



# Picrotoxine als tegengif tegen eenige slaapmiddelen

<https://hdl.handle.net/1874/321239>

*Agg. 192, 1935*

# PICROTOXINE ALS TEGENGIF TEGEN EENIGE SLAAPMIDDELEN

L. B. W. JONGKEES

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.

ss.  
recht





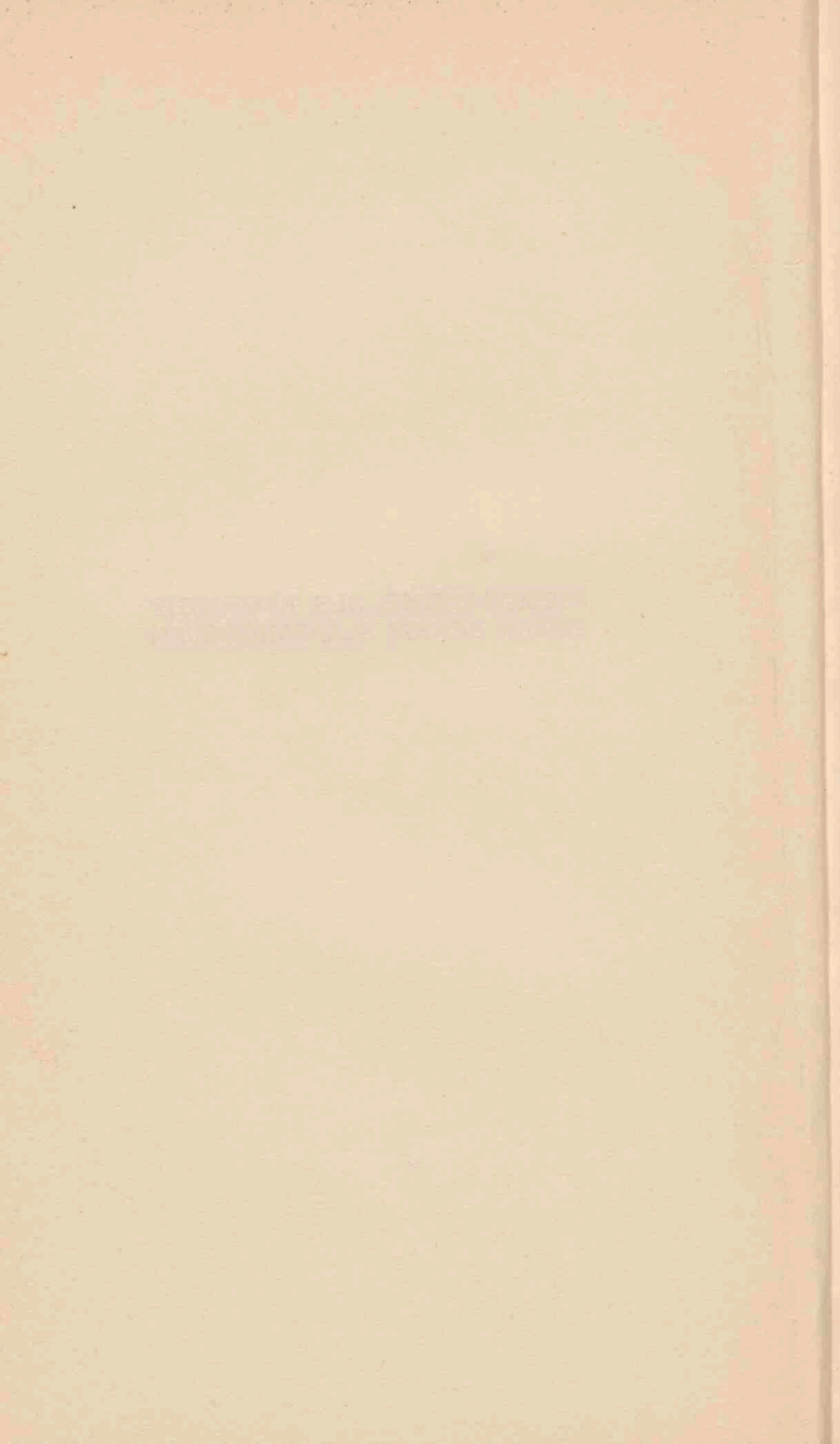






PICROTOXINE ALS TEGENGIF  
TEGEN EENIGE SLAAPMIDDELEN





*Diss Utrecht 1935*

# PICROTOXINE ALS TEGENGIF TEGEN EENIGE SLAAPMIDDELEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD  
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE  
RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN  
DEN RECTOR MAGNIFICUS Dr. C. W. VOLLGRAFF,  
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN  
EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN  
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN  
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VER-  
DEDIGEN OP DINSDAG 17 DECEMBER 1935, TE 15 UUR

DOOR

**LEONARD BAREND WILLEM JONGKEES**

GEBOREN TE GRONINGEN

N.V. DRUKKERIJ P. DEN BOER - UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.



AAN MIJN OUDERS.



Hoewel het verschijnen van dit proefschrift voor mij niet het afscheid van de Universiteit beteekent, grijp ik toch met vreugde deze gelegenheid aan om U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten in de Faculteit der Geneeskunde en der Wis- en Natuurkunde, te danken voor het reeds genoten onderwijs. Het is mij een vreugde nog langen tijd de vruchten van Uw onderricht te mogen plukken.

