, Archiv. f. Psychiatr. Bd. 72.
2) POHLISCH, Monatschr. f. Psychiatr. Bd. 69.
3) LICHTENSTEIN, D. M. Wschr. 1928.
4) HAMMER, D. M. Wschr. 1928.
5) NICOLAI, Kl Wschr.. 1923.

nystagmus, gezichtszwelling. 11 dagen later nog sterke ataxie en nystagmus met sterke dermographie.

6. FRENSDORF [1]) ziet na kleine hoeveelheden luminal reeds nystagmus en dubbelbeelden.

Als typische casuïstiek deel ik nog mede:
Neuritis optica na de somnifeenkuur [2]).

Een lijderes aan manisch depr. psychose krijgt gedurende 14 dagen ongeveer 4 ccM somnifeen per dag. Na de kuur is ze psychisch beter en gaat naar huis.

Er blijven klachten over duizeligheid, dubbelzien en slecht zien. De oogarts constateert een stuwingspapil en denkt aan tumor cerebri. Denkend aan de pas doorstane intoxicatie wordt de diagnose herzien en veranderd in neuritis optica. Langzaam komt alles in orde. Een lichte atrophie blijft.

Het symptoom hik wordt in de literatuur niet beschreven bij de barbituurzuurintoxicatie. Men kent het wel bij de lichte atropinemedicatie als onschuldig verschijnsel. Bij de zware atropinedoseering bij lijders aan de ziekte van Parkinson geldt de hik weer als een precair verschijnsel [3]).

Met Dr TEENSTRA samen zag ik een man, die tijdens een somnifeenkuur voortdurend hikte vanaf ongeveer de 8ste dag. Hij was een lijder aan manischdepressieve psychose, die slechts een matige dosis somnifeendruppels kreeg. Na stopzetten van de kuur verdween de hik.

PSEUDOZIEKTEN.

Dat deze zoo uiteenloopende neurologische verschijnselen een heel verward ziektebeeld kunnen demonstreeren aan den onderzoeker die niet bekend is met het oorzakelijk agens spreekt vanzelf.

Twee gevallen van *pseudoparalyse* worden door mij elders in deze studie meegedeeld. (Hfdst. VI). HERSCHMANN deelt ook 5 gevallen mede van pseudoparalyse na veronalintoxicatie [4]).

---

1) FRENSDORF, Z. Neur. 107.
2) JANSENS, Jaarb. R. K. Gestichten. 1930.
3) Vgl. VISSER en TEENSTRA, N. T. v. G. 1932, 1.
4) HERSCHMANN, Archiv. f. Psychiatr. Bd. 70.

In dit verband zijn interessant de volgende gevallen van *pseudo-multipele sklerose* en *pseudo-syringomyelie*.

Geval van STEINMEIJER [1]). Een schizophreen neemt luminal in, chronisch, later iets meer, misschien met suicidebedoelingen. Hij slaapt er niet van. Men vindt bij hem een nystagmus, een scandeerende spraak, goede buikreflexen, verhoogde patellair- en achillespeesreflexen, patellairclonus, fijne tremor van de handen. Een spastisch-atactische gang, met neiging tot vallen naar links. ROMBERG + Analgesie. Fundus niet onderzocht. De diagnose *multiple sklerose* werd aanvankelijk gesteld, doch 4 dagen na opname in de kliniek waren de symptomen verdwenen en bleven weg.

Geval van DIREKTOROWITCH [2]). Een patiënt neemt 6 Gr luminal met zelfmoordbedoelingen. 1 week ligt hij bewusteloos in een ziekenhuis. Hierna bestaat amaurosis. Fundus onderzoek heeft niet plaats. De blindheid verdwijnt geleidelijk. Na 14 dagen verlaat hij 't ziekenhuis met verlammingsverschijnselen. 4 weken na de intoxicatie heeft een neurologisch onderzoek plaats. Men vindt dan levendige reflexen, opgeheven buikreflexen, geen spasmen. In linkerbeen en rechterbovenarm is de motorische kracht sterk verminderd, Ataxie in armen en beenen. Intentietremor. Opgeheven pijn- en temperatuurzin in l. onderste e. tremiteit, l. buikhelft, r. bovenarm en borsthelft.

Men stelt de diagnose *syringomyelia cruciata* met de bedenking dat vasomotorische en trophische stoornissen ontbreken.

Binnen 2 maanden verdwijnen de klachten en afwijkingen geleidelijk behalve neuritische(?) scheuten van pijn.

STERFGEVALLEN.

De plotselinge sterfgevallen tijdens de z.g. „Dauerschlafkuren" maken wel een heel sterke indruk op hen die overwegen of zij de barbituurzuurtherapie in hun kliniek zullen invoeren of niet. Het percentage sterfgevallen, dat MÜLLER opgeeft van 5 % maakt het wel zeer noodzakelijk, alvorens verder te gaan, waarborgen te zoeken dat dergelijke gevallen zich niet herhalen zullen. MÜLLER zelf ziet deze waarborgen gegeven in een ander slaapkuurmiddel het Dial; ook echter door de techniek der kuur zoo in te richten, dat men allerlei bijkomstige verschijnselen tracht te voorkomen, kan men het

1) STEINMEIJER, M. Münch. Med. Wschr. 1931. H. 4.
2) DIREKTOROWITCH, M. Münch. Med. Wschr. 1930. H. 28.
3) Volgens MÜLLER, Z. Neur. 96.

gevaar van intoxicatiedood ontgaan. In een der laatste hoofdstukken beschrijf ik het gebruik van zoo'n ander middel, dat we als minder giftig mogen beschouwen. In dit verband is het echter merkwaardig enkel oude gevallen van dood door barbituurzuurintoxicatie opnieuw op te halen, thans nu we meer ervaring hebben en verschillende verschijnselen anders beoordeelen kunnen.

In de eerste plaats noem ik hier twee sterfgevallen na een vrij kleine barbituurmedicatie.

Geval van MALACHOWSKI (vgl. 1)). In de eerste tijden der somnifeenkuur krijgt een 18-jarig meisje, ten einde goed slaap te verwekken 4 cc. somnifeen. Twee uur later krijgt ze een collaps en overlijdt.

STUURMAN, DOZY e.a. hebben ons geleerd voorzichtig te zijn in het begin der kuur, langzaam in te leiden met druppels, teneinde een persoonlijke gevoeligheid te kunnen bepalen. Als we iedere kuur beginnen met soort „toxicologisch proefstadium" zonder op het verwekken van slaap te letten, zal een dergelijk geval niet meer voorkomen.

Het volgende geval geeft den dood als gevolg reeds van 1 Gr. luminal.

Geval WEIG [2]). Een 72-jarige lijderes met arteriosclerotische vaatstoornissen gebruikt heele kleine doses luminal. Bij vergissing, door een der familieleden, wordt haar inplaats 100 mgr, 1 gr. luminal ingegeven.

9 uur later vindt de arts bewusteloosheid, diepe ademhaling, opgeheven kniepeesreflexen. Temp. 37.8° C. Pols 96. Bloeddruk 100—130.

17 uur later. Nog bewusteloos, pols 120, temp. 38.5. Longen volkomen vrij.

21 uur later. Temp. 39° C. pols 140, diepe narcose, pupillen reageeren nog.

25 uur later, levendig kleurenspel der vasimotoren.

29 uur later, Collaps, delirium cordis, dood.

De kleine doseering kan reeds letaal zijn, in den ouderdom moet men dubbel voorzichtig zijn met slaapmiddelen.

Het laatste geval van dood na een somnifeenkuur, dat hier besproken wordt, is enkele jaren geleden in onze inrichting voorge-

1) MALACHOWSKI volgens Müller. Z. Neur. 96.

2) WEIG, D. M. Wschr. 1925. 7.

komen, voordat men reeds over een algemeene ervaring beschikte.

Mej. J. L. (A. 2295) is 27 jaar oud en wordt opgenomen met een melancholie of reactieve depressie. In haar familieanamnese komt suicide voor. Drie jaar geleden heeft ze een nier- en blaasaandoening gehad. Ze heeft een asthenische lichaamsbouw.

In de eerste dagen krijgt ze kleine doses somnifeen om te slapen en is daarvan *vrij suf*. Na enkele dagen wordt arbeidstherapie en suggestie toegepast, ze knapt ervan op en werkt in den tuin.

Februari maakt ze een *griep* door. Daarna wordt ze weer melancholisch.

Eind Maart wordt een slaapkuur met haar geprobeerd. De eerste dag krijgt ze 3 × 30 druppels somnifeen, de volgende dagen 2 × 2 cc. somnifeen intramusculair.

Tijdens de kuur is ze zeer suf. De pols en temperatuur zijn goed. De dagelijksche excursie is 0.7° C. De 7de dag wordt de excursie grooter. de 7de, 8ste en 9de dag komen ondertemperaturen voor van 36,3° C., 36,2 en 36° C. Albuminurie komt niet voor. De nacht hierop, tijdens een poging om te urineeren, collabeert patiënte en overlijdt kort daarna,

Bij sectie vindt men alleen een slap hart; hersensectie is niet gedaan.

Het is goed om zoo'n oud geval te analyseeren, om uit verleden fouten te leeren. We beschikken thans over 3 indicaties om zoo'n kuur te staken, c. q. de dosis somnifeen te verminderen.

1°. Bleek deze patiënte bij binnenkomst zeer gevoelig te zijn voor somnifeen. Asthenische menschen zijn dit bij uitstek.

2°. Na of tijdens een griep zijn we extra voorzichtig met slaapkuren.

3°. Niet alleen de koorts, maar ook de ondertemperatuur is een toxisch teeken en houden we tegenwoordig voor een ernstige waarschuwing.

Dit overzicht van de kliniek der barbituurzuurintoxicatie bleek noodig, want slechts uit de kennis der précaire verschijnselen leert men deze voorkomen.

DE THERAPIE BIJ VERGIFTIGING DOOR BARBITALEN.

De chronische barbitalintoxicatie en de acuut zich verergerende intoxicatie leerden we hierboven kennen. Vooruit loopend, op wat in de volgende hoofdstukken behandeld wordt, is het nuttig hier

de therapie te noemen in een toestand van acuut gevaar tijdens den „Dauerschlaf".

Bij de slaapkuur, waarbij een chronische cumuleerende intoxicatie heeft plaats gehad, zal de therapeutische maatregel van maagspoeling en laxantia nauwelijks van nut zijn, wel bij de acute intoxicatie b.v. bij de zelfmoordpoging met barbitalen.

Verder zij men erop bedacht, dat het plotseling ophouden van de barbitaltoediening even catastrophaal kan zijn en dat de plotselinge abstinentie nieuwe gevaren met zich mede brengt. (vgl. Hoofdstuk VI). Van de cardiotonica hebben de diurese bevorderende middelen, zooals digitalis en vooral de coffeine, de voorkeur. BROCHER raadt hierbij nog de volgende ingrepen aan: lumbaalpunctie, ephetonine injectie en een subcutane infusie van isotonische glucoseoplossing [1]).

In 7 gevallen van zware intoxicatie vond hij een verhoogde liquordruk (170—410 mm waterdruk). Als therapie raadt hij daarom aan zooveel liquor uit te laten tot normale waarden worden bereikt, het gevolg hiervan zou zijn een drukontlasting, waardoor een betere bloeddoorstrooming der vitale centra.

---

1) Zur Therapie schwerster Schlafmittelvergiftungen. Zbl. Inn. Med. 1931. 241.

Hoofdstuk VI

DE KLINIEK DER BARBITUURZUURINTOXICATIE II.

(DE PARADOXE EN DE BIJKOMSTIGE WERKINGEN.)

Beschouwden we tot nu toe de barbituurzuurverbindingen alleen als slaapmiddel, toch moet ons reeds de heele inhoud van wat tot nu toe in deze studie weergegeven werd als een paradox nevenverschijnsel dier slaapwerking voorkomen. Als we dit bijkomstige en onverwachte gaan opzoeken, vinden we nog sprekender verschijnselen, die dit weergeven. In de eerste plaats moeten we daarom behandelen de:

VERMEERDERDE OPWINDING.

Terloops werd reeds genoemd de ervaring dat een psychopaath niet in slaap te krijgen is wanneer hij niet slapen wil. Dergelijke patiënten worden in de barbitalroes drukker, gelijk manische alcoholici, ze gaan zingen en schreeuwen, met lallende spraak, en worden soms furies gelijk of andere malen verward en delirant. Het zijn vooral die persoonlijkheden, die snel zuchtverschijnselen vertoonen, die met deze manische reacties op slaapmiddelen reageeren. Iedere gestichtsarts kent deze psychopathen, die steeds om veronal of om somnifeen vragen, en bij wie vooral de „Dauerschlafkur" zeer geliefd is, zij schuwen het niet, hiervoor vooral extra psychotische symptomen te produceeren. Herschmann spreekt in deze gevallen van een manische prikkeling door het gif (i.c. veronal) van psychopathische persoonlijkheden [1]), Huber van een euphoriseerende werking [2]).

---

1) Herschmann, Archiv. f. Psychiatr. Bd. 70.
2) Huber, Psychiatr. Neur. Wschr. 1932. 2.

Dat het middel hier vooral manisch-prikkelend werkt toont als het ware de volgende klinische proef.

Patiënte R. S. (Nr. 2813 G.) is een hysterische psychopathe met angstbuien, droomtoestanden en af en toe ongeremd agressieve verschijnselen. Geeft men haar in haar onrustige angstige tijden een somnifeeninjectie dan wordt ze een furie gelijk, delirant, lallend, slaand en trappend. Een z.g. looze injectie brengt menigmaal slaap, zonder de opwinding, hoewel patiënte de volgende dag klaagt over de versuffende nawerking.

Volgens RENNER [1]) is vooral dial berucht voor deze „perverse" werking, en POHLISCH in zijn referaat over de psychische verschijnselen bij verschillende intoxicaties bericht b.v. dat bij sulfonal 15—20 % der patiënten deze perverse werking vertoonen [2]).

Deze delirant-manische verschijnselen worden ook als een abstinentie verschijnsel waargenomen na het stopzetten van overdreven gebruik dier slaapmiddelen [3]) [4]).

Een voorbeeld van zoo'n perverse reactie is nog het volgende:

Mej. L. v. V. (A 2981) is een debiel met wisselende psychotische reacties, nu eens angstig, dan paranoid, dan manisch of depressief.

In haar angstige depressieve phase, omdat dan suicide dreigt, krijgt ze menigmaal een kortdurende slaapkuur. (somnifeen). Direct in de kuur wordt ze druk, opgewonden, gaat veel praten, zoodat het ziektebeeld doet denken aan verwarde manie, of zelfs een katatonie.

Na de barbitaltoediening houdt dit op, ze wordt rustig, de zelfmoordneigingen zijn geweken. Ze is een meer „Anstaltsfähige" patiënt geworden.

In de literatuur wordt o.a. de paralyse genoemd als een ziektebeeld dat lang weerstand biedt aan de hypnotische invloed der stamslaapmiddelen, ik kon dit zelf ook waarnemen. Dat de vermeerderde opwinding onder invloed van de barbitalintoxicatie soms tot eigenaardige diagnostische vergissingen kan leiden, blijkt uit de volgende zelf waargenomen gevallen [5]).

1) RENNER, Zentr. Bl. Neurol. u. Psych. Bd. 37.
2) POHLISCH, Ueber psychische Reaktionsformen bei Arzneimittelvergiftungen. Monatschr. f. Psychiatr. Bd. 69. 1928.
3) WIETHOLD, b.v. na gebruik van 60 gr paraldehyd, p. d.
4) LUTZ, Z. Neur. 123. p. 92.
5) Het opwekken van psychopathologische verschijnselen door rustmiddelen. N. T. v. G. 1930. 24.

Uit een cliniek wordt een patiënt naar het gesticht gestuurd met de bijzondere diagnose: manie bij tabes, terwijl men twijfelt aan het bestaan van een beginnende paralyse.

In het gesticht komt de patiënt binnen met, behalve zijn anamnese, wijzende op tabes, eigenaardige lichte temperatuursverhoogingen, zooals men bij de progressieve paralyse ziet, met dysarthrie, met inprentings- en geheugenstoornissen en met een buitengewoon euphorische exaltatie. De diagnose van een snel zich uitbreidend dementieproces lijkt zeker; met de familie wordt reeds een malariakuur besproken. Na enkele dagen rust zijn èn temperatuursverhooging, èn dysarthrie, èn inprentings- en geheugenstoornis verdwenen, slechts de manisch-euphorische exaltatie blijft over bij een intelligent persoon. De oplossing van dit raadsel gaf de later verkregen mededeeling, dat de patiënt juist een somnifeenkuur had ondergaan. met zeer hooge doseering tijdens de kuur. Onder invloed van deze intoxicatie vertoonde hij bovengenoemde trias van verschijnselen en de vermeerderde onrust, die tot een waarschijnlijk foutieve diagnose zouden hebben geleid.

De tweede patiënt is een vrouw met insulten in de anamnese, waarvan de vader in ons gesticht was overleden aan dementia paralytica. Zij komt binnen uit een cliniek, hevig verward en dysarthrisch, dement en atactisch en zonder knie- en Achillespeesreflexen. Onderzoek van bloed en lumbaalvocht. geven geen bevestiging van de clinisch zoo zeker gestelde diagnose van progressieve dementie bij taboparalyse. Enkele dagen later blijkt, dat patiënte een lijderes is aan dementia epileptica, die verkeerde onder invloed van een groote dosis somnifeen.

DE PARADOXE SLAAPVERWEKKENDE WERKING (O. A. BIJ DE ENCEPHALITIS).

De naam paradoxe slaapwerking trof ik het eerst aan in de publicaties van SINGER en WENDEROWIC[1]). Men bedoelt er het verschijnsel mee, dat de slaapzucht door het slaapmiddel genezen wordt, of, dat het sedativum als een soort tonicum werkt.

SINGER verhaalt van een lijder aan narkolepsie, die duidelijk aangeeft, dat hij door coffeïne rustiger slaapt 's nachts, terwijl veronal zijn slaap onrustiger maakt.

De hier aangehaalde gevallen illustreeren slechts het principe, van de narcolepsie is ons echter de aetiologie vrij duister, al wordt een verband met de encephalitis lethargica vermoed. Dezelfde

1) SINGER, Echte u Pseudonarkolepsie, Z. Neur. 36. 1917.
WENDEROWIC, Hypnolepsie, Archiv. Bd. 72. 1924.

„perverse" werking nam ik waar in twee gevallen, waar van encephalitis totaal geen sprake was.

Mej. P. (M. O. 594 G.) is een lijderes aan manisch-depressief syndroom. In haar ascendentie komen psychosen voor. De diagnose degeneratiepsychose is het meest waarschijnlijk. In haar manische buien schrijft ze vele troostvolle brieven aan anderen, scheldt ze veel, en reageert ze snel op een barbitalkuur.

Haar depressieve phase is veel moeilijker te beinvloeden. Ze geraakt in een stupor met kataleptische verschijnselen.

Deze stupor is niet geheel door een slaapkuur te beinvloeden, d.w.z. kleine doses *allonal* vermogen wel haar katalepsie op te heffen, de remming met het insufficientiegevoel blijft. Bij stopzetten van het slaapmiddel wordt ze geremder en suffer.

In haar goede perioden blijft ze zeer affectlabiel.

CLAUDE en BARUK verhalen van partieele hysterische stuportoestanden (paresen) die in de somnifeenslaap verdwijnen. Daar is dit geval eenigzins mee te vergelijken [1]).

Tot een andere groep van slaapzucht behoort de reactieve slaapzucht bij psychopathische menschen in tijden van malaise. De slaap is hier een vlucht uit de werkelijkheid, een passieve reactie op een angstgevend moment (vgl. 2). De patiënten klagen over een verhoogde slaperigheid, de nachtelijke slaap is niet gestoord, maar 's morgens zijn ze niet uitgeslapen en over dag hebben ze de neiging om weer in slaap te vallen. Bij deze eigenaardige distractieve toestanden, waarbij als het ware onderbewust zwaar gepiekerd wordt, helpt naast de psychotherapie, een slaapmiddel, dat een goede diepe slaap verwekt, zonder dat daarbij eenige nawerking plaats heeft.Een dergelijk middel is b.v. allonal, waarbij een heel kleine dosis numal gepotentieerd wordt door een kleine dosis pyramidon. In deze malaisetijd nam ik zelf een paar maal dergelijke gevallen waar, waarbij het slaapmiddel en daaropvolgende *diepe* slaap, het gevoel van slaperigheid verdreef.

De *encephalitis Economo*, die ons reeds ten opzichte van vele psychopathologische kwesties veel geleerd heeft, is ook voorbestemd dit voor de toxicologie te doen. Zoo is b.v. bekend, dat de latent stri-

1) CLAUDE et BARUK, l'Encéphale 23. 1928.

2) BRAILOVSKY, Z. Neur. 100. LAUDENHEIMER, Psychopathische Schlafsucht. Z. Neur. 109.

aire symptomen, die het gevolg kunnen zijn van deze ziekte, door cocaine opgeroepen kunnen worden of versterkt. De scopolaminetolerantie is bij lijders aan encephalitis enorm verhoogd, evenals die voor atropine [1]). Van het laatste getuigt o.a. de Hirsau'sche atropinekuur bij lijders aan postencephalitisch parkinsonisme; waarbij doses tot zelfs 60 mgr atropine per dag gegeven worden [2]).

Ook van de narcotica en van de slaapmiddelen bemerkt men bij de encephalitis een afwijkend gedrag. RUNGE ziet door groote doses alcohol de encephalitische blikparese verergeren, hij verklaart dit door werking in de corpora quadrigemina [3]). Ook van de slaapmiddelen ziet hij soms deze werking. Terwijl bij encephalitische opwindingstoestanden broom, chloral, of avertine goed werken, werken middelen uit de barbituurzuurreeks eerder verergerend op deze symptomen. RUNGE zegt: „Ich habe zuweilen den bestimmten Eindruck gehabt, dasz nach wiederholter Verabfolgung solcher hohen Schlafmitteldosen eine ausgesprochene Verschlimmerung der Encephalitis einsetzte und es schien mir, als wenn die Ursache für diese Verschlimmerung tatsächlich in der Wirkung dieser Schlafmittel zu suchen sei" [4]). Na toediening van scopolamine en luminal zagen hij e.a. eerder een toename van de onrust.

Ook STERN [5]) heeft dezelfde ervaringen opgedaan In het pseudoneurasthenische stadium der encephalitis waarbij juist de slapeloosheid op den voorgrond treedt helpen slaapmiddelen bijna niet; een somnifeeninjectie van 5 cc. intraveneus toegediend bij een slapelooze in het chronisch myastatische stadium helpt totaal niet. (l.c. pag. 487).

Ook GOERBER deelt mede dat bij striaire ziekten somnifeen zonder nut is [6]).

CLAUDE en BARUK deelen een dergelijke ervaring mede [7]). Onder

---

1) RITTERHAUS volgens JOËL u FRAENKEL. Die Biologie der Person. Rauschgifte. Tl IV. Berlin 1929.

2) Vgl. VISSER en TEENSTRA, N. T. v. G. 1932. ROEMER, Z. Neur. 132.

3) RUNGE, D. Med. Wschr. 1924/10.

4) RUNGE, Die psychischen Störungen bei Encephalitis epidemica. BUMKE, Bd. III. p. 549.

5) STERN, Die epidemische encephalitis. Berlin 1928.

6) GOERBER, Schw. Med. Wschr. 1923.

7) CLAUDE et BARUK, L'Encéphale. 23. 1928.

de behandeling met hooge dosis somnifeen (9 à 10 cc. intraveneus) gedroegen zich de lijders aan encephalitis anders, dan b.v. de lijders aan katatonie. Kwamen bij deze laatsten door de somnifeenwerking allerlei medullaire automatismen los tijdens die hooge intoxicatie, automatismen, die ze vergeleken met symptomen van ontherseningsstijfheid, o.a. kwam de reflex van Babinski te zien, bij de encephalitici (de Parkinsonisten) zagen zij dit niet, er kwam geen reflex van BABINSKI. Na toediening van scopolamine zagen zij dit wel geschieden. Zij verklaren, dit verschil in werking doordat bij post-encephalitische toestanden de schakel tusschen hersenschors en hersenstam gelaedeerd is. Deze laesie houdt de hersenstamwerking der barbitalen tegen. Zoo verklaart ook STERN (l.c. pag. 37) uit deze laesie het falen der barbitalen bij post-encephalitici. Immers de stammiddelen moeten hier hun werking ontplooien in een gelaedeerd gebied, zij het dan ook dat we dit voorloopig zoo functioneel moeten opvatten.

ZUTT publiceert een lijder aan post-encephalitisch parkinsonisme met dwangneurotische symptomen, dwangdenken en blikkrampen, waar groote doses paraldehyd geen slaap verwekte, maar wel gelukte het de motorische aanvallen (zonder de slaap) te coupeeren [1]). FRENSDORF wijst nog op de eigenaardige werking van luminal bij een encephalitislijder, die hierop prompt met hallucinaties reageerde [2]).

Een paradoxe werking van barbituurzuurverbindingen bij lijders aan encephalitis heb ook ik herhaalde malen waargenomen. Uit de beschrijving in het jaar 1929 uit het provinciaal ziekenhuis nabij Santpoort, citeer ik: [3])

> I. Deze patiënte vertoont thans heel duidelijk het Parkinsonsyndroom. Voor haar angstige radeloosheid kreeg ze twee jaar geleden, toen de diagnose nog niet vast stond, een somnifeenslaapkuur. Tijdens de kuur was ze veel wakker, onrustiger dan ooit, vroeg steeds maar om koffie, monotoon vragende. Ze nuttigde wel haar ander voedsel, doch was slechts rustig te krijgen, wanneer men haar een kop koffie voerde.
>
> II. De tweede patiënte kwam met de diagnose angststupor, met een twijfelachtige hersenaandoening in haar anamnese. In haar kuur toonde

1) ZUTT. Zentr. Bl. Neur. Bd. 57, p. 846.
2) FRENSDORF, Z. Neur. 107.
3) MEERLOO, Neurotherapie 1929.

ze een eigenaardig Ganserachtig syndroom, zoodat aan hysterie gedacht werd, ze weigerde voedsel en kreeg sondevoeding. Enkele dagen later vraagt ze steeds om biefstuk en als ze dit krijgt, verslindt ze het gretig, met beide handen pakt ze het aan, terwijl haar overige voedsel gevoerd moet worden. Dit alles houdt op onmiddellijk na het stopzetten van de slaapkuur. Eerst later wordt de diagnose postencephalitische psychose duidelijk.

III. Bij onze derde patiënte is in de voorgeschiedenis een hersengriep bekend. Ze wordt opgenomen, verward met woedebuien, wild associeerend soms, andere keeren zeurderig dwingend om kleinigheden. Een demonstratieve suicidepoging werd reden tot opname. Ze krijgt direct een somnifeenkuur, is hierin verward, druk en kinderlijk, wil niet eten, doch vraagt wel steeds om koffie en laat zich slechts gewillig helpen en onderzoeken als ze koffie heeft gehad.

IV. Een patiënte bij wie men langen tijd twijfelde tusschen de diagnose Katatonie of Encephalitis, weigerde reeds gedurende 6 jaren voedsel, zoodat ze zelfs een ulcus had gekregen van de sondevoeding. Meestal werd ze wegens haar heftig onsociaal gedrag in de wikkel verpleegd. Gedurende de behandeling met een barbituurzuurmengsel, werd ze onrustiger. Tevoren was ze kataleptisch met af en toe zeer impulsieve buien. Nu wordt haar katalepsie opgeheven, ze komt actief uit haar bed en een enorme snoepzucht openbaart zich. Alle kasten snuffelt ze na, en zij die 6 jaar voedse lhad geweigerd, lijkt onverzadigd. Steeds maar door roept ze om allerlei snoep en lievelingskostjes. Na de kuur is de voedselweigering verdwenen. De katalepsie is verdwenen, ze wordt steeds rustiger en handelbaarder, en ze gaat zelfs arbeiden. (vgl. [1]).

Leek dit paradox gedrag reeds op dat der vorige 3 patiënten, zoodat ook dat voor de encephalitis pleitte, het verdere beloop van haar ziekte pleitte er ook voor. Febr. 1931 stierf zij gedurende de heftige griepepidemie in „Maasoord", die over het algemeen gepaard ging met verschijnselen van cerebrale intoxicatie. Zij stierf onder verschijnselen van uitbreiding der hersenhaard, oogspierverlammingen, ademhalings-- en slikstoornissen. De obductie werd ons helaas niet toegestaan, waardoor het stricte bewijs niet geleverd kon worden.

Hoe moeilijk en hoe gecompliceerd hier de verhoudingen zijn, blijkt uit de volgende casuistiek. Bij een onzer patiënten was uit de voorgeschiedenis weinig bekend, en vroege klinische gegevens waren er totaal niet. Door haar gedragingen gedurende het langdurig verblijf in het gesticht, dacht men af en toe in de richting van

1) N. T. v. G. 1930. 26.

de chronische encephalitis hoewel daar klinisch geen aanknoopingspunten voor waren. Uit haar paradox gedrag tegenover barbitalen meenden we een zekerder argument te halen. Toen ze tenslotte zieker werd tijdens de griep, die zoo toxisch op het cerebrum werkte, meenden we weer zekerder te mogen zijn van onze diagnose, te meer omdat verscheidene lijders aan jeugdencephalitis tijdens deze griep succombeerden [1]). Het anatomisch onderzoek leverde tenslotte zeer weinig positieve resultaten op.

Mej. J. H. (1292 G.) staat in onze inrichting jaren lang bekend als een lijderes aan dementia praecox. Ook haar broer wordt voor dezelfde ziekte verpleegd.

Januari 1913 wordt ze opgenomen, ze is dan 25 jaar oud. Tot haar 11de jaar was ze altijd gezond geweest, dan is ze 10 dagen ziek, heeft volgens de familie koorts en *St.-Vitusdans* gehad, waarbij haar eene mondhoek scheeftrok. Ook daarna is haar geestelijke en lichamelijke ontwikkeling normaal.

Een jaar voor de plotselinge uitbarsting van haar psychose heeft ze een pijnlijke otitis met otorrhoea.

Haar psychose vangt vrij plotseling aan met religieuze visioenen en betrekkingswaandenkbeelden. Ze heeft zelfbeschuldigingen, maar bebeschuldigt ook anderen van onzedelijke handelingen met haar.

In de ziektegeschiedenis wordt ze beschreven, nu en dan eens, als een stuporeuze negativistische patiënte dan weer als een drukke katatone, met grimassen en impulsief storend gedrag. Deze perioden wisselen elkaar vele malen af. In 1929 wordt de diagnose gesteld op katatonie, met af en toe buien van verzamelwoede, snoeplust, katalepsie. Om het eenigzins vreemde ziektebeeld wordt dan weer een volledige neurologische status gemaakt (Dr GREWEL) maar afwijkingen worden niet geconstateerd.

In 1930 moet ze af en toe wegens haar onrust met sedativa behandeld worden. Barbitalen verwekken echter een nijdig agressief gedrag, werken hier dus paradox, Paraldehyd werkt prompt. Contact met patiënte heeft men nimmer! Pathologische reflexen worden in het verloop van 1930 niet gevonden.

Maart 1931, tijdens de griep wordt ze ziek, een initiale angina met koorts.

De volgende dagen wordt ze suffer, heeft een slechte ademhaling en slikstoornissen.

Klinisch vinden we dan nog: nauwe, slecht reageerende pupillen, positieve corneareflexen, geen oogspierparesen. Een algemeen verhoogde spiertonus, myokymie, Chvosteck +.

1) Verwikkelingen tijdens een griepepidemie. N. T. v. G. 1931. 23.

De reflexen zijn hoog, de buikreflexen zijn opgeheven, beiderzijds is de reflex van BABINSKI op te wekken, links een voetclonus. Patiënte heeft trekkingen in handen en beenen, mond en oogen, van choreatisch—athetotisch karakter. Intern geen afwijkingen. Lumbaalvocht wordt afgenomen, behalve te snel afdruppelen worden geen afwijkingen hierin gevonden. Het suikergehalte wordt niet bepaald.

Daarna knapt patiënte zeer langzaam op, de temperatuur wordt normaal. Ze is echter zeer vermagerd en blijft bedlegerig.

Bij tijden heeft ze spontaan motorische en athetotische trekkingen, als het ware op „choreatische insulten" gelijkend. Merkwaardig is ook, dat het contact met haar familie, dat jarenlang niet meer bestaan had, na deze ziekte eenigzins hersteld is. Ze wisselt enkele woorden met hen. Eind Mei wordt ze zieker, de voedselopname levert moeilijkheden. Koorts heeft ze niet, ze heeft thans duidelijk verschijnselen van meningeaal prikkeling. Lumbaalvocht, behalve een misschien verhoogde druk geen afwijkingen. Ze krijgt koorts, er ontwikkelt zich een herpes zoster op beide heupen, ter plaatse gaat de huid snel in decubitus over. Ze heeft thans kortdurende insulten met tonische en clonische krampen, ze heeft periodes van tandenknarsen, slik- en hikreflexen, strabismus divergens. De reflexafwijkingen zijn nog zooals in Maart.

Half Juni overlijdt ze met een hevige decubitus, nadat ze dagelijks minder was geworden.

De familie kon ons helaas alleen de hersensectie toestaan.

Bij het histologisch onderzoek van deze niet atrofische hersenen omschrijft collega FRETS de geringe afwijkingen, die hij vindt, als volgt: In het schorsgedeelte worden geen bijzonderheden aangetroffen. In het Nisslbeeld op verschillende plaatsen van de stamgangliën vinden we veel afbraakproducten rondom de vaten, lichte infiltraten, gliahoopjes rondom bleeke gangliecellen. In de substantia nigra zijn de pigmentcellen niet veranderd, wel vindt men ook daar veel afbraakproducten en gliakernvermeerdering.

Het hier genoemde onderzoek, dat slechts een begin is, en waarvoor natuurlijk meer gevallen onderzocht moeten worden, geef ik weer, omdat het tot nieuwe vraagstelling animeert. Mogen we een onderscheid maken in verschillende vormen van katatonie, afhankelijk van het gedrag tegenover barbitalen?

Zijn we met deze afwijkingen op de grens van katatonie en encephalitis? (SPATZ [1])). REITER [2]) vindt bij de dementia praecox met

1) Spatz in Die Anatomie der Psychosen. Handbuch v. Bumke. 1931.

2) REITER, Zur Pathologie der dementia praecox. Thieme Verlag. Leipzig. RODENBERG, Encephalitis u Schizophrenie. All. Z. f. Psychiatr. Bd. 96.

chr. encephalitis vergelijkbare afwijkingen. Hij spreekt van een parenchymateuze degeneratie op toxische basis van het palaeencephalon, een encephalose met gangliecelveranderingen (zwelling, degeneratie, chromatolyse) gepaard met gliaophooping rondom de cellen, met onregelmatige gliakernen. In dergelijke gevallen spreekt hij zelfs van dementia praecox parkinsonoides.

Hier zijn we gekomen aan een gebied van nieuwe probleemstellingen, het paradox gedrag, door barbital verwekt, wees hierop.

LUSTEN EN ZUCHTEN BIJ DE BARBITUURZUURINTOXICATIE.

Het verslag van de voorgaande paradoxale werking der barbitalen bij enkele ziektegevallen moet noodzakelijk onze aandacht afleiden naar het vreemde psychopathologische verschijnsel der zucht.

De pathologische lust- en zuchtverschijnselen (b.v. drankzucht, snoepzucht) vormen een zoo gecompliceerd geheel van verschijnselen, dat men hier niet van een eenvoudig psychisch symptoom mag spreken. We raken hier binnen een zeer apart gebied van problemen, waarover ik elders uitvoeriger enkele mededeelingen heb gedaan [1]). Men heeft getracht deze primitieve uitingen in verband te brengen met de functie van een der oudste deelen van ons cerebrum (KLEIST, REICHARDT, RATNER). Typisch is dat ik deze eigenaardige lust — verschijnselen spontaan zag verschijnen tijdens de griepreconvalescentie, tijdens een geval van encephalitis bij de overgang van het acute naar het chronische stadium en tijdens de barbituurzuurintoxicatie. De zucht hangt samen met de regulatie van diepste instinctieve functies en driften. Iedere ontremming tengevolge van beschadiging der hoogere hersencentra zal reeds tot een vermeerdering van deze instinctieve uitingen leiden. Door normale verzadiging komt de primitieve zucht tijdelijk tot stilstand, een zekere mate van periodiciteit is er in kenbaar. Zijn de reguleerende en ermee samenhangende centra niet meer intact, zooals bij de pathologische slaapzucht, dan uit de zucht zich constant of paradoxaal, de verzadiging vindt niet plaats, maar de zucht verergert, en wordt aanleiding tot ziekelijke uitingen. Somnifeen en andere barbituurzuurderivaten brengen herhaaldelijk een onevenredige uiting teweeg van deze alleroudste functies in dienst van de drift tot zelfbehoud.

1) Ueber pathologische Sucht und Gehirnentgiftung, Z. Neur. 137.

Tijdens de langdurige barbituurkuren merken we dit dikwijls. OBERHOLZER [1]) noemt de afschuw voor eten en drinken. Herhaaldelijk nemen we patiënten waar, die uitsluitend tijdens de kuur voedsel weigeren. Velen zijn tijdens de kuur verhoogd erotisch. Schizophrenen zijn hier bij uitstek nijdig en negativistisch. Psychopathen doen ongeremder dan ooit. In het algemeen komen in de kuur vele primitief hysterische reacties los, de zieken doen pueriel, demonstratief en clownesk. Anderen toonen een niet te remmen eetlust, het gedrag doet soms aan zwangerschapslusten denken.

Hoewel we al deze primitieve driftveranderingen niet precies interpreteeren mogen en kunnen, zijn ze toch voor de psychopathologie van groote waarde.

Meegedeeld werd reeds de patiënte, die na 6 jaar voedselweigering, na een barbituurkuur weer ging eten.

In de literatuur vinden we een zelfde mededeeling [2]).

Een lijderes aan schizophrenie met stereotypiën en grimassen weigert alle voedsel. Na somnifeentoediening gaat ze weer eten.

Het volgende geval geeft zoo'n verschijnsel nog pregnanter weer.

Mej. L. W. (1562 G.) is op de afdeeling een der moeilijkst verpleegbare patiënten. Onophoudelijk doet ze suicide pogingen. Ze is een hebephrene die geen uitleg geeft voor haar handelingen. Agressief is ze niet, maar als men niet goed oplet verwondt ze zich zelf door bonsen van het hoofd tegen den bedrand. Ze moest bijna steeds in de chorita (= dwangverpleging in droge wikkel) verpleegd worden maar ook daar kan ze geen seconde alleen gelaten worden.

Dit alles verdwijnt na toediening van een matige dosis barbituurzuur. Haar heftige zelfmoordneigingen verdwijnen, ze wordt een vrij rustige hebephrene, met wie men dan iets meer contact heeft, en die men nu met geruster geweten op kan laten staan.

BARBITUURZUURTOXICOMANIE.

De barbituurzuurverschijnselen zijn ook in staat de gestadige zucht naar het middel op te wekken. Hoewel het hier niet de plaats is om op de problemen der toxicomanie uitvoerig in te gaan, is het

1) OBERHOLZER, Z. Neur. 110.
2) SALANKI, Orvosi Hetilap. 1925. Jgg. 69, 4.

begrijpelijk dat er een verband gezocht werd met de algemeene lust en zuchtverschijnselen, die hierboven beschreven worden. Voor de echte toxicomane „Berauschungstrieb" wordt algemeen een in de constitutie gegevene praedilectie aangenomen, bij de cyclothymen zou die behoefte naar bedwelming het meest aanwezig zijn [1]), terwijl er door het chronische gifgebruik een „schizoïdeering" van het karakter plaats heeft. Algemeen wordt door het chronische toxinegebruik een verandering aangenomen in het vegetatief-hormonale systeem, waardoor volgens DAVID het vagus-sympathicus evenwicht eerst wordt verbroken en dan op een ander niveau weer wordt hersteld. Uit de verbreking van dit nieuwe labielere evenwicht verklaart men dan de eventueele abstinentieverschijnselen (WUTH, DAVID, MEGGENDORFER [2]).

Barbituurzuurderivaten hebben ook de eigenschap toxicomane lustverschijnselen op te roepen, ook hierdoor wordt het karakter beïnvloed. Voor de studie van de intoxicatieverschijnselen na barbitalgebruik zijn deze gevallen heel belangrijk.

SOMNIFEENZUCHT

wordt o.a. door NACHT [3]) beschreven. Een lijderes aan psychasthenie met angst en dwangverschijnselen lijdt aan slapeloosheid. Haar chronisch somnifeengebruik wordt een dwangmatige handeling. Ze geraakt erdoor in een euphorische toestand. De onthoudingskuur gaat gemakkelijk en zonder eenige blijvende gevolgen. Ook HEUYER [4]) deelt een dergelijk geval mee, waarna 2 jaar lang karakterveranderingen optraden, in het begin met hallucinaties en vervolgingswaan. Ik zelf nam het eenmaal waar bij een depressieve psychopathe, die ter demonstratie van haar suicideneigingen eens een keer te veel innam en zoo in het gesticht kwam. Op alle mogelijke manieren, zooals alleen een psychopaath dat kan, probeerde ze slaapmiddelen van de verpleging los te krijgen.

---

1) Vgl. JOËL u FRÄKEL, Konstitution und Konstellation in ihrer Bedeutung für den miszbrauch der Rauschgifte. Die Biologie der Person IV, Berlin 1929.

2) MEGGENDORFER, Genuszgifte. Handbuch v. Bumke. Bd. 7. Berlin 1929.

3) NACHT, Encéphale. 1929. 24.

4) HEUYER. Toxicomanie au somnifène. l'Encéphale. 24. 492.

bericht o.a. CHRISTOFFEL [1]). Hij nam verscheidene gevallen van dialzucht waar, waarbij hallucinaties op gezicht en gehoor optraden. Merkwaardig dat velen 's morgens na een diepe slaap een afschuw van voedsel hadden. Ook LUTZ deelt een geval van dialzucht mede [2]), een dosis van 0,7 Gr. verwekt soms reeds optische en acustische hallucinaties.

Een zelf meegemaakt geval waarbij het dialgebruik samen ging met eucodal wordt in Hfdst. VII genoemd.

VERONALISME

wordt in de literatuur veel genoemd, o.a. door MURALT [3]), die het veronalisme een symptoom vindt van psychopathische minderwaardigheid. Bij de behandeling der abstinentieverschijnselen komen we hier nader op terug.

HALLUCINATIES.

Voor de volledigheid wordt dit symptoom hier apart genoemd. De chronische barbitalintoxicatie is in staat, hallucinaties te verwekken. Niet alleen tijdens de intoxicatie maar ook in het desintoxicatie (abstinentie) stadium, worden dergelijke psychopathologische phaenomenen waargenomen. Het werd reeds vermeld in de gevallen van toxicomanie. Ook de chronische luminalmedicatie bij epileptici heeft somtijds dergelijke gevolgen [4]). KAISER [5]) deelt gevallen mede van tevoren heldere epileptici die door de chronische luminaltoediening hallucinaties krijgen en betrekkingsdenkbeelden, met exantheem en oedeem. In 3 gevallen duren deze verschijnselen al meer dan 2 jaren en lijken haast irreparabel.

EPILEPSIE.

„Jedes Gehirn hat eine epileptische Reaktionsfähigkeit!" (REDLICH). De convulsieve reactie wordt door velen beschouwd als een

1) CHRISTOFFEL, Dial Ciba und Dialcibismus. Z. Neur. 43.
2) LUTZ, Z. Neur. 123.
3) MURALT, Z. Neur. 22.
4) GRUHLE, Handbuch v. Eulenburg.
5) KAISER, Psychiatr. Neurol. Wschr. 1931.

physiologische eigenschap, die verhoogd moet worden wil het insult tot uiting komen. Iedere ontremming, iedere intoxicatie, iedere abnormale prikkeling van het cerebrum, kan bevorderen, dat die convulsieve ontlading tot stand komt. We spreken van symptomatische epilepsie,als we zoo een ontlading bevorderend agens kennen, zij het, dat het een affect is, een toxine, een tumor, een hypothetische intoxicatie zooals de zwangerschapsintoxicatie, etc.

Na gebruik van luminal, bij epilepsie, waar dus door een hypothetische oorzaak een verhoogde „Krampfbereitschaft" bestaat, zien we een afsnijding van de motorische ontlading, het epileptisch insult heeft niet plaats. Met deze blokkeering is echter de werking der hypothetische oorzaak niet opgeheven (autointoxicatie?), in plaats van de groote krampaanvallen, zien we soms verschijnselen van ‚petit mal" ontstaan of andere aequivalenten. Na luminalgebruik bij de gestichtsepileptici zien we menigmaal sterke karakterveranderingen ontstaan, de toevallijders worden prikkelbaar en geraken sneller in een furortoestand. Men stelt zich deze werking zóó voor, dat het sedativum de prikkeling vanuit een hypothetisch centrum (krampcentrum) verspert, meer nog naar de motorische sfeer, dan naar de psychische sfeer. Luminal kan daarom meewerken tot de psychische degradatie van den epilepticus. KOGAN en MIRELSON geven enkele voorbeelden van een dergelijke werking [1]) bij een patiënt o.a. waarbij na luminalgebruik talrijke psychopathische en erotische excessen ontstonden. Deze voorstelling kan ons veel verduidelijken, al behoeven we het begrip centrum niet zoo nauw te nemen. Immers wanneer er een normale, hoewel latente, „Krampfbereitschaft" bestaat, dan kunnen we ons voorstellen, dat bij plotselinge abstinentie van middelen die dit hypothetische centrum remmen, het insult tot ontlading komt.

Vele narcotica en sedativa demonstreeren deze regel, de plotselinge abstinentie na chronisch gebruik, brengt motorische en convulsieve ontladingen met zich mee. Deze vorm van *symptomatische epilepsie* is dus een *abstinentieverschijnsel*. POHLISCH beschrijft epileptiforme insulten tijdens de paraldehydeabstinentie, na luminalisme en na veronalisme. Het wordt zelfs ook beschreven

---

1) KOGAN und MIRELSON, Ueber einige Eigenheiten d. Luminalwirkung. Z. Neur. 118.

na de chronische loodvergiftiging [1]). Na talrijke suicidepogingen met hooge doses slaapmiddelen vinden we deze convulsieve reactie genoemd, b.v. geval van MÜHLFORDT [2]), na inname van 8 Gr. veramon ontstaan tonische en clonische krampen, Chvosteck, lichtstijve pupillen, als de eerste intoxicatieverschijnselen reeds verdwenen zijn.

Dat de plotselinge abstinentie niet zonder gevaar is, blijkt uit het geval van MURALT—KRESZ [3]). Een zware hysterica lijdt aan veronalisme. Tijdens de abstinentie in de kliniek is ze eerst angstig en verward en overlijdt daarna in een status epilepticus.

Ook de vrij kortdurende barbituurzuurkuur is in staat convulsieve reacties in het desintoxictiestadium te verwekken.

VAN DER TORREN [4]) publiceerde bij één patiënt deze meer alarmeerende werking van de somnifeen waarbij haardvormige prikkelingsverschijnselen optraden.

> Acht dagen na een somnifeenkuur (150 cM³ in 16 dagen) ontstaat bij een lichamelijk gezonden 23 jarigen man (verwarde agressieve schizophreen) een epileptiform insult aan de linkerzijde (arm en been) met tongbeet en krampen in het rechter facialis gebied, met opvolgende parese in het gebied van de rechter mondfacialis. Veertien dagen later zijn deze verschijnselen verdwenen. Patiënt zelf is na de kuur vrij rustig geworden.
>
> Collega VAN DER TORREN was zoo vriendelijk mij mee te deelen, dat vier maanden later weer een insult wordt waargenomen met schuim op den mond. Patiënt zou alleen bewusteloos zijn geweest. Hij toog direct weer aan het werk. 1½ jaar later heeft het insult zich niet herhaald. Patiënt bleef rustig.

Reeds eerder deelde SCHMIDT [5]) in zijn klinische mededeeling terloops een dergelijk epileptiform insult mee. Hij noemde het bij de bespreking van 8 patiënten die hij volgens het schema van KLÄSI met somnifeen behandelde.

---

1) KEHRER, Z. Neur. Bd. 3.

2) MÜHLFORDT e.a. M. Med. Wschr. 1930.

3) MURALT, Z. Neur. Bd. 22.

4) V. D. TORREN, Een geval van hersenhaardverschijnselen na de somnifeenkuur. N. T. v. G., 1928, p. 408.

5) SCHMIDT, Zeitschr. f. die Ges. Neurol. u. Psych. Bd. 99, p. 783.

K., een 15-jarige hebephreen, verkeert bij opname in lichte psychomotorische opwinding, hij is versperd en heeft talrijke visueele hallucinaties. Hij praat en lacht veel, slaapt 's nachts niet meer. Van 7 Juli 1924 tot 14 Juli krijgt hij een somnifeenkuur, per dag gemiddeld 4 ccM. intramusculair, na een scopolamineinjectie vooraf.

Den tweeden dag braakt hij twee maal. Tijdens de kuur heeft hij een lallende spraak en een onzekere gang. Drie dagen na het ophouden der kuur krijgt hij twee epileptiforme insulten, die onmiddellijk op elkaar volgen. De urine was tijdens de kuur eiwitvrij. Het resultaat van de kuur op den psychischen toestand is nihil, eerst na maanden wordt patiënt wat rustiger. De toevallen hebben zich niet herhaald.

Ook na een geval van bewuste somnifeenvergiftiging wordt een epileptisch aequivalent meegedeeld.

Een patiënt van Zoppino [1]) drinkt met suicidebedoelingen 12 cc. somnifeen achter elkaar op. Tijdens de daarop volgende slaapperiode heeft ze kortdurende clonische trekkingen in beide armen. Geen temperatuurafwijkingen. Wel urineretentie. Den 4den dag volkomen herstel!

In het provinciaal ziekenhuis nabij Santpoort, waar eind 1929 ruim 500 maal een somnifeenkuur was toegepast, werd 5 maal een dergelijke ontlading van den intracerebralen somnifeen-prikkel waargenomen, bij een der patiënten 3 maal, telkens na een kuur.

Het eerste insult werd in 1925 waargenomen.

Mej. v. d. H. (Nr. 14516), 30 jaar oud, is lijdende aan een schizophrene, psychose, die in aansluiting aan een graviditeit tot uiting kwam. Ze is autistisch slordig en negativistisch en buitengewoon apathisch. Voor zoover bekend komen in haar anamnese en in haar familie geen psychoses voor of lijders aan vallende ziekte.

In Mei 1925 krijgt ze om haar groote onrust een slaapkuur, echter zonder resultaat. 12 Juni daarna begint ze een nieuwe langere kuur, langzaam stijgend met de somnifeendoseering, aanvankelijk 2 × 55 gtt. per dag, dan 2 injecties, tot tenslotte 3 injecties per dag (6 cc. somnifeen).

26 Juni krijgt ze temperatuursverhooging tot 39° C., een verhooging die teruggaat als men even staakt met somnifeentoediening. Den volgenden dag gaat men voorzichtig verder met de kuur, die 2 Juli gestaakt wordt. Gedurende de kuur is patiënte zeer druk en geëxalteerd.

Avondtemperaturen van 38° C. worden tot 6 Juli genoteerd. Gemiddeld was de slaap slechts 6 uur per etmaal.

---

1) Zoppino, Schw. Med. Woch. J., 55. Nr. 38.

Patiënte wordt na de kuur rustiger en iets meer toegankelijk. Den 5den Juli krijgt ze plotseling twee toevallen, waarvan de zuster het volgende opteekent.

Bij het lezen van de krant valt patiënte plotseling achterover na een gil gegeven te hebben. Ze ziet zeer bleek en trekt met de oogen naar één kant. Eerst is ze stijf en daarna maakt ze schuddende bewegingen. Het geheele insult duurt ongeveer 3 minuten. Ze heeft geen tongbeet en is niet incontinent. Drie uur later heeft ze weer een toeval, dat ongeveer 1½ minuut duurt.

De medicus vindt, even later, geen neurologische veranderingen.

De toevallen hebben zich sedert, ook na volgende kuren, niet herhaald.

(De afwijking in de temperatuurkromme wordt elders besproken No. 23 van de tabel.)

Mej. S. H. (Nr. 15591), oud 35 jaar, stamt uit een van moederszijde met krankzinnigheid belaste familie. Epileptische of aanverwante verschijnselen zijn in de familie en ook in patiënte's voorgeschiedenis niet bekend. Na het tweede huwelijk van haar vader, thans 6 jaar geleden, treden karakterveranderingen in. Aug. 1928 wordt patiënte opgenomen in een verwarden toestand met stoornissen in het denkgevoels- en handelingenleven. Er bestaat een groote motorische onrust, met verbigeratie en perseveratie en exhibitionisme.

11 Aug. ondergaat ze een somnifeenslaapkuur, waarbij ze vrij onrustig blijft, even verward en verhoogd erotisch als altijd. Ze slaapt gemiddeld 10 uur per etmaal. De doseering is de eerste dagen 6 cc.M. somnifeen intramusculair, later 4 cc.M. per dag. Den 10den dag krijgt ze plots temperatuursverhooging tot 39,1 C., de somnifeentoediening wordt tijdelijk stopgezet, waarna de temperatuur langzaam daalt (lichamelijke oorzaken hiervoor worden niet gevonden). De dag hierna wordt de kuur voorzichtig voortgezet met 3 d.d. gtt. 30 en den volgenden dag 3 dd. gtt. 40. Na 24 Augustus krijgt patiënte geen somnifeen meer, de (temperatuur is thans weer normaal).

Na de kuur is ze vrij rustig, ze slaapt veel en is nog wat incohaerent. 29 Aug. krijgt ze plotseling toevallen, kortdurend, drie, vrij snel achter elkaar. De zuster neemt hierbij waar dat de pupillen niet reageeren. op licht. Het onderzoek, kort daarna, wijst aan, dat de reflexen volgens Babinski en Oppenheim beiderzijds positief zijn.

1 September wordt weer een insult waargenomen, dat typisch epileptiform verloopt. Een week later meent de zuster weer eenige insulten waar te nemen. Patiënte is dan nog suf, genoemde reflexen zijn negatief.

De psychische toestand gaat langzaam vooruit, ook de insulten her-

halen zich niet. Drie maanden later kan ze met proefverlof het ziekenhuis verlaten, nadat de moeilijkheden met de 2e moeder uit den weg geruimd zijn. Een licht gemaniereerde spraak is nog merkbaar. Het onderzoek volgens BOURDON—WIERSMA op epileptische aequivalenten valt volkomen negatief uit.

Mej. C. E. M. (Nr. 15493) is een verwarde, onrustige en hallucineerende schizophrene met typische physieke bewerkingswaan. Om haar impulsieve onrust afgewisseld met vrij goede en heldere momenten, krijgt ze nu en dan een slaapkuur. In haar familie komt geen krankzinnigheid of epilepsie voor.

Juni 1928 krijgt patiënte een kuur waarbij ze weinig slaapt op gemiddeld 140 gtt. per dag. Den 11den dag heeft ze hierbij een vrij acute temperatuursverhooging, die verdwijnt na vermindering van de somnifeen. Verder verloopt de kuur normaal. Patiënte is hierna een korten tijd iets rustiger en meer toegankelijk.

Augustus 1928 krijgt ze weer een slaapkuur wegens hevige impulsieve verwardheid. Tweemaal daags krijgt ze een injectie van 2 cc.M. somnifeen intramusculair. Weer heeft ze den 10en dag een plotselinge temperatuursverhooging. Verder verloopt de kuur normaal. Enkele dagen na de kuur wordt patiënte acuut zeer verward.

October 1928 maakt patiënte haar derde kuur door. Ze krijgt dezelfde dosis. Ze slaapt gemiddeld 12 uur per etmaal. Temperatuursverhooging wordt thans niet waargenomen. 17 October wordt de laatste somnifeen toegediend. Resultaat van de kuur is nihil.

Drie weken later (9 Nov.) heeft patiënte, volgens beschrijving van de zusters plotseling een toeval.Ze heeft trekkingen in alle ledematen en schuim op den mond. Daarna blijft ze een poosje bleek en cyanotisch. Het na-onderzoek brengt geen abnormale reflexen voor den dag, wel echter een tonglaesie door tongbeet. Het inmiddels ingestelde onderzoek op somnifeenafbraakproducten in de urine (reactie van ZIMMERMAN) bleek negatief.

Na deze kuur is patiënte periodisch verward of rustig. Juni 1929, een week na een nieuwe kuur, die als de vorige verloopt, krijgt ze weer een insult, waarbij de zuster stijf- en schudkrampen waarneemt, benevens tongbeet. Ongeveer 15 minuten is patiënte bewusteloos.Later bestaat er volledige amnesie voor dit feit.

September 1929 volgt een week na een nieuwe kuur weer een insult.

Tot nu toe mogen we zeggen dat dit epileptiforme insult geen ernstig gevolg heeft gehad. Bij geen van de patiënten heeft het insult zich herhaald anders dan in aansluiting aan een somnifeen-

kuur. Voor het eerste geval gold dit reeds over een tijdvak van meer dan 4 jaren, haar psychose is door de kuur onbeïnvloed gebleven, epileptische aequivalenten heeft ze nooit vertoond. De tweede patiënte is hersteld afgeschreven. Haar psychose deed den behandelenden medicus meer aan epileptische karakter-anomalien denken, waarvoor ook het aetiologische affect (jaloerschheid over den vader) zou pleiten. Ook later schrijft ze nog wel zeurderige en vleierige brieven. In hoeverre de somnifeen een latente bereidheid, om epileptisch te reageeren, heeft opgeroepen, is thans niet uit te maken.

De derde patiënte wordt door de kuur, steeds iets rustiger, een meer „Anstaltsfähige" patiënt. Haast experimenteel wordt bij haar door de somnifeenkuur het epileptisch insult opgeroepen, zonder nadeelige gevolgen.

Na bovengenoemde publicatie in 1929 ontmoetten we in de literatuur nog herhaaldelijk het zelfde verschijnsel, na de barbituurzuurkuur, in het gesticht „Reinier van Arkel" [1]) epileptische insulten tijdens en na een somnifeenkuur bij een schizophreen, en b.v. in de publicatie van Lutz [2]), die het zelfs waarneemt in 3 gevallen 9 à 10 dagen na de kuur, in het 3de geval komt zelfs een status epilepticus voor, met 21 aanvallen en met gelukkig geen ernstige gevolgen.

KATALEPSIE EN KATATONIE.

Met het syndroom katalepsie hebben de barbituurzuurverbindingen tweeërlei verband. Eenerzijds kunnen deze verbindingen katalepsie verwekken, anderzijds wordt de aanwezige katalepsie door geringere dosis gunstige beïnvloed.

Het is een bekend feit, dat bij hevige intoxicaties katatonieachtige bewegingstoornissen kunnen optreden, katalepsie, motorische onrust, etc. samengaande met pupilstoornissen. Heilbronner geeft hiervan o.a. een voorbeeld bij de intense alcoholintoxicatie [2]).

De experimenteele katalepsiestudie bij dieren van de Jong, Baruk e.a., is van lateren datum. Deze publicaties [3]) brengen be-

1) Verslag 1930.
2) Heilbronner, Münch. Med. Wschr. 1901.
3) Vgl. De Jong, N. T. v. G. 1931 en andere publicaties.

wijzen voor het optreden van op katalepsie gelijkende syndromen onder invloed van o.a. de bulbocapnineintoxicatie. Over het algemeen wordt de analogie te snel overgebracht naar het gebied der psychopathologie. De GIACOMO herhaalde deze experimenten bij menschen(!!), bij wie hij door inwerking van bulbocapnine beterschap verwachtte [1]). Ook hij verkreeg katalepsieachtige verschijnselen die hij vergeleek met parkinsonoide flexiehouding, zijn patiënten hadden dit verschijnsel te voren niet vertoond. Vergelijkbare psychopathologische nevenverschijnselen kreeg hij niet.

De somnifeenkuur geeft ook af en toe als nevenverschijnsel het verschijnsel der katalepsie te zien. Merkwaardig is, dat vooral de intraveneuze toediening van dit middel dit teweeg kan brengen. Over de bijzondere werking der intraveneuze somnifeeninjectie berichtte ik reeds elders (Hfdst. III). CLAUDE en BARUK [1]) deelen dergelijke verschijnselen mede na toediening van 10 cc.M. intraveneus(!). Ook BUSCAINO, die groote doses somnifeen toedient heeft deze ervaringen [2]) samen met de GIACOMO vindt hij 't zelfs in 60 % van zijn dementia praecoxgevallen die hij met somnifeen behandelde. Zijn conclusie is dat somnifeen en zijn verwante producten een typische flexibilitas cerea kunnen opwekken. Dat somnifeen dezelfde werking heeft als bulbocapnine in dergelijke gevallen wordt door de Italianen geweten aan de aminen, de chemische groep die in beide stoffen voorkomt. Ik zag echter dezelfde werking door een ander barbituurzuurmengsel veroorzaakt, waarin geen diaethylamine (als zwakke basis) aanwezig was, de patient kreeg het mengsel, samengesteld volgens hoofdstuk XII.

Mej L. W. (1562 G.) die ik reeds in dit hoofdstuk besprak wegens haar zware zelfmoordneigingen, die in de barbitalkuur verdwijnen, vertoont tijdens die behandeling nog andere verschijnselen. Soms wordt ze spraakzamer en men heeft dan met deze lijderes aan schizophrene psychose meer contact. Het volgende verschijnsel, waarbij ze iets suffer is geworden is, de flexibilitas cerea, een spontane en reactieve katalepsie. Herhaalde malen kon ik dit demonstreeren. De kleur is licht cyanotisch,

1) DE GIACOMO. Intern. Neurologencongres. Bern 1931.

2) CLAUDE et BARUK, Encéphale 1928.

3) BUSCAINO, Catatonia sperimentale negli animali e nell'uomo. „Morgagni", 1931. 2.

de spraak wat dysarthrisch, de klinische teekenen van een zwaardere intoxicatie zijn aanwezig.

Houdt men op, dan verdwijnt de katalepsie, patiënte wordt weer onrustig.

Kataleptische verschijnselen hebben zich spontaan tijdens haar psychose niet vertoond.

Let men nauwkeurig op dit verschijnsel der katalepsie tijdens de barbituurzuurkuur, dan lukt het herhaaldelijk dit verschijnsel op te wekken. Persoonlijk beschouw ik het als een waarschuwing om mijn doseering te matigen.

Twee jaar geleden beschreef ik een dergelijk geval van katalepsie in en door de kuur.

Patiënte is zeer moeilijk in de verpleging. Ze is gedeprimeerd en angstig en heeft talrijke hypochondrische waandenkbeelden. Geremd is ze niet. Haar suicideneiging is zeer groot, voortdurend moet ze onder toezicht blijven. Hierbij ontwikkelt ze een demonstratieve plaagzucht en een sadisme, die haar verpleging extra moeilijk maken. Van de momenten, dat men haar even niet gadeslaat, tracht ze gebruik te maken, hetzij om zich zelf iets te doen, hetzij om iets te vernielen. Geisoleerd kan ze niet worden, dan slaat ze met haar hoofd tegen de muur, etc.

Op de somnifeenkuur, die men herhaaldelijk getracht heeft haar te geven, reageert ze steeds vreemd. Voorzichtig wordt gedoseerd, meestal wordt in het rustbad met de kuur begonnen. Aanvankelijk neemt de motorische onrust toe, ze wordt onrustiger en angstiger dan ooit. Later wordt ze cyanotisch en krijgt ondertemperaturen.De huid is zeer bleek en men denkt, dat ze ieder oogenblik collabeeren zal. Haar suicideneiging blijft voortbestaan. Dan weer neemt ze theatrale houdingen aan, arc de cercle, er komt een starre mimiek alsof ze een cadaver gelijk is. Ze blijft verhoogd erotisch. Herhaaldelijk lukt het bij haar kataleptische symptomen op te wekken (die ze voor de kuur niet heeft).

Later is bij haar een kuur met dial geprobeerd, om een als minder toxisch aangeprezen middel te gebruiken, doch ze reageerde hierop, op precies dezelfde wijze, met koorts, ondertemperatuur, cyanose, katalepsie en psychisch meer angst. Neurologisch werden geen afwijkingen geconstateerd.

Ook tijdens en door de luminalmedicatie bij de epilepsie zien we af en toe het kataleptisch syndroom optreden. In de literatuur vond ik nog niet de aandacht hierop gevestigd.

Mej. H. O. (2447 G.) is een lijderes aan typische epileptische dementie die reeds sedert 1920 in Maasoord verpleegd wordt. Haar toevallen worden geregeld met luminal onderdrukt (1 Gram in de week). Neurologisch verschijnselen zijn bij haar nooit waargenomen, katalepsie evenmin. Haar eentonig ziekteverloop kenmerkt zich door af en toe buien van meerdere sufheid en nu en dan een insult. Nov. 1931 is er bij haar weer zoo'n periode, ze heeft daarbij lichte temperatuursverhooging 's avonds en teekenen van geringe nierprikkeling (lichte albuminurie, enkele roode bloedcellen en cylinders). Tevens vertoont ze een spontane katalepsie, soms zit ze wel een kwartier lang in zegenende houding. Na vermindering van haar luminal, verdwijnen èn urineafwijkingen, èn sufheid, èn katalepsie.

VAN DER SPEK was zoo vriendelijk mij mee te deelen dat ook hij deze kataleptische houdingen bij een lijder aan genuiïne epilepsie had waargenomen, na overdoseering met rutonal. Na vermindering der rutonalgave verdween de katalepsie.

Het ziektebeeld der *katatonie* wordt door de barbituurkuur ook menigmaal eigenaardig beinvloed. Het is alsof dit stamnarcoticum tijdelijk een deel van de symptomatologie op zij zet. Een der patiënten, die binnen kwam in een heftige exaltatie, verward, schreeuwend en zingend, hallucineerend, kataleptisch, liet geen enkele psychisch contact toe. Tijdens de kuur is ze goed, rustig, reageert adaequaat, de ,,motiliteitspsychose'' is als het ware verdwenen, katalepsie is niet meer aanwezig, aan de stereotypiën en lichte versperringen, soms aan de vage waandenkbeelden, bemerkt men dan nog, dat men met een zieke persoonlijkheid spreekt. Na de kuur is deze patiënte een week goed, doch valt daarna weer snel in haar ouden toestand terug.

Een andere reeds jaar en dag zwijgende lijderes aan katatonie met wie reeds lang geen contact mogelijk was, gaat praten in den barbituurroes. Diagnostisch heeft men dit verschijnsel willen uitbuiten, om iets meer omtrent het waanleven van zoo'n katatoonstuporeuze patiënt te weten te komen en meermalen heb ik een kuur met succes daarvoor kunnen gebruiken. Deze frappante verbetering (c.q. verandering) der psychose uitsluitend tijdens de kuur is een algemeene ervaring, en juist bij de katatonie, vgl. DEMOLE[1]). Ook MÜLLER[2])

1) Revue Neurologique. 1921. 12.
2) Z. Neur. 107.

beaamt deze gang van zaken, maar hij wijst ook op de overgangen naar de werkelijke genezing; sommige dier gevallen blijven kort goed, anderen langer, en weinigen zijn blijvend. SOLOMON e.a. gebruiken natriumamytal intraveneus om kataleptische stupor op te heffen[1]).

Bij deze ziektegevallen ziet men als therapeut het tragische geval, dat men een stadium in zijn handen heeft, dat men vasthouden wil en toch niet vasthouden kan. Het is een waardevolle opgave voor de therapie om deze kortdurende successen tijdens de barbituurintoxicatie te leeren bestendigen.

ABSTINENTIEVERSCHIJNSELEN.

Reeds het verschijnsel der epilepsie na de geprotraheerde barbituurzuurintoxicatie maakte het noodzakelijk dit abstinentie of desintoxicatiestadium klinisch nader te beschouwen. Met de z.g. „Dauerschlafkur" is het proces niet afgeloopen, we kunnen n.l. daarna klinisch de volgende verschijnselen waarnemen.

1°. Een plotselinge verandering in het psychotische beeld, dat soms de genezing is.
2°. Epileptiforme insulten.
3°. Stemmingsanomaliën.
4°. Na enkele dagen breekt met hernieuwde woede een tijdelijk teruggedrongen psychose door.
5°. Onregelmatigheden in de temperatuurcurve komen voor met koortstoppen soms de 7de of 8ste dag, vooral bij de katatonie en bij de amentia zien we dit verschijnsel.

Mej. L. W., van wie ik zoo juist de toxische katalepsie beschreef, heeft regelmatig, enkele dagen nadat men de toediening van barbital staakt, een koortstop.

In de literatuur over de werking van alcohol, morphine, cocaine, e.d. leest men herhaaldelijk over het zoo variabele effect der abstinentie, na het intens gebruik ervan door de toxicomanen. In een vroegere periode der psychiatrie is het vraagstuk der abstinentiepsychosen meer aan de orde geweest. Ik noem hier b.v. de studie van KEHRER in 1910 „Ueber Abstinenzpsychosen bei Chronische

1) SOLOMON, Americ. J. Psychiatr. 10.

Vergiftungen" [1]), waarin hij beschrijft naast het toen reeds bekende alcoholistisch abstinentiedelier en het morphine-abstinentiedelier [2]), abstinentieverschijnselen na het gebruik van paraldehyd, waarbij zelfs het delirium tremens-syndroom tijdens de abstinentie optreedt, evenals epileptische insulten. Ook bij saturnismus vond hij in de abstinentie, dergelijke verschijnselen, hoewel over een langer tijdvak verdeeld.

Het is merkwaardig een kort overzicht te geven van de mij uit de literatuur ten dienste staande casuïstiek der bijzondere abstinentieverschijnselen na intens gebruik van barbituurzuurverbindingen.

Kehrer, 2 gevallen van loodpsychosen tijdens de abstinentie, een acute paranoia, een amentia, 2—3 maanden na laatste contact met loodhoudende verfstoffen. In 1 geval epileptiforme insulten.

Pohlisch [3]) beschrijft 4 abstinentiepsychosen na veronalisme, uitgebroken op de 5—10de dag, 1 met lichte facialisparese, een ander na het delier insulten, soms zelfs een status.

Laehr [4]). Een 53-jarige vrouw nam 6 jaar lang 1 Gr veronal 's avonds. Abstinentiekuur in Sanatorium. 3de dag v/d gedwongen abstinentie, delieren met gezichts en gehoorshallucinaties, bezigheidsdelier. Psychose duurt 7 dagen, congesties, tachycardie, albuminurie, slaapstoornissen, reflexstoornissen. Daarna beterschap.

Muralt [5]). Een patiënt gebruikt vooral de laatste 3 jaren groote hoeveelheden veronal en trional. Na vermeerdering van gebruik, desorientatie, roes, Romberg, Silbenstolpern, oligurie.

In kliniek. 5 dagen abstinentie, dan delirium tremens met gehoors- en gezichtshallucinaties die 3 dagen duren. Drie dagen later motorische aanvallen van Jacksonsche type; hierna een status epilepticus. M. spreekt van *abstinentiedelier*.

Schneider [6]). Een psychopathische dame neemt 6½ jaar lang 1½ Gr veronal per dag, den laatsten tijd 2 gram. Wegens toenemende spraakstoornissen en ataxie, opname in kliniek. Abstinentie! 3de dag delirante verschijnselen, die spoedig overgaan in echt delier met hallucinaties.

---

1) Kehrer, Z. Neur. Bd. 3. 1910.

2) Bonhoefer, Die akuten Geistesstörungen der Gewohnheitstrinker Jena 1900.

3) Pohlisch, Monatschr. f. Psych. Bd. 69.

4) Laehr, Allg. Z. Psychiatr. 1912.

5) Muralt, Z. Neur. Bd. 22.

6) Schneider, Veronaldelirium, All. Z. f. Psychiatr. 72. 1916.

5de dag epileptisch insult. 8ste dag terminale slaap van 36 uur, daarna genezing. S. spreekt van *abstinentiepsychose*.

GROSZ [1]), 37 j. man, neemt 's avonds tot 3½ Gr. veronal gedurende 1½ jaar. Komt hierdoor in een chronische roes. Abstinentie! 16de dag, psychose met angst, onrust, hallucinaties, lijkt op delirium tremens, maar met katatonieachtige verschijnselen.

BRY [2]). Na 9 jaar gebruik v. codeonal-somnacetine, gedwongen abstinentie door maagdarmlijden. 4de dag optische hallucinaties, angst, goede orientatie, vervolgingswaandenkbeelden. 7de dag terminale slaap, einde der psychose.

HERSCHMANN [3]) beschrijft andere verschijnselen der chr. veronal intoxicatie (pseudoparalyse) maar ook daarna, verandering in de tolerantie voor alcohol, die blijvend is.

KRESZ volgens MURALT (l.c.) noemt een geval van veronalisme bij een geval van zware hysterie. De patiënte werd verward opgenomen in een kliniek, met angst en bewustzijnsstoornissen. Ze stierf in een status epilepticus.

MOSBACHER [4]) en BÜRGER [5]) beschrijven abstinentiepsychosen na phanodormvergiftiging, de incubatie is vrij lang, dan treden delieren en hallucinatiës op.

De MURALT wijst erop, dat deze abstinentiepsychosen een verschillende incubatietijd hebben; hij wijst het aan het meer of minder snel overstroomen van het organisme met vrijkomende giftige stofwisselingsproducten. POHLISCH wijst erop, dat de delieren bij de barbitalabstinentie nog een betrekkelijk langdurige incubatie hebben, in vergelijking met alcohol, omdat de uitscheiding hier zooveel langzamer geschiedt. Probeeren we vooreerst nog niet te verklaren, doch overzien we de feiten, dan zien we dat er in ons organisme zich tal van processen afspelen, tijdens de abrupte onthouding van middelen waaraan dit organisme gewend was. Niet alleen de intoxicatie maar ook de *desintoxicatie* grijpt aan in ons organisme, in dit geval in ons cerebrum, en kan evenzeer nadeelige

---

1) GROSZ, Ueber akute psychosen nach chron. Missbrauch v. Veronal u Chloralhydrat. Breslau 1919.

2) BRY, Z. Neur. 57.

3) HERSCHMANN, Archiv. f. Psychiatr. Bd. 70.

4) MOSBACHER, Psychiatr. Neur. Wschr. 1932. 2.

5) BÜRGER, Mschr. Psychiatr. 1929. 72.

gevolgen hebben. FOREL zegt hier de ,,symbiose toxique" wordt verbroken.

Enkele vergelijkbare desintoxicatiesymptomen beschreef ik in een geval van encephalitis, en van toxische encephalopathie [1]).

Praktisch kunnen we uit dit alles concludeeren, dat het abrupte stopzetten van een langdurige hevige intoxicatie even precair voor het organisme kan zijn als een acute intoxicatie. Voor de barbituurkuren geldt dit net zoo. Wanneer men tijdens een kuur intoxicatieverschijnselen waarneemt, behandele men het symptoom en vermindere de intoxicatie, en men bedenke, dat een catastrophaal stopzetten, bij iemand die er reeds slecht aan toe is, even catastrophaal kan zijn.

Dat voor een eventueel op te stellen theorie der slaapkuurwerking, verband gezocht moet worden tusschen deze abstinentieverschijnselen en de plotselinge verandering der psychose, enkele dagen na de kuur, spreekt van zelf.

1) Ueber Pathologische Sucht und Gehirnentgiftung. Z. Neur. Bd. 137.

Hoofdstuk VII

DE KLINIEK DER BARBITUURZUURINTOXICATIE III.

(BARBITUURZUURIDIOSYNCRASIE EN VERANDERLIJKE TOLERANTIE).

In dit hoofdstuk wordt getracht een vrij nieuw onderwerp uit de algemeene pathologie aan te roeren. Hoewel het vraagstuk der eigen gevoeligheid, der idiosyncrasie, reeds lang in het middelpunt der belangstelling staat, met name noem ik hier de wetenschap der allergische ziekten en der anaphylactische verschijnselen, is de vraag, onder welke invloed de persoonlijke gevoeligheid voor bepaalde toxinen verandert, weinig opgeworpen.

Het is Bonhoeffer, die een dergelijke probleemstelling in de psychiatrie invoert in zijn studie „Ueber Alkoholtoleranzveranderung im dipsomanen Anfall" [1]). Is het vooral de studie der alcoholtolerantie, die herhaaldelijk met dit vraagstuk in aanraking brengt, enkele, zij het dan ook oppervlakkige, ervaringen met de barbituurzuurintoxicatie, maakten het noodzakelijk althans dit probleem te stellen, en de veranderlijke gevoeligheid voor barbituurzuur te aanvaarden.

Dit vraagstuk is daarom van algemeen pathologisch belang, omdat ook de talrijke infecties met intoxicaties gepaard gaan. Van een veranderlijke, i.c. een vermeerderde gevoeligheid voor een dergelijke intoxicatie, mag men verwachten, dat zij samen zal gaan met een verminderde weerstand tegen het infectieuze agens Ook het vraagstuk der veranderlijke vatbaarheid voor infecties hangt dus ten nauwste hiermede samen Zoo diep wenschen we echter niet op dit vraagstuk in te gaan, slechts enkele algemeene feiten kunnen we aangeven, voor enkele bijzondere intoxicatieverschijnselen.

1) Bonhoeffer, Z. Neur. Bd. 127. 1930.

BONHOEFFER bestudeerde vooral in dit verband de werking van alcohol bij dipsomanen. De ernstige alcoholintoxicatie is reeds in vele opzichten met de barbitalwerking te vergelijken. Het viel hem op dat de dipsomaan buiten de dipsomane aanval, normaal reageerde op de alcoholintoxicatie met een normale tolerantie. Krijgt hij echter den kolder in zijn kop, gaat hij zwerven en drinken, dan kan hij menigmaal enorme hoeveelheden verzwelgen en wordt dan nog niet dronken. (GAUPP). B. brengt deze verandering in verband met een veranderde functie der reguleerende centra der tusschenhersenen. De dipsomanen hebben b.v. een verhoogde behoefte aan slaap, en aan ander drinken.

Een merkwaardige organische oorzaak voor deze veranderde ntolerantie geeft hij in de volgende casuïstiek.

> Een patiënt komt onder behandeling voor hypophysaire polydipsie. Vroeger was hij normaal gevoelig voor alcohol. Toen hij echter zijn cerebrale ziekte kreeg, ging hij allerlei alcoholica drinken en werd er niet dronken van. Hij doet mee aan prijsdrinken, en drinkt allen onder de tafel.

Die verhoogde alcoholtolerantie verkrijgt men ook door sterke spierinspanning, tijdens koortsige toestanden (BONHOEFFER l.c.), door verhoogd zuurstofgebruik[1]); na commotio cerebri, bij subdurale abcessen[2]), en bij oude menschen neemt de tolerantie af.

Het volgende zelf meegemaakte geval geeft eveneens een voorbeeld van een veranderlijke alcoholintolerantie (vgl. 3).

> Een 48-jarige zeeman wordt in „Maasoord" opgenomen wegens zijn eigenaardig dronken en dement gedrag. De familie kan slechts weinig anamnestische gegevens verstrekken. Twee dingen heeft men echter bijzonder goed bij hem waargenomen. In de eerste plaats, dat deze vroegere zeeman, die een flinke borrel steeds goed gebruiken kon, intolerant voor alcoholica werd, en reeds bij kleine hoeveelheden dronken werd; in de tweede plaats, dat hij kortdurende aanvallen van blindheid had. Eenige dagen na zijn opname stierf hij onder verschijnselen van acute hersendood.

---

1) V. WUFFTEN PALTHE, Neurotherapie 1925.

2) POHLISCH. l.c.

3) MEERLOO, Beiträge zur klinik der Hirnstammfunktion II, Z. Neur. Bd. 137.

Bij de obductie vond men in de schedel frontaal een groote weeke tumor, die een der hemispheren bijna volkomen tot atrophie had gebracht.

Uit het volgende geval dat HERSCHMANN geeft blijkt dat de chronische barbitalintoxicatie intolerant kan maken voor alcohol [1]).

Een patiënt met veronalzucht vertoonde tengevolge van overmatig gebruik van dit middel een paralyseachtig ziektebeeld met trage pupillen, intentietremor, spraakstoornissen, etc. Uit deze chronische vergiftiging hield hij een intolerantie voor alcohol over, direct kreeg hij een roes.

Het is een bekend feit dat de narcotica onderling elkaars werkzaamheid beinvloeden. Zoo is b.v. bekend, dat de chronische alcoholist, toleranter is geworden voor ether en chloroform, d.w.z. hij is moeilijker te narcotiseeren, het excitatiestadium duurt langer, is hij onder narcose, dan is zijn narcosebreedte kleiner en dreigt er sneller gevaar [2]). De reeds genoemde en de volgende casuïstiek duidt ook bij de barbitalen op een dergelijk veranderd gedrag.

SANCHIS—BANÚS [3]) zag bij een morphiniste na gebruik van 15 cc. somnifeen (met suicide bedoelingen) een delier van toxisch karakter met vele gezichtshallucinaties, de circulatie en de respiratie was niet beinvloed.

CREUTZFELDT u GERHARD [4]) deelen een geval mede van een morphiniste die met waarschijnlijk weinig veronal en met morphine een zelfmoordpoging doet. 60 uur later overlijdt ze zonder tot bewustzijn te zijn gekomen.

Anatomisch vinden zij een vervetting v/d schors, verhoogd afbraakpigment in het corpus striatum, en andere chronische beschadigingen in het telencephalon en in de cellen van de vegetatieve kernen.

FOREL [5]) tracht voor deze persoonlijke veranderlijke gevoeligheid voor giffen enkele algemeene regels op te stellen. De individueele tolerantie wordt o.a. bepaald door de affectieve toestand bij het innemen, door de graad van vermoeidheid, door de chroniciteit

1) HERSCHMANN, Arch. f. Psychiatr. 70.
2) POULSSON, Lehrb. der Pharmakologie. Leipzig 1922.
3) Volgens OBERHOLZER, Z. Neur. 110.
4) Z. Neur. 101.
5) Les Toxicomanies. Ann. med. psychol. Bd. 89. 1931.

en duur van de inwerking, door lichaamsgewicht en constitutie van het individu .Ook BERINGER [1]) gaat uitvoerig in op deze veranderde reactie bij inname van hetzelfde toxine.

Hij spreekt van ,,weitgehende Differenzen in der Giftspezifischen Wirkung". Zoo kan, bijv. bij de mescalineroes, de eene keer de karakteristieke optische hallucinose ontbreken, hoewel b.v. haschisch het wel kan, terwijl een tijd later dit syndroom bij denzelfden persoon het ziektebeeld beheerscht. Hij wijt dit verschil in principieel andere psychopathologische reactie aan een verschil in concentratie van de inwerkende stof. Bij de mescalineroes ziet men psychoseachtige toestanden optreden, verschillend, alleen reeds door verschil in quantiteit van de noxe. Het aangrijpingspunt van het toxine wordt verlegd bij andere concentratie [1].

Van deze laatste beschouwingen moeten we terug naar de eigenlijke opgave, de eigen gevoeligheid en de veranderlijke gevoeligheid voor barbituurzuurverbindingen aan te toonen.

SCHILDER [2]) en DATTNER [3]) spreken reeds over die bijzondere eigen gevoeligheid van slaapmiddelen. Ze beschouwen de individueele reactie op slaapmiddelen als gevolg van een bepaalde systeemwerking, de slaapmiddelen geven toegang tot verschillende psychische systemen. Zoo b.v. bevorderen de stammiddelen, waartoe de barbitalen behooren, de suggestibiliteit.

Van deze selectieve werking van slaapmiddelen in verband met verandering der tolerantie geeft de volgende casuïstiek een voorbeeld.

> Mej. A. S. (A. 2867) is opgenomen wegens praeseniele dementie met geheugenstoornissen, alexie, aphasie, agraphie en depressie. De afdeelingsmedicus weifelt tusschen de ziekte v. PICK of die v. ALZHEIMER, maar een destructief proces van de hersenschors staat vast.
>
> Als merkwaardigheid geldt bij deze patiënte, dat ze op normale doses paraldehyd of chloral (schorsmiddelen) haast niet reageert. Toch heeft ze bij haar schreeuwbuien in tijden van onrust sedativa noodig. Kleine doses somnifeen, 15 à 20 druppels hebben dan reeds een weldadige uit-

1) Die Bedeutung der Rauschgiftversuche f. die Klinik. Schw. Archiv. Psychiatr. Bd. 28. 1931.
2) SCHILDER, Archiv. f. Psychiatr. Bd. 72.
3) DATTNER, Z. Neur. Bd. 100.

werking. Driemaal daags die dosis geeft reeds „Dauerschlaf" en gevaar voor overdoseering.

Gevallen van barbitalidiosyncrasie worden in de literatuur herhaaldelijk genoemd, ik zelf gaf reeds enkele voorbeelden daarvan (pag. 22). ENKE waarschuwt voor die sterke individueele reactie op slaapmiddelen [1]). Als kenmerkend syndroom voor deze idiosyncrasie mag men aannemen: *koorts, anurie, nystagmus,* soms gepaard met erythemen en vermeerderde opwinding.

FRENSDORF beschrijft reeds na kleine doses luminal het syndroom: koorts, vervellen, nystagmus en dubbelbeelden [2]). Ook wijst hij op het groote verschil in slaapwerking, één patiënt sliep 60 uur bij toediening van 0,400 Gr. luminal, een ander werd van 4,800 Gr. niet rustiger. NICOLAI [3]) ziet na 3 Gr. luminal, die door een lijderes aan reactieve depressie met zelfmoordbedoelingen waren ingenomen, het volgende syndroom ontstaan: slaap van 3 dagen, koorts, athetose, hippus, nystagmus met zwelling van het gelaat en na 3 dagen plotseling omslag naar het hypomane met genezing. WEIG daarentegen beschrijft een geval van luminaldood na toediening van 1 Gram [4]).

Vooral zij die barbituurzuurverbindingen geven in hooge dosis, stuiten af en toe op deze idiosyncrasie, die het gevaar van het plotseling beginnen der kuur zeer verhoogt. MÜLLER [5]) vertelt van deze idiosyncrasie, van een zijner patiënten, voor dial, die zich bij iedere volgende kuur prompt herhaalde.

DE VERANDERLIJKE GEVOELIGHEID

voor barbituurzuurverbindingen wordt eveneens terloops in de literatuur aangegeven. STEINER—MURALT zien vooral oudere menschen intoleranter worden voor veronal en nemen dan bij hen sneller pupil en reflexstoornissen waar [6]). POHLISCH—OPPENHEIM geven

---

1) M. M. Wschr. 1929.
2) FRENSDORF, Z. Neur. Bd. 107.
3) NICOLAI, Klin. Wschr. 1923.
4) WEIG, D. Med. Wschr. 1925.
5) MÜLLER, Die Dauernarkose mit Dial usw. Z. Neur. 107.
6) STEINER—MURALT. Z. Neur. Bd. 22.

als een dergelijk voorbeeld een roes, die enkele dagen duurt, na toediening van 0,500 Gr. veronal bij een lijder aan arteriosclerose.

In de literatuur over slaapkuren wordt herhaaldelijk op het feit gewezen, dat er tijden zijn dat de slaapkuurmiddelen gevaarlijker werken en sneller toxisch zijn voor de patiënten. Met name wordt voor griepperioden gewaarschuwd (Dozy [1]), men meent dan sneller anuriëen, nystagmus en andere intoxicatieverschijnselen waar te nemen. Herhaaldelijk merkt men, dat men de eene keer bij een patiënt alarmeerende verschijnselen verwekt, de andere keer niet, bij de zelfde doseering.

> De volgende mededeeling illustreert een dergelijke gang van zaken. Een lijder aan een psychose krijgt een somnifeenkuur waarbij hij 10 cc. per dag gebruikt; eenigen tijd later moet hij weer een kuur hebben, doch thans krijgt hij reeds na 4 cc. intoxicatie verschijnselen [2]).

Uit de praktijk weet men dat lijders aan koortsige ziekten, b.v. een pneumonie, minder goed op veronal reageeren.

Deze andere reactie op barbituurzuurderivaten heeft men ook wel willen toeschrijven aan een veranderde samenstelling der mengsels, die in den handel voorkomen, Inderdaad is het voorgekomen dat een gepatenteerd mengsel van barbitalen in samenstelling is veranderd, doch dit was reeds voordat men er hier te lande praktisch mede werkte. Overigens heeft men wat de samenstelling dezer mengsels betreft heel wat meer zekerheid over hun chemische houdbaarheid, dan over het constante reactievermogen van ons organisme. (Zie ook 3).

Het verband tusschen infectieziekten en de verhoogde gevoeligheid voor barbitalen is in het huidige stadium van onze kennis moeilijk te bewijzen. Toch is het mogelijk enkele klinische analogiën aan te wijzen, die b.v. op een verband tusschen griep en verhoogde gevoeligheid voor barbituurzuur wijzen.

---

1) Dozy, Neurotherapie 1925. Van zijn 3 doodsgevallen hadden er 2 tijdens een influenzaepidemie een kuur gekregen. Zij stierven aan een pneumonie. De 3de patiënt bleek een etterige meningitis te hebben.

2) Verslag v/h gesticht „Reinier van Arkel" te 's Hertogenbosch. 1930.

3) Mededeelingen v/h Rijksinstituut v. Pharmacotherap. onderzoek. 1929. 18.

De griepepidemie in „Maasoord" van 1931 verschafte enkele gegevens hieromtrent [1]). Tijdens deze epidemie temidden van psychotische menschen, die dus een speciale cerebrale praedispositie hadden, kwamen talrijke weinig gekende complicaties voor, zooals otitis, nephritis, arthritis, vreemde ulcera van de huid, gangraen, etc. Tijdens de reconvalescentie konden we bij verschillende patiënten en ook bij het verplegend personeel symptomen waarnemen, die wezen op een cerebrale intoxicatie. Het is nog een open vraag. waaraan we deze gelukkig lichte verschijnselen mogen toeschrijven. De fransche neurologen vooral zijn geneigd lichte reversibele encephalopathiën aan te nemen. Deze inleiding is noodig om het volgende geval mee te kunnen deelen.

Mej. v/d H. is een asthenische jonge vrouw met betrekkingswaandenkbeelden en hallucinaties. Het intern, neurologisch en serologisch onderzoek toonde geen afwijkingen. De bloeddruk is laag.

Ze krijgt een somnifeenkuur. Reeds na kleine doseering reageert ze abnormaal. Ze krijgt koorts met een roodvonkachtig exantheem en cyanose. De kuur wordt daarom afgebroken.

Eenige maanden later, tijdens de griep, krijgt ze plotseling hooge koorts, angina en weer een roodvonkachtig exantheem. In de urine worden geen afwijkingen gevonden. Na 2 dagen is de koorts verdwenen. Ze vervelt bijna direct. Eenige weken later is nog het symptoom van RUMPEL—LEEDE tijdens de bloeddrukmeting positief.

Bovengenoemde verschijnselen wijzen op een parallele werking van de griepnoxe en de reeds in vorige hoofdstukken behandelde barbitalintoxicatie. Vergelijkbaar is ook het volgende verschijnsel. Na de griep zagen we bij lijders aan katatonie hevige schommelingen in de temperatuurcurve met zeer lage temperaturen, ook psychisch normalen hadden deze lage subnormale temperaturen. Bij de barbitaldesintoxicatie zien we vooral bij katatonen deze hevige temperatuurschommeling optreden. Na deze beschouwingen is de vraag gewettigd of de griepnoxe en het barbituurzuur zelfde aangrijpingspunten in ons organisme hebben. Immers dan is de veranderde tolerantie tijdens de griep gedeeltelijk verklaard. Het anatomisch bewijs hiervan zal moeilijk blijken.

---

1) MEERLOO, N. T. v. G. 1931. 23.

Dat omgekeerd de chronische barbitalintoxicatie ook een veranderde tolerantie voor de griep geeft, blijkt uit het volgende geval.

Mej. N. N. wordt 3 dagen na aankomst in Maasoord, tijdens de griepepidemie, ziek aan een foudroyante griep, met hooge koorts 40,2 lendepijnen, tachycardie, extrasystolie. Op antipyretica reageert ze met exanthemen.

De reconvalescentie duurt zeer lang. Ze houdt koorts, profuus zweeten, nystagmus, dermographie, tremoren van tong en vingers, bij tijden diarrhoea. Intern, haematologisch en röntgenologisch onderzoek geven geen aanknoopingspunten. Maanden duurt deze toestand. Eindelijk blijkt dat patiënte toxicomaan was, „*eucodaliste*" en „*dialiste*", die voor haar komst in „Maasoord", juist was ontwend. Haar ontwenningskuur had reeds hevige vegetatieve reacties te weeg gebracht. De griepnoxe deed hetzelfde, immers hier werd een misschien blijvend gelaedeerd cerebrum getroffen.

Na kleine dosis luminal en atropine treedt geleidelijk genezing in. Bijzondere emoties veroorzaken weer hevige reacties.

In de literatuur vond ik nog een geval van veranderlijke barbitalidiosyncrasie. ORTLOPH [1]) vertelt van een patiënt, die met een ernstig anaphylactisch syndroom reageert op gebruik van veramon (= pyramidon + veronal) of andere purinederivaten, alleen dan, wanneer tegelijker tijd visch werd gegeten. Iedere stof zelf werd goed verdragen, de combinatie leidde tot ziekteverschijnselen (urticaria, braken, oedemen).

De studie der barbituurzuuridiosyncrasie en van de veranderlijke tolerantie heeft zoowel theoretisch als praktisch belang. Voor de algemeene pathologie is het vraagstuk der labiele tolerantie van ongemeene waarde. De studie der barbitalvergiftigingen kon daar een zijdelingsch licht op werpen. Van praktisch belang is de kennis der eigen gevoeligheid der zieken. Want hieruit volgt de eisch, dat men, alvorens een kuur te geven, eerst deze persoonlijke reactie moet nagaan. De regel zooals KLÄSI, die stelt en ook nog MÜLLER bij zijn Dialkuren, om de patiënten direct met een flinke dosis in slaap te maken, is gevaarlijk. Bij iedere patiënt, die men niet kent, kan men een idiosyncratische reactie verwachten, en zelfs als men

1) ORTLOPH, Med. Klinik. 1931. 4.

den patiënt wel kent, kan men toch nog een volgende keer een totaal andere reactie verwachten.

Als men een kuur geeft met hooge dosis barbitalen, behoort men de eerste 3 dagen te gebruiken als een proeftijd, waarin men kennis maakt met de persoonlijke reacties van den patiënt [1]). Deze individueele reacties verwachte men in de eerste plaats in tijden van griep, bij andere infectieziekten, en vooral bij die ziekten, die gepaard gaan met een veranderde functie der hersenen.

---

1) Ook Dozy gaf deze raad, uitgaande van eenigzins andere theoretische overwegingen. Neurotherapie 1925.

Hoofdstuk VIII

DE LOCALISATIE DER BARBITUURZUURWERKING

De localisatie van een bepaalde werking is een gecompliceerd begrip. De vraag is, welke deelen van het organisme min of meer gemoeid zijn met de inwerking van een bepaald geneesmiddel. Hoe wij ons de aanwezigheid en inwerking van dat middel ergens ter plaatse voorstellen is een zuiver theoretisch pharmacologisch begrip; als voorbeeld kan ik hier wijzen op de (deels verlaten) theorie van Overton en Meijer over de werking en verdeeling van sommige narcotica. Als een narcoticum of een ander toxine, een bepaalde werking ontvouwt, meenen we uit deze werking reeds tot een bepaalde verdeeling in ons organisme te mogen besluiten, we zeggen dan b.v., deze werking van het toxine is voornamelijk in het centraal zenuwstelsel gelocaliseerd, omdat een functie die we daar localiseerden, geblokkeerd of gestoord is. Deze localisatie hypothese hangt dus af van een vooropgezette psycho-physiologische theorie, over bouw en werking van bepaalde organen en orgaandeelen, immers reeds uit functiestoornis meenen we een localisatie ergens te mogen aannemen.

Onder het besef van deze beperking mogen we onze ervaringen hieromtrent verzamelen. We vragen ons af bij de localisatie der barbituurzuurwerking, welke, door ons hypothetisch gelocaliseerde, functie, gestoord is, tijdens de inwerking van dat middel.

Niet geheel analoog is het anatomisch substraat dat we achteraf vinden. Een pathologisch-anatomische vondst na een intoxicatie, wil niet zeggen, dat het middel daar ter plaatse zijn voornaamste werking ontvouwde, alleen, dat de verhouding van de laedeerbaarheid van het weefsel tot de inwerkende noxe, hier catastrophale gevolgen had. De pathologisch-anatomische vondst

is een vondst achteraf, na een hevige intoxicatie; niet onmogelijk is, dat de verdeeling van het gif bij geringere concentratie totaal anders is en dat het gif dan dus zijn werking elders ontvouwt. De alcoholwerking geeft voor deze gedachte b.v. reeds klinisch alle aanleiding [1]). FOREL zegt in dit verband: er is een bepaalde grens waar de reversibele functioneele stoornis overgaat in een blijvende irreparabele stoornis, die we *hopen* achteraf morphologisch te kunnen aanschouwen [2]).

De verschillende aanwijzingen over de localisatie der barbituurzuurwerking verkrijgen we *klinisch, experimenteel-physiologisch* en *pathologisch anatomisch.*

DE KLINISCHE VERDEELING

der slaapmiddelen in hersenschorsmiddelen en hersenstammiddelen heb ik reeds genoemd. De barbituurzuurverbindingen rekent men tot de laatste groep. Het geheele hoofdstuk over de kliniek der barbituurzuurwerking wijst op deze localisatie, ik herhaal nog eens de tal van bulbaire symptomen, de ataxie, de coordinatiestoornissen, nystagmus, vegetatieve stoornissen, koorts, cerebraal, braken, een symptomatologie, die men ook bij afwijkingen in de hersenstam waarneemt.

In het bijzonder wijs ik hier op de symptomen der anurie en bemoeilijkte blaasontlediging, die door vele onderzoekers aan toxische nierprikkeling worden geweten. Bij subcorticale tumoren en bij ventrikeltumoren vindt men ook deze tot nu toe onverklaarde symptomen optreden; evengoed als men een centrale polyurie aanneemt mag men hier een centrale oligurie aanvaarden.

In de literatuur wordt de somnifeenwerking en de somnifeenslaap vergeleken met de slaap bij encephalitis lethargica (KLÄSI en MÜLLER [3]). Beide vormen van slaap zijn even goed te onderbreken.

Dat hierbij gedacht wordt aan de gelocaliseerde werking in het hypothetische „Schlafsteuerungszentrum" van Economo spreekt van zelf. HEDIGER en KLÄSI [4]) vestigen de aandacht op de vege-

1) MEERLOO, Ueber das körperliche Substrat der Alkoholsucht und anderer Toxikomaniën. Z. Neur. 137.

2) FOREL, Ann. Med. Psychol. Bd. 89. 1931.

3) MÜLLER, Z. Neur. 107.

4) HEDIGER u KLÄSI, Z. Neur. 1924.

tatieve kernen (i.c. het vasomotorencentrum) door hun onderzoekingen over de werking van somnifeen op de bloeddruk en de perifere vaten. Aanvankelijk verklaarden zij de constant voorkomende bloeddrukverlaging tijdens de barbituurkuur als een gevolg van de ingetreden rust; maar DONKERSLOOT (l.c.) bewees dat deze werking ook bij onrustige geagiteerde patiënten voorkwam. In dit verband wijst hij ook op de verlammende werking van somnifeen op vasoconstrictoren (centraal of perifeer) de erythemen, die men van tijd tot tijd als toxisch verschijnsel ziet optreden, zouden ook hiervoor pleiten.

Van sommige analgetica, die in hun klinische werking, dicht bij de sedativa staan, weet men van de intracerebrale verdeeling o.a. iets meer. In gevallen van thalamuslaesie (o.a. bij 2 tumoren) steeg de pijndrempel, na toediening van pyramidon of atophanyl, slechts aan de gezonde zijde op normale wijze, terwijl ze aan de andere kant niet te beinvloeden was. Daarentegen steeg bij morphine, de pijndrempel beiderzijds gelijkmatig. Men neemt daarom o.a. aan, dat atophanyl en pyramidon in de thalamus aangrijpen en morphine meer in de schors.

Het refractair blijven van thalamische pijnen tegen analgetica zou wijzen op een beschadiging van het aangrijpingspunt dier analgetica[1] [2]. Men weet dat kleine doses dier antipyretica de slaapwerking van middelen uit de barbituurzuurgroep versterken. Ook met sedativa heeft men enkele ervaringen opgedaan bij klinisch aantoonbare hersenlaesies. Zoo vond OPPENHEIM reeds (vgl. HOFF [3]) dat medinal niet of minder werkt bij cerebellaire aandoeningen, terwijl juist bij een overdoseering van dit middel cerebellaire symptomen worden opgeroepen. Bij eenzijdige cerebellumaandoening, kon een groote dosis medinal cerebellaire symptomen oproepen, die doen denken aan een laesie van den tot nu toe gezonden kant.

Uit al deze klinische overwegingen meent hij als aangrijpingspunten voor medinal te moeten geven: het slaapcentrum, het cerebellaire apparaat van midden- en tusschenhersenen, de fronto-pontocerebellaire banen en het gebied van de roode kern. Paraldehyd ontplooide deze werking bij cerebellaire symptomen niet.

---

1) HOFF u. WERNER, Wiener Med. Wochenschrift, 1928, II, p. 1187.

2) HOFF u. WERNER, Kl. Untersuchungen über den Angriffspunkt der Analgetica. Kl. Wochenschr., 1929, I, p. 488.

3) HOFF, Gleichgewichtsstörung durch Barbitursäure Derivate. Monatschr. f. Psychiatrie. Bd. 72, p. 307.

DE EXPERIMENTEEL-PHYSIOLOGISCHE BEWIJZEN.

Tot de *experimenteel-physiologische bewijzen*, dat de barbitalen aangrijpen in de hersenstam, kunnen we de volgende rekenen:

Experimenten van E. en J. KEESER [1]) bij dieren. Deze dieren kregen de ijzer- en zilverzouten van luminal en dial toegediend, ten einde post mortem beter eventueele neerslagen dier slaapmiddelen te bestudeeren. Zij vonden die neerslagen in de thalamus, minder in het corpus striatum en nergens anders.

Experimenten van HOFF en KAUDERS[2]). Zij vonden na experimenteele medinalvergiftiging bij honden een electieve beschadiging van de stamgangliën van de medulla oblongata, van de olijven en rond de aquaductus sylvii. Deze beschadiging kenmerkte zich door Nisslverval, tigrolyse, acute zwelling.

WIKI [3]) bewees in dierproeven dat het dial een grootere electiviteit voor het ademhalingscentrum heeft dan voor het hartcentrum. De respiratie wordt eerst beinvloed, voor de verlamming van het hart is een 7 maal zoo groote dosis noodig.

PICK [4]) doet proeven bij groote-hersenlooze dieren, hieruit volgde een verhoogde gevoeligheid voor de barbitalen wat betreft de hypnotische werking. Volgens hem moet het aangrijpingspunt dezer slaapmiddelen gelegen zijn in de hersenstam in de buurt van de thalamus opticus tusschen dien- en mesencephalon, in tegenstelling met de inhalatienarcotica, die aan de schors aangrijpen.

Tot eenigszins ander probleemgebied behoort het bewijs der experimenteele nabootsing dier stamslaap door bepaalde middelen, chemisch en physisch.

CLOETTA en FISCHER [5]) verwekken slaap door chemische prikkeling o.a. met calciumkationen op nauwkeurig omschreven plaats in het infundibulum bij ratten.

HESZ (o.a. demonstratie Intern. Neurol. Congres Bern 1931) verwekt slaap bij proefdieren door bepaalde gelocaliseerde electrische prikkeling van het infundibulum.

---

1) KEESER, Arch. f. Exper. Pathol u Therap. 125 u 128.
2) HOFF u KAUDERS, Z. Neur. 103.
3) WIKI, Arch. Intern. de Pharm et de Thér. 22. 1922.
4) PICK, Sonderbeilage. Wien Klin. Wschr. 1927. 23.
5) CLOETTA, Naunyn-Schmiedebergs Archiv. 158.

GRUBER en ROBERTS [1]) vonden bij dieren, dat somnifeen, dial en luminal een langzaam intredende hersenvaatverwijding veroorzaken.

EPIFANIO [2]) ten slotte verrichtte secties op met luminal-natrium behandelde dieren. Hij vond een sterke vetophooping in de wanden der hersenvaten en vetvermindering in het zenuwweefsel.

Dit laatste zou volgens hem wijzen op een functievermindering der zenuwcellen, aangezien lipoide producten dissimilatieproducten zijn, en tevens op een streven het vergif minder in de cellen en meer in de vaatwanden te doen optreden.

ANATOMISCHE VONDSTEN BIJ DEN MENSCH.

GUNDERT [3]) vond bij een zijner patiënten, die tijdens de „Dauerschaf" kuur stierf, een sterke verwijding der buikvaten, met anaemie van hersenen en medulla oblongata.

MOSER [4]) vond bij een zijner gevallen, die in het begin van de kuur aan hartzwakte overleed, hersenoedeem.

WIJLER [5]) bericht bij een zijner drie sterfgevallen, een lijderes aan Morbus Basedow met hevige onrust, een intense hyperaemie van alle organen.

HAGE (volgens POHLISCH l.c.) doet bericht van 18 obductiegevallen na veronalvergiftiging, waarbij men in het algemeen vindt een hyperaemie en oedeem v/d hersenen, kleine hyperaemiën en purpura in het verlengde merg.

SPIELMEYER—WEIMANN [6]) noemen de volgende veranderingen na veronalvergiftiging: Algemeen toxische verschijnselen, tigrolyse, etc., capillaire haemorrhagiën zooals bij de polioencephalitis haemorrhagica, hersenpurpura met ringvormige bloedingen om de capillairen vooral in de middenhersenen (ook BELHORADSKY [7]).

1) GRUBER en ROBERTS, Journ. of Pharmac and Exper. Therapeut. Bd. 27. 1926.

2) Volgens KLÄSI, Z. Neur. 94.

3) GUNDERT, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 81.

4) MOSER, D. med. Wschr. 1923. 27.

5) WIJLEN, Z. Neur. Bd. 94.

6) SPIELMEYER—WEIMANN, Die Anatomie der Psychosen. Pag. 52. Berlin 1931.

7) Z. Neur. 22. 86.

OPPENHEIM vindt de veranderingen na veronalintoxicatie vooral gelegen in tusschen en middenhersenen, tuber cinereum en in de regio subthalamica.

HUSEMANN noemt de vettige ontaarding v/d stamganglien en de tigrolyse.

V. MONAKOW[1]) vond bij chronische veronalvergiftiging, necroses en degeneraties in alle plexus chorioideï en in het ventrikelependym, terwijl hersenstam en groote hersenen relatief goed waren gebleven.

V. D. HORST vond de volgende veranderingen bij een patiënte die overleed, nadat ze 4 dagen lang 8 ccM somnifeen per dag had gehad, n.l. degeneratieve veranderingen der gangliecellen v/h ademcentrum, in de vaguskernen, in het cerebellum, in de thalami optici; ter plaatse waren metachromatische afbraakproducten, die door glia rond de vaten werden opgenomen.

Zelfs uit dit vrij kleine overzicht der anatomische afwijkingen blijkt een groote electiviteit der barbituurzuurverbindingen voor de subcorticale hersendeelen, zoodat men voor de stelling, dat de barbitalen voornamelijk aangrijpen aan den hersenstam, klinisch, physiologisch en anatomisch, bewijzen heeft.

De hersenstam, die individueel van zoo variabele grootte is[3]), is voor de toxicologie een belangrijk hersengebied. Bij vele intoxicaties vindt men na pathologisch-anatomisch onderzoek het toxische stempel als 't ware hier afgedrukt. Ik noem b.v. het chronisch-alcoholisme, het morphinisme, de loodintoxicatie, de z.g. salvarsanencephalitis, de koolmonoxydevergiftiging, de anaphylactische shock, de toxische griep (z.g. influenza-encephalitis). Ieder gif kiest uit deze vitale deelen, weer zijn eigen particulier gebied. Een intensere studie van deze gebieden, in verband met de genoemde intoxicaties, zal ons een duidelijker antwoord geven op de reeds in hoofdstuk VIII genoemde problemen, over den invloed van verschillende intoxicaties en infecties op elkaar en daarmee samenhangend het vraagstuk der persoonlijke gevoeligheid.

---

1) V. MONAKOW volgens STROOMANN, Ps. N. Wschr. 1928. 13.
2) V. D. HORST, N. T. v. G. 1931. 4391.
3) Goldin. Archiv. f. Psychiatr. Bd. 95.

Hoofdstuk IX

ENKELE CHEMISCHE EN KLINISCHE PARALLELVERSCHIJNSELEN BIJ DEN „DAUERSCHLAF"

Het nu volgende hoofdstuk is slechts een overzicht van de arbeid, die in de psychiatrische klinieken verricht is. Eigen ervaringen hieromtrent deed ik helaas niet op. Ik achtte echter deze excursie noodig, voor het theoretisch inzicht, dat zij geeft (de opvatting van Schrijver) en omdat men hier aanknoopingspunten vindt voor toekomstig systematisch onderzoek.

De klinische waarneming geeft ons ten slotte maar een zeer beperkt aantal feiten, die weinig objectief controleerbaar zijn. De klinische waarneming werkt electief. De intuitie maar nog meer de subjectiviteit van den waarnemer speelt een groote rol. Voor de klinische psychiatrie geldt dit in het bijzonder. Iedere poging dus om de klinische inzichten te staven door objectieve en controleerbare meetingen, moeten we ten zeerste toejuichen. In ons land neemt de arbeid op dit gebied toe. De Groningsche school van Wiersma heeft daartoe o.a. de hulp der psychotechniek gekozen, v. d. Horst tracht met het psychosomatische constitutieonderzoek volgens Kretschmer deze meerdere exactheid te bereiken. We kennen in ons land onderzoekingen betreffende de bloedsuiker bij psychosen (Teenstra, v. d. Scheer), over den grondstofwisseling (Baumann) over de leverstofwisseling (Schrijver). Vooral het echtpaar Schrijver heeft met enthousiasme het onderzoek van biochemische parallelverschijnselen bij psychosen ter hand genomen [1]). Ook de biochemische verschijnselen tijdens den z.g. slaapkuur

---

1) S. Schrijver—Hertzberger en D. Schrijver, Z. Neur. 118, 125, 129, 135.

zijn door hen onderzocht en leverde merkwaardige resultaten op, die in de volgende gegevens verwerkt zijn.

Wat zijn nu de gegevens, die de literatuur mededeelt over dergelijke verschijnselen tijdens de barbitalintoxicatie?

DE KALKSPIEGEL.

Deze is o.a. onderzocht door GULOTTA en EHRSTROM [1]). Bij de natuurlijke — zoowel als bij de kunstmatige somnifeenslaap vonden zij een verminderd Ca-gehalte van het bloed; bij angst en onrust stijgt de kalkspiegel. Sommigen denken dat de lage kalkspiegel veroorzaakt wordt door een verhoogde toevoer van kalk naar het cerebrum tijdens den rust en tijdens de slaapmiddelintoxicatie.

DE BLOEDSUIKERSPIEGEL.

Deze stijgt eveneens in de slaap, ook bij de paraldehyd- en de medinalslaap. Bij encephalitis vond men dezelfde gegevens [2]).

DE BLOEDDRUK.

HEDIGER en KLÄSI(l.c.) bepaalden den bloeddruk met den volumebolometer nauwkeurig; zij vonden in den somnifeenslaap steeds een verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk.

Tegelijk vonden zij een verminderde polsfrequentie en een verbeterde perifere doorstrooming v/h bloed. Zij verklaarden deze bloeddrukverlaging uit de ingetreden rust, waardoor een verwijding der perifere vaten, etc. DONKERSLOOT en BARNHOORN vonden eveneens regelmatig de bloeddrukverlaging, maar wijzen er op, dat dit symptoom ook bij drukke manische patiënten voorkomt. Ik zelf kon ook steeds die verlaagde bloeddruk aanwijzen, die onafhankelijk is van het psychisch syndroom van den patiënt.

HET BLOEDBEELD.

WIJLER [3]) ziet in het begin van een kuur een leucopenie, die den

---

1) Zentr. Blatt. Neur. Bd. 58. 270.
2) HEILIG en HOFF, Klin. Wschr. 1925.
3) WIJLER, Z. Neur. 94.

3den dag omslaat in een leucocytose om na de kuur spoedig weer een normaal beeld te worden.

SCHRIJVER [1]) ziet bij een onderzoek van 7 patiënten regelmatig de volgende veranderingen optreden: In de eerste phase der kuur (3 à 4 dagen), heeft een verschuiving naar links plaats, deze verschuiving gaat daarna terug en er treedt een relatieve toename der lymphocyten op, die nog geruimen tijd na de kuur blijft bestaan.

De voor de nirvanolkuur bij chorea minor zoo karakteristieke leucopenie en eosinophilie ziet hij bij de somnifeenkuur niet, nirvanol zou vooral een toxische prikkeling op het beenmerg hebben.

Door mij werden slechts enkele malen (3 keer) bloedbeelden onderzocht in die gevallen waar barbituurzuurverbinding snel toxisch werkten (koorts, exanthemen) steeds viel hier bij op een eosinophilie en een sterke verschuiving naar links.

ROSENOW [2]) denkt dat de barbitalen, zooals luminal, direct werken op de reguleerende centra der bloedbeweging. Sommige leucocytosegevende middelen, zooals pyrifer, verwekken dit symptoom niet als men luminal heeft gegeven. Geeft men slaapmiddelen, die niet op den hersenstam werken, dan krijgt men deze leucocytose wel.

DE BLOEDCOLLOIDEN.

SCHRIJVER deed bij 9 patiënten een uitvoerig onderzoek naar de veranderingen in de bloedcolloiden tijdens de geprotraheerde barbituurzuurtoxicatie. Hij vond in het algemeen veranderingen die wezen op verhoogde eiwitafbraak en een toename van de grof disperse colloïden, veranderingen die soms nog 24 dagen na de kuur aantoonbaar waren. De *bloedbezinkingssnelheid* was in alle gevallen versneld, hij vond een vermeerdering van de *fibrine*, de *specifieke viscositeit* nam toe, het *albumine-globuline quotient* werd lager, globuline nam dus toe in verhouding tot albumine.

Hierbij kwam in alle gevallen een hydraemie voor. In het bijzonder valt op te merken bij zijn gevallen, dat in *geval 6* een plotselinge verandering in de albumine-globuline verhouding wordt waargenomen (4,99 → 1,48), 's avonds heeft de patiënt koorts, daarom houdt men op, de psychose wordt gunstig beinvloed. In geval 7 van

1) SCHRIJVER, Neurotherapie 1931.
2) ROSENOW, Klin. Wschr. 1930. II. 1588.

SCHRIJVER neemt men geen verhoogde eiwitafbraak waar en toch treedt in aansluiting aan de kuur genezing op.

Op grond van de door hem gevonden verschijnselen wijst SCHRIJVER op de analogie tusschen de „Dauerschlaf" en de niet specifieke prikkeltherapie, immers ook hiervoor zijn de verhoogde eiwitafbraak en de hydraemie specifiek. In de therapie vindt men voor deze vergelijking ondersteuning, want vele psychosen ondergaan van een niet-specifiek-prikkelende werking een gunstige invloed (malariatherapie, koorts, pyrifer).

In de literatuur wordt deze niet specifieke therapeutische werking door de somnifeenkuur, o.a. genoemd door MARGULIES[1]), die er bij de dementia paralytica successen mee behaalde, samen met de antiluetische therapie. Het was in een geval met uitgesproken schizophrene symptomen.

Ook ik zag „werking" na barbitalbehandeling bij paralyse. Een oude lijderes, die reeds 2 × met malariainfectie was behandeld, verbeterde hierdoor niet. Na behandeling van deze onrustige, steeds schreeuwende, patiënte met een barbitalmengsel, was ze enkele dagen *na* de kuur verbazend goed, veel normaler dan ooit, daarna verviel ze weer in haar oude stereotypiën maar bleef „Anstaltsfähiger".

Hoewel men zich, bij het het noemen van het woord niet-specifieke-prikkeltherapie, bevindt op een zeer problematisch terrein, is het vruchtbaar op die gedachte verder te gaan.

SCHRIJVER zelf vergelijkt de somnifeenwerking met die van Nirvanol bij de Chorea Minor, ook hier vindt een intoxicatie plaats met een sedativum, op het toxische stadium, ongeveer de 9de dag, als er koorts is en een exantheem, breekt men af, daarna treedt een gunstige wending in bij deze ziekte[2]). Volgens PFALZ[3]) heeft er tengevolge van de inwerking van velerlei anaesthetica en narcotica een primaire afbraak van eiwit plaats, waardoor secundair een verhooging optreedt der fermentatieve stofwisseling, waardoor een toename der bactericidie. De „nirvanolziekte" met haar sterke verschuiving naar links, haar incubatie, koorts en exantheem, wordt

1) MARGULIES, Unspezifische Behandlung paralytischer Zustände. D. M. Wschr. 1931. 1407.

2) VÁN PAASSEN, N. T. v. G. 1930. I.

3) PFALZ, Klin. Wschr. 1930.

ook vergeleken met de serumziekte. Al arbeiden we hier met een vergelijking met vele onbekenden, klinisch zoowel als theoretisch openen zich vele aspecten. In de literatuur vinden we hier en daar, die ,,niet-specifieke" genezingen genoemd, nadat de patiënt een chronische intoxicatie had doorgemaakt. MEGGENDORFER o a. noemt dit verschijnsel in zijn referaat over de intoxicatiepsychosen[1]). Na de ontwenningskuur zagen verschillende waarnemers een verhoogde vitaliteit en genezingen van bijkomstige ziekten. (SOLLIER en MORAT).

Van de slaapkuur is door het werk van SCHRIJVER e.a. de aandacht weer gericht op het probleem ,,niet-specifieke-prikkelkuur" of ,,Umstimmung des Körpers" of ,,Reizkörpertherapie". Met deze therapie hangen verschillende vragen samen, vragen, die ook door de bewerking van dit onderwerp, de werking van barbitalen, worden opgeworpen. Hoe is het met de specificiteit dier niet-specifieke-prikkeltherapie? Wat is het verband tusschen, die niet-specifieke-prikkeltherapie, de gelocaliseerde werking dier toxinen in de subcorticale centra en de serumziekte? Aansporing tot onderzoek van talrijke nieuwe onderwerpen vinden we hier genoeg.

Alvorens te eindigen, met de opsomming van de gegevens die voornamelijk door SCHRIJVER werden meegedeeld, en de vragen die hij opriep, wil ik de gedachtengang noemen van een andere landgenoot, die via een andere weg gekomen is tot het vermoeden van een verband tusschen een gelocaliseerde werking in de hersenen, serumziekte en niet specifieke prikkeltherapie. In een 3 tal opstellen verdedigt CRAMER [2]) een theorie, waarbij hij verschillende hersenafwijkingen, die gepaard gaan met purpura cerebri, terug brengt tot een allergische reactie en een abacterieel shock-beeld. Als zoodanig beschouwt hij de serumziekte en de eventueele serumdood, de plotselinge dood na toediening van salvarsan, gevallen van post-vaccinale encephalitis, waarbij aan een keten van condities voldaan moet worden, en ook de thrombo-phlebitis op afstand. Hij ontwikkelt zijn gedachten naar aanleiding van de flocculatiehypothese der franschen (LUMIÈRE), die door inspuiting van colloidale verbindingen anaphylactische reacties konden nabootsen,

---

1) MEGGENDORFER, Handbuch v. Bumke. Tl. VII.

2) C. D. CRAMER, Geneesk. Gids. 1928 pag. 69, 849, 877.

afhankelijk van de dispersiegraad van het colloid. Nam de flocculatie toe, dan verkregen zij op den duur shockachtige reacties, met medewerking en prikkeling van bepaalde centra van het centraalzenuwstelsel. Ook soortvreemde eiwitten kunnen deze flocculatie der bloedcolloiden in gang brengen (serumziekte), giffen kunnen hetzelfde veroorzaken (salvarsaan).

Vermoedens zijn nog geen wetenschappelijke hypothesen en hypothesen nog geen gefundeerde theoriën, maar bij de studie der chronische intoxicaties met bepaalde slaapmiddelen, vindt men meer dan één aanknoopingspunt met de leer der allergische reacties en met die der niet-specifieke therapie.

Het noemen dier aanknoopingspunten, is niet ze voor waar aanvaarden. De wetenschap leert niet alleen uit gefundeerde feiten, maar het vaag vermoeden van een onbekende samenhang kan de stimulans zijn voor nauwkeuriger observatie en verificatie der dingen. Alleen van uit dit oogpunt, waagde ik het, deze korte excursie buiten het enger studieonderwerp te maken.

Hoofdstuk X

DE VERVAARDIGING EN HET GEBRUIK VAN OPTIMALE MENGSELS.

Overzien we thans nog eens de geprotraheerde kuur met barbituurzuurverbindingen en vragen we ons af, welke therapeutische winst we kunnen halen uit de gemaakte ervaringen, dan mag ik, wat de techniek der kuur betreft, herhalen:

1°. *Proefphase.* Dat men iedere kuur met een proefstadium behoort te beginnen, om de eigen reactie van den patiënt te bestudeeren, een soort toxicologische proef dus.

2°. *Doseering per os* Dat de snellere opname van het barbital via de intramusculaire of de intraveneuze weg, anders werkt, waarschijnlijk ook anders aangrijpt. Dat er met druppelkuren volgens de literatuur geen ongelukken bekend zijn;

3°. *Duur der kuur.* De duur der kuur is nog niet aan te geven en zal waarschijnlijk voor patiënten, met verschillende psychoses, verschillend van lengte moeten zijn.

4°. *Het staken der kuur.* Het plotseling staken der kuur kan even catastrophaal zijn, als de pathologische bijverschijnselen, die tot staken nopen.

Welke theoretische eischen mogen we aan een middel stellen, bij de behandeling zooals die hier geintroduceerd is? Als we letten op de verschillende complicaties, die we trachten te ontgaan, en op de werking die we persé ontvouwen willen, n.l. de werking op het

somatisch begeleidingsproces van de psychose, dan mogen we aan zoo'n middel, of mengsel van middelen, de volgende eischen stellen, eischen die elkaar natuurlijk gedeeltelijk dekken.

Zoo'n theoretisch mengsel moet zijn:
Slaapverwekkend, weinig giftig.
Gemakkelijk oplosbaar in de weefselvochten (voor eventueele injectie).
Selectief werkend op verschillende hersenstamkernen.
Onderling potentieerend.
Antipyretisch.
Diuretisch.
Van ,,niet-specifiek'' prikkelende werking.
Niet belemmerend voor ademhaling en hartswerking.
Samengesteld uit stoffen van bekende klinische werking.

Als men den pharmaceut en den pharmacoloog deze vragen voorlegt en men let zelf, als klinicus op, den laatsten eisch, heeft men het volste recht een nieuwe combinatie in de kliniek toe te passen.

> In de psychiatrische inrichting worden bij uitstek velerlei soorten slaapmiddelen toegepast in groote hoeveelheden. Door groote afwisseling der middelen tracht men daar gewenning te ontkomen. Bij moeilijke en onrustige patiënten zijn we menigmaal genoodzaakt allerlei combinaties van sedativa en hypnotica toe te passen, zonder dat ons een theoretisch inzicht over de toe te passen combinatie helpt. Hierbij begaan we fouten, we maken menschen onrustiger, etc. [1])
>
> Het invoeren van een nieuwe combinatie is dus *niets nieuws*, dat doet iedere gestichtsarts individueel. In dit geval gebeurt het echter met een kritisch oog, om er bepaalde theorien en mogelijke successen aan te toetsen.

Over welke gegevens beschikken we thans, als we de theoretische eischen in toepassing willen brengen?

De slaapwerking bij de barbituurzuurverbindingen schijnt evenals het toxische effect af te hangen van de grootte der alkylgroep, tenminste dit geldt zoo bij dierproeven. Worden echter van het diaethylbarbituurzuur beide groepen vergroot, dan daalt weliswaar het toxisch effect maar, na de propylgroepen, tevens het narcotisch effect. Bij verbindingen van de algemeene formule alkylaethyl-

1) Het opwekken van psychopathologische verschijnselen door rustmiddelen. N. T. v. G. 1930. 24.

barbituurzuur, neemt, bij het groeien der alkylgroepen, het verschil tusschen letale en toxische dosis toe, terwijl de afbraak in het lichaam sneller plaats heeft. Dit is echter niet onbeperkt, tot en met de amylgroep gaat deze regel op. Het amerikaansche a m y t a l dat wij in Europa weinig kennen (aethyl isoamylbarbituurzuur) zou het grootste verschil tusschen effectieve en letale dosis bij katten toonen [1]). Er zijn weer bepaalde groepen, die het convulsieve karakter naar voren roepen, anderen, zooals b.v. de benzylgroep die de toxiciteit grooter maken.

Van deze slaapmiddelen staan het diaethylbarbital, het phenylmethylbarbital, het phenylaethylbarbital, het diallylbarbital onbeperkt ter beschikking, de barbitalen met hoogere alkylgroepen zijn gepatenteerd in duitsche, fransche of zwitsersche handen, zoodat men in de vervaardiging en aanschaffing daarvan afhankelijk is van enkele fabrieken.

In het gebruik van deze hoogere verbindingen in andere combinaties liggen dus mogelijkheden, die echter afhankelijk zijn van de vrijgevigheid van hen, die de patenten in handen hebben.

De oplosbaarheid der barbitalen was en is nog een moeilijk vraagstuk [2]). In de praktijk werd o.a. dit vraagstuk opgelost door de oplossingen te bereiden met een zwak alkali, het diaethylamine, een oplossing die bestendig is, toevoeging van alcohol en glycerine is echter noodig om de barbituurzuren in oplossing te houden [2]).

Deze oplossing van veronal en dial in diaethylamine (het z.g. ,,oude somnifeen", het nieuwe bevat numal) wordt thans reeds gedurende 1½ jaar door ons en andere gestichten gebruikt. De oplossing van deze z.g. ,,*solutio barbamini*"[3]) voor intramusculaire en intraveneuze injectie, gebruiken we niet in ampullen maar in stopfleschjes met gummi kapje; voor zuiniger en variabeler doseering is dit van groot nut gebleken.

Een haast ideaal oplosmiddel voor deze slaapmiddelen vormen enkele in water oplosbare aethers. Hiertoe behoort o.a. de glycerinediaethylaether (diaethyline), dat we reeds kennen uit de ,,Kampher-

1) Shonle, Modification, of hypnotic action through changes in chemical. structure. Industrial and engineering chemistry. Oct. 1931.

2) Zwikker, Oplossingen van moeilijk oplosbare geneesmiddelen. Pharmac. Weekbl. 1929. 37.

3) Zwikker, Pharmacentisch Weekbl. 1931, pag. 100.

lösung Hoechst" en dat ook zelf analeptische werking heeft [1]). Allerlei slaapmiddelen en antipyretica lossen erin op. „Luminal Hoechst" is een 20 % oplossing in diaethyline. Een onbeperkte toepassing buiten den wil der octrooihouders is thans nog niet mogelijk.

Over de selectieve werking der barbitalen op verschillende kernen uit het centraal zenuwstelsel staat nog niets vast. Wel weten we dat deze middelen klinisch niet gelijk werken, wellicht leert de toekomst ons, wanneer b.v. luminal, wanneer rutonal, wanneer dial den voorkeur verdient. Een mengsel van barbitalen voorkomt de eenzijdige nevenwerking.

STROOMANN—STEINMETZER [2]) o.a. beweren, dat juist door deze verschillende selectieve werking binnen de hersenstam een potentieering van werking verkregen wordt. De dosis moet klein zijn, de concentratie-werkingscurve zóó, dat kleinere doses naar verhouding meer effect geven dan grootere doses. Grijpen de gecombineerde middelen op verschillende plaats aan, dan geeft de combinatie een minder toxisch en toch hooger effect, anders ziet men slechts additie van werking.

Kleine doses antipyretica (b.v. pyramidon) versterken de stamwerking van slaapmiddelen. Pyrazolonen en barbitalen versterken elkaars werking (STARKENSTEIN [3]), KAER u LOEWE [4]).

Coffeine heeft in dit verband weer een andere werking, in voldoende dosis doet het de verlammende werking der barbitalen op het ademhalingscentrum ophouden, cardiazol kan dit niet [5]). Door betere doorstrooming der hersenvaten en door verbeterde urineuitscheiding zou de slaapwerking niet gestoord worden en neemt, door deze combinatie, de giftigheid af, de celpermeabiliteit wordt er door verhoogd [6]).

De theoretische antipyretische werking die we wenschen te be-

---

1) Mededeelingen u. h. Rijksinstituut voor pharmacotherap. onderzoek. 1930. No. 18. Analeptica.

2) STROOMANN, Ps. Neur. Wschr. 1929. 4.

3) STARKENSTEIN, Kl. Wschr. 1925. 3.

4) KAER u LOEWE, Schmerz-Narkose u Anaesthesie. 1929. 9.

5) KUHLBERG u RABINOWITSCH, Pharmac. Untersuchungen u Kl. Erfahrungen met veronalcoffeine.

6) FRÖHLICH u ZACK, Wien Kl. Wschr. 1928. 45.

reiken, we wenschen immers de gevaarlijke toxische koorts te voorkomen, wordt eensdeels bereikt door pyramidon e.d. in de combinatie op te nemen, anderzijds door de slaapmiddeldoseering niet te hoog op te voeren.

De in de slaapkuur zoo belemmerde diurese wordt door toevoeging van eventueel noodige cardiotonica, maar nog beter door coffeine, gecorrigeerd. De antipyretica en de slaapmiddelen remmen de diurese, coffeine heft deze werking op (AVERBUCK [1]).

De ,,niet-specifieke" prikkeltherapie, die waarschijnlijk in verschillende gevallen ,,specifiek" moet uitgekozen worden, b.v. de malariatherapie bij Dementia paralytica, is een probleem, dat lang niet opgelost is. Dat de barbituurkuur een bijzondere wijze is van deze therapie, maakte SCHRIJVER aannemelijk. In de literatuur over de therapie der psychosen vindt men geprotraheerde kuren genoemd met antipyretische middelen, zooals b.v. atophaan, hexophaannatrium, salicylnatrium; ook de malaria vindt toepassing en overal noemt men successen, die onmiddellijk met de behandeling samenhangen.

Atophaan dat als antirheumaticum boven andere antipyretica uitsteekt in zijn ,,niet-specifieke" prikkelende werking, versterkt eveneens in kleine doses de werking der stamslaapmiddelen [2]).

Trachten we nu uit deze theoretische eischen een mengsel te zoeken, waarin het optimum der verlangde werkingen aanwezig is, een soort meetkundige plaats der gevraagde eischen, dan zien we, dat kleine doses antipyretica en coffeine hierin een plaats moeten vinden.

Handelsproducten als allonal, veramon, optalidon voldoen gedeeltelijk aan deze eischen. Bij de slaapkuren, raadde ik destijds aan, poeders van coffeine en pyramidon, gelijk met de somnifeen te geven. (Z. Neur. 127).

Toen ik den gemeenteapotheker van Rotterdam verzocht een optimaal mengsel te bereiden lag het voor den hand, een mengsel van hooge barbitalen en pharmacologische corrigentia, opgelost in een ideaal oplosmiddel, te zoeken, b.v. uitgaande van de hoeveelheden barbital in somnifeen aanwezig:

---

1) AVERBUCK, Naunyn-Schmiedebergs Archiv. 157.
2) HOFF, Monatschr. f. Psychiatr. Bd. 72, p. 307.

Opgelost in 2 cc. diaethyline.

200 mgr	numal	= allylisopropylbarbituurzuur
200 mgr	amytal	= aethylisoamylbarbituurzuur
50 mgr	pyramidon	= dimethylamidoantipyrine
50 mgr	atophan	= phenylcinchoninezuur
100 mgr	coffeine	
1/4 mgr	strophantine cryst. (facultatief)	

Dit volgens de theorie, ideale mengsel viel praktisch niet te bereiden (dure gepatenteerde middelen). Het vehiculum diaethylamine, dat in de solutio barbamini aanwezig is, is eveneens duur, de patiënten hebben soms walging van de eigenaardige bedorven-vischsmaak. In de literatuur heeft men er eenige bedenkingen tegen, o.a. E. MEYER noemt het giftig [1]) en GULOTTA l.c. wijt hieraan het kataleptisch syndroom (m.i. ten onrechte).

Bij het zoeken naar een geschikt vehiculum bleek, dat ook het gebruikelijke glycerine-alcohol-water-mengsel samen met de benzoas-natricus-cum-coffeino, als zoodanig dienst konden doen, mits men de concentratie der barbitalen half zoo sterk neemt, de toegevoegde stoffen pyramidon en atophaan lossen er eveneens in op. In plaats van de hoogere gepatenteerde alkylbarbitalen gebruiken we voorloopig de phenylaethyl- en diallylverbinding.

Een poging om ook nogveronal hierin te doen, mislukte. Dit mengsel bleek de diurese te veel te remmen. Een cardiotonicum kan men naar keuze eraan toevoegen.

De thans gebruikte „*solutio barbamidoni*" heeft de volgende samenstelling:

100 mgr	phenylaethylbarbituurzuur	
100 mgr	diallylbarbituurzuur.	
50 mgr	dimethylamidoantipyrine.	
50 mgr	phenylcinchoninezuur	
100 mgr	benzoas natricus cum coffeino.	
1/4 mgr	strophantine cryst. (facultatief)	
worden opgelost in:	Glycerine. E. IV.	360
2 cc. alcohol-glycerine-water	Aq. dest.	130
van s.g. 1.	Spir. fort. ad.	1 L.

1) Schw. Med. Wschr. 56. 1174.

Dit mengsel bevat dus de helft van het barbituurzuur, dat zich b.v. in somnifeen bevindt. Tot nu toe is het uitsluitend per os gebruikt[1]). De subjectieve doseering in druppels is gestaakt, met maatglaasje of pipet worden c.cM. afgemeten. Na aanvankelijk het middel zelf te hebben gebruikt, heb ik het als slaapmiddel bij rustige patiënten ingevoerd, en eerst daarna werden er kuren mee gegeven. De slaapverwekkende eigenschap schijnt evenals b.v. van het dialliquidum, tijdens de slaapkuur, geringer te zijn, dan van somnifeen.

Sedert Februari 1931 werden op mijn afdeeling 24 kuren gegeven van 14 dagen en langer, waarvan 8 met succes. Daar de vraagstelling nu eenigszins anders is dan voorheen, en de bedoeling is, niet met zoo diep mogelijke slaap maar met zoo rustig mogelijk kuurverloop de kuur door te maken, bleef de doseering laag.

Merkwaardig is de 1ste kuur, die meteen bewijst met welke geringe dosis men toe kan komen.

> Mej. S. 2921 G. 58 jr., matige arteriosclerose. Was thuis angstig, radeloos en geagiteerd. Ze uit voortdurend zelfbeschuldigingen, die verkapte aanvallen tegen haar man zijn. In zoo'n bui ging ze met een bijl haar man te lijf. Opname Oct. 1930, somnifeenkuur zonder succes. Ze blijft geremd, geagiteerd, met hypochondrische klachten. De voedselopname is gestoord. De lichamelijke toestand wordt slechter.
>
> 9 Maart wordt een kuur gegeven met solutio barbamidoni. Gedurende 8 dagen krijgt ze 2 × daags 2 cc. van het mengsel (overeenkomend met slechts 400 mgr. barbital per dag).
>
> Ze slaapt veel, is incontinent. De diurese wordt ongeveer de 4de dag normaal. De 6de dag gaat ze met belangstelling naar allerlei dingen informeeren. De 8ste dag wordt de kuur afgebroken. De toestand blijft goed. De temperatuur is goed gebleven. *Na* de kuur heeft ze temperatuursverhooging 2 × 's avonds 37°9° C.
>
> 25 Maart gaat ze genezen naar huis toe. Thans is ze nog goed.

Een half jaar later wordt op de afdeeling een halfzuster opgenomen van bovengenoemde patiënte, ook met een melancholia agitata in het praesenium. Ze krijgt ook een kuur, reageert oogenblikkelijk goed tijdens de geringe medicatie, slaapt weinig, maar valt direct na de kuur in haar psychose terug. Stijgt de dosis dan

1) Inmiddels gebruiken we ook een dergelijk mengsel als drank en als injectievloeistof.

komen er plotselinge koortstoppen voor of ondertemperaturen. Bij haar hadden we tot nu toe geen succes.

Succesvolle kuren hadden plaats, 2 × in een geval van degeneratiepsychose met circulair syndroom, 2 × in gevallen van depressie bij debilitas mentis.

De volgende succesvolle kuur bij een geval van katatonie is eveneens merkwaardig.

Mej. M. (2087 G.) 48 jr. stamt uit een gezin van psychopathische menschen. Ze is langzaam doof geworden. 2de Paaschdag 1931 wordt ze plotseling psychotisch, in de radio hoorde ze grafmuziek, ze werd agressief tegen haar man, ze riep dat ze het benauwd had. 8 April wordt ze opgenomen, met een acuut katatoon syndroom, druk, verward, grimasseerend, clownesk, kataleptisch, hallucineerend. Bij tijden heeft ze lucide momenten. 12—26 April een kuur met mengsel, gemiddeld 2 × 3 cc. per dag. Ze slaapt vrij weinig. Tijdens de kuur toont ze een amentiaachtig beeld, depersonalisatiedenkbeelden, beinvloedingsdenkbeelden, Befehlsautomatie. Af en toe denkt ze physiek bewerkt te worden.

Temperatuurcurve toont aanvankelijk schommelingen tusschen 36° en 37°9 (katatone type), doch wordt gaandeweg rustiger, de dagexcursie neemt af. Na de kuur nemen de lucide momenten toe. Een week later hevige schommelingen in de temperatuur. Hierna zien we een plotseline verbetering, patiënte is goed rustig, geordend in haar denken.

9 Mei gaat ze met proefverlof naar huis toe. Ze blijft psychisch labiel, maar kan thuis blijven.

Een ,,heboide Schub'' wordt eveneens gunstig beinvloed.

Mej. J. B. 19 jr. (2931 G.) wordt opgenomen na een onzinnige suicide poging. Ze was in het water geloopen na eerst zeer voorzichtig haar nieuwe schoentjes aan den kant van het water te hebben gezet. Door een politieagent werd ze uit deze demonstratieve situatie gered, daarna werd ze naar Maasoord vervoerd.

Hier is ze clownesk, grimasseerend, met talrijke stereotypiën. Ze is pueriel en negativistisch. Een film had haar in de war gemaakt, er werd een puberteitscrisis in behandeld, daarna dacht ze zelf zwanger te zijn.

De barbituurkuur is moeilijk, ze wordt er nijdig van en negativistisch, ze krijgt gemiddeld 6 cc.M. per dag. Direct in aansluiting aan de kuur wordt ze rustig en kan naar huis toe, een vreemde ontoegankelijke persoonlijkheid is ze gebleven.

De kuur bleef zonder gevolg, merkwaardigerwijze bij 3 gevallen van melancholie in het climacterium. Bij een dezer patiënten werd de kuur zelfs 2 × herhaald, zonder dat ik eenige verandering in het psychotische beeld zag, de dosis kon zonder eenig gevaartot 12 cc.M. per dag worden opgevoerd (1,2 Gr barbituurzuur) Een der patiënten (Mej. K. 2994 G.) reageerde wel goed op een gecombineerde opium-luminalkuur, waarbij na langzaam stijgen tot hooge dosis de kuur plotseling werd gestaakt, daarna kwam de verandering.

De volgende bijzondere werkingen bij psychotische patiënten werden nog waargenomen.

Mej. L. W., die ik reeds herhaalde malen noemde, reageert steeds op het barbituurmengsel met verdwijnen van de suicide neigingen en soms met katalepsie.

Mej. V. (2655 G.) die op somnifeen drukker werd, bleek door het mengsel niet beinvloedbaar. Zij is een van de lijderessen aan die eigenaardige vorm van katatonie, die door barbital drukker worden. Gaven we haar de *combinatie* van tinctura strammonii en solutio barbamidoni, dan werd ze nog levendiger en staakte tijdelijk haar voedselweigering, maar werd agressief en onrustig. Bij arteriosclerose heeft het mengsel bij kleine dosis een milde slaapverwekkende werking; mits men alle voorzorgen in acht neemt, beschouw ik de arteriosclerotische verwardheid niet als contraindicatie voor de barbituurkuur.

In de vergelijkend klinische studie over de werking van barbituurzuurverbindingen bij psychiatrische patiënten leek mij de toevoeging van dit praktische hoofdstuk noodzakelijk, omdat hier tegelijk gezinspeeld wordt op een werkwijze voor de toekomst.

Willen we met minder gevaar meer succes bereiken met deze niet specifieke slaapmiddeltherapie bij psychosen, dan moeten we trachten in de allereerste plaats indicaties te verzamelen, wanneer de kuur te risquant wordt. M.i. beschikken we thans, wat dat betreft, over voldoende gegevens, en zijn we over het stadium van tastend probeeren heen.

Een moeilijker en nog niet ontgonnen gebied is de vraag, waar de indicaties liggen, om een kuur te beginnen, en waar, om deze te eindigen. Een intenser studie van de somatische begeleidingsverschijnselen der psychosen is daarvoor noodzakelijk.

De volgende vraag is, welk middel en welke combinatie van middelen moet ik in die en die gevallen toepassen. De overtuiging is er, dat de barbitalen electief werken op verschillende psychosen; het hoe is echter niet bekend. De oplossing van deze vraag, hangt af van de verwerking en schifting van een ontzaglijke ervaring, over de werking van verschillende barbitalen bij verschillende psychosen.

Dit hoofdstuk schilderde slechts het begin van een dergelijke werkwijze.

Hoofdstuk XI

SLOTBESCHOUWING.

De psychiatrische theorieën hebben zich, minder nog dan in de andere medische wetenschappen, haast niet boven het hypothetische kunnen verheffen. Werd er eens een theorie opgesteld, dan beteekende dit meer de veronderstelling van één bepaalde gang der gebeurtenissen, dan dat men dacht een wetmatigheid te hebben gevonden. De theorie was en is hier nog steeds werkhypothese, een getuigenis van het min of meer constructieve inzicht van den onderzoeker.

Deze beperking blijve men indachtig als men theorieën in de psychiatrie gaat toetsen. Blijken deze bevruchtend te werken op verder onderzoek, en geven ze verheldering in een moeilijke en ingewikkelde materie, dan hebben ze, hoe foutief ze ook later blijken, recht van bestaan. De psychopathologie is een vak in wording, de grondbegrippen staan niet vast, om de eerste en laatste regels wordt gestreden en de velerlei onderzoekingsmethoden worden verschillend bekritiseerd. Een kenniskritische afbakening van het vaststaande en zekere, tegenover het hypothetische, heeft nog niet plaats gehad. De onderzoeker, die zich daarom voor een diepgrijpende theorie uitspreekt, geeft min of meer zijn credo, en staat met zijn eene been buiten de controleerbare ervaring.

Het zou ons te ver voeren, bij een studie over de werking van een bepaalde groep slaapmiddelen, de verschillende theorieën omtrent den slaap te bespreken, hoewel de uitkomst van een dergelijk onderzoek zijdelings hiermede wel te maken heeft [1]). Voor de psycho-

1) Vergelijk hiervoor: Rijks Inst. v. Pharmacotherap. onderzoek. De behandeling der slapeloosheid. 's-Gravenhage, 1931.

pathologie is van belang, de werking die men toeschrijft aan de z.g. ,,Dauerschlaf"-kuur.

De oorspronkelijke opzet van KLÄSI was, voortgaande op de narcose-theorie van CLOETTA, om door middel van een ,,Dauernarkose" rust te geven aan ontstoken deelen, i.c. de hypothetisch ontstoken deelen van het cerebrum. Een bijgedachte was, door de grootere hulpbehoevendheid, tijdens die narcose, de zieken toegankelijker te maken, afhankelijker van hun omgeving, waardoor er meer contact ontstond met die omgeving en psychotherapie mogelijk werd.

KLÄSI's kuur bracht zijn successen, zonder dat de slaap door de kuur werd bevorderd, van actieve psychotherapie in de somnifeenroes komt gewoonlijk maar zeer weinig terecht.

EPIFANIO, die reeds in 1915 luminal-natriumkuren gaf, beschouwt de slaap als een assimilatieproces, dat het verbruikte zenuwstelsel weer opbouwt. De diepe slaap zou volgens hem de abnormale gedachtengang tot stilstand brengen en weldadig op de hersenprocessen werken.

GUNDERT waardeert het slaapkuurmiddel als een onderbreker van een circulus vitiosus, die in het ziekelijke proces ontstaan is (affectprikkeling → psychomotorische exaltatie), terwijl tegelijk kwellende hallucinaties verminderd worden.

> Deze werking zien we vooral ontvouwen bij de affectieve reacties, bij debielen en labielen. Bij deze zieken lukt het de obsessies te verjagen en de ,,psychotische Steigerung" der affectieve reacties door één enkele diepe slaap. Een slaapkuur is dan niet noodig.

FURRER ontwikkelde een psychogene theorie. Door de slaapkuur wordt het ik geheel uitgeschakeld. Afgesplitste psychismen kunnen zich daardoor ontdoen van hun te sterke libidobezetting, daarvoor kunnen ze in nauwere associatieve verbinding komen, zoodat na het ontwaken, de hierarchie van het ,,ik" zich weer gemakkelijk kan herstellen.

BRAMSON ontwikkelde de volgende gedachtengang. Bij een slaapkuur wordt het bewuste voorstellingsleven bijna geheel stopgezet en daarmede wordt het in een ziektegeval schadelijk werkende psycho-physiologische reflex uitgeschakeld. Ten gevolge hiervan vindt er geen ophooping plaats van het lichaam schadende stoffen, terwijl de reeds aanwezige toxinen tijd vinden om uitgescheiden

te worden. De door de depressie veranderde circulatie en stofwisseling kan zich thans herstellen. De primair aan de depressie parallelle lichamelijke processen hebben meer tijd noodig om zich te herstellen; het gezonde gedachtenleven herstelt zich niet direct. Het latente herstel wordt pas manifest, waneer na het beeindigen der kuur de narcotische werking van b.v. het somnifeen wordt opgeheven.

Ook ENGELMAN huldigt een dergelijke voorstelling van zaken. De bewusteloosheid van eenigen duur, doorbreekt een circulus vitiosus; het ontwaken brengt een nieuw stofwisselingsevenwicht.

Hoe aantrekkelijk een dergelijke gedachtengang is, het beantwoordt niet aan de werkelijkheid.

De werking van de kuur is onafhankelijk van de bewusteloosheid, de patiënten zijn soms drukker dan ooit. Menigmaal ziet men in de kuur een plotselinge phasewisseling van de psychose, van het depressieve stadium in een opgewonden manische exaltatie.

OBERHOLZER en MÜLLER onderscheiden beide verschillende werkingsprincipes van de slaapkuur. Ze onderscheiden kuren waarin alleen de remmende en narcotische werking tot uiting komt; andere kuren, waarbij tijdens en na de kuur alleen de toegankelijkheid toeneemt; weer andere kuren die de psychosen niet beinvloeden, en waarbij na de kuur een plotselinge verandering plaats grijpt. Bij sommigen leidt de kuur tot eigenaardige schemertoestanden, bij anderen verkrijgt men een reëelere instelling tot de eigen psychose. MÜLLER legt een klinische analogie tusschen epilepsie en manische phase. Ook het epileptisch insult kan men chemisch onderdrukken, menigmaal ten koste van blijvende stemmingsanomaliën, prikkelbaarheid, ophooping van petits mals, tot tenslotte een uitgestelde aanval de stemmingsanomalie opheft. Deze opvatting heeft er bij de epilepsie toe geleid aan een autointoxicatie te denken. M. meent bij de manische phase iets dergelijks te zien, na de gelukte dialkuur, zag hij toch nog een stemmingsafwijking, geremdheid, etc. Bij door hem behandelde patiënten, zag hij eveneens een ophooping van chemisch gecoupeerde manische aanvallen.

Ik zelf nam twee maal dergelijke manische patiënten waar. Het waren typische vormen van mania degenerativa. Het bijzondere is, dat deze zieken reageeren op een kleine dosis en onmiddellijk goed slapen en rustig zijn en rustig blijven. De eigenaardige „pharmacolosche Umstimmung" kwam bij hen juist niet voor.

Een der patiënten maakt thans reeds haar 18de manische phase door en is gemiddeld 3 à 4 weken in de inrichting, gewoonlijk is ze daarna 2 à 3 maanden thuis.

MÜLLER's overtuiging is dat er een ,,pharmacologische Umstimmung" heeft plaats gehad, want de werking is los van de slaap, los ook van iedere psychische voorzorgsmaatregel.

MÜLLER komt hier dus op klinische gronden tot de opvatting van SCHRIJVER, die op biochemische gronden, de theorie verdedigt, dat de slaapkuur een niet specifieke ,,Umstimmung" te weeg brengt.

Dat deze werking plaats grijpt in de ontogenetisch en phylogenetisch oudste deelen onzer hersenen, mag ik, na mededeeling van mijn uitvoerige klinische gegevens, als aanvaardbaar beschouwen.

Het groote gevaar van deze woordsymbolen ,,U m s t i m m u n g' en ,,H e r s e n s t a m" is, dat men daarmede de werking der barbituurzuurnarcose slechts weinig benadert, al heeft men de bijzondere werking ervan teruggebracht tot enkele meer algemeene begrippen. Vruchtbaar is het slechts dan, wanneer deze beide begrippen, uitgangspunten worden voor hernieuwde studie, en het verband tusschen deze twee begrippen duidelijker gelegd kan worden.

De indeeling van slaapmiddelen in stam- en schorsmiddelen is een klinisch bruikbare indeeling, want verschil in werking, psychisch en somatisch, is aantoonbaar. Waarschijnlijk werken alle narcotica tenslotte op de hersenstam en de slaapreguleerende centra; doch de z.g. stammiddelen werken sneller op de vegetatieve centra, sneller en bijna uitsluitend daar ter plaatse. Psychisch, is het onderscheid zoo (volgens HOFF en WERNER [1]), dat de schorsmiddelen de hypnose bevorderen en de stammiddelen de hypnose blokkeeren. Ook de schorsmiddelen hebben deze werking, maar pas in hoogere concentratie. Zij verleggen als het ware hun aangrijpingspunt, voor de alcohol gaf ik een voorbeeld van deze werking [2]), een voorstelling, die men ook elders verdedigd vindt [3], [4]). (Zie ook Hoofdstuk VIII).

1) HOFF u WERNER, Wien. Med. Wschr. 1928.
2) Z. Neur. Bd. 137.
3) GATZUK u HOFF, Klin. Wschr. 1930. S. 1917.
4) V. ESVELD, Ref. N. T. v. G. 1931. 6100.

Mogen we ons zonder nadere uitleg tevreden stellen met een oplossing, die aangeeft dat een bepaald middel ergens ter plaatse zijn werking ontvouwt? Ik meen van niet, omdat men dan de gecompliceerdheid van dit localisatievraagstuk ontkent.

Wat beteekent de localisatie van een functie ergens in ons organisme?

Deze vraag moet gesteld worden en zoo goed als kan beantwoord, wil men de opvattingen van den schrijver voldoende kunnen kritiseeren. Hier nadert men dus het theoretische credo, waar ik in het begin van dit hoofdstuk van gewaagde. De psychopathologie heeft niets aan een pharmacologische beschouwing over werking van toxinen en hun beïnvloeding van orgaansystemen, als deze gedachte niet meteen in verbinding wordt gebracht met de subjectieve phaenomenen, waarmede de psychopathologie zich ook bezig houdt. Iedere therapeutische theorie, vooral in de psychopathologie, ziet zich in laatste instantie gesteld voor het psycho-physisch probleem.

De vraag kan nu dus anders gesteld worden, n.l. ,,Welke schakel vormt de in deze studie opgestelde localisatiehypothese, binnen mijn subjectieve opvattingen der psychophysica?'' Binnen het bestek van dit onderwerp mag ik deze schakel maar zeer schematisch schetsen.

Onder de leer van de eenheid van psychische en somatische functies verstaat men de opvatting, dat er in werkelijkheid geen verschil bestaat tusschen deze biologische functies, al is onze kenbron daarvan zeer verschillend. Zoowel de subjectieve psychische waarnemingswereld, als de objectieve physieke beïnvloedingswereld regelen de wetten der biologische groei (vgl. o.a. de leer der neurobiotaxis [1]). Deze leer der ,,Leib-Seele-Einheit'' (PRINZHORN [2]), W. STERN) vooronderstelt dus de gelijkberechtigdheid van beide invloedsferen, d.w.z. iedere psychische invloed verandert lichamelijke functies, zoo goed, als iedere physieke factor zijn psychische gevolgen heeft. Psychische zoowel als physieke invloeden bouwen de biologische gebeurtenis, zij zijn in het leven niet van elkander te scheiden. (Vgl. ZWEIG [3]). Binnen deze structuur onderscheidt men meer of minder differentiatie, een structuurgenese dus. Grijpt een toxine vernietigend in, ergens in de somatische structuur, b.v. ergens in een ontogenetisch oud systeem, dan veronderstelt bovengenoemde hypothese noodzakelijkerwijze een daarmede verbonden verandering der oerfuncties.

---

1) ARIENS KAPPERS, Neurobiotaxis. BOUMAN en BROUWER, Leerboek der Zenuwziekten. A. p. 114.

2) PRINZHORN, Leib-Seele-Einheit. Zürich. 1927.

3) ZWEIG, Das Leib-Seelenproblem und seine Auswirkung in der Medizin. Ergebnisse. Neur. u Psych. Bd. 61.

Onder een functioneel centrum verstaan we hier dus een anatomisch gebied, dat zich (post of propter) vormde tijdens het ontstaan van een nieuwe functie. Iedere herhaling van deze functie hangt voortaan samen met de werking van dat anatomisch gebied. De gestoorde werking van het gebied uit zich door de gestoorde functie, die wij daar localiseerden, d.w.z. die wij wederkeerig van elkaar afhankelijk stelden. Dit geeft tevens aan, waarom de reactie van het individu, bij werking daar ter plaatse, verschillend is, omdat de individueele genese verschillend is.

De moeilijkheden liggen hier in de taal, de significa en de begripsvorming en niet in datgene, dat we klinisch, phylogenetisch, ontogenetisch en anatomisch vinden.

Werking op den hersenstam, wil dus in deze subjectieve taal zeggen, dat een oud hersengedeelte wordt beïnvloed, een deel waarvan de bouw samenhangt met de genese van oerfuncties, de vitale, reguleerende en rhytmisch weerkeerende functies van het leven. Juist bij de studie van dit gebied liggen de begrippen physisch, en psychisch, vlak naast elkaar; object en subject zijn hier haast niet te scheiden. SCHILDER en KAUDERS hebben o.a. getracht voor de slaapmiddelwerking daar ter plaatse, een psychische maatstaf aan te geven. Men kan n.l. een zekere hoeveelheid slaapmiddelwerking uitdrukken in een zekere suggestieve kracht; suggestie, hypnose en slaapmiddelen kunnen elkaar onderling gedeeltelijk vervangen [1]).

Verschillende slaapmiddelen staan hierbij tot verschillende psychische systemen in betrekking.

Ieder specieel vraagstuk heeft zijn algemeene aanknoopingspunten. Al is het onderwerp, de studie der barbituurzuurwerking bij psychosen, beperkt, door het zoeken naar bepaalde gegevens komt men steeds in aanraking met gewichtige vraagstukken der psychopathologie, zoowel van praktisch therapeutisch als van theoretisch belang. Dit klinisch experiment kreeg vele uitkomsten, waardoor vele nieuwe problemen ontstonden.

Tot deze uitkomsten reken ik in de eerste plaats de zoo merkwaardige en variabele kliniek der barbituurzuurintoxicatie en de praktische winst, die we daaruit putten.

Van niet minder belang is de theoretische conclusie: De intoxicatie met barbituurzuurverbindingen heeft op den duur een

1) SCHILDER, Archiv. f. Psychiatr. Bd. 72.
Mediz. Psychologie. Berlin. 1925.

heel bijzondere werking op ons organisme. Ik heb getracht aan te toonen, dat daarbij ontogenetisch oude deelen der hersenen getroffen worden, maar op zoodanige wijze, dat onttrekking van het gif gunstig werken kan op het psychotisch proces.

Waarschijnlijk zullen ook andere intoxicaties deze niet-specifieke therapeutische werking op het psychotische proces hebben, men denke aan de malariatherapie, aan de mangaan- en salicyltherapie, etc. De barbitaltherapie heeft daarbij het voordeel, dat zij tevens rust brengt in de onrust.

Last not least, wordt door deze therapie, weer onze aandacht gevestigd op het somatisch begeleidingsverschijnsel der psychosen, door velen hoofdzakelijk in de hersenstam gelocaliseerd.

1.7241.

SAMENVATTING.

1 De kliniek der barbituurzuurintoxicaties kent thans voldoende stof, om al schiftend de complicaties, conclusies te mogen trekken omtrent werking, aangrijpingspunt, e.d. der barbituurzuurverbindingen.

2 Binnen de psychopathologie moeten we dit sedativum beschouwen als een specifiek gif, dat locaal biologische processen verwekt en beinvloedt, maar tevens als een onspecifieke factor, die slechts dieper liggende psychische structuur ontbolstert.

3 Klinisch kunnen we de werking der barbituurzuurverbindingen terug brengen tot een werking op subcorticale hersencentra; in ruimen zin ,,Hersenstam'' genoemd.
De pathologisch-anatomische vondsten zijn hiermede in overeenstemming.

4 Voor de psychopathologie zijn van belang de door barbituurzuurverbindingen verwekte nevenverschijnselen, zooals katalepsie, epilepsie, hallucinaties, etc.; zij vormen meteen een bijdrage tot de kennis der functie van het palaeencephalon.

5 De langdurige behandeling met barbituurzuurverbindingen van psychotische patiënten is van groote therapeutische waarde. De werking hiervan is te vergelijken met die der niet-specifieke prikkeltherapie. De factor der plotselinge desintoxicatie is hierbij van belang en de slaap vormt geen wezenlijk element.
Deze therapeutische methode, c.q. het ontgaan van gevaarlijke nevenwerkingen, is voor verbetering vatbaar en moet nog meer systematisch onderzocht worden.

6 We staan thans aan het begin van een systematische therapie der psychosen.

STELLINGEN

I

Het begrip ,,constellatiepathologie'' kunnen we beter door het begrip ,,structuurpathologie'' vervangen.

TENDELOO. Algemeene Ziektekunde. Gron. 1922.
KREHL. Krankheitsform u Persönlichkeit. Leipzig. 1929.
Der Kranke u die Krankheit. Z. Neur. Bd. 131.

II

De verklaring van krankzinnigheid is een sociaal-psychologisch oordeel.

III

Het is gewenscht, dat de verklaring van krankzinnigheid slechts door een specialist wordt afgelegd, die bekend is met de psychiatrische reclasseering en die den patiënt klinisch heeft kunnen observeeren.

IV

Een bedenkelijke anamnese en familieanamnese bij psychosen, kan pleiten voor een goede prognose van de psychotische phase.

NEUSTADT. Die Psychosen der Schwachsinnigen, Berlin. 1929.
Bijdrage tot de kennis van episodische psychosen. Ps. Neurol. Bladen. 1930. 5.

A. M. MEERLOO

V

Angst is een verzamelnaam voor verschillende gevoelens.

Die Abwehrreaktionen des Angstgefühls. Z. Neur. 133.

VI

Bij psychische stoornissen van de moeder, tijdens de lactatie, neme men maatregelen om zoo snel mogelijk de borstvoeding te beëindigen.

VII

Bij de beoordeeling van het gifgasgevaar houdt men te weinig rekening met de geweldige psychische „shock", die erdoor wordt veroorzaakt.

The medical aspects of chemical warfare. Uittreksel van Dr. J. C. Diehl. Hembrug. 1926.
Rivers. Instinct and the unconscious, Cambridge. 1922.

VIII

De griep wordt veroorzaakt door een polyvalente noxe, die allerlei latent schadelijke kiemen activeert.

Verwikkelingen tijdens een griepepidemie. N. T. v. G. 1931. 23.

IX

Voor het beter individueel toedienen van injectievloeistoffen verdient het glazen fleschje met gummikapje, als verpakking, de voorkeur boven de gebruikelijke ampullen.

Leschke. Münch. Med. Wschr. 1930. 2006.

X

Arbeidstherapie bij tuberculose is niet alleen gereed maken voor de maatschappelijke taak, maar ook reëele therapie.

Vos. Leerboek der Tuberculose.
Stern. Die Psyche des Lungenkranken.
Over arbeidstherapie en nazorg. A. V. O. nummer 1928 v/d Sociale Verz. Gids.

XI

De gevaren bij de geheele- of gedeeltelijke avertinenarcose zijn niet zoo goed te voorkomen en te bestrijden als bij de inhalatie-narcose.

XII

De phrenicus-exairese, als zelfstandige operatie, is een bruikbaar middel tegen de longtuberculose.

Sickenga. N. T. v. G. 73. II. 43.

XIII

De doove en de hardhoorende mensch is meer geïsoleerd van de menschengemeenschap dan de blinde.

B. Muller. Naar het volle leven. Enquête 1931.

XIV

In de opleiding van den medicus behooren psychologie en algemeene psycho-pathologie als zelfstandige leervakken te worden opgenomen.

XV

Een stelling is de verkleining van een groot probleem tot een aanvechtbaar aphorisme.