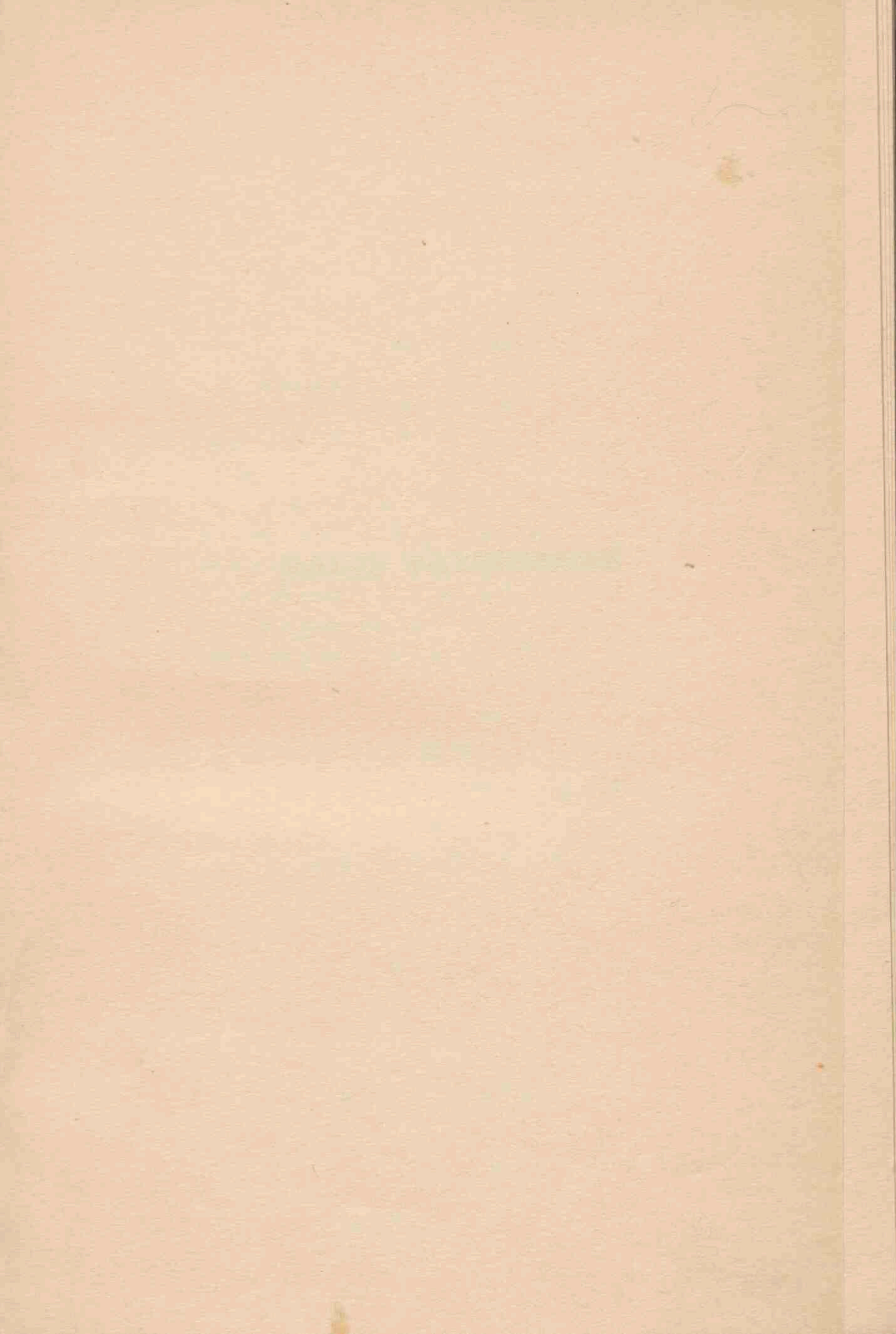




Radix Valerianae

<https://hdl.handle.net/1874/321135>

RADIX VALERIANAE



RADIX VALERIANAE

RAJIX VARRIAYAS

den Utrecht 1935.

RADIX VALERIANAE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
Dr. H. BOLKESTEIN, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 9 JULI 1935, DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR.

DOOR

CHRISTIAAN JAN VAN DORSSSEN,
ARTS,
GEBOREN TE UTRECHT.

N.V. DRUKKERIJ P. DEN BOER - UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJNE OUDERS

VOORWOORD.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid, U Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten van de Universiteit te Utrecht, te danken voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde Bijlsma, Hooggeachte Promotor, het is mij een groot voorrecht dit proefschrift onder Uw leiding te hebben mogen bewerken. Steeds waart Gij bereid mij met Uw groote kennis terzijde te staan. Uw voortdurende belangstelling en heldere kritiek zijn voor mij van zeer groote waarde geweest, waarvoor ik U op deze plaats van harte dank zeg. De tijd, gedurende welke ik als assistent in Uw laboratorium mocht werkzaam zijn, zal mij steeds een zeer aangename herinnering blijven.

Hooggeleerde Roels, dat Gij mij de gelegenheid hebt gegeven, om een deel van het onderzoek in Uw laboratorium te verrichten, heb ik op hoogen prijs gesteld. Voor de bereidwilligheid, waarmede Gij mij steeds met raad en daad hebt gesteund, ben ik U zeer dankbaar.

Zeergeleerde Le Heux, bij het bewerken van dit proefschrift hebt Gij groote belangstelling getoond en steeds waart Gij bereid mij te helpen. Hiervoor en voor de vriendschap, die ik van U mocht ondervinden, zeg ik U dank.

Zeergeleerde De Kleijn, voor Uw levendige belangstelling in mijn onderzoek ben ik U zeer erkentelijk.

Mijn Ouders, U wil ik in het bijzonder danken voor de gelegenheid, die Gij mij hebt geboden de medische studie te volbrengen.

Mejuffrouw Boon Hartsinck en Mejuffrouw Sirag, U zeg ik dank voor Uw hulp bij de psychologische proeven.

Mejuffrouw Geesink, U dank ik zeer voor Uw medewerking bij het persklaar maken van deze dissertatie.

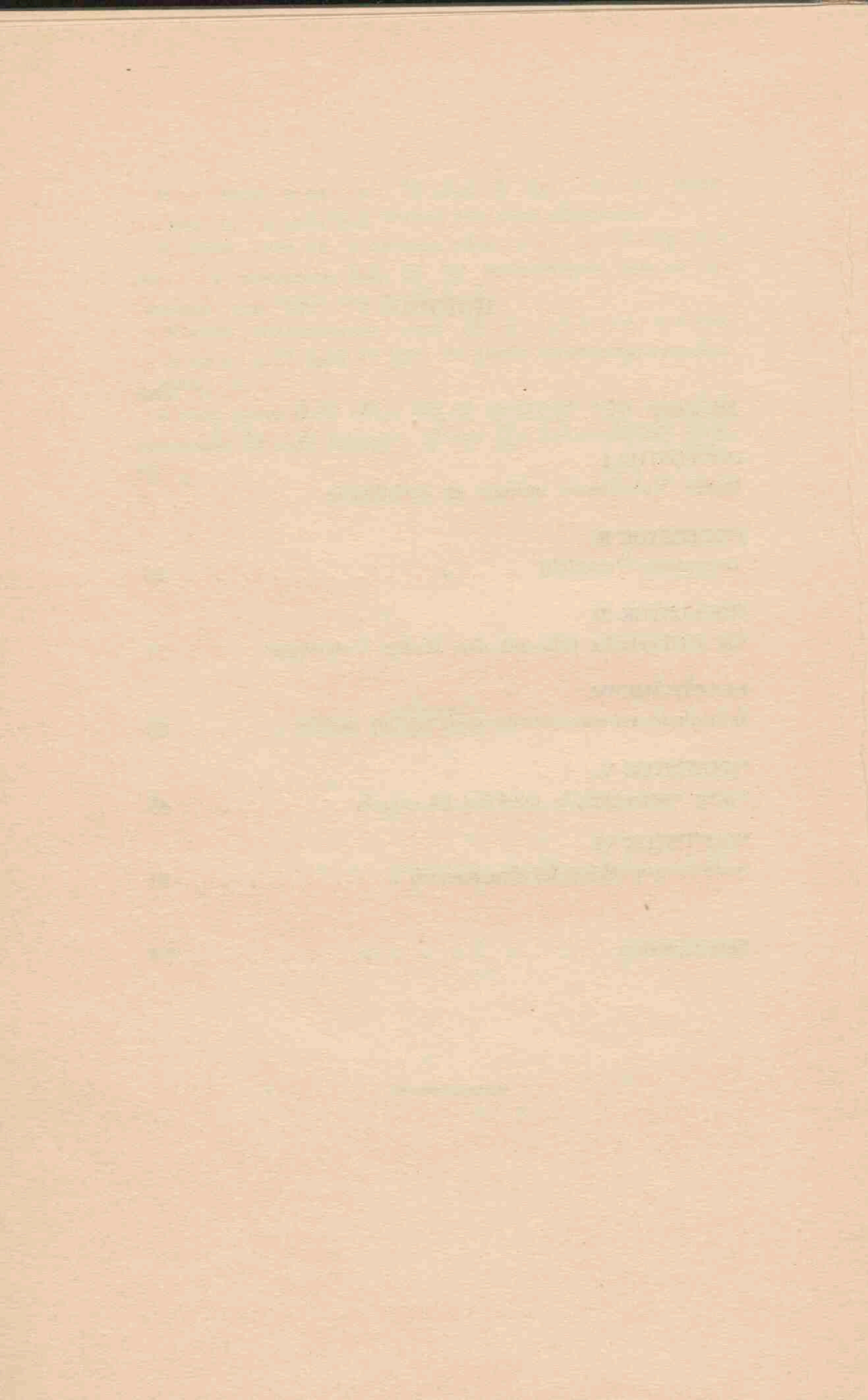
Waarde Imhof, Klompenhouwer en Stegink, voor Uw technische hulp bij het vervaardigen van de benodigde apparaten, zeg ik U dank.

Waarde Heesbeen, van Maarschalkerweerd en Bakker, U dank ik voor de goede verzorging van mijn proefdieren.

Voorts dank ik U allen, die op eenigerlei wijze Uw hulp verleendet bij mijn proeven, of van Uw belangstelling deede blijken.

INHOUD.

	Pag.
Inleiding	1
HOOFDSTUK I.	
Radix Valerianae, cultuur en stabilisatie	4
HOOFDSTUK II.	
Literatuur-Overzicht	13
HOOFDSTUK III.	
De Aetherische Olie uit den Radix Valerianae	31
HOOFDSTUK IV.	
Giftigheid en narcotische werking bij muizen	40
HOOFDSTUK V.	
Slaap verwekkende werking bij vogels	45
HOOFDSTUK VI.	
Sedatieve werking bij den mensch	54
Samenvatting	64



INLEIDING.

De Radix Valerianae kan gerekend worden tot de oudst bekende geneesmiddelen en heeft zich in den loop der tijden in een groote populariteit kunnen verheugen, wat wel blijkt uit het feit dat men in Frankrijk en in Engeland de Valeriaan „Guérit-tout” en „All heal” noemt.

Het schijnt ook dat het bijgeloof veel tot den roem van de Valeriaan heeft bijgedragen; zoo droegen nog in 1921 de vrouwen in Barcelona valeriaanpoeder in hare kousen als prophylacticum tegen graviditeit.

Als geneesmiddel wordt Valeriaan zelfs geroemd in de poëzie:

„Did woman but know,
What is that herb Valerian,
Everywhere would she gather it,
And treasure it in her girdle
And carry it about her.”

Het bijgeloof in de plant heeft volgens sommigen misschien meer bijgedragen om de Valeriaan populair te maken, dan haar werkelijke geneeskracht. Ja, men is aan het nut geheel gaan twijfelen, zoo sterk zelfs, dat de „Council on Pharmacy and Chemistry” van de „American Medical Association”, die werd ingesteld, om voorlichting te geven omtrent geneesmiddelen, in 1924 den Radix Valerianae uit het boekje „Useful drugs”, dat op geregelde tijden door de „Council” wordt uitgegeven, schraptte. Tot 1924 was hij opgenomen, daar hij zoo veelvuldig gebruikt werd. Men schreef er anti-spasmodische en sedatieve eigenschappen aan toe, doch de „Council” is nu tot de overtuiging gekomen, dat

de Valeriaan alleen psychisch werkt. Daarom zouden ook in den bundel „New and non-official remedies” geen nieuwe geneesmiddelen meer worden opgenomen, waarvan de therapeutische waarde op de aanwezigheid van Valeriaan-bestanddeelen berust, tenzij de therapeutische waarde door nieuw feitenmateriaal wordt gestaafd.

Het zou echter verkeerd zijn om te veronderstellen, dat de „Council” hier de meening van de geheele medische wereld weergeeft, want wanneer men de literatuur nagaat, die er over de Valeriaan verscheen, en kennis neemt van de vaak verrassende resultaten daarin vermeld, dan blijkt dit geneesmiddel ook thans nog wel overtuigende bewonderaars te bezitten.

Wordt Valeriaan hier te lande thans nog in noemenswaardige hoeveelheid gebruikt?

Om een antwoord op deze vraag te verkrijgen, heb ik aan vier bekende pharmaceutische groothandelaren opgave verzocht van hun omzet in 1934 van Radix, Tinctura en Extractum Valerianae, en tevens of deze omzet de laatste jaren stijgt, daalt of constant is en of hun product van Hollandsche of van Buitenlandsche kwekerijen afkomstig is.

De gezamenlijke omzet van de vier bedoelde handelaren blijkt te zijn:

Radix Valerianae	5000 K.G.
Tinct. „	6530 „
Extr. „	152 „

Aan deze belangrijke omzetcijfers ontbreekt natuurlijk nog de verkoop van de kwekerijen direct aan apothekers en drogisten. Er is gedurende de laatste jaren een geringe stijging van den omzet geconstateerd; praktisch wordt hier te lande alleen Hollandsch product geleverd.

Een kleine rekensom met bovengenoemde getallen, geeft een duidelijker beeld van het Valeriaan-gebruik in Nederland. Uitgaande van de veronderstelling, dat van de 5000 K.G. wortel alleen tinctuur werd bereid, komt men tot 25.000 K.G. tinctuur. Tezamen dus 31.530 K.G. = 31.530.000 Gram = 63.060.000 doses van de tinctuur. (De normale dosis is gtt. 15 = $\frac{1}{2}$ Gram). 152 K.G. extract bevatten 228.000 doses, dus totaal 63.288.000 doses Valeriaan per jaar. Aangenomen dat Nederland 5 miljoen volwassenen telt, neemt dus gemiddeld ieder volwassen Nederlander 12 maal per jaar een dosis Valeriaan.

Bovenstaande berekening toont, dat het aantal bewonderaars van dit geneesmiddel hier te lande niet gering is.

Een en ander is voor mij aanleiding geweest, om de pharmacologische waarde van Valeriaan-preparaten nader te bestudeeren.

HOOFDSTUK I.

Radix Valerianae, Cultuur en Stabilisatie.

Omtrent de cultuur van de Valeriaanplant is een uitvoerige publicatie verschenen van Mej. C o c x (Pharm. Wkbl. 1919), waaraan het volgende grootendeels is ontleend.

De Valeriana officinalis L., oorspronkelijk afkomstig uit Noord-Rusland, heeft zich verbreid over geheel Midden- en West-Europa, Klein-Azië, Siberië, Mandsjoerije, en Japan, behoort ook tot de Indische plantenwereld en is ingevoerd in Zuid-Afrika en Noord-Amerika.

Zij groeit zoowel op drogen als op vochtigen bodem, in moerassen als op bergen. De enorme verbreiding moet worden toegeschreven aan het lichte pluizige zaad, dat gemakkelijk door den wind wordt medegevoerd.

Oorspronkelijk werd de wilde Valeriaan verzameld, evenals dit thans trouwens nog in den Harz, in Thüringen en in de Vogezen geschiedt, doch de Valeriaan, welke thans hier te lande in den handel komt, is bijna uitsluitend afkomstig van kweekerijen. Belangrijke kweekerijen vindt men in Midden-Duitschland, Nederland, België, Frankrijk, Zweden, Engeland, Amerika en Japan.

In het leven van de Valeriaanplant zijn drie periodes te onderscheiden, n.l.:

- I. vóór den bloei
- II. gedurende den bloei
- III. na den bloei.

I. Vóór den bloei vermenigvuldigt de plant zich door het vormen van uitloopers, aan het einde waar-

van zich een zwelling vormt. Deze zwellingen vormen weer bladeren en wortels, dus een geheel nieuwe plant, die in den herfst haar vollen wasdom bereikt.

Inmiddels zijn vanuit deze nieuwe plantjes gedurende den zomer ook reeds weer uitloopers gesproten, die elk een nieuwe plant gaan vormen.

De uitloopers, welke aan het einde van den zomer ontstaan, kunnen het echter niet verder meer brengen, dan tot de vorming van een zwelling met een klein groeitopje.

II. De éénjarige plant overwintert en in het volgend voorjaar groeit hieruit een forsche bloeistengel, die in de maanden Juni of Juli tot bloei komt. Nadat de witte of rose bloemen uitgebloeid zijn, wordt een overvloedige hoeveelheid zaad gevormd, dat echter slechts gedeeltelijk tot rijping komt, daar de wind en de vogels oorzaak zijn, dat de tot één meter hooge bloeistengels knakken, terwijl het laatst gevormde zaad door een regenachtige Augustusmaand verloren kan gaan.

De wortel groeit in deze bloeiperiode niet verder, evenmin worden er uitloopers gevormd en na den bloei rot de wortel zelfs weg.

III. Direkt na den bloei vormen zich aan den stengel in de oksels der lager gelegen bladeren nieuwe jonge plantjes, compleet met wortels en blad. Aan één stengel kunnen zodoende wel meer dan een dozijn nieuwe plantjes ontstaan. Indien deze plantjes nu door toevallige omstandigheden (ombuigen der moederplant, lage inplanting aan den stengel) den grond kunnen bereiken, dan wortelen zij in het vochtige najaar snel in den grond. De plantjes uit de hooger gelegen bladoksels gaan veelal verloren. De kweeker kan hier de natuur helpen en de bloeistengels met plantjes afsnijden, waardoor zij allen den grond kunnen bereiken.

De Valeriaanwortel bestaat uit een wortelstok, de eigenlijke wortels en de uitloopers. De wortelstok of stengelvoet is het belangrijkste deel, daar hij het middelpunt vormt der geheele plant. Zelf ontstaan uit een aanzwelling van een uitlooper, vormen zich hieraan weer de wortels, uitloopers en bladeren. In het tweede jaar groeit er ook de bloeistengel uit. De eigenlijke wortels vormen de hoofdzaak der drogerij; zij zijn, evenals de wortelstok, wit van kleur. Aan het einde van het eerste seizoen worden zij donkerbruin en rotten tenslotte weg. Boven deze worden echter weer nieuwe (en dus witte) wortels aangelegd. De wortelstok kan een dikte van 3 cM. en een lengte van ongeveer 8 cM. bereiken, terwijl de eigenlijke wortels tot 30 cM. lang en slechts 2—4 mM. dik zijn.

De uitloopers zijn voor de drogerij van geen betekenis, doch voor de cultuur des te meer, daar het gebruikelijk is om de Valeriaan te kweken uit de uitlooper- en oksel-plantjes, en niet uit zaad.

Sommige kweekers verzamelen elk jaar de in overvloed verkrijgbare stekken van in het wild groeiende planten, terwijl anderen weer de uitloopers van hun eigen cultuur gebruiken. Dit laatste is echter nog wel zoo eenvoudig.

Onmiddellijk na den oogst in September of begin October worden zij 30 cM. van elkaar gepoot. Hoewel de Valeriaan tenslotte overal groeit, zooals we reeds zagen, prefereert zij vochtigen, moerassigen grond.

De oogsttijd is September—October, ofschoon er ook kweekers zijn, die het geheele jaar door oogsten, voorzoover er vraag naar het geneesmiddel is.

Geogst worden de éénjarige en het nagewas van de tweejarige planten, daar deze laatsten na het wegrotten der eigenlijke 2-jarige wortels ook reeds weer een flinken wasdom bereikt hebben. De dikkere

wortelstokken worden doorgesneden en dan met de wortels tezamen, al of niet gewasschen en op het veld of op droogzolders gedroogd. De IVe Uitgave der Nederlandsche Pharmacopee wenschte het waschen niet. In de Ed. V wordt hierover niet meer gesproken.

Tijdens en na het drogen verandert de kleur van den wortel en wordt van wit tot donkerbruin, waarbij dan tevens de bekende, sterke, onaangename valeriaangeur ontstaat. Hoe sneller de wortel gedroogd wordt, des te lichter blijft de kleur, waaruit blijkt, dat men dus zelf den graad van verkleuring kan regelen. Vroeger meende men, dat de donkerste wortel ook de meest geneeskrachtige was, welke meening echter reeds weer is verlaten.

Deze kleurverandering tijdens en na het drogen moet worden toegeschreven aan den invloed van een ferment (een peroxydase), dat de in de lucht aanwezige zuurstof op bestanddeelen in den wortel kan overdragen. Indien men nu onmiddellijk na het oogsten, dus nog vóór het drogen, het ferment (de fermenten) doodt, dan treedt het donker worden van den wortel niet of veel minder op.

Een ander verschijnsel, dat samengaat met de verkleuring, is, zooals we zagen, dat de reuklooze versche wortel een onwelriekenden geur aanneemt. Het is bekend, dat de in de *Radix Valerianae* voorkomende aetherische olie bestaat uit mierenzure, azijnzure, boterzure en valeriaanzure esters, hoofdzakelijk van borneol; terwijl bovendien terpenen, terpineol, dipenteen, bornyl- en kenylalkohol voorkomen.

Tijdens het drogen nu worden deze esters onder invloed van bepaalde fermenten ontleed, waarbij de eerst gebonden zuren vrijkomen, welke de onaangename geur veroorzaken. Door het dooden van de fermenten zal deze geur dus ook niet optreden.

Klinische onderzoeken van Fransche zijde zouden hebben uitgewezen, dat preparaten, bereid uit verschen wortel, een veel betere therapeutische werking vertoonen, dan die uit ouden gedroogden wortel verkregen. Daarom heeft men getracht een methode te vinden, waarbij de versche wortel zoo-veel mogelijk onveranderd, dus zonder postmortale omzettingen kan bewaard worden. Het ligt nu voor de hand, dat men dit tracht te bereiken door de fermenten te vernietigen, alvorens den wortel te drogen. Dit noemt men **stabiliseeren**. Voor stabilisatie van den Valeriaan-wortel geeft van der Wielen een methode, waarvan het principe is dat jonge wortels 3 minuten, en oude 5 minuten aan den damp van kokenden alkohol worden blootgesteld. De stengelvoeten moeten hierbij eerst in kleine schijfjes worden gesneden om den alkohol gelegenheid te geven, alle fermenten te bereiken. Beschrijving en toepassing van de apparatuur, zooals deze door van der Wielen is aangegeven, moge hier in het kort volgen:

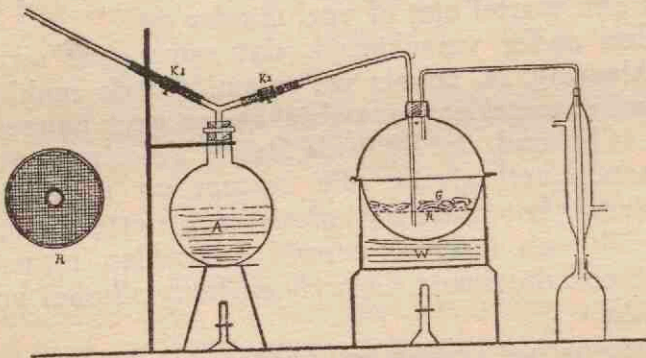


Fig. 1. Stabiliseer-toestel vlg. van der Wielen.

A. Kokende alkohol.

G. Grondstof.

R. Rooster.

W. Kokend water.

K 1. Gesloten Klemkraan.

K 2. Geopende Klemkraan.

(overgenomen uit het Pharmaceut. Weekblad 1916.)

Het belangrijkste deel is de schaal met de klok van een vacuumapparaat. (Zie fig. 1).

In de schaal is een rooster R van vertind metaal-draad aangebracht met een opening in het midden, om de toevoerbuis voor alcohol door te laten. Deze buis staat via kraan II met de eerste kolf (A) in verbinding. In deze kolf brengt men alcohol. Met kraan I wordt een zijbuis geopend. De te stabiliseeren wortel wordt op het rooster R gelegd en het apparaat gesloten, hetwelk dan in een waterbad van 100° C. wordt geplaatst. In kolf A brengt men den alcohol aan de kook (met kraan I open en kraan II gesloten). Wanneer de damp van kokenden alcohol via K I begint te ontwijken, wordt deze (onder gelijktijdig openen van K II) gesloten. Dan wordt zóólang alcohol door de verwarmde ruimte, waarin de wortel zich bevindt, gevoerd tot de alcohol niet meer tegen den wand condenseert en begint te ontwijken door den koeler.

Hoewel van der Wielen dit er niet bij vermeldt, zal het vermoedelijk de bedoeling zijn, dat men vanaf dit moment nog 3 of 5 minuten doorgaat met het doorleiden van den alcohol, zooals hierboven is aangegeven.

Deze methode heb ik nauwkeurig volgens deze beschrijving toegepast om gestabiliseerden wortel zelf te bereiden, daar deze niet in den handel verkrijgbaar is. Daarbij is gebleken, dat aan deze methode van stabiliseeren enkele nadeelen zijn verbonden. Wat betreft de kleur van den op deze wijze gestabiliseerden wortel, valt op te merken, dat hij veel donkerder is dan van niet-gestabiliseerden, gewoon gedroogden wortel; dit is dus in tegenstelling met wat aangegeven wordt, n.l. dat de wortel licht gekleurd blijft.

Bij het openen van kraan II condenseert inderdaad alcohol op den wand van de klok, maar na-

tuurlijk tevens op den wortel, die zich daarin bevindt. Werkzame bestanddeelen kunnen dus geëxtraheerd worden en met den afdruijpenden alkohol op den bodem terecht komen. Daar de bodem een temperatuur van 100° C. heeft, zal de alkohol onmiddellijk weer in dampvorm overgaan, doch de wellicht werkzame bestanddeelen zullen hierop achterblijven. Inderdaad ziet men na het uit elkander nemen van het toestel een vettige donkerbruine vlek op den bodem, die duidelijk naar Valeriaan riekt. De aldus bewerkte wortel kan dus bezwaarlijk nog volwaardig genoemd worden. Deze ongewenschte partieele extractie is echter te ondervangen, door te wachten met het openen van kraan II, tot de temperatuur in het inwendige van het toestel, en vooral ook in de wortelmasa, boven 80° C. is gekomen. Tot dit doel heb ik dan ook een thermometer ter plaatse aangebracht en wel zoodanig, dat deze in de massa der wortels steekt. Het is echter onmogelijk gebleken, om hier een temperatuur van 80° C. te bereiken, daar het niveau van het waterbad niet tot boven de ribben van het vacuumapparaat gebracht kan worden. Om nu weer aan dit bezwaar te ontkomen, heb ik de apparatuur gewijzigd in dien zin, dat het geheele toestel, dat den wortel bevat, in het waterbad kan worden ondergedompeld.

Hiertoe brengt men de te stabiliseeren wortel in een dunwandige glazen kolf, waarna deze wordt gesloten met een dubbel doorboorde kurk. In de openingen van deze kurk worden een lange glazen buis en een thermometer geplaatst, en wel zoodanig, dat beide tot in de wortelmasa steken. Om het boven de kolf uitstekende deel van de buis is een koelinrichting aangebracht. De half met wortel gevulde kolf wordt geheel in een waterbad gedompeld en vervolgens gewacht, tot de temperatuur in de wortelmasa $80-85^{\circ}$ C. is geworden. Daar de in-

houd van de kolf bekend is, kan men berekenen, hoeveel alcohol noodig is, om deze ruimte bij een temperatuur van 80° met alcohol damp te verzadigen. Deze benoodigde hoeveelheid wordt druppels-gewijze boven in de buis ingelaten, zoodra de thermometer de vereischte hoogte heeft bereikt, en zal dan onder in de kolf aangekomen, direkt in damp-vorm overgaan. Eventueel ontwijkende damp wordt in de koeler weer gecondenseerd en loopt in de kolf terug.

Wanneer men op deze wijze den wortel gedurende 5 minuten aan alcohol damp heeft blootgesteld, blijkt ook weer de verkleuring naar bruin te zijn ingetreden. Echter ziet men in de kolf thans niet de bruine vlek, die ontstaan kan doordat de alcohol bestanddeelen uit den wortel heeft geëxtraheerd.

Daar de op deze wijze gestabiliseerde wortel tijdens het drogen toch den bekenden Valeriaangeur aanneemt, bestaat de mogelijkheid, dat in 5 minuten nog niet alle fermenten onwerkzaam zijn geworden en dus nog postmortale omzettingen kunnen plaats vinden. Daarom heb ik het stabiliseeren in plaats van 5 minuten, gedurende drie kwartier voortgezet. Hierbij is gebleken, dat de verkleuring nu nog veel intensiever optreedt en wel tot zeer donkerbruin. Ook de valeriaan-geur komt bij het drogen weer te voorschijn.

Uit het bovenstaande blijkt, dat de methode niet aan het gestelde doel beantwoordt voor zoover het geur en kleur betreft. Anderzijds is hiermede nog niet bewezen, dat deze wortel niet toch nog waardevoller kan zijn dan de onbewerkte. Immers is het heel wel mogelijk, dat de omzettingen, die voor de verkleuring en het vormen der reukstoffen verantwoordelijk zijn, niets aan de pharmacologische waarde afdoen, doch dat andere reacties, die wel

degelijk de waarde kunnen doen verminderen, niet hebben plaats gehad.

De chemische analyse van de in valeriaanwortel aanwezige bestanddeelen is echter zoo gecompliceerd, dat het ondoenlijk is, zelfs een hypothese op te stellen over datgene, wat al of niet kan hebben plaats gehad. Pharmacologisch is echter wellicht uit te maken, of het stabiliseeren op deze wijze al of geen nut heeft.

Dit zal uit de volgende hoofdstukken blijken.

HOOFDSTUK II.

Literatuur-Overzicht.

Een van de eerste publicaties over den Radix Valerianae, en wel in het bijzonder over de daarin voorkomende aetherische olie, verscheen in 1873 van de hand van G r i s a r. Hij deelt daarin mede, dat de valeriaan-olie een onschatbaar middel is bij toestanden van allerlei aard, die op een overprikkeling van het Centrale Zenuwstelsel berusten. De pharmacologische werking blijkt bij dieren te bestaan uit een depressie, die na inspuiting van de olie optreedt, en afhankelijk van de toegediende hoeveelheid, eventueel ook met den dood eindigt.

Als voorbeeld geeft G r i s a r, dat een kikker, ingespoten met 0.02 gram valeriaan-olie, daarop met typische symptomen zal reageeren. Kort na de injectie worden de bewegingen van het dier levendiger, bij aanvatten spartelt het meer tegen dan gewoonlijk, knippen in den achterpoot geeft snellere reflexen, de ademfrequentie is vergroot. Na verloop van ongeveer 1 uur gaan deze verschijnselen in de tegengestelde over; het dier zit dan rustig of maakt slechts moeizame bewegingen, bij prikkels treedt geen vluchtreactie meer op, doch alleen nog zwakke reflextrekkingen. De toestand wordt meer en meer soporeus. Het dier ligt ten slotte plat op den buik, zonder dat het op de extremiteiten steunt. De tonus van de musculatuur is verdwenen, hetgeen aan de flanken duidelijk is waar te nemen, daar bij het op den buik liggende dier het abdomen beiderzijds slappe welvingen vertoont. Zonder eenigen tegenstand duldt het dier zelfs rugligging, hetgeen bij een normalen kikvorsch is uitgesloten. Ten slotte geven vrij sterke prikkels zelfs geen

reflexen meer. In water gebracht, zinkt het dier op den bodem en blijft daar liggen, zonder zwempogingen te doen.

Deze toestand duurt 1—2 dagen, waarna dan langzaam terugkeer tot den normalen toestand volgt.

Schrijver deelt verder mede, dat de proef van T ü r k uitnemend geschikt is om de remmende werking van de olie op de reflexprikkelbaarheid te onderzoeken, en geeft daar enkele voorbeelden van.

De olie wordt zeer langzaam geresorbeerd, eerst bereiken kleine doses, die dan nog prikkelend werken, het Centrale Zenuwstelsel. Later bereikt meer olie het zenuwstelsel en treedt de depressie in. De localisatie van de reflexremmende werking moet gezocht worden in de reflexcentra, terwijl de geleiding in het ruggemerg ongestoord blijft.

Na te hebben vastgesteld, dat de olie een verlammen invloed heeft op de reflexcentra van een gezond dier, gaat G r i s a r dan na, wat de invloed is op een dier met een pathologisch verhoogde reflexprikkelbaarheid. Strychnine en Brucine geven in bepaalde doses spontaan of op lichte prikkels een tetanus van de geheele lichaamsmuskulatuur, waarbij ten slotte de dood intreedt door uitputting en verlamming van respiratie- en hart-spiereu. Het aangrijpingspunt van deze pharmaca moet in het ruggemerg gezocht worden.

Ammoniumcarbonaat is eveneens een krampverwekkend middel en in staat een complex van verschijnselen te geven, dat volkomen op epilepsie gelijkt. Deze krampen zijn van cerebralen oorsprong. Na scheiding van hersenen en ruggemerg treden ze niet meer op, in tegenstelling met Brucine- en Strychnine-krampen.

Nu blijkt, dat het mogelijk is, de krampen, zoowel van Brucine en Strychnine als van Ammoniumcarbonaat, geheel tegen te gaan, mits de olie eenigen

tijd vóór het toedienen van het krampgift wordt gegeven, wijl de resorptie eenigen tijd vordert. Hieruit blijkt dus, dat de olie zoowel op centra in de hersenen als ook in het ruggemerg werkt.

In 1874 prijst B o c k de Radix Valerianae als sedativum en krampstillend middel, vooral bij hysterische toestanden. Het geneesmiddel wordt toegediend als olie, tinctuur, infuus of extract. B o c k herhaalt grootendeels de proeven van G r i s a r met de reflexkikker en de krampgiften. Proeven op kikkers en duiven toonden een geringe daling van de ademfrequentie aan, na toediening van de olie.

Resumeerend concludeert B o c k, dat de olie het meest werkzame bestanddeel van den Radix Valerianae is.

De reflexprikkelbaarheid en de respiratiesnelheid worden er door verminderd. Voorts valt een remmende werking op de hartfrequentie en een bloedsdruk daling waar te nemen, waarschijnlijk door direkte beschadiging van het hart. Valeriaanzuur, een ander bestanddeel van den wortel, werkt sneller in wegens de betere resorptie, doch de werking is onzeker en snel voorbijgaand; daarom gebruike men liever de aetherische olie. Als antidotum bij Strychnine-vergiftiging heeft de olie geen waarde, daar zij te langzaam geresorbeerd wordt en de werking dus te laat komt. In het „Handbuch der Arzneimittellehre“ van N o t h n a g e l en R o s s b a c h (1878) vindt men onder het hoofdstuk „Valeriaan“ vermeld, dat de hoofdwerkzame stof de olie is, die evenals terpentijnolie bij koud- en warmbloedige dieren een verlamming van het Centrale Zenuwstelsel geeft, en Strychnine-krampen kan verhinderen. Nog heden (1878) neemt de Valeriaan een eerste plaats in onder de geneesmiddelen, die men bij hysterie pleegt te geven. Genezen doet zij de hysterie niet, doch een belangrijk symptoom, n.l. de

spastische aanvallen in de verschillende spiergebieden, kan men daarmee doen verdwijnen. Verder is Valeriaan geroemd geworden door de werking bij epilepsie, waarbij zelfs verschillende schrijvers een genezing zouden hebben waargenomen. Wellicht zal er later weer een terugval zijn gekomen. Voorts wordt het middel met twijfelachtiger uitkomst gegeven bij Chorea, Spasmus glottidis en Hemicranie. Het geven van Valeriaan bij de reconvalescentie van acute koortsende ziekten als „versterkend middel”, wordt in dit leerboek als foutief aangemerkt. Tot slot volgen de gebruikelijke toedieningsvormen:

Infusum Val.: of Val. thee ($\frac{1}{4}$ —1 eetlepel Radix op 1 kop water).

Clysm: (als in de hysterische aanval niet geslikt kan worden) infuus $\frac{10}{150}$.

Tinctura Val.: „Valeriaandruppels”. 1 deel Radix op 5 dln. Spir. dil. gtt. 20—25 per keer.

Tinct. Val. aeth.: 1 deel Rad. op 5 dln. spir. aethereus. gtt. 10—30 per keer.

Ol. Val.: gtt. 1—4 per keer. Toedienen als eleosaccharum, spiritueuze oplossing of pillen.

Aqua Val.: als toevoeging bij mixturen. Overbodig preparaat!

Extr. Val.: Zeer overbodig.
0.2—0.5 eenige malen daags.

Wat de werking bij histerie betreft zijn nog nadere mededeelingen te vinden bij Guillemin (1869). Hij beschrijft, hoe het reeds lang bekend is, dat de longen zeer geschikt zijn voor toediening van geneesmiddelen per inhalatie. Als voorbeeld der mogelijkheden wordt de aetherische Valeriaan-tinctuur gekozen. Beschreven wordt een geval van een enorm hysterisch acces bij een vrouw van 28 jaar, die herhaaldelijk convulsieve aanvallen heeft, welke

bij sterkere emoties te voorschijn treden. Er is dan volkomen verlies van het bewustzijn, de ledematen vertoonen sterke convulsies, het hoofd is achterovergebogen, de oogen gesloten, tanden op elkaar geklemd, schuim op den mond, hals en gezicht zijn opgezet, de ademhaling is frequent. Toen een dergelijke aanval reeds 2 uur geduurd had, heeft Guillemin een kortdurende aetherinhalatie geprobeerd. De convulsieve bewegingen werden nog sterker, het bewustzijn keerde niet terug. Daarna beproefde hij hetzelfde met aetherische Valeriaan-tinctuur. Het resultaat was verrassend; de toediening werd drie maal herhaald, telkens iets korter dan 1 minuut. Patiënte werd eerst iets onrustiger, onmiddellijk gevolgd door een volkomen ontspanning, het bewustzijn keerde terug, evenals de kalmte, zij klaagde nog wat over vermoeidheid en hoofdpijn, doch sliep weldra in voor den geheelen nacht. De volgende dagen herhaalden de aanvallen zich niet. Schrijver heeft toen gedacht aan de mogelijkheid, dat het acces misschien toevallig zijn hoogtepunt had bereikt en dus zonder medicament ook zou zijn geëindigd. Nadien heeft zich echter nog 27 keer de gelegenheid voorgedaan om dit middel te beproeven bij een dergelijken toestand en steeds weer bleek dit hetzelfde goede resultaat te hebben. De mogelijkheid bestaat, dat de aether hier een rol speelt, doch deze moet dan wel van secundairen aard zijn, daar aether, alléén toegediend, geen succes heeft.

Wel zal de aether door zijn groote vluchtigheid de belangrijkste actieve stoffen der Valeriaan meenemen en deze in veel grootere hoeveelheden in de long brengen, dan met een minder vluchtig vehiculum het geval zou zijn.

Tenslotte wordt de methodiek beschreven.

Een gaasje met 15—20 gtt. van het aetherische Valeriaan-extract wordt onder de neus van patiënte

gehouden gedurende een minuut, terwijl dit met korte tusschenpoozen 2 maal wordt herhaald. Steeds blijkt de werking constant, d.w.z. eerst een korte periode van sterkere opwinding, direkt gevolgd door den terugkeer van het bewustzijn en het einde van het acces. Nimmer is het noodig de inhalatie zoo lang voort te zetten, dat zich verschijnselen van aetherwerking voordoen.

In 1904 beschrijft K o c h m a n n, dat over de resultaten van de Valeriaan-therapie de meeningen uiteen loopen, zoo zelfs, dat sommigen het kruid uit den artsenij-schat willen doen verdwijnen, terwijl anderen daarentegen het weer niet willen missen. K o c h m a n n wijst er op, dat bij dieren in ieder geval een duidelijke pharmaco-dynamische werking is aangetoond. Wanneer er onderzoekers zijn, die geen regelmatige werking vinden, dan komt dit niet, omdat Valeriaan onwerkzaam is, doch omdat zij niet constant is in hare samenstelling, n.l. treden er bij het bewaren veranderingen op, die haar minder of onwerkzaam maken. Zooals bekend, schrijft K o c h m a n n, is het hoofdbestanddeel de Oleum Valerianae. **De versche wortel bevat de olie niet,** doch deze wordt pas gevormd gedurende het drogen onder invloed van een oxydase. De pas bereide olie is geel tot lichtbruin, riekt niet zeer onaangenaam, in tegenstelling met de donkerbruine oudere olie, die zeer onaangenaam van reuk is. Deze verandering berust op het splitsen van de werkzame bestanddeelen der olie, n.l. de bornyl-esters van azijn-, boteren valeriaanzuur, hetgeen plaats vindt onder invloed van lucht of water en wel in Borneol ($C_{10}H_{17}OH$) en de vluchtige vetzuren. Schrijver heeft de olie, de tinctuur en het $\frac{5}{100}$ infuus op hun bederf onderzocht. Dit geschiedde door titratie van de vrijgekomen zuren met 0.1 N natronloog. Gebleken is, dat het infuus, na 2×24 uur aan de lucht

te zijn blootgesteld, reeds bedorven is. De olie is eveneens in geringe mate aan bederf onderhevig, doch de tincturen bederven niet. Hieruit blijkt dus, dat Valeriaan-preparaten sterk in samenstelling kunnen wisselen, waardoor ze bij de klinici in discrediet kunnen komen.

Kionka (1904) bevestigt Bock's conclusie, dat Valeriaan-preparaten een werking op den bloedsdruk kunnen uitoefenen, en wel een geringe stijging na het toedienen van kleine doses, door prikkeling van het hart, terwijl groote doses een bloedsdruk daling geven door verlamming van het vasomotoren-centrum en direkte beschadiging van het hart.

Als andere Valeriaan-werking noemt hij de in kleine doses prikkelende werking op het Centrale Zenuwstelsel, terwijl groote doses centrale motorische en sensibele verlamming en opheffing van de reflexprikkelbaarheid geven.

Om aan het door Kochmann aangetoonde bederf te ontkomen en tevens ook aan de daardoor inconstante werking, heeft Kionka een groote reeks valeriaanzure esters en amiden onderzocht. Hiervan blijkt echter geen enkele de galenische preparaten te kunnen vervangen, daar ze of geen valeriaan-werking vertoonen, of plaatselijk te sterk de slijmvliezen prikkelen.

Ook Parant beschrijft, evenals vele onderzoekers vóór hem, dat de wortel zijn therapeutische waarde te danken heeft aan de aetherische olie. Deze olie bevat borneol-esters, die de sedatieve werking uitoefenen, doch snel ontleden onder afsplitsing van Valeriaanzuur, waarbij de typische geur ontstaat. Het Valeriaanzuur en de zouten daarvan hebben geen pharmacologische werking, welke te vergelijken is met die, verkregen door de aetherische olie of preparaten uit den geheelen

wortel. Daarom is het nuttig om de Valeriaan in verschen toestand te gebruiken of in een vorm, waarin de bestanddeelen nog niet zijn ontleed. Volgens P a r a n t is dit het best te bereiken met een product, dat onder afsluiting van de lucht met neutrale oplosmiddelen uit verschen wortel bereid wordt. Een dergelijk preparaat blijft een jaar goed. Het is een geel-bruine, niet onaangenaam riekende vloeistof, waarvan 1 cm³ overeenkomt met 1 gram wortel en als Energétine in den handel komt. De dosis voor een sedatieve werking is 1-3 koffielepels per dag. Hierin kan zich slechts een minimale hoeveelheid borneol-esters bevinden, die onvoldoende is om deze sedatieve werking alléén te kunnen bewerken.

Bij gevolg kunnen nòch valerianaten, nòch bornyl-esters worden beschouwd als vervangmiddelen van verschen wortel, daar er vermoedelijk nog één of meer lichamen aanwezig zijn, die òf uit zichzelf werkzaam zijn, òf in staat zijn de werking der bornyl-esters te ondersteunen.

In het „Lehrbuch der Arzneimittellehre” van R. H e i n z (1907) lezen we o.a. over Valeriaan, dat zij eenerzijds een zacht exciteerende, anderzijds een mild sedatieve werking geeft. Een **normaal individu** ondervindt van de normale dosis Valeriaan-thee **geen enkele werking**, doch patienten, die door lichamelijke pijnen geplaagd worden of lijden aan opwindings-toestanden, zooals bij hysterie, ondervinden een duidelijke verbetering. Een kortdurende-, vaak onopgemerkte opwindings-toestand kan aan de rustgevende en pijnstillende werking voorafgaan. Valeriaan is een, vooral door vrouwen, veel gebezigd huismiddel bij buikbezwaren, hysterie en nerveuze toestanden, terwijl zij ook tegen epilepsie wordt gebezigd.

Doseering: 1—2 theelepels van den wortel op

een kop kokend water, of 20—60 gtt. tinctura Valerianae of tinctura Valerianae aetherea.

Stokvis vermeldt in 1909 in zijn „Voordrachten over Geneesmiddelleer” dat de wortel een oxydase bevat, die als ferment door splitsing der esters de vorming der onaangenaam riekende stoffen bewerkt. Dat deze splitsingsprocessen op de therapeutische werking en het pharmacologisch effect van Valeriaan invloed hebben, is niet onmogelijk.

Behalve bij de reeds meer genoemde afwijkingen, is Valeriaan ook gebruikt tegen diabetes mellitus, agrypnie, toestanden van vaatkramp en verhoogden bloedsaandrang naar het hoofd. Als gebruikelijke toedieningsvormen noemt Stokvis weer de tinctuur, het extract en ook de olie. Laatstgenoemde wordt gegeven in doses van 50—250 mgr. per keer, als eleosaccharum. Na nog enkele Valeriaan-specialité's te hebben besproken, besluit Stokvis zijn voordracht met de mededeeling, dat „het arme Valeriaan” ook nog dienstbaar gemaakt is, om de onaangename bijwerkingen te verzachten (misselijkheid, buikpijn), die laxeermiddelen met zich kunnen meebrengen, en zoo zou het valyl-acetyl-phenolphthalëine of Apéritol in doses van 200—400 mgr. een verbeterde uitgave van het Purgén vormen.

Boruttau schrijft in 1918: Voor eenige jaren hield men voor den drager van de sedatieve werking van Valeriaan de aetherische olie, waarvan Grisaren Binz reeds in 1873 een narcotische werking bij kikkers en konijnen hebben gevonden. Later zijn als deze werkzame bestanddeelen de esters van Iso-valeriaanzuur, vooral van Borneol gevonden. Een echte narcotische werking komt intusschen volgens Boruttau aan de natuurlijke producten van Valeriaan niet toe, daar groote alko-

hol-vrije doses van valeriantinctuur bij konijnen per os toegediend, geen narcose geven. Wel worden de dieren rustig en reageeren weinig op uitwendige prikkels, doch ze blijven normaal zitten met geopende oogen.

De afneming van de reflexprikkelbaarheid heeft Boruttau (evenals Grisar) aan den hersenloozen kikker waargenomen, door de achterpooten in verdund zwavelzuur te dompelen en den reactietijd te bepalen. Grootte hoeveelheden alcohol-vrije tinctuur, in den lymfzak gespoten, geven een blijvende verlamming van het Centrale Zenuwstelsel en tenslotte van het hart. Na toediening van kleine hoeveelheden, die nog een duidelijk waarneembare daling van de reflexprikkelbaarheid geven, volgt daarentegen in den loop van enkele uren een volledige terugkeer tot den normalen toestand. Dat het hierbij niet gaat om een narcotische werking, moet blijken uit proeven op het konijn. 0.2 Gram per K.G. lichaamsgewicht van diaethyl-barbituurzure natron geeft bij dit dier steeds een 6—7 uur durenden diepen slaap. Wanneer men nu een op zichzelf zwak werkzame dosis, gecombineerd met een zwakwerkende dosis van een ander hypnoticum, b.v. alcohol, geeft, dan kan hierdoor eveneens een langdurige slaap verkregen worden. Een dergelijke werking heeft Boruttau niet waargenomen bij de combinatie: diaethyl-barbituurzure Natron + Valeriaan. Om een diepen slaap te verkrijgen, is dan toch de volledige dosis van eerstgenoemde stof noodig. Ook de duur van den slaap wordt dan niet verlengd.

Bij zichzelf vond Boruttau echter wel een versterking van de hypnotische werking van het diaethyl-barbituurzure natron door Valeriaan-extract. Wanneer hij naast 0.1 gram van het zout, dat bij hem weliswaar een weinig slaperigheid te-

weeg bracht, doch geen versneld inslapen, noch verdieping of verlenging van den slaap gaf, buitendien nog 5 cM.³ Valeriaan-extract innam, kwam deze werking wel te voorschijn. Ter verklaring van dit onderscheid tusschen mensch en dier diene, dat het inslapen niet alleen van den graad van vermoeienis van het Centrale Zenuwstelsel afhangt, doch veel meer van de verminderde ontvankelijkheid voor prikkels uit de omgeving. Bij de pathologische verhooging hiervan komt het dus bij de grootste slaapnoodzaak niet tot inslapen. Dit nu kan men bevorderen door ondervangen van alle storende invloeden van buiten-af. Dus ook middelen, die de werking van uitwendige prikkels verminderen, zonder zelf nog narcotica of slaapmiddelen te zijn, zullen het inslapen bevorderen. Hiertoe is dus Valeriaan geschikt, daar zij de reflex-prikkelbaarheid vermindert, en niet op de hersenschors werkt, zooals de slaapmiddelen. Een combinatie met kleine hoeveelheden van een slaapmiddel heeft het voordeel, dat de intrede van den natuurlijke slaap bij overprikkeling van het Centrale Zenuwstelsel vergemakkelijkt wordt. Daarom raadt B o r u t t a u aan om te spreken van de hypnagoge werking van Valeriaan.

S m o d l a k a wijst er op, dat men heeft getracht Valeriaan te vervangen door synthetische producten, doch komt eveneens tot de conclusie, dat deze het kruid niet kunnen vervangen. In verband hiermede wijst hij op een hypothese van T s c h i r c h, dat in een kruid meestal niet één werkzaam bestanddeel het therapeuticum is, doch dat het effect de resultante is van de gezamenlijke werking van een complex van actieve bestanddeelen. Daarom gaat de Radix Valerianae zijn vroegere plaats in de wetenschappelijke en populaire therapie hernemen.

In verband met de stemmen, die zijn opgegaan

om den verschen wortel te stabiliseeren, heeft Smo dl a k a een tinctuur van in een apotheek gekochten wortel vergeleken met een tinctuur, bereid uit een kruid, dat hij in vacuo tien minuten aan den damp van kokend water had blootgesteld en komt tot het resultaat, dat laatstgenoemde tinctuur er beter uitziet (?), een beteren reuk en smaak heeft en dat de verdampingsrest grooter is. Wanneer hij echter vergelijkt met niet-gestabiliseerde, in de zon gedroogden wortel van denzelfden oogst, dan blijkt de tinctuur hiervan een nog iets grooter residu te geven. Extracten zijn niet lang goed te houden, zij ontleden blijkbaar door het contact met het water. Na 10 weken heeft een extract, dat tevoren een duidelijke werking op kikkers vertoonde, nagenoeg geen effect meer. De tinctuur is dus de meest betrouwbare vorm om te bewaren, hoewel nog niet is uitgemaakt of zij, na b.v. 3 jaar bewaren, nog dezelfde werking kan geven.

H a f f n e r heeft getracht om Valeriaanpreparaten te ijken op proefdieren. Hiervoor is naar zijn meening de witte muis geschikt gebleken. De verschijnselen, die men bij dit dier ziet optreden na subcutane injectie van infuus, tinctuur of olie, zijn steeds dezelfde en wel: een rustiger worden van de muis, zonder voorafgaande onrust; na toediening van een prikkel loopt het dier even, doch gaat daarna weer rustig zitten. Deze toestand kan uren duren om zich dan langzamerhand weer te herstellen. Bij hogere doses gaat de werking verder; de dieren nemen dan buikligging aan en later zijligging. De verlamming gaat tenslotte bij grensdoses na 1—2 dagen, onder verschijnselen van temperatuur daling en oppervlakkige langzame ademhaling, in den dood over. Bij zeer hoge doses treden verlamming en dood binnen enkele uren in. Overigens is de lange duur der werking karakteristiek en on-

derscheidt zich daardoor van de slaapmiddelen der methaan-reeks. Bij de eerste doses die een merkbare werking geven, duurt het meerdere uren alvorens de sedatieve werking, die dan 10—20 uren aanhoudt, duidelijk wordt. Door deze langzame werking is geen scherpe bepaling van de minimale werkzame dosis mogelijk. Echter is de bepaling van de minimale letale dosis met een nauwkeurigheid van 25% mogelijk. Men neme hierbij de concentratie zóó, dat de doodelijke dosis in hoogstens 1 cM.³ per 20 gr. muis besloten is. Dan wordt een reeks muizen ingespoten, elke dosis bij 3 of 4 dieren, op 20 gr. berekend, nl. 1, 0.8, 0.6, 0.4, en 0.3 cM.³ van deze concentratie. Men vindt dan, dat de hoge dosis alle dieren doodt, de middelste enkele der 4 dieren, terwijl de laagste alle 4 dieren in leven laat. De middelste dosis is dan de grensdoodelijke: B. M. E. (Baldrian-Mäuse-Einheit). Deze wordt berekend per gram muis.

Zoo heeft H a f f n e r onderzocht: een 5%, 10% en 20% infuus, een uit de apotheek betrokken tinctuur, een tinctura aetherae, en de oleum Valerianae, afkomstig uit Japan. Zoowel bij de infusen als bij de tincturen moet men belangrijk indampen om de letale dosis in $\frac{1}{2}$ —1 cM.³ onder te brengen. (Infusen tot op $\frac{1}{20}$, tincturen tot $\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{5}$. Deze indamping geschiedt in vacuo bij lagere temperatuur; bij de tinctuur zijn dan tevens de alcohol en de aether verdwenen. H a f f n e r 's resultaten zijn als volgt:

Preparaat:	1 B. M. E. in:	Gemidd. therap. dosis.	Bevat B. M. E.	100 B. M. E. dus in:
50% infuus	0.6 — 0.8 c.M. ³	100 c.M. ³	125—150	3 — 4 gr. Radix.
Tct. Val. 20%	0.1 — 0.3 „	2 „	20	2 — 6 „ „
Tct. Val aeth. 20%	0.2 — 0.3 „	2 „	10	4 — 6 „ „
Ol. Val. (1% in Radix)	0.01	gtt. 2	1	100 „ „

De ol. val. uit den Japanschen wortel, waarin zij tot 1 % voorkomt, bezit relatief tot de hoeveelheid plantenwortel, waaruit zij is bereid, slechts een minimale hoeveelheid werkzame substantie.

Op grond van een gehalteberekening der gebruikelijke therapeutische doses kan men de hoeveelheid van 100 B.M.E. als gemiddelde dosis voor den mensch nemen. Dit is ongeveer 1 kop 3% valeriaan thee. De houdbaarheid der galenische preparaten is weliswaar begrensd, doch niet zoo, dat een standaardiseering onmogelijk zou zijn. B.v. een in Maart gekochte tinctuur uit een willekeurige apotheek, gaf in December nog dezelfde waarden.

In 1929 wijst Nolle er nogmaals op, dat de Valeriaan uit den handel van zeer verschillende kwaliteit is, en op den duur haar oorspronkelijke waarde verliest, vooral bij slecht bewaren. Daarom heeft men ter vergelijking van verschillende monsters een nauwkeurige physiologische of chemische waardebepaling noodig. De chemische samenstelling is nog niet volledig bekend, hoewel Nolle als reeds geïsoleerde verbindingen kan noemen: Valeriazuur, harsachtige stoffen, een extractiefstof: Valerianin, de alkaloiden Chatenin en Valerin, een onbekend glucoside en vele andere stoffen. Een chemische waardebepaling is dus vooralsnog onuitvoerbaar. Daarom zoekt ook Nolle een geschikte pharmacologische ijkingsmethode en gaat hierbij uit van het reeds bekende feit van de sedatieve werking, de vraag stellend: In hoeverre wordt het Centrale Zenuwstelsel van een kikvorsch door Valeriazuur, Borneol, Bornyl-esters, aetherische olie en Tinctura Valerianaë beïnvloed? Het grondprincipe der methode is het bepalen van de kleinste dosis, die in 1 uur bij een 30—35 gram wegenden kikvorsch (R.temp.) een depressie teweeg brengt, zoodat het op den rug gelegde dier zich niet meer

kan omdraaien. Dit is dan de werkingseenheid volgens Nolle.

Bovengenoemde reeks Val.-preparaten worden in den ruglymphzak ingespoten. Evenals bij de proeven van Haffner, geven ook hier alle preparaten hetzelfde beeld, doch met verschillende werkingsintensiteit. Nolle's uitkomsten zijn:

Preparaten	Dosis in c.M. ³	Rugligging na
Valeriaanzuur	0.07— 0.08	67 min.
Borneol.	0.03 — 0.04	73 „
Aetherische olie	0.02 — 0.03	84 „
Waterig extract	1	60 „

Uit deze tabel blijkt dat Valeriaanzuur het zwakst en het waterig extract het sterkst werkt, daar 1 cM.³ van het waterig extract overeenkomt met 1 gram wortel en dus maximaal 0.014 gram Valeriaanzuur en 0.01 gram olie kan bevatten. Wanneer men deze combinatie maakt, dan blijkt het waterig extract toch nog een sterkere werking te vertoonen, dus moeten er nog andere stoffen zijn, die mede hun invloed doen gelden.

Om dit nog anders te controleeren, heeft Nolle Valeriaanwortel gedurende 7×24 uur uitgetrokken met aether petrolei, waarbij het Valeriaanzuur en de olie zeer goed worden geëxtraheerd. De van deze stoffen bevrijde wortel wordt nu 7×24 uur met 70 % alcohol uitgetrokken en na indampen hiervan een waterig extract gemaakt, waarvan 1 cM.³ overeenkomt met 1 gram wortel (zonder Valeriaanzuur en aetherische olie). Ook dit preparaat vertoont de bekende werking, doch 60—70 % zwakker dan een extract van wortel, die niet met petroleum-aether was vóórbehandeld. Dus de kal-

meerende werking van de Valeriaan is volgens Nolle niet alleen gebonden aan de aetherische olie en Valeriaanzuur, doch eveneens aan andere nog onbekende bestanddeelen van den wortel.

Voorts zag Nolle, dat de hoeveelheid aetherische olie van een bepaalden wortel en de werkzaamheid daarvan niet parallel verlopen. Bij eenige monsters wortel varieerde het gehalte aan aetherische olie van 0.12—1.43 % en de waarde-eenheden per 100 gram van 66—200 E.

De geringste dosis van een waterig extract, die in 1 uur het Centrale Zenuwstelsel van een *Rana temporaria* zoodanig beïnvloedt, dat het dier niet uit rugligging kan komen, bedraagt 1 cM.³ (= 1 gram wortel). Dit is dan de werkingseenheid door Nolle ingevoerd.

In de Nederlandsche Pharmacopee 5^e Uitgave is opgenomen: de **Radix Valerianae**: De bijwortels met stengelvoet van *Valeriana officinalis*, Linn., in den herfst verzameld van 2- tot 3-jarige planten. Reuk kenmerkend en sterk; smaak aromatisch, een weinig scherp en daarna min of meer bitter. Het aschgehalte van het poeder van Valeriaanwortel mag ten hoogste 10 pct. bedragen.

Hoewel de 4^e Uitgave het wasschen niet wenschte, wordt hierover in de 5^e Uitgave niet meer gesproken.

Als preparaten van de *Radix Valerianae* geeft de Pharmacopee:

a. **Tinctura Valerianae**: Door maceratie te bereiden uit twintig deelen Valeriaanwortel, tot poeder (A_{1,5}) gebracht 20
en

honderd deelen Verdunden Spiritus 100
Bruine sterk naar Valeriaan riekende en smakende

vloeistof. Soortelijk gewicht 0.900—0.910. De verdampingsrest moet minstens 2 pct. bedragen.

b. **Tinctura Valerianae aetherea:** Blijft in dit onderzoek buiten beschouwing.

c. **Extractum Valerianae:** Macereer honderd deelen Valeriaanwortel, tot poeder ($A_{1,5}$) gebracht, 100 met

driehonderd deelen Verdunden Spiritus 300 in een gesloten vat, onder herhaald roeren, gedurende 3 dagen. Pers uit; filtreer en damp het filtraat tot stroopdikte uit. Overgiet den perskoek met vierhonderd deelen Kokend Water, 400 en laat onder herhaald roeren, 24 uur staan.

Pers wederom uit, overgiet den perskoek met driehonderd deelen Kokend Water, 300 en macereer, onder herhaald roeren, gedurende 6 uur. Pers uit; damp de bezonken, gecoleerde en bijeengevoegde waterige vochten uit tot stroopdikte; meng met het eerst verkregen uittreksel, en bereid, door uitdamping bij ten hoogste 80° , een dik extract.

Valeriaanextract geeft met water ($1 = 10$) een troebele vloeistof; deze is donkerbruin, smaakt zwak bitter en wordt met een gelijk volumen spiritus niet helder.

Valeriaanextract mag bij droging, ten hoogste 20 pct. in gewicht verliezen.

d. **Infusum Valerianae:** voor 100 deelen infuus moeten 10 deelen Valeriaanwortel worden gebruikt. Deze wortel wordt als poeder ($A_{1,5}$) in een steenen of porceleinen pan met deksel, met een voldoende hoeveelheid koud water overgoten, en nu en dan omroerende, in een waterbad verwarmd, gedurende 15 minuten, gerekend vanaf den tijd, dat de inhoud der pan de temperatuur van 90° C. heeft bereikt. Na afloop van het verwarmen wordt eerst na

bekoeling gecoleerd, daar de grondstof vluchtige olie bevat.

De **Oleum Valerianae** als zoodanig komt niet in onze Pharmacopee voor.

In den „Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee” wordt over den **Radix Valerianae** vermeld, dat hoewel de Pharmacopee een aschgehalte van ten hoogste 10 pct. toestaat, dit toch gewoonlijk meer bedraagt bij den wortel, die aan de markt gebracht wordt, nl. gemiddeld 16 pct. Alleen het ruwzand-gehalte is vaak reeds circa 10 pct. Bij gewaschen grondstof zal men lagere cijfers kunnen verwachten. Men dient te eischen, dat niet meer dan 3 pct. zand aanwezig is, opdat aan den eisch der Pharmacopee kan worden voldaan.

Hoewel de Pharmacopee nog niet over stabiliseeren spreekt, komt hierover wel een mededeeling in den „Commentaar” voor, nl.: „Indien men de „versche wortels stabiliseert, conserveert men de „esters en heeft men een grondstof, die niet alleen „slechts zwak riekt, maar bovendien een hooger „gehalte aan vluchtige olie blijkt te bevatten. Hoe „oordeelkundiger en hoe voorzichtiger men den „wortel droogt, hoe meer deze zijn oliegehalte be- „houdt, maar het uiterlijk is dan niet donker, maar „lichter bruin. Merkwaardig, dat men in bepaalde „landen geheel op dat uiterlijk afgaat en de waarde „van het simplex daarnaar beoordeelt; in vele lan- „den wenscht men een donker gekleurden Vale- „riaanwortel, terwijl toch een lichter gekleurde een „betere kwaliteit uitmaakt.”

HOOFDSTUK III.

De Aetherische Olie uit den Radix Valerianae.

Uit de literatuur blijkt, dat onderzoekers als *Grisar*, *Bock*, *Kochmann*, *Parant* e.a. de uit *Radix Valerianae* te bereiden aetherische olie als het hoofdwerkzame bestanddeel der drogerij beschouwen. *Nolle* echter meent op grond van zijn proeven te mogen aannemen, dat naast de olie nog andere bestanddeelen in den wortel aanwezig zijn, die eveneens de sedatieve werking bezitten. Ook wat betreft de hoeveelheid olie, die in den wortel voorkomt, loopen de opgaven sterk uiteen. *Nolle* vindt bij diverse monsters waarden, die wisselen van 0.12—1.45 %.

De vraag, of de olie in verschen wortel reeds aanwezig is, of dat zij pas tijdens en na het drogen wordt gevormd, wordt eveneens verschillend beantwoord. Volgens *Kochmann* bevat de versche wortel geen olie; deze meening wordt ook door *van Laren* gedeeld, daar hij in zijn werk „Geneeskruiden en Geneeskruidenteelt” schrijft: „Bij de verwerking kunnen echter ook bij sommige „kruiden door nadroging bepaalde stoffen ontstaan, „zooals bij den Valeriaanwortel, die in verschen „toestand geen Valeriaanolie bevat en die zich „eerst later ontwikkelt.”

Jäger („Der Apothekergarten”) schrijft ook in dien zin: „In den Valeriaanwortel komt de vluchtige olie, de draagster van een belangrijk deel der „werkzame bestanddeelen van den gedroogden „wortel, niet voor. De reuk, de vluchtige olie, „wordt gevormd na het plukken en treedt eerst bij „het drogen in toenemende mate op. Bij het drogen zal de olie in meerdere of mindere mate ver-

„loren gaan en wel in grootere hoeveelheid, naar mate dit drogen bij hoogere temperatuur geschiedt, en niet ten onrechte is geklaagd over het weinig „stabile in de werking van Valeriaan.“

In den „Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee” is echter weer beschreven: „Indien men „de verse wortels stabiliseert, conserveert men de „esters en heeft men een grondstof, die niet alleen „slechts zwak riekt, maar een hooger gehalte aan „vluchtige olie blijkt te bevatten. Hoe oordeelkundiger en voorzichtiger men den wortel droogt, hoe „meer deze zijn olie-gehalte behoudt.”

Waaruit dus af te leiden is, dat de verse wortel wel reeds de olie zou bevatten.

In verband met deze tegenstrijdige mededeelingen heb ik het gehalte aan vluchtige olie bepaald van:

1e. den gewoon gedroogden Radix Valerianae, zooals men deze uit den groothandel kan betrekken;

2e. den verschen wortel, uit een kwekerij in Noordwijk betrokken (oogst 1934);

3e. denzelfden wortel als onder 2e, doch gestabiliseerd volgens de methode van der Wielen (Zie Hoofdstuk I);

4e. denzelfden wortel als onder 2e. (oogst 1934), doch door den kweeker zelf gedroogd.

Deze 4 soorten wortel zullen ter onderscheiding, evenals de daaruit bereide galenische preparaten in het vervolg worden aangeduid als:

1e. Radix Valerianae (Grooth.)	3e. Radix Valerianae (gestab.)
2e. „ „ (versch)	4e. „ „ (Noordwijk)

Alvorens de uitkomsten van deze bepalingen te vermelden, moge hier eerst de beschrijving der gezegde methodiek volgen.

Een van de beste methoden, om uit plantendeelen de aetherische olie te verkrijgen, is die der

stoomdestillatie. Deze methode heb ik daarom ook gevolgd voor de bereiding en de quantatieve bepalingen.

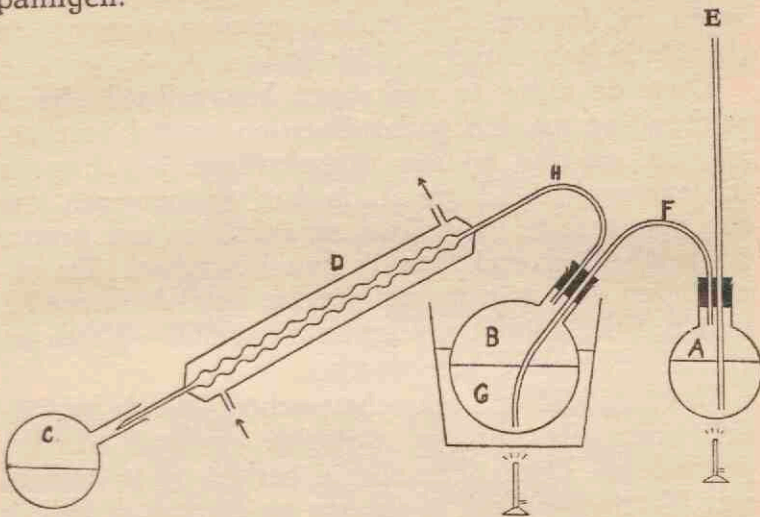


Fig. 2. Toestel voor stoomdestillatie.

De apparatuur bestaat uit een kolf A, die wordt gesloten met een dubbeldoorboorde kurk, om stijgbuis E en stoomleiding F door te laten. De leiding F komt onder in kolf B uit; een 2e buis H verlaat deze kolf om via koeler D in vat C te eindigen.

De gemalen plantendeelen worden met een hoeveelheid water in kolf B gebracht, terwijl zich in kolf A alleen water bevindt. Het water in A wordt aan de kook gebracht en kolf B in een waterbad van 100° C. geplaatst. De in A gevormde stoom ontwijkt via buis F, en komt onder in de wortelmassa G uit, borrelt hier doorheen, aetherische olie met zich voerend, ontwijkt dan door H, om in koeler D weer te condenseeren tot water, waarin zich microscopisch kleine oliebolletjes bevinden. In vat C verzamelt zich de troebele watermassa, waarop de aetherische olie als kleine pareltjes komt te drij-

ven. Wanneer deze stoomdestillatie zoo eenige uren wordt voortgezet, ziet het destillaat tenslotte niet troebel meer, terwijl er ook geen oliedeeltjes meer op drijven. Dit is het moment waarop de destillatie kan worden beëindigd.

Daar de aldus te verkrijgen hoeveelheid olie in verhouding tot den gedestilleerden wortel zeer gering is, en dus bij een quantitatieve bepaling de foutenmogelijkheid groot, is het aangewezen om een apparaat te gebruiken, waarin men een groote hoeveelheid wortel tegelijk kan bewerken. De afmetingen van mijn toestel waren: ketel A: ruim 4 L., kolf B: 5 L., zoodat zonder bezwaar 500—800 gram wortel behandeld kon worden.

Door middel van een scheidrecter kan de bovendrijvende olie van de waterige vloeistof worden gescheiden. Door deze olie in aether op te nemen, met Natrium-sulfaat te drogen en daarna de aether na filtratie in vacuo uit te dampen, verkrijgt men de olie in watervrijen toestand. Nu is verder gebleken, dat het overblijvende waterig destillaat, door uitschudden met aether, helder wordt, waarbij tegelijk de aether zich geel kleurt. Wanneer men dezen aether in vacuo bij kamertemperatuur afdampt, blijkt de rest eveneens aetherische olie te zijn. In het vervolg zullen de door middel van den scheidrecter en de met aether verkregen olie worden onderscheiden door de toevoegingen: (pur.) en (aeth.), hoewel deze benamingen op zichzelf natuurlijk niets zeggen.

Het eerste opvallende verschil tusschen beide olieën is, dat de olie (aeth.) donkerder van kleur is, en belangrijk onaangenamer riekt dan de olie (pur.). Om uit te maken of deze olieën inderdaad verschillend zijn, heb ik van de oleum (Grooth. pur.) en (Grooth. aeth.) de brekingsindex bepaald, met als uitkomst:

Oleum Valerianae (Grooth. pur.): N^D 1.4985.

Oleum Valerianae („ aeth.): N^D 1.4828.

waaruit men mag concludeeren, dat zij inderdaad verschillend van samenstelling zijn. Later zal ook nog pharmacologisch aangetoond worden, dat er verschil tusschen bestaat.

Daar het herhaald uitschudden met aether enkele praktische bezwaren heeft, heb ik hiervoor het volgend apparaat gebruikt, dat zonder bijzondere hulpmiddelen is samen te stellen en praktisch goed voldoet. (Zie fig. 3.)

In kolf A bevindt zich aether, die door middel van een waterbad van $\pm 40^{\circ}$ C. aan de kook wordt gehouden. De gevormde aetherdamp ontwijkt door de met watten bekleede buis B en komt in de ruimte C. Voorzover de damp hier niet reeds tegen den wand condenseert, zal hij trachten te ontwijken door koeler D, waarin dus condensatie optreedt en de aether, terugvloeiend, in buis E terecht komt. Wanneer de hierin gevormde aetherkolom een zekere hoogte bereikt, zal de druk voldoende zijn, om de tegendruk van het zich in flesch F bevindende oliehoude destillaat te overwinnen, zoodat de aether hier

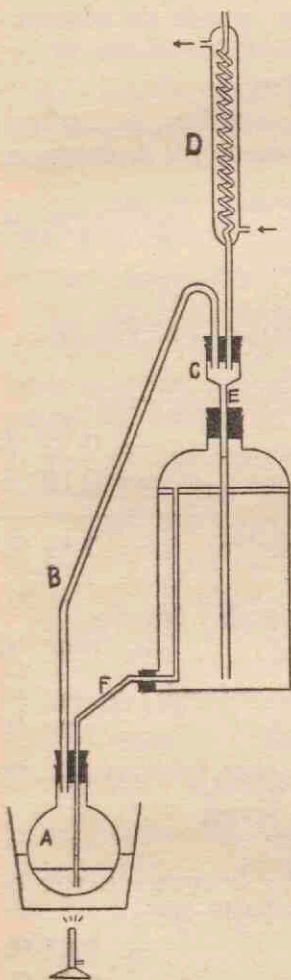


Fig. 3.

Toestel voor „permanente aether-extractie”.

doorheen borrelend en een deel der olie medevoerend, het oppervlak bereikt. De zich hier vormende oliehoudende aetherlaag stijgt zoolang, tot zij via het overlooppijpje F begint terug te vloeien naar kolf A, waarna de cirkelgang opnieuw begint, met dien verstande, dat alleen de aether weer verdampt, doch de olie in A blijft. Hierin wordt de olieconcentratie dus steeds grooter. Na enkele uren is het water in flesch F helder geworden, waarna de „permanente aetherextractie” kan worden beëindigd. Door de aether te drogen en in vacuo uit te dampen, blijft de olie achter.

Thans volgen de uitkomsten der verschillende bepalingen:

Quantitatieve oliebepaling in *Radix Valerianae*.

500 gram *Radix Valerianae* (Grooth.) levert

1.610 gram olie (pur.)	= 0.32 %
en 0.950 „ „ (aeth.)	= 0.19 %

Totaal oliegehalte = 0.51 %

500 gram *Radix Valerianae* (gestab.) levert

2.000 gram olie in totaal	= 0.40 %
---------------------------	----------

500 gram *Radix Valerianae* (Noordwijk) levert

3.521 gram olie in totaal	= 0.70 %
---------------------------	----------

750 gram *Radix Valerianae* (versch), waarvan 50 gram indroogt tot 17 gram, levert

1.685 gram olie (pur.)	
en 0.505 „ „ (aeth.), hetgeen omgerekend op drogen wortel zou bedragen:	
olie (pur.)	= 0.66 %
„ (aeth.)	= 0.20 %

Totaal oliegehalte = 0.86 %

460 gram *Radix Valerianae* (versch),
 (geoogst 6 weken vóór den rooi-
 tijd), waarvan 50 gram indroogt
 tot 17 gram, levert in totaal 0.751
 gram olie, hetgeen omgerekend op
 drogen wortel zou bedragen: totaal = 0.48 %

Uit de bovenstaande gegevens valt af te leiden:

1e. dat met de gevolgde methode de olie reeds uit den verschen wortel is te verkrijgen en wel in relatief groote hoeveelheid;

2e. dat de gedroogde wortel minder olie levert dan in verschen toestand, dus dat tijdens en na het drogen ongeveer 20 % is verloren gegaan;

3e. dat het stabiliseeren op het oliegehalte een duidelijken invloed heeft, doch zoodanig, dat de gestabiliseerde wortel armer aan olie is dan zonder stabiliseeren het geval zou zijn geweest;

4e. dat de olie zich vermoedelijk pas tegen den oogsttijd in den wortel begint te vormen.

Hoewel de gegevens van een beperkt aantal monsters van Valeriaanwortel stammen en het dus aanbeveling verdient om deze bepalingen in den oogsttijd nog eens met andere monsters te herhalen, blijkt toch wel reeds, dat de theorie over den invloed van de fermenten op het oliegehalte wellicht een herziening behoeft. Dit onderzoek ligt door zijn aard echter niet op mijn terrein.

Wanneer het inderdaad juist is, dat de olie het belangrijkste, meest werkzame bestanddeel van den *Radix Valerianae* is, dan zal het van beteekenis zijn om te weten, hoeveel olie dan wel geëxtraheerd wordt bij de bereiding van infusen en tincturen.

Hieromtrent zijn in de literatuur geen mededeelingen te vinden.

Voor de bepaling van het

**Totaal gehalte aan aetherische olie van
Infusum Valerianae**

is infuus gekozen van den gestabiliseerden wortel. Uit 2500 gram infusum Valerianae (gestabiliseerd, 250/2500) is de totale olieopbrengst door stoomdestillatie: 0.043 gram olie. Daar de mogelijkheid bestaat, dat tijdens het infundeeren olie verloren gaat, is ook bepaald hoeveel olie uit den op den coleerdoek achterblijvenden wortel alsnog is te destilleeren. Dit blijkt 0.934 gram olie te zijn. De gezamenlijke hoeveelheid is dus $0.934 + 0.043 \text{ gram} = 0.977 \text{ gram}$ olie, waarvan in het infuus 0.02 % en in den wortel blijft 0.37 %

Totaal	0.39 %
--------	--------

De direkte bepaling van het oliegehalte in den gestabiliseerden wortel geeft, zooals wij vroeger gezien hebben, 0.40 %.

Conclusie:

Bij het bereiden van een infuus, gaat hierin slechts een minimale hoeveelheid olie over, terwijl door het infundeeren geen olie verloren gaat.

**Totaal gehalte aan aetherische olie van
Tinctura Valerianae.**

Wanneer bij het maken van een infuus geen olie verloren gaat, behoeft men bij het bereiden van een tinctuur, zeker geen olieverlies te vreezen, daar hierbij niet wordt verwarmd. Wil men dus bepalen, hoeveel olie in de tinctuur overgaat, dan kan volstaan worden met te bepalen, hoeveel olie in den wortel achterblijft, wanneer het gehalte van dezen wortel bekend is.

Van 250 gram Radix Valerianae (gestab.) wordt volgens het voorschrift van de Pharmacopee een tinctuur bereid, door toevoeging van 1250 gram verdunden spiritus en dit 5 dagen te macereeren. De hierna overblijvende wortel blijkt dan nog 0.387 gram olie te bevatten, hetgeen 0.155 % bedraagt. In de tinctuur bevindt zich dus $0.400 - 0.155 = 0.245$ % olie.

Conclusie:

Bij het bereiden van een tinctuur, gaat hierin meer dan de helft der in den wortel aanwezige olie over. Dat van de beide laatste bepalingen het grootste oliegehalte ten gunste van de tinctuur blijkt uit te vallen, lag reeds voor de hand.

HOOFDSTUK IV.

Giftigheid en narcotische werking bij muizen.

Wanneer een witte muis subcutaan wordt ingespoten met 0.005 cM.³ Oleum Valerianae (Grooth. pur.) per gram dier, dan ziet men geen duidelijke verschijnselen optreden.

Wordt echter een hogere dosis ingespoten b.v. 0.011 cM.³, dan krijgt men den indruk, dat de muis gedurende de eerste uren na de injectie meer slaapt dan het contrôle-dier, doch zij is nog steeds te wekken. Dit wekken wordt na verloop van tijd steeds moeilijker, en de bewegingen, die het dier dan nog tracht te maken, zijn moeizaam en traag. De ademfrequentie blijkt sterk te zijn afgenomen, de haren staan min of meer overeind, het dier voelt koud aan, neus en staart zijn cyanotisch. Ten slotte is van loopen geen sprake meer, en het dier ligt meer op den buik dan dat het zit. Eenigen tijd vóór het intreden van den dood neemt het zijligging aan, terwijl de ademfrequentie nog steeds afneemt en de dood ten slotte volgt.

Het verloop van dit proces kan 2—4 dagen duren. Bij nog hogere doses ziet men achtereenvolgens dezelfde verschijnselen optreden, doch in versneld tempo. Deze waarnemingen zijn dus vrijwel geheel in overeenstemming met de mededeelingen van H a f f n e r.

Om ook in de eerste uren na de injectie te kunnen waarnemen of zich reeds een werking voordoet, is de zogenaamde potlood-proef zeer geschikt gebleken. Wanneer een muis op een horizontaal gehouden zeskantig potlood wordt gezet, is zij in staat zich hieraan vast te houden, zelfs ook wanneer het

potlood wordt rondgedraaid, terwijl een muis, die een geringe graad van narcose vertoont, zich dan laat vallen (potloodproef +).

Wanneer deze proef eenigen tijd na de injectie positief uitvalt, is het vrij zeker, dat de dood zal volgen. Bij de doses, die zeer dicht grenzen aan de dosis letalis minima (d.l.m.), kan het voorkomen, dat de potloodproef positief wordt, terwijl het dier zich ten slotte toch nog weer blijkt te herstellen.

De d.l.m. wordt bepaald door een serie muizen met regelmatig opklimmende doses van een middel te injecteren, en dan later de grensdosis, die ligt tusschen de nog juist niet- en de kleinste wel-doodelijke dosis, nauwkeuriger te bepalen. Als d.l.m. wordt die dosis aangenomen, waarbij van de drie dieren er minstens twee sterven.

Ook met de maagsonde kan men muizen geneesmiddelen toedienen. Zoo blijkt de olie per os dezelfde verschijnselen te geven als voor de subcutane injectie beschreven zijn.

Behalve de olie geven ingedamppte tincturen, infusen en extracten ook deze werking; het indampen is noodig om de d.l.m. onder te brengen in bij de muis nog inspuibare hoeveelheden n.l. in hoogstens 0.6—0.8 cM.³, en bij de tincturen tevens nog om den alcohol te verwijderen.

Uitgaande van 100 cM.³ infuus (= 10 gram wortel) of 50 gram tinctuur (= 10 gram wortel), heb ik deze bij een temperatuur van 50° zoolang drooggedampt, tot de typische Valeriaangeur niet meer was waar te nemen; wellicht is dan ook alle of zeker een groot deel der aetherische olie verdwenen. Daarna kan de droogrest weer tot een volume van 5 of 10 cM.³ worden opgelost (dus 1 cM.³ komt dan overeen met 2 of 1 gr. wortel). De geconcentreerde tinctuur is practisch niet riekend, terwijl het geconcentreerde infuus een aangename geur

verspreidt (in tegenstelling met een gewoon infuus dat vrij onaangenaam riekt).

Bepaling der dosis letalis minima: (per gram muis).

Als voorbeeld volgt hier één der verrichte bepalingen:

**Oleum Valerianae (Grooth. pur.) per os,
d.l.m. in cM.³**

Eerste bepaling: 0.005 leeft De d.l.m. ligt dus tusschen
0.010 „ 0.010 en 0.015 cM.³
0.015 †
0.020 †
0.025 †

Nadere bepaling: 0.010 leeft
0.010 „
0.011 narcotische verschijnselen, leeft
0.011 †
0.011 †
0.012 †
0.012 †
0.012 †
0.015 †
0.015 †

De d.l.m. is hier dus 0.011 cM.³

Op deze wijze zijn de volgende uitkomsten verkregen.

PREPARAAT:	1 d.l.m. in: (per os).	gedestill. uit gr. wortel.	1 d.l.m. in: (subcutaan).	gedestill. uit gr. wortel.
Ol. Val. (Grooth. pur.) .	0.011 cM. ³	3.44 gr.	0.027 cM. ³	8.44 gr.
„ „ („ aeth.)	0.0035 „	1.84 „	0.012 „	6.32 „
„ „ („) ¹⁾ . .	0.004 „	?	0.017 „	?
„ „ (versch)	0.010 „	1.16 „	0.021 „	2.44 „

¹⁾ Deze olie werd als zoodanig uit den Groothandel betrokken.

PREPARAAT:	1 d.l.m. in: (subcutaan).
Tct. Val. (gestab.)	0.025 gram wortel.
„ „ (Grooth.)	0.016 „ „
„ „ (Noordw.)	0.015 „ „
Inf. „ (gestab.)	0.035 „ „
„ „ (Grooth.)	0.017 „ „
„ „ (Noordw.)	0.020 „ „
Extr. „ (gestab.)	0.015 „ „
„ „ (Grooth.)	0.012 „ „
„ „ (Noordw.)	0.011 „ „

Wanneer men berekent, welke hoeveelheid wortel benodigd is, om de d.l.m. der olie te bereiden en deze hoeveelheid vergelijkt met die waarvan het extract, infuus of de tinctuur per gram dier doodelijk is, dan is het duidelijk, dat de olie zeker niet het giftigste bestanddeel van *Radix Valerianae* kan zijn.

Verder blijkt, dat de dosis voor een narcotische werking, die zonder twijfel met Valeriaan-preparaten kan verkregen worden, zeer dicht grenst aan de d.l.m. Zoo vertoont een muis, die per gram lichaamsgewicht is ingespoten met een oplossing van drooggedampte tinctuur, overeenkomend met 0.014 gr. Rad. Val. (Grooth.), behalve misschien dat het dier meer slaapt dan normaal, geen enkel narcotisch verschijnsel, terwijl de dosis van 0.015 gr. wel narcotisch en 0.016 gr. reeds de d.l.m. blijkt te zijn. Als narcoticum zou Valeriaan dus een ongeschikt middel zijn.

Verder valt op te merken, dat de giftigheid van Tinctuur, Infuus en Extract uit gestabiliseerden

wortel bereid, belangrijk minder is dan van deze preparaten uit den niet gestabiliseerden wortel van denzelfden oogst.

Tenslotte moet nog worden gewezen op de merkwaardige omstandigheid, dat Valeriaan-olie per os veel giftiger blijkt te zijn dan per subcutane injectie.

HOOFDSTUK V.

Slaap verwekkende werking bij vogels.

Zooals wij in het vorige hoofdstuk gezien hebben, kan men met hooge doses van Valeriaanpreparaten een sterke depressie van het Centrale Zenuwstelsel bewerken, waardoor narcose en zelfs de dood kan intreden. Deze depressie is b.v. zeer duidelijk en vroegtijdig waar te nemen aan de motoriek (potloodproef) en aan de ademhaling.

Er bestaan vele deprimantia van het Centrale Zenuwstelsel; sommige daarvan zijn bruikbaar als narcotium (b.v. aether), andere als doorslaapmiddel (b.v. veronal), nóg weer andere als sedativum, gewoonlijk tevens als inslaapmiddel (b.v. natrium bromide).

Het is daarom aangewezen om ook de preparaten uit *Radix Valerianae* in deze richtingen te onderzoeken. Daarbij kan van te voren worden gezegd, dat de aandacht vooral zal moeten worden gericht op de mogelijke bruikbaarheid als sedativum, aangezien dit de indicatie is, welke in de praktijk tot het voorschrijven van Valeriaanpreparaten leidt.

Om na te gaan of Valeriaan een slaapwerking heeft, heb ik de door *Hondelink* aangegeven methode voor het onderzoek van slaapmiddelen gevolgd. Hij heeft bij zijn proeven gebruik gemaakt van duiven en vinken, waarvan alleen de laatsten geschikt zijn gebleken.

Wanneer men bij dieren een onderzoek naar slaapwerking wil doen, stuit men steeds weer op de moeilijkheid om normalen slaap van lichte narcose te onderscheiden. Sommige onderzoekers, die bij konijnen slaapproeven hebben gedaan, spreken van slaap als het dier in zijligging gaat. Terecht merkt

H o n d e l i n k hierbij op, dat dit dier bij den natuurlijken slaap nimmer op de zijde ligt. Anderen nemen als criterium voor normalen slaap, dat het proefdier (hond, kat) op elk moment moet zijn te wekken, daarbij den kop moet opheffen of zich geheel oprichten. Echter vertoonen zulke dieren dan vaak nog een abnormalen gang en is het wekken dus niet volledig mogelijk. Ook in lichte narcose is het trouwens mogelijk dieren nog te wekken en door prikkels tot opstaan te brengen, hoewel hier toch niet van een natuurlijken slaap kan worden gesproken.

Een hulpmiddel om te bepalen of een dier slaapt dan wel in een narcotischen toestand verkeert, heeft men in het onderzoek naar de aanwezigheid van de lichaamsrichtreflexen. Vooral bij vogels zijn deze reflexen in den slaap steeds aanwezig en verdwijnen reeds in lichte narcose. Hoewel niet alle, weten de meeste vogels hierdoor ook in den slaap hun normale houding op een tak of stok te bewaren.

Bij vinken b.v. heeft nauwkeurige beschouwing geleerd, dat wanneer een vink wakker is, hij zeker geen tijd lang rustig blijft zitten, maar voortdurend van het stokje op den bodem springt en omgekeerd. Of een vink slaapt, is gemakkelijk te zien aan de ietwat samengedrongen houding, de wat meer gebogen pooten, de soms tusschen de veeren gestoken kop en de gesloten oogen; hij blijft echter op den stok en slaapt nimmer op den bodem.

We kunnen dus zeggen: Als een vink eenigen tijd rustig op den stok heeft gezeten, heeft hij geslapen. Wanneer er echter een lichte narcose in het spel is, kan hij zich niet meer op den stok houden en blijft zich op den bodem wat ataktisch rond bewegen, waarbij de staart dan als derde steunpunt dienst doet, blijft daar zitten of neemt eventueel bij zwaardere narcose zelfs zijligging aan.

Voor mijn proeven gebruikte ik daarom kooien, zooals door *Hondelink* beschreven, met een bodem die aan één zijde is opgehangen en aan de andere zijde steunt op een tambour van Marey. Deze wordt door een gummislang verbonden met een andere tambour, waarop een aluminium schrijver is bevestigd. Ook de stok is op een dergelijke manier aangebracht en eveneens met een schrijver verbonden. Elke beweging van stok of bodem kan op deze wijze worden geregistreerd op een *Zimmermann* kymographion, waarvan de trommel éénmaal per etmaal rond draait. Deze apparatuur is zóó gevoelig dat elke beweging van de vinken een duidelijken uitslag op het beroete papier schrijft. Zonder dat de dieren voortdurend behoeven te worden waargenomen of gestoord, kan men dus op het kymographionpapier nauwkeurig aflezen, hoe zij zich in een afgeloopen etmaal hebben gedragen (zie fig. 4).

De vink behoort tot de monofasische dieren waarbij de slaaperiode samen valt met de duisternis; zoo zal hij dus in den winter ook langer slapen dan in den zomer. Gedurende 24 uur in donker gezet, blijkt hij ook bijna gedurende het heele etmaal te slapen, waaruit dus volgt dat het licht van grooten invloed is op den duur van den slaap. Als men dus de werking van slaapmiddelen wil onderzoeken, moet dit overdag gebeuren; dit heeft *Hondelink* ook gedaan en gevonden, dat de dosis van een slaapmiddel, die noodig is om de vinken overdag eenigen tijd te doen slapen, zeer dicht grenst aan de narcotische dosis, waarbij de dieren dus niet meer op den stok kunnen blijven. Dit is niet in overeenstemming met datgene wat men zou verwachten, daar de dosis van een slaapmiddel die bij den mensch noodig is, nog ver beneden de narcotische ligt. Echter geeft men deze middelen dan

's avonds, als dus reeds de behoefte aan slaap bestaat. Renner zegt trouwens ook in zijn monografie: „De meeste slaapmiddelen geven in een des avonds werkzame dosis, overdag geen slaap”.

Om dus bij vinken betrouwbare uitkomsten te krijgen, moet men de slaapmiddelen toedienen in een periode, waarin de dieren behoefte aan slaap hebben. Het meest ideale proefdier zou dus zijn: een vink in polyphasischen toestand, met veel afwisselende slaap- en waakperioden. Het is nu inderdaad mogelijk om deze dieren kunstmatig polyphasisch te maken, nl. door ze in een voor het daglicht afgesloten vertrek te zetten en boven de kooien eenige sterke elektrische lampen voortdurend te laten branden. Wanneer men onder deze omstandigheden een curve laat schrijven, blijkt, dat in het eerste etmaal de rechte lijn, overeenkomend met de slaaperiode, ongeveer op hetzelfde uur begint, doch wat vroeger eindigt, dan bij vinken die in daglicht zitten. Elk volgend etmaal wordt de nachtlijn korter (en dus de dagcurve langer), totdat tenslotte na ongeveer 9 dagen de nachtlijn volkomen verdwenen is. De dieren zijn dan, behoudens ettelijke kleine pauzen van ten hoogste 15 minuten, de geheele 24 uur in actie (zie fig. 4); zij zijn dus polyphasisch geworden en verkeerden voortdurend in dezelfde behoefte aan slaap.¹⁾

Als men bij zulke polyphasische vinken slaap wil opwekken, is hiervoor een veel lagere dosis, die ver onder de narcotische ligt, reeds voldoende. Deze dosis is per KG. vink praktisch gelijk aan de gebruikelijke slaapdosis per KG. mensch.

Merkwaardig is, dat de narcotische dosis bij polyphasische vinken ook gedaald is, doch in verhouding veel minder dan de slaapdosis. Hieruit blijkt,

¹⁾ Na ongeveer 2 maanden polyphasisch te zijn geweest, zag ik dieren langzamerhand weer monofasisch worden, niettegenstaande de voortdurende belichting.

dat in een toestand van behoefte aan slaap, sommige reflexen gemakkelijker genarcotiseerd worden (H o n d e l i n k).

Het onderzoek heeft nu geleerd, dat met Valeriaanpreparaten bij polyphasische vinken eveneens slaap is te verwekken. De vraag of Valeriaan hier als inslaap- of als doorslaap-middel werkt, is te beantwoorden door te beproeven of een zuiver inslaap-middel bij vinken ook effect heeft. Dit blijkt niet het geval te zijn, daar men met bromiden bv. geen veranderingen in de curve kan zien optreden (H o n d e l i n k, niet gepubliceerde proeven).

Als conclusie blijft dus over, dat de bij vinken waargenomen slaap berust op de werking van een doorslaapmiddel.

De bepaling van de kleinste slaapdosis van Valeriaanpreparaten werd gedaan op vier vinken, wier kooien twee aan twee naast elkaar stonden. Van elk paar nam ik afwisselend één vink als proefdier en den andere als contrôle-dier.

Als kleinste slaapdosis wordt die dosis gerekend, waardoor de vink minstens 1 uur onbeweeglijk op den stok heeft gezeten. Herhaaldelijk was waar te nemen, dat het contrôle-dier, blijkbaar beïnvloed door de gedraging van het proefdier dat juist ingespoten was, ook ging slapen (zie fig. 4).

Alle onderzochte Valeriaanpreparaten zijn per os toegediend, hetgeen geschiedt met een tuberculinespuit met stompe naald. Het medicament moet langzaam en druppelsgewijs worden ingegeven, zoodat het dier rustig den tijd heeft om afwisselend te slikken en te ademen. Onmiddellijk na de toediening wordt de kamer verlaten en de vinken aan zichzelf overgelaten.

De aldus bepaalde kleinste slaapdosis van de verschillende preparaten zijn in de volgende tabel opgenomen.

PREPARAAT:	KLEINSTE SLAAPDOSIS:	100 gram wortel levert:		slaapdosēs d. l. m.
		slaapdosēs per 20 gr. vink	d. l. m. per 20 gr. muīs	
Ol. Val. (Grooth. pur.)	0.04 cM. ³ uit 12.5 gram wortel	8 per os	1.5 per os	5.3
Ol. Val. (Grooth. aeth.)	0.04 " " 21 " "	4.8	2.7	1.8
Ol. Val. (gestab.)	0.04 " " 10 " "	10	—	
Ol. Val. (versch.)	0.03 " " 3.4 " "	29	4.3	6.7
Ol. Val. (Grooth.)	0.01 " " ? " "	x	0.125 x	8
Infus. Val. (Grooth.) " 0.35 " "	286	294 subcutaan	0.97
" " (gestab.) " 0.20 " "	500	143	3.5
" " (Noordwijk) " 0.25 " "	400	250	1.6
Tinct. Val. (Grooth.) " 0.10 " "	1000	312	3.2
" " (gestab.) " 0.20 " "	500	200	2.5
" " (Noordwijk) " 0.10 " "	1000	333	3
Extr. Val. (Grooth.) " 0.20 " "	500	417	1.2
" " (gestab.) " 0.40 " "	250	333	0.75
" " (Noordwijk) " 0.20 " "	500	455	1.1

Uit de gegeven tabel is te concludeeren:

1. dat, hoewel Ol. Val. (aeth.) veel giftiger is dan Ol. Val. (pur.), de slaapverwekkende werking dezelfde is, dus de Ol. Val. (pur.) als slaapmiddel zou zijn te prefereeren, ware het niet dat dan wellicht 100 cM.³ van dit ongenietbare middel voor den mensch noodig zou blijken.

2. dat de olie, in verhouding tot de hoeveelheid wortel waaruit ze bereid is, slechts een zeer geringe werking vertoont, dus voor wat de slaap verwekkende werking betreft van zeer ondergeschikt belang moet worden geacht.

3. dat in een tinctuur ongeveer 100 % meer werkzame bestanddeelen overgaan dan in een extract of infuus. Een uitzondering hierop maakt de gestabiliseerde wortel, daar het infuus en de tinctuur hiervan gelijkwaardig blijken.

4. dat infuus van gestabiliseerden wortel een krachtiger werking vertoont dan een infuus van onbehandelden wortel, doch daartegenover de waarde van het extract en de tinctuur sterk is afgenomen.

5. dat de verwachting, die men (gezien de bereidingswijze) aan het extract zou stellen, sterk teleurstelt. De hypothese dringt zich hier op, dat het infuus stoffen bevat die de intrede van slaap verhinderen. Bij de bereiding van het extract zou dan het waterig aftreksel (= ingedampt infuus) de werking van het eerste deel (= ingedampte tinctuur) tegenwerken. Slechts bij den gestabiliseerden wortel geeft deze hypothese geen geheel bevredigende oplossing.

Wij zullen thans zien of de onderzochte wortels voldoen aan de eischen van de Nederlandsche Pharmacopee, Editie V.

Omtrent den Radix Valerianae wordt voorgeschreven, dat het aschgehalte ten hoogste 10 % mag bedragen. Het aschgehalte bedraagt van:

Rad. Val. (Grooth.)	5.4 %
„ „ (Gestab.)	10 %
„ „ (Noordw.)	11.2 %

Hieruit blijkt dat de wortel (Noordwijk) eigenlijk niet aan dezen eisch voldoet. In den „Commentaar” zagen we echter, dat herhaaldelijk een aschgehalte van meer dan 10 % voorkomt, doordat de wortel meer dan 3 % zand bevat. De kweeker heeft dus blijkbaar den wortel onvoldoende van zand bevrijd. De gestabiliseerde wortel is blijkbaar beter gereinigd en voldoet nog juist aan den eisch, terwijl de Radix (Grooth.) zeer zuiver is.

Voorts stelt de Pharmacopee nog eischen aan de tinctuur, nl. dat het Soortelijk Gewicht 0.900—0.910 moet bedragen en de verdampingsrest minstens 2%.

De tincturen van de door mij onderzochte wortels geven de volgende waarden:

Tinct. Val. (Grooth.):	Soortelijk Gewicht	0.901	Verdampingsrest	3.9 %
„ „ (Noordw.):	„ „	0.904	„	4.4 %
„ „ (Gestab.):	„ „	0.893	„	1.8 %

Hieraan moet nog worden toegevoegd, dat de tincturen van de wortels (Noordwijk) en (Grooth.) de normale donker roodbruine tint hebben, doch dat de tinctuur (gestab.) zeer lichtbruin gekleurd is (hoewel de wortel zelf juist zeer donker van kleur is).

Conclusies:

- 1e. De eisch van de Pharmacopee betreffende de verdampingsrest is zeker niet streng.

- 2e. Echter kan de gestabiliseerde wortel geen tinctuur leveren die aan de eischen voldoet.
- 3e. Deze wortel zou echter, indien hij niet gestabiliseerd was, ruim aan de eischen voldaan hebben.
- 4e. Behoeft het dus niet te verwonderen dat de tinctuur (Gestab.), wat de slaapverwekkende werking bij vogels betreft, een geringe waarde heeft.

Wanneer men de benodigde slaapdosis voor vinken van de infusen en tincturen, welke toch de meest gebruikelijke toedieningsvormen bij den mensch zijn, omrekent per K.G. lichaamsgewicht, dan zou de voor den mensch benodigde slaapdosis zich in een infuus uit 600 gr. wortel bevinden, d.w.z. 6000 gr. infuus 600/6000. Daar de gebruikelijke dosis van een infuus 10/100 cM.³ per dag bedraagt, (dus wanneer driemaal daags wordt voorgeschreven slechts 35 cM.³ per keer), is het duidelijk, dat de gebruikelijke therapeutische dosis te laag ligt om als slaapmiddel (doorslaapmiddel) te kunnen dienen. Trouwens blijkt uit de tabel, dat de doorslaapdosis ook wel zeer dicht bij de toxische dosis ligt (zie laatste kolom). Nu is het heel goed mogelijk, dat men voor de sedatieve werking (eventueel voor het gebruik als inslaapmiddel), met een veel kleinere dosis zou kunnen volstaan. Dit zal het onderwerp van het volgende hoofdstuk moeten zijn.

HOOFDSTUK VI.

Sedatieve werking bij den mensch.

In het vorige hoofdstuk is aangetoond, dat Valeriaan pharmacologisch werkzaam is, voorzover het de slaapverwekkende werking betreft. In de praktijk wordt Valeriaan echter niet als slaapmiddel gebruikt, doch als sedativum. Daar de sedatieve werking van een geneesmiddel met het dier-experiment niet is aan te toonen, moet een dergelijk onderzoek op den mensch geschieden: n.l. langs psychologischen (psycho-pharmacologischen) weg.

Voor de bepaling van de sedatieve werking heb ik mij bediend van het reactie-experiment en wel in zijn eenvoudigsten vorm, d. w. z. dat aan een proefpersoon de opdracht werd gegeven bij de waarneming van een bepaalden acustischen prikkel zoo snel mogelijk te reageeren met een afgesproken beweging. Nu onderscheidt men twee soorten reacties: sensorische en musculaire. Bij de eerste is de proefpersoon voornamelijk ingesteld op een goede waarneming van den prikkel, bij de tweede op een zoo snel mogelijk uitvoeren der beweging. In het eerste geval zijn de reactie-tijden betrekkelijk lang, in het tweede betrekkelijk kort. Dit verschil vindt zijn verklaring in het feit, dat enkele der processen, waaruit de reactie is opgebouwd, bij instelling van den proefpersoon op het zoo snel mogelijk uitvoeren der beweging óf geheel weg-, óf geheel of gedeeltelijk samen vallen. Zoo valt bij musculaire reacties de apperceptie van den prikkel geheel weg, óf zij treedt eerst na afloop van het eigenlijke experiment op. Bij voldoende oefening kan de proefpersoon het zelfs zoover brengen, dat de perceptie

van den prikkel en de bewegingsimpuls elkaar gedeeltelijk bedekken.

Dat dergelijke veranderingen in de structuur van het reactie-proces zich in den duur der reacties zullen weerspiegelen, spreekt vanzelf. Eveneens zal het duidelijk zijn, dat het voornemen om zoo snel mogelijk op den prikkel te reageeren, verkeerde en voorbarige reacties in het leven zal roepen. Doordat de aandacht op de uitvoering der beweging geconcentreerd en van de waarneming van den prikkel afgeleid is, reageert men nl. licht op andere prikkels dan die welke men verwacht, of zelfs vóór dat er van de inwerking van eenigen prikkel sprake is.

De opzet van mijn proeven nu was van dien aard, dat hij wel een musculaire instelling bij de proefpersonen in het leven moest roepen. Dit werd bereikt, door aan de reactiebeweging die moest worden uitgevoerd, een biologische beteekenis te geven. Het geheele reactieproces werd nl. in een sterke vitale behoefte ingebouwd, door de reactiebeweging den vorm van een vluchtbeweging te geven en den proefpersoon te waarschuwen, dat bij een te langzame reactie een elektrische schok het onafwendbaar gevolg zou zijn. Zodoende doet men een beroep op de vitale behoefte, om wat schaadt en onaangenaam is te vermijden. De snelheid van de reacties kan zoo tot een zeer groote hoogte worden opgevoerd.

Onder deze omstandigheden mag men verwachten, dat de proefpersonen musculair zullen zijn ingesteld; de kans op het optreden van verkeerde en voorbarige reacties wordt zodoende inderdaad zeer vergroot. Vooral geldt dit voor de voorbarige. De proefleider kan nl. naar believen het moment waarop de elektrische schok wordt gegeven, vroegen en de proefpersonen dwingen zich hoe

langer hoe meer op het snel uitvoeren der beweging te concentreeren en daardoor een toestand van zenuwachtige spanning in het leven roepen, die wezenlijk niet verschilt van die, waarin b.v. athleten — hardloopers op den korten afstand — verkeerren. Voor hen komt het er evenzeer als voor den proefpersoon op aan zoo spoedig mogelijk „weg” te zijn. En de talrijke „valsche starts” — voorbarige reacties — getuigen eenerzijds voor de felheid hunner musculaire concentratie, maar anderzijds ook voor de grootte der zenuwachtige spanning, waarin zij verkeerren.

De vraag is nu, of door toediening van Valeriaanpreparaten de zenuwachtige spanning, waarin de proefpersoon door het korte interval tusschen de inwerking van den acustischen prikkel en het optreden van den electricischen schok gedurende het experiment verkeert, kan worden verminderd. Objectief zou dit moeten blijken uit een vermindering van het aantal voorbarige reacties.

Aan de hand van het nevenstaand schema, zal de gebezigde proefopstelling nader worden uiteengezet.

De beide contact-armen van het tijdzinapparaat B worden door een electromotor C in voortdurend langzaam draaiende beweging gehouden. Aan den vasten rand van dit apparaat, die voorzien is van een graadverdeeling, bevinden zich de gemakkelijk verplaatsbare en uitermate licht te verbreken contacten P en Q, terwijl aan den geïsoleerden vasten arm R nog een sleepcontact is aangebracht.

De door A aangegeven chronoscoop is een electricisch gedreven uurwerk, waarop een tijdsverloop, tot op één duizendste seconde nauwkeurig, kan worden afgelezen.

Door middel van een morse-sleutel L kan men

- A. Chronoscoop van HIPP.
 B. Tijdinapparaat van WUNDT.
 C. Electromotor.
 D. Klik-relais.
 E. Inductie-klos.
 F. Relais voor den schok.
 G. Omschakelaar.
 H. Onderbreker (p.p.)
 I. Vingerhoed.
 J. Accu.
 K. Zoemer.
 L. Morse-sleutel.
 P.—Q. Onderbrekers.
 R. Sleepcontact.

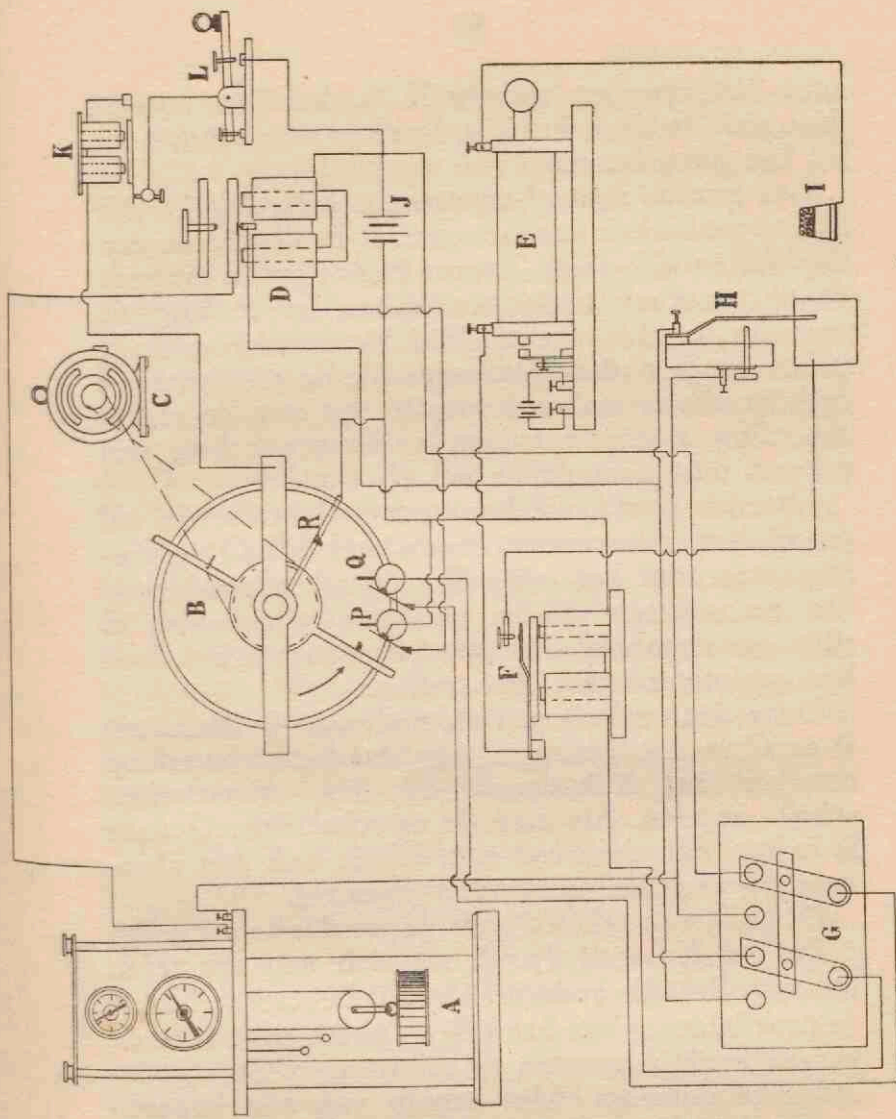


Fig. 5. Proefopstelling voor het aantoonen van sedatieve werking.

naar believen den zoemer K inschakelen, zoodat deze zich (tijdens het kortdurende sleepcontact bij R) kan laten hooren.

Een tweede signaal-apparaat is het relais D, dat bij het verbreken van het contact P uitslaat en een duidelijken klik geeft. Tevens begint op dit moment de chronoscoop te loopen indien en zoolang de onderbreker H is ingeschakeld. Deze onderbreker H is het eenige onderdeel, waarmede de proefpersoon rechtstreeks te maken heeft; de rest van de proefopstelling staat voor hem verborgen achter een scherm, om de aandacht niet af te leiden.

Dezelfde naald, die het contact P verbreekt, zal een onderdeel van een seconde later ook Q verbreken, waardoor het relais F uitslaat en zodoende den secondairen stroom van een inductieklos E sluit, om eventueel den proefpersoon via het door hem gesloten contact H te treffen.

Door den onderlingen afstand van de contacten P en Q te wijzigen, kan men dus het tijdsverloop tusschen het klik-signaal en den „electrischen schok” regelen. Als men de omschakelaar G naar links zet, kan deze tijd met behulp van den chronoscoop nauwkeurig worden ingesteld.

De gang van zaken tijdens de proef is nu als volgt:

De proefpersoon (p.p.) zet zich aan een tafel, waarop alleen de onderbreker H is bevestigd, terwijl de proefleider achter het scherm plaats neemt om de verschillende apparaten te bedienen en de reactietijden te noteeren. Met behulp van een koperen griffel sluit de p.p. het contact H, welk contact zoo snel mogelijk verbroken moet worden na het hooren van het klik-signaal. Als waarschuwing hoort hij echter anderhalve seconde vooraf reeds even den zoemer.

Daar het tijdsverloop tusschen het hooren van den zoemer en van het klik-signaal constant is, is het

mogelijk dat de p.p. voorbarig reageert, d.w.z. dat hij het contact H reeds heeft verbroken, vòòr het contact P is uitgeslagen; de chronoscoop blijft in dat geval stilstaan.

De reactie-snelheid wordt berekend uit het gemiddelde van 20 bepalingen, terwijl het aantal voorbarige reacties hierbij eveneens wordt genoteerd. Daarna wordt de „electrische schok” ingeschakeld, waarbij de p.p. den vingerhoed aan één der vingers van de rechterhand krijgt. De afstand P—Q wordt daarbij voor ieder p.p. zoodanig ingesteld, dat het tijdsverloop tusschen de onderbreking van deze contacten gelijk is aan de reeds bepaalde gemiddelde reactie-snelheid. Dan worden weer 20 bepalingen gedaan. Onmiddellijk na afloop van deze laatste serie krijgt de p.p. dan een Valeriaan-preparaat in te nemen. Na een uur rust, teneinde het geneesmiddel te laten „inwerken”, worden dan weer 20 bepalingen zònder en 20 mèt schok gedaan en ook weer de tijden en voorbarige reacties genoteerd.

Het lag nu in de bedoeling, om aan de hand van een groote serie proefpersonen uit te maken, of Valeriaan inderdaad een sedatieve werking vertoont, en zoo ja, welke preparaten (speciaal ook met het oog op den gestabiliseerden wortel) dan wel de beste werking vertoonen.

Een aantal studenten, die zich welwillend als p.p. hadden beschikbaar gesteld, is op de beschreven wijze onderzocht. Hierbij is gebleken, dat men bij dergelijke proeven over goed geoefende proefpersonen dient te beschikken. De onderlinge verschillen tusschen de reactie-tijden liepen namelijk zòó sterk uiteen, dat van een juiste beoordeeling van de resultaten geen sprake kon zijn. Daarnaast zijn er ook proefpersonen gevonden, die, hoewel zij van nature

behoorlijk constant reageeren, weer onbruikbaar zijn, daar zij zich van een electricischen schok hoe genaamd niets aantrekken en waardoor de voor het welslagen van de proef noodzakelijke factor „zenuwachtige spanning” niet in het leven kon worden geroepen.

Zoedoende heb ik ten slotte slechts de beschikking gehad over 2 bruikbare proefpersonen, en het is door dit kleine aantal, dat het onmogelijk was om de diverse Valeriaan-preparaten onderling met elkander te vergelijken. Er bleef dus alleen de mogelijkheid over, om uit te maken of de gebezigde proefopstelling geschikt is om een eventueele sedatieve werking van Valeriaan aan te toonen.

Teneinde te voorkomen, dat de p.p. door de wetenschap, dat zij Valeriaan toegediend hadden gekregen, suggestief zouden worden beïnvloed, hebben wij hun ook in de contrôle-proeven een vloeistof, die wat kleur, reuk en smaak betreft met de gebezigde Valeriaan-preparaten overeenkwam, te drinken gegeven. Bij navraag bleek, dat geen der proefpersonen erin geslaagd was, de echte van de pseudo-Valeriaan te onderscheiden.

Met behulp van de nevenstaande tabel, zullen de resultaten van 4 proefpersonen besproken worden.

Proefpersoon A is een zeer rustig iemand, die zelf verklaarde, dat hij in het geheel niet bang was voor een electricischen schok en dit ook inderdaad toonde. Daardoor was het buitengewoon moeilijk hem in de vereischte „zenuwachtige spanning” te brengen. Desniettemin slaagden wij er met onzen opzet toch in, bij hem nog twee voorbarige reacties in het leven te roepen.

Dat Valeriaan bij een p.p. met zulk een geringe emotionaliteit geen of slechts geringe werking zal

Proefpersoon en datum	reactie-tijd zonder schok	voorbarige reacties	reactie-tijd met schok	voorbarige reacties	toegediend preparaat (uit 10 gram wortel)	reactie-tijd zonder schok	voorbarige reacties	reactie-tijd met schok	voorbarige reacties
A. 28/3	98	—	96	2	inf. (Growth.)	88	1	89	2
B. 5/4	111	—	112	5	inf. (Growth.)	107	—	102	1
C. 8/2	151	—	68	6	extr. (Growth.)	98	—	76	—
12/2	72	—	67	2	extr. (gestab.)	58	1	59	3
14/2	78	—	72	2	extr. (Growth.)	80	—	68	—
15/2	89	—	75	—	Geen Valeriaan	93	—	67	—
18/2	93	—	63	1	Geen Valeriaan	87	—	65	1
D. 14/3	85	3	73	11	inf. (Growth.)	89	1	86	1
15/3	80	1	54	9	idem.	94	1	72	3
25/3	107	2	92	—	idem.	127	—	117	—
28/3	138	—	98	—	idem.	136	—	104	—
30/3	125	2	99	2	inf. (gestab.)	123	—	106	2
27/4	92	—	76	6	Geen Valeriaan	107	—	94	5
29/4	110	—	92	7	extr. (Noordwijk)	118	—	94	2
1/5	130	—	87	11	extr. (Growth.)	131	—	86	2
3/5	121	1	70	6	Geen Valeriaan	136	—	84	5

De reactietijden zijn aangegeven in duizendsten van een seconde.

uitoefenen, ligt voor de hand. Proefpersonen, zooals A, zijn voor deze proeven ongeschikt.

Proefpersoon B verklaarde een electricischen schok uitermate onaangenaam te vinden. Dat hij er nochtans niet in slaagde zijn reactie-snelheid te vergrooten, was volgens p.p. te wijten aan de omstandigheid, dat zijn aandacht sterk werd afgeleid door het hooren van de verschillende bijgeluiden, die aan deze proefopstelling eigen zijn. Het aantal voorbarige reacties is echter na het gebruik van Valeriaan van 25 % tot 5 % terug gelooopen.

Ondanks dit vrij gunstige resultaat hebben wij toch van verdere experimenten met dezen p.p. afgezien, daar hij, de bedreiging met electricischen schok ten spijt, voortging sensorisch te reageeren.

Proefpersoon C, die na een korte oefening reeds behoorlijk constant reageerde, bleek in het begin evenmin gesteld op een electricischen schok. Hij reageerde goed op Valeriaan-extract uit den Radix (Grooth.), waardoor de 6 voorbarige reacties, na het innemen van het extract, verdwenen waren (C, 8/2).

Bij de proef op 12/2 bleek het extract uit den gestabiliseerden wortel geen invloed te hebben op de twee voorbarige reacties, want na het innemen van het extract werd zelfs nog driemaal voorbarig gereageerd. Op 14/2 bleken echter twee voorbarige reacties door niet-gestabiliseerde Valeriaan nog te kunnen verdwijnen.

Bij de proeven op 15/2 en 18/2 was de proefpersoon reeds zóó met de proef vertrouwd geraakt, dat hij voorbarig reageeren kon voorkomen. Deze contrôle-proeven zónder Valeriaan zijn dus waardeloos. Wij hebben derhalve de proeven met p.p. C gestaakt.

Proefpersoon D is een bij uitstek geschikt p.p. gebleken, daar hij een geweldigen angst had

voor den „schok”, zóó zelfs, dat hij bij de proeven, waarbij de schok was ingeschakeld, sterk transpireerde! Voorts is D iemand, die bij dergelijke experimenten als proefpersoon pleegt te fungeeren.

Uit de tabel van p.p. D is te zien, dat:

- 1e. de reactie-snelheid een dagelijks vrij sterk wisselende waarde heeft.
- 2e. de angst voor een onlust-gevoel eveneens sterk kan wisselen (zie 25/3 en 28/3).
- 3e. het infuus (gestab.) (evenals het extract (gestab.) bij p.p. A) geen werking vertoont.
- 4e. wanneer wij de som van het aantal voorbarige reacties in de experimenten-met-schok van de dagen 27/4 en 3/5 vergelijken met die van de dagen 29/4 en 1/5, de totalen zónder Valeriaan verminderen van 12 op 10 en die met Valeriaan van 18 op 4.

Hiermede is duidelijk het bewijs geleverd, dat althans bij dezen nerveuzen p.p. aan Valeriaan een sedatieve werking kan worden toegekend.

Interessant is het, nog te vermelden, dat p.p. D op 27/4 zelf meende, dat hem een groote hoeveelheid Valeriaan was toegediend. Hij deelde dan ook aan den proefleider mede, dat hij zich buitengewoon rustig gevoelde, dat hij niet transpireerde en minder dan gewoonlijk tegen een eventueelen schok opzag. Ondanks deze auto-suggestie is hij er echter niet in geslaagd om zónder Valeriaan het aantal zijner voorbarige reacties te verminderen, waaruit blijkt, dat het mogelijk is, met dit soort experimenten de suggestieve invloeden van de werkelijk sedatieve te isoleren.

SAMENVATTING.

1. Hoewel de wetenschappelijke publicaties over de klinische werking van Valeriaan-preparaten zeer gering in aantal zijn en niet alle even kritisch zijn gesteld, krijgt men uit deze literatuur toch den indruk, dat Valeriaan in sommige gevallen als geneesmiddel te gebruiken is. Het enorme verbruik van Valeriaan geeft, nog veel sterker dan de literatuur, de overtuiging, dat met dit geneesmiddel bruikbare resultaten worden verkregen: het is niet aan te nemen, dat een waardeloos middel eeuwenlang een valschen roem zou kunnen handhaven.

2. De literatuur omtrent het pharmacologisch onderzoek van Valeriaan-preparaten stelt na het verkrijgen van deze overtuiging teleur. Weliswaar worden een aantal proeven vermeld, waaruit geconcludeerd wordt tot narcotische werking, doch over de eigenlijke werking, de sedatieve, zwijgt deze literatuur. Dit moet worden toegeschreven aan het feit, dat nog nooit op een rationeele wijze werd getracht deze sedatieve werking aan te toonen.

3. Uit het in dit proefschrift beschreven onderzoek is gebleken:

A. dat het **olie-gehalte** van verschillende monsters Valeriaanwortel varieert van 0.40—0.86 % (door stoomdestillatie verkregen en door wegen quantitatief bepaald). Het geringste oliegehalte werd gevonden bij den gestabiliseerden wortel. Men kan de olie gemakkelijk in twee fracties splitsen, die een verschillende giftigheid vertoonen. Voorts is de olie reeds uit verschen wortel te verkrijgen in relatief groote hoeveelheid. Wortel, die 6 weken vòòr den rooitijd geoogst is, bevat aanzienlijk minder olie, dan de op den juiste tijd ge-

rooiden wortel. Verder bleek, dat in het infuus slechts $\frac{1}{20}$ deel, doch in de tinctuur meer dan de helft van de olie uit den wortel overgaat.

B. De bepaling van de doodelijke dosis van de olieën, tincturen, infusen en extracten bij muizen, toonde aan dat verschillende soorten olie een verschillende giftigheid bezitten, en dat de doodelijke werking van de galenische preparaten slechts voor een zeer gering gedeelte op de daarin aanwezige olie kan berusten. Alle preparaten veroorzaakten een zelfde vergiftigingsbeeld, in hoofdzaak bestaande uit een narcose en een remming der ademhaling. De giftigheid van gestabiliseerden wortel is belangrijk minder, dan van niet-gestabiliseerden wortel.

C. De slaapverwekkende werking werd bestudeerd bij vinken; daarbij bleek, dat Valeriaan-preparaten als doorslaapmiddel kunnen werken. Ook hier berust de werking der galenische preparaten slechts voor een zeer gering gedeelte op de aanwezigheid van de olie. De gestabiliseerde wortel leverde een weinig werkzame tinctuur en extract, terwijl het infuus minstens even sterk werkt als van den gewoon gedroogden wortel.

D. De sedatieve werking werd onderzocht op proefpersonen, bij wie een kunstmatige „zenuwachtige spanning” in het leven werd geroepen. Het bleek, dat bij de daarvoor geschikte proefpersonen, een duidelijke sedatieve werking kon worden aangetoond, zoowel met infusen als met extracten. De preparaten van gestabiliseerden wortel, die echter slechts bij twee gevallen werden toegediend, maakten bij dit psychologisch onderzoek geen besten indruk.

Resumeerend kunnen we omtrent den gestabiliseerden wortel nog zeggen, dat de tinctuur niet voldoet aan de eischen van de Pharmacopee voor wat betreft de verdampingsrest en het soortelijk ge-

wicht; dat uiterlijk en reuk niet bijzonder gunstig afsteken tegenover den onbehandelden wortel; dat van de preparaten uit den gestabiliseerden wortel de giftigheid geringer is, de narcotische werking geringer is, de slaapverwekkende werking geringer is en waarschijnlijk ook de sedatieve werking geringer is, dan van gewonen Valeriaanwortel. Dit alles geldt natuurlijk slechts voor wortel, die gestabiliseerd is op de door mij beschreven wijze. Ik ben echter overtuigd, dat stabiliseeren met alcohol damp op welke wijze ook uitgevoerd, tot dezelfde resultaten zal leiden.

LITERATUUR.

1. Averbuck.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. bd. 157, bl. 359.
2. Bachem.
Arzneitherapie des praktischen Arztes. 1919. bl. 104.
3. Bock.
Experimente über die Wirkungsweise der Radix
Valerianae.
Diss. Göttingen 1874.
4. Boruttau.
Ueber hypnagoge Baldrianwirkung.
D. med. Wochenschrift. 1918. bl. 1109.
5. Bijlsma e.a.
De behandeling der slapeloosheid.
Uitgave R.I.P.T.O. 1931.
6. Chevalier.
Bull. de la Soc. de Thér. 1907.
7. Mej. Cocx.
Pharm. Weekbl. 1919 bl. 735.
8. Dost.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 175. Heft 4/6, 1934.
9. v. d. Eeckhout.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 57 1907. bl. 338.
10. Ewald—Heffter.
Handbuch der alg. u. Spez. Arzneiverordnungslehre.
1911.
11. De Graaff e. a.
Commentaar op de Nederl. Pharmacopee. dl. III. 1927.
12. Grisar.
Exp. Beitr. zur Pharmacodynamie der aeth. Oele.
Diss. Bonn 1873.
13. Guilbert.
Revue méd. fr. et étrang. Paris 1827.
14. Guillemin.
Gaz. méd. de Paris 1869. bl. 699.
15. Haffner.
Münch. med. Wochenschr. 1929. bl. 271.
16. Harrass.
Arch. Int. de Pharm. et de Thér. 1903. bl. 431.
17. Heinz.
Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1907. bl. 321.

18. Hesse.
Ber. über die ges. Physiologie u. exp. Pharm. 1929.
bl. 704.
19. Hondelink.
Acta Brevia Neerlandica 1931. vol. I.
20. Hondelink.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 163. 1932.
21. v. Itallie.
Pharm. Weekbl. 1915 no. 52.
22. Jäger.
Der Apothekergarten.
23. Kionka.
Arch. Int. de Pharm. et de Thér. 1904. Bl. 215.
24. Kionka—Liebrecht.
D. med. Wochenschr. 1901.
25. Kochmann.
D. med. Wochenschr. 1904. bl. 57.
26. v. Laren.
Geneeskruiden en Geneeskruidenteelt.
27. Lesueure.
Influences des Modes de Préparation.
Thèse de Paris. 1910.
28. Manson.
Brit. med. Journal 1928.
29. Meyer—Gottlieb.
Die experimentelle Pharmakologie 1933.
30. Molitor—Pick.
Biochem. Zeitschr. 1927. bd. 186. bl. 130.
31. Nolle.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1929. Bd. 145. bl. 248.
32.
Ned. Pharmacopee, Ed. IV en V.
33. Nothnagel.
Eléments de Thér. 1889.
34. Nothnagel—Rossbach.
Handbuch der Arzneimittlehre 1878. bl. 336—547.
35. Parant.
Etude physiologique et clinique de la Valeriane.
Thèse de Paris. 1905.
36. Pierlot.
Bulet. génér. de Thér. Paris 1861.
37. Pinkhof en van der Wielen.
Pharmacotherapeutisch Vademecum 1934.
38. Poulsson.
Lehrbuch der Pharmakologie. 1919.

39. Rath.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1929. Bd. 142. bl. 162.
 40. Reissner.
Acido Valerianico. Diss. Berlin. 1855.
 41. Renner.
Schlafmitteltherapie. 1925.
 42. Sikorska.
Etude Pharmacodynamique des Principales Préparations de Valeriane. Diss. Genève 1899.
 43. Smodlaka.
Pharm. Journal 1921.
 44. Stokvis.
Voordrachten over Geneesmiddelleer. 1909. bl. 446.
 45. Szymanski.
Arch. f. d. ges. Physiologie. 1914. Bd. 158.
 46. Tschirch.
Handbuch der Pharmacognosie.
 47. Weger.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 165. 1932. bl. 652.
 48. v. d. Wielen.
Pharm. Weekblad. 1915. blz. 1817.
 49. v. d. Wielen.
Pharm. Weekblad. 1916. blz. 425.
 50. v. d. Wielen.
Pharm. Weekblad. 1916. blz. 866.
-

The first part of the paper is devoted to a general
 discussion of the problem. It is shown that the
 problem is equivalent to the problem of finding
 the minimum of a certain functional. This
 functional is defined as follows:

$$J(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx + \int_{\Omega} f(x) u dx$$

where Ω is a bounded domain in \mathbb{R}^n and $f(x)$ is a
 given function. The minimum of this functional is
 attained at a function u which satisfies the
 boundary value problem

$$\Delta u + f(x) u = 0 \text{ in } \Omega, \quad u = 0 \text{ on } \partial\Omega$$

The second part of the paper is devoted to the
 construction of a numerical algorithm for the
 solution of this problem. It is shown that the
 algorithm is stable and convergent. The results
 of numerical calculations are presented in the
 final section of the paper.

STELLINGEN.

I.

Het stabiliseeren van Valeriaanwortel volgens de door *V a n d e r W i e l e n* aangegeven methode is te ontraden.

II.

Het verdient aanbeveling de operatieve behandeling van het mammacarcinoom, vooral in het 2e stadium volgens de indeeling van *S t e i n t h a l*, te laten volgen door röntgenbestraling. (*Presse Medicale*, 1934, bl. 682).

III.

Morphine heeft, behalve op het Centrale Zenuwstelsel, ook een werking op perifere zenuwen.

IV.

In de meeste gevallen wordt het begrip *Compressie-atelectase* verkeerd gebruikt.

V.

De medische keuring ter verkrijging van het rijbewijs dient uniform te worden geregeld.

- a. een algemeen keuringsreglement worde opgesteld.
- b. de keuring geschiede door geneeskundige ambtenaren.

- c. de keuring moet worden gehandhaafd voor alle bestuurders van motorrijtuigen. (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1935, bl. 202).
- d. aan de thans geldende nuttelooze bepaling, dat het rijbewijs om de 2 jaar moet worden verlengd, worde toegevoegd dat daarbij tevens een nieuw geneeskundig onderzoek wordt geëischt.
- e. een psychotechnische keuring kan achterwege worden gelaten.

VI.

Acetum Digitalis verdient een nieuw pharmacotherapeutisch onderzoek.

VII.

Bij de heelkundige behandeling van de acute pancreatitis richtte men vooral zijn aandacht op de galwegen.

VIII.

Uit de proeven van K e r e k e s blijkt geenszins, dat onder normale omstandigheden, drukschommelingen in de bijholten van den neus de ademhaling op typische wijze beïnvloeden. (Acta Oto-Laryngologica, 1935, vol. XXI, bl. 438).

ut
19