Hooggeleerde Bijlsma, Hooggeachte Promotor, onder Uw leiding dit proefschrift te hebben mogen bewerken is een voorrecht, dat ik ten zeerste op prijs stel. Van het oogenblik af, dat ik als candidaat op Uw Laboratorium gekomen ben, heeft de vriendelijkheid, waarmede Gij Uw kennis en belangstelling steeds ten dienste Uwer leerlingen stelt, mij zeer getroffen. De uren op Uw Instituut doorgebracht zullen bij mij altijd een aangename herinnering nalaten.

Zeergeleerde Le Heux, voor de vele raadgevingen en de daadwerkelijke hulp, die Gij mij zoo veelvuldig, vooral bij de chemische moeilijkheden, welke zich voordeden, hebt verschaft, ben ik U zeer dankbaar.

U, Zeergeleerde de Kleijn en U, Zeergeleerde van Dorssen ben ik erkentelijk voor de levendige belangstelling, die Gij steeds toondet in de bewerking van dit proefschrift.

Mejuffrouw Hoekstra, U ben ik zeer verplicht voor Uw medewerking bij het persklaar maken van deze dissertatie.

Mijn Clubgenooten en het Utrechtsch Studenten Corps kunnen overtuigd zijn van mijn dankbaarheid, dat zij mijn studententijd gemaakt hebben, tot hetgeen deze voor mij is.

Waarde Imhof, Klompenhouwer, Heesbeen  
en van Maarschalkerweerd, voor Uw goede hulp  
zeg ik U dank.

Tenslotte dank ik U allen, die door het scheppen van een  
zoo voortreffelijke stemming, als in het Pharmacologisch  
Laboratorium heerscht, hebt medegewerkt aan de tot stand-  
koming van dit proefschrift.

## INHOUD.

Inleiding . . . . .	blz. 1
Hoofdstuk I . . . . .	„ 3
Hoofdstuk II . . . . .	„ 16
Hoofdstuk III . . . . .	„ 30
Hoofdstuk IV . . . . .	„ 32
Hoofdstuk V . . . . .	„ 47
Hoofdstuk VI . . . . .	„ 57
Samenvatting . . . . .	„ 61
Litteratuurlijst . . . . .	„ 63

---





## INLEIDING.

De gedachte, dat er stoffen bestaan, die een beschuttende of genezende werking hebben tegen den schadelijken invloed door één bepaald, ja zelfs door alle vergiften uitgeoefend, heeft duizenden jaren geheerscht.

Voor de vergiften heeft God ook tegengiften geschapen, was de opvatting, die er toe leidde, dat de meest zonderlinge stoffen of handelingen als werkzaam werden beschouwd om een vergiftiging te voorkomen of te genezen. Het sprookje van den éénhoorn, wiens hoorn of zelfs een deel daarvan, zou gaan zweeten, indien hij in aanraking kwam met giftige stoffen, heeft tot gevolg gehad, dat vele heerschers in de oude tijden uit bekers dronken, die uit dit kostbare materiaal heetten te zijn samengesteld. Ook het middel bij uitstek werkzaam tegen het beruchte gif der Borgia's, namelijk het zich wentelen in de ingewanden van een versch geslachten muilezel, toont ons hoe vruchtbaar de fantasie op dit gebied geweest is.

Helaas, de werkelijkheid blijkt anders; een giftige stof, in het lichaam van het slachtoffer doorgedrongen, is bijna nooit meer te neutraliseeren en ook slechts zelden in haar werking te belemmeren. Van deze belemmering is nu echter het antagonisme, dat tusschen vele slaapmiddelen en vele krampverwekkende giften bestaat, een voorbeeld.

Het experimenteele onderzoek over dit onderwerp is echter eerst een halve eeuw oud en heeft, zooals uit het litteratuur-overzicht zal blijken, niet tot een éénstemmig oordeel geleid, welk krampverwekkend gif het meest effectief is, om vergiftigingen door narcotica of hypnotica te bestrijden. Dit is van groot belang vooral voor de behandeling van pogingen tot zelfmoord, die tegenwoordig zoo veelvuldig met deze stoffen gedaan worden.

Tot voor kort gold strychnine als een uit dit oogpunt vrijwel ideaal middel, maar dat deze therapie lang niet zonder bezwaren is, blijkt steeds meer. Onderzoekingen vooral van

Maloney en zijn medewerkers, openen voor het lang versmide picrotoxine echter perspectieven, zich weer een plaats te kunnen veroveren onder de geneesmiddelen en het strychnine bij de zoo juist genoemde indicatie te kunnen vervangen.

Dit is voor mij de reden geweest, deze stof in haar werking tegen eenige vertegenwoordigers van verschillende slaapmiddelgroepen aan een nader onderzoek te onderwerpen.

De resultaten van dit onderzoek zijn in de volgende bladzijden neergelegd.

## HOOFDSTUK I.

### LITTERATUUROVERZICHT.

Het wetenschappelijk onderzoek over het antagonisme tusschen slaapmiddelen en krampgiften is in het einde van de vorige eeuw aangevangen en langzamerhand is, nu na eenige jaren van gebrek aan belangstelling vooral van Amerikaanse zijde dit onderwerp weer in studie is genomen, een uitgebreide litteratuur hierover ontstaan.

Om deze eenigszins overzichtelijk weer te geven, is zij in groote trekken ingedeeld naar de krampverwekkende middelen, die bij het onderzoek gebruikt zijn. Hiervan is echter wel eens iets afgeweken, als het gemakkelijker was om een reeks bijéénbehoorende experimenten te beschrijven.

### STRYCHNINE.

Reeds in 1870 beval Liebreich <sup>1</sup> strychnine aan om vergiftigingen met chloraal en chloroform te bestrijden en Gibson <sup>2</sup> zag, toen hij deze raad opvolgde, inderdaad gunstige resultaten van subcutane strychnine-injecties bij verschillende narcotische vergiftigingen.

Mies <sup>3</sup> constateerde zelfs bij padden een zoo sterk wederzijdsch antagonisme tusschen strychnine en urethaan, dat bij goed gekozen verhoudingen groote doses van beide stoffen het dier als het ware onbeïnvloed laten. Dit wordt door Scremin <sup>4</sup> bevestigd voor warmbloedige proefdieren.

Een dergelijk wederzijdsch antagonisme bestaat ook tusschen natriumbromide en strychnine. Januschke en Inaba <sup>5</sup> toonden aan, dat konijnen en caviae uit een broom-natrium-narcose door picrotoxine en strychnine gewekt worden. Zij konden echter in de acute proef de krampen, door deze stoffen opgewekt, niet bedwingen, wat hen wel gelukte bij kamferkrampen. Gaf Januschke <sup>6</sup> echter eenige dagen achter elkaar 2 gram natriumbromide aan konijnen, dan kregen deze dieren geen krampen door voornoemde stoffen. Langen tijd

aanéén in kleine doses gegeven werkt deze stof (die zooals bekend in het lichaam cumuleert) dus blijkbaar beter dan in groote doses ineens toegediend. Toch kon Campo <sup>7</sup> aantoonen, dat ook in de acute proef het bromide, mits voor het uitbreken der krampen toegediend, levensreddend kan werken tegen intoxicaties met anders zeker doodelijke hoeveelheden strychnine bij de hond. Simon <sup>8. 9</sup> bevestigt dit.

In 1883 toonde Cervello <sup>10</sup> aan, dat paraldehyde als een voortreffelijke antagonist van strychnine is te beschouwen. Ook dit bevestigt Simon <sup>8. 9</sup>, die constateert, dat het paraldehyde beter werkt naarmate de vergiftiging zich langzamer ontwikkelt en zodoende effectiever is tegen vergiftigingen met een dosis strychnine in verdunde dan tegen vergiftigingen met dezelfde dosis in geconcentreerde oplossing toegediend.

Ook dormiol (Jarisch <sup>11</sup>), chloraalhydraat (Scremin <sup>12</sup>), alcohol (Amagat <sup>13</sup>, Stacchini <sup>14</sup>, Brandino <sup>15</sup>) en aether (Travell en Gold <sup>16</sup>, Githens en Meltzer <sup>17</sup>) zijn in staat de verschijnselen eener vergiftiging met strychnine te verminderen en de doodelijke dosis van dit gif te verhoogen. De aether-narcose moet echter niet te diep zijn, daar anders het effect ongunstig wordt en aethylalcohol moet voor het uitbreken der krampen worden gegeven, daar anders excessief hooge doses noodig zijn, om deze te doen ophouden.

Gold en Travell <sup>18. 19. 20</sup> vinden alcohol trouwens een veel betere antagonist tegen ademverlamming, dan tegen door strychnine verwekte krampen, die zij hiermede niet sterk kunnen onderdrukken. Alcohol zou prikkels, die normaliter onder de drempelwaarde liggen, doch bij strychnine-intoxicatie het ademcentrum bereiken, daarvan afhouden en op die wijze katten en honden nog van 5 tot 9 letale doses van het krampgif redden.

Evenals Brandino <sup>15</sup> kunnen zij vrijwel geen werking van het krampgif tegen alcohol-intoxicatie waarnemen, zooals Scremin en Ballicu <sup>21</sup> die konden beschrijven naar aanleiding van hun proeven op honden. Deze honden bleven

na vergiftiging met verschillende alkoholen langer in leven, als tevens strychnine was ingespoten.

Pagniez en Châton <sup>22</sup> publiceeren gunstige resultaten van de toediening van herhaalde kleine doses strychnine bij patienten met delirium tremens en gebruiken het krampgif zelfs om de differentieele diagnose met andere opwindings-toestanden te stellen.

Magnesiumsulfaat is volgens Underhill en Wood <sup>13</sup> alleen bij de kikvorsch als antagonist van strychnine te gebruiken, doch wegens de slechte beïnvloeding van de ademhaling, ten eenenmale ongeschikt om als zoodanig bij ratten en caviae te dienen. Dit laatste wordt door Trabucchi <sup>24</sup> en door Haggard en Greenberg <sup>25</sup> bevestigd.

De laatste onderzoekers zagen wel een sterk effect van barbituurzuurderivaten tegen strychnine-intoxicatie. Deze beschermende werking wordt veelvuldig beschreven. Dawson en Taft <sup>26</sup>, Swanson <sup>27, 28</sup> en Simon <sup>29, 9, 8</sup> konden konijnen beschermen tegen vele malen de minimale letale dosis strychnine; Swanson zelfs door combinatie met kunstmatige ademhaling tegen 35 maal de doodelijke hoeveelheid. Dit gelukte ook Barlow <sup>30</sup> door pentobarbital in herhaalde kleine doses intraveneus in te spuiten.

Het tegenovergestelde effect onderzoekende kon deze auteur konijnen slechts tegen weinig meer dan éénmaal de doodelijke dosis van dit hypnoticum beschermen en moest dan nog voorzichtig zijn niet te veel van het krampgif in te spuiten, daar groote doses strychnine de door het slaapmiddel reeds hypoactief geworden medullaire centra nog verder deprimeeren.

Haggard en Greenberg <sup>25</sup> konden echter hun proefdieren 3 letale doses luminal-natrium doen verdragen door bij hen tevens strychnine in te spuiten en Ide <sup>31</sup>, die het reciproke antagonisme tusschen dezelfde stoffen beschrijft, gaat zelfs zoo ver te voorspellen, dat pogingen tot zelfmoord met barbituurzuurderivaten niet meer zullen gelukken, indien slechts de strychnine-therapie wordt toegepast.

Dat deze behandelingsmethode in de kliniek is doorgedrongen, bewijzen de in de laatste jaren beschreven gevallen van intoxicaties door hypnotica, waarbij strychnine als geneesmiddel werd ingespoten. Wij verwijzen slechts naar de mededeelingen van Ramond <sup>32</sup>, Kramer <sup>33</sup> en Verbiest <sup>34</sup>.

Doch zoo ideaal als I de zich voorstelde blijkt deze therapie toch niet te zijn. Carrière en Huriez <sup>35</sup> beschrijven 11 gevallen van barbituurzuurvergiftigen en wijzen er op, dat het antagonisme tusschen barbituurzuren en strychnine lang niet zoo constant is, als de Amerikaansche publicaties doen vermoeden, al ontkennen zij een nuttig effect niet geheel en al. Electrocardiographisch toonden zij de gevaren der methode voor het hart aan. Zij zagen, zooals zij zelf zeggen, in vele gevallen gunstig, te vaak geen en soms ongunstig resultaat; veelvuldig ook summatie van intoxicatie-verschijnselen.

Op theoretische gronden vindt Schreuder <sup>36</sup> de strychnotherapie te gevaarlijk.

Pharmacologische bezwaren zijn ook niet uitgebleven. Maloney <sup>37</sup> zag, hoewel hij een antagonistische werking niet geheel kon ontkennen, dikwijls eerder ademstoornissen optreden, indien hij strychnine of ook cocaine gaf aan katten, die groote doses barbituurzuren toegediend gekregen hadden. Swanson <sup>27</sup> vindt ook de waarde van strychnine als antidotum tegen het toxisch effect van barbituurzuren zeer gering en nog minder, als deze hypnotica lang hebben ingewerkt.

Storm <sup>38</sup> komt naar aanleiding van zijn proeven op apen tot de conclusie dat barbituurzuren tegen strychnine-intoxicatie (c.f. publicaties van Wheelock <sup>39</sup>, Kempf, McCallum en Zervas <sup>40</sup> en Koumans <sup>41</sup> voor klinische resultaten) veel sterker werkzaam zijn, dan dat het omgekeerde het geval is. Bij de gebruikte proefdieren kan hij ook de mededeeling van I de, die konijnen meer dan de letale doses van beide stoffen samen gaf zonder daarvan eigenlijk veel uitwerking te zien, niet bevestigen.

Zeer recente onderzoeken van Barlow <sup>42</sup>, die een groote reeks stoffen beoordeelde naar de mate, waarin zij de respiratie en de circulatie verbeterden, naar de mate, waarin zij de herstelperiode verkortten, en tenslotte naar de therapeutische breedte, doen strychnine zien als een der slechtste vertegenwoordigers van deze groep van analeptica.

Maloney <sup>44</sup>, Fitch en Tatum <sup>43</sup> verklaarden strychnine in 1931 reeds onwerkzaam tegen vergiftiging met een groote reeks slaapmiddelen uit de barbituurzuren-groep, die zij bij konijnen onderzocht hadden.

Tenslotte is er over strychnine nog een merkwaardige proef gepubliceerd door Bachrach <sup>45</sup>. Deze zag, dat visschen uit water met een strychnine-concentratie, die geen verschijnselen gaf, gebracht in water met een morphine-concentratie, die op zich zelf ook geen verschijnselen deed ontstaan, verhoogde reflexen vertoonden. In dit geval is dus van antagonisme zeker geen sprake.

## COCAINE, $\beta$ -TETRAHYDRONAPHTHYLAMINE EN EPHEDRINE.

Ook cocaine is veelvuldig onderzocht in verband met antagonisme tegen of van slaapmiddelen.

In 1887 toonde Mosso <sup>46</sup> aan, dat er een wederzijdsch antagonisme bestond tusschen chloraalhydraat en cocaine, waarbij het wekeffect van de laatste stof opvallend zou zijn. Airila <sup>47</sup> bevestigde dit en zag tevens, dat alle stoffen, die werken alsof zij de sympathicus prikkelen, een wekkende werking kunnen ontvouwen, behalve adrenaline en hypophyse-extract.

Bij konijnen, bij welke de groote hersenen zijn weggenomen, heeft cocaine geen wekkende werking (Morita <sup>131</sup>) tegen chloraalhydraat-narcose, wel echter ephedrine en  $\beta$ -tetrahydonaphthylamine.

De witte muis en de witte rat zijn volgens Stross <sup>49</sup> geen goede proefdieren om dergelijke experimenten op te verrichten (c.f. Downs en Eddy <sup>50</sup>). Bij deze dieren kon hij tegen



vele hypnotica geen enkele werking van cocaine, coffeine, picrotoxine of kamfer bespeuren, terwijl dezelfde proeven bij konijnen zeer constant een sterk antagonisme aantoonen.

Volgens Maloney <sup>37, 44</sup> werkt cocaine ook tegen intoxicaties met barbituurzuurderivaten sterker dan strychnine, doch minder sterk dan picrotoxine. Omgekeerd is veronal of een andere vertegenwoordiger van deze groep der slaapmiddelen in staat beschermend te werken tegen vergiftigingen door vele malen de doodelijke dosis cocaine, zooals aange- toond is in publicaties van Hofvendahl <sup>51</sup>, Tatum- Atkinson en Collins <sup>52, 53</sup>, Haggard en Green- berg <sup>54</sup>, Guttman <sup>55</sup> (prophylactisch bij menschen), Dragstedt en Lang <sup>56</sup>, Knoefel-Herwick en Loevenhart <sup>57, 58</sup>, Downs en Eddy <sup>59</sup> en Swan- son <sup>27</sup>.

De laatste onderzoeker stelde daarnaast vast, dat magne- siumsulfaat en aether konijnen juist gevoeliger maakt voor cocaine en procaine. Toch kon Scremin <sup>59</sup> met magnesium- sulfaat krampen tengevolge van een injectie met deze locale anaesthetica voorkomen.

De Corral <sup>60</sup> wekte konijnen, die met urethaan of aether in narcose gebracht waren, door groote doses  $\beta$ -tetrahydro- naphthylamine.

De eenige publicatie, die mij onder oogen kwam over een hypnoticum, dat antagonistisch tegen dit amine werkt, is die van Regniers <sup>61</sup>. Deze onderzoeker beschrijft, hoe hij bij de hond alle verschijnselen, door 0,03 gr./KG. van het gif veroorzaakt, met chloralose kan onderdrukken.

Ephedrine werkt, volgens Raginsky en Bourne <sup>62</sup>, behalve op de chloraalhydraat-narcose, ook op de avertine- narcose in, zoodat deze onderbroken of althans aanzienlijk verkort wordt zoowel bij honden als bij menschen. Hond- link \*) en Killian <sup>70</sup> bevestigen dit echter niet bij konij- nen en kunnen, evenmin als Maloney <sup>44</sup> bij barbituurzuur-

---

\*) Niet gepubliceerde onderzoeken in het Pharmacologisch Labora- torium der R. U. te Utrecht.

intoxicaties, bij avertine-vergiftiging eenige werking van deze stof waarnemen.

Wel verhoogt ephedrine de letale dosis morphine-scopolamine anderhalf maal en doet de eventueel reeds opgetreden verschijnselen verdwijnen, zooals *Kreitmaier*<sup>63</sup> aantoonde. Ook maakt ephetonine de paraldehyde-narcose ondieper.

*Moritsch*<sup>64</sup>, die dit laatste feit waarnam, zag hetzelfde bij chloreton- en avertine-narcose (bevestigt dus de mededeeling van *Raginsky* en *Bourne*). Alcohol-narcose bleef echter onbeïnvloed en de slaap door luminal, somnifeen of veronal zou zelfs dieper worden, zoowel door ephetonine als door coramine. Uit deze resultaten concludeert de *Weensche* schrijver, dat de genoemde stoffen wel het effect van „schorsmiddelen”, doch niet dat van „stammiddelen” tegengaat, hetgeen hij nader analyseert aan de hand van proeven met konijnen, bij welke de groote hersenen waren weggenomen.

#### COFFEINE.

Ook coffeine is gebruikt als middel om het effect van hypnotica te verminderen.

De eerste, die hierover een publicatie het licht deed zien, was *Binz*<sup>65</sup>, die in 1878 de coffeine-werking bij honden met alcohol-intoxicatie beschreef en zag, dat deze narcose antagonistisch beïnvloed werd. Tevens refereerde hij een geval van morphine-vergiftiging, waarbij de patient gered zou zijn door coffeine. *Schübel* en *Gehlen*<sup>66</sup> zagen in deze omstandigheden duidelijke ademprikkeling door coffeine.

*Pilcher*<sup>67</sup> kon, evenals *Schoen*<sup>68</sup>, alleen lichte alcoholnarcose gunstig beïnvloeden, terwijl hij bij diepe narcose coffeine schadelijk vond.

Eenzoo vermindert alcohol het effect van kleine doses coffeine, doch vergroot het gevaar van groote giften. Dit zelfde vond *Wagner*<sup>69</sup> bij chloraal-hypnose, waarbij groote doses coffeine het depressieve effect slechts versterken.

*Killian*<sup>70</sup> en *Becken Lendle*<sup>71</sup> zagen eveneens bij avertine-narcose alleen een wekeffect als zij kleine hoeveelheden van het analepticum gebruikten.

Bij gedecapiteerde katten veroorzaakt coffeine een toeneming van de ruggemergs-reflexen en verhindert de afnemning, die chloroform hiervan te weeg pleegt te brengen <sup>72</sup>. Het kan ook de chronaxie-vergrooting van de periphere zenuw, door alcohol opgewekt, vaak opheffen.

De werking tegen vergiftigingen met barbituurzuren is zeer gering <sup>74, 42</sup> en omgekeerd bewerkt ook veronal geen verhooging van de letale dosis coffeine bij ratten <sup>75</sup>.

### CARDIOTONICA.

Kamfer werd in 1892 door Gottlieb <sup>48</sup> als antagonist van paraldehyde bij konijnen beschreven. Schmi edeberg <sup>76</sup> toont ons de gunstige werking van deze stof en van picrotoxine aan op de bloeddruk en het ademvolumen tijdens de narcose met paraldehyde, chloroform en urethaan. Schübel en Gehlen <sup>66</sup> zien hetzelfde bij morphine-depressie en Isaäk <sup>77</sup> ook bij veronal-natrium-narcose, terwijl Gremels <sup>78</sup> dit eveneens met cardiazol, hexeton en coramine kan bereiken.

Schoen <sup>68</sup>, de eerste, die in het laboratorium van Magnus het onderzoek over antagonisme tusschen slaapmiddelen en verschillende analeptica nauwkeuriger deed, daartoe in staat gesteld door het werk van zijn leermeester, heeft ook met kamfer en zijn vervangmiddelen geëxperimenteerd.

Hij kon de zooeven genoemde proeven bevestigen voor lichte alcohol- en urethaan-narcose; een diepe narcose kon echter met kamfer niet beïnvloed worden, wat wel gelukte met cardiazol en hexeton, al duurde deze werking dan ook slechts eenige minuten. De proeven van Schoen zijn vooral daarom van veel waarde, omdat zij het belang van de dosering zoo scherp aantonen.

Adam <sup>79</sup> ziet, dat cardiazol levensreddend kan werken tegen te groote hoeveelheden chloraalhydraat en Jackson <sup>80</sup> toont een gunstige werking, behalve bij avertine-intoxicatie, ook bij vergiftigingen met kortwerkende barbituurzuurderivaten aan, terwijl bij aether-narcose geen stimuleerende werking valt waar te nemen.

Beck en Lendle <sup>71</sup> beschouwen cardiazol als een sterkere antagonist tegen avertine dan coramine of hexeton, maar zijn hierbij in tegenspraak met Uhlmann <sup>81</sup>, die coramine een veel betere antagonist vindt dan alle verwante praeparaten, niet alleen tegen avertine maar ook tegen vele andere hypnotica. Klinisch wordt dit door hemzelf samen met Killian <sup>70, 82</sup> en door Mörl <sup>83</sup> en Henrich <sup>84</sup> bevestigd.

Maloney en Tatum <sup>85</sup> geven ook de voorkeur aan coramine boven cardiazol bij de behandeling van depressies, veroorzaakt door slaapmiddelen, die niet tot de groep der barbituurzuren behooren. Tegen stoffen van deze groep kunnen zij geen werking aantoonen <sup>44, 85</sup>. Tartler <sup>74</sup>, die zijn proeven echter op witte ratten verrichtte, bevestigt dit laatste voor coramine, doch meent cardiazol wel een antagonistische werking te mogen toekennen.

Moritsch <sup>64</sup> ziet zelfs de slaap door stammiddelen (i.c. barbituurzuurderivaten) verdiept worden onder invloed van coramine, terwijl dezelfde stof schorsmiddelen alleen bij het intacte (niet bij het groote-hersenlooze-) dier antagonistisch beïnvloedt.

Clemmensen <sup>86</sup>, die 56 gevallen van zware narcotische vergiftigingen met intraveneuze coramine-injecties behandelde, zag hiervan bij gas- en morphine-intoxicaties vaak opvallend goede resultaten; de met barbituurzuren vergiftigde patienten reageerden echter vrijwel niet op deze therapie.

Toch geeft Schreuder <sup>36</sup>, die op theoretische gronden de strychnine-therapie te gevaarlijk vindt, den raad, coramine te gebruiken bij vergiftigingen met derivaten van barbituurzuur. Crohn <sup>87</sup> meent trouwens hiervan gunstig effect gezien te hebben bij dergelijke intoxicaties en Maloney <sup>88</sup> kan het herstel na evipal-narcose versnellen door coramine in te spuiten.

Pogingen van Toberentz <sup>89</sup> om de werking van cardiotonica te versterken, door het individu, dat hij wenscht te behandelen, vooraf thyroxine te geven, zijn mislukt.

Wat de omgekeerde werking betreft, zijn mij slechts drie publicaties in handen gekomen. Ten eerste die van

Januschke en Inaba <sup>6</sup>, die waarnemen, dat natriumbromide kamfer-krampen onderdrukken kan, ten tweede die van Mehl <sup>75</sup>, die door veronal-natrium in kleine hoeveelheden een vergroting van de doodelijke dosis cardiazol, doch een verkleining van de doodelijke dosis kamfer ziet optreden, en voorts die van Massart <sup>90</sup>, die constateert, dat bij genarcotiseerde dieren de letale dosis coramine hooger ligt dan bij normale.

### LOBELINE EN ENKELE ANDERE WEINIG ONDERZOCHE STOFFEN.

Lobeline blijkt een stof te zijn, welke, al kan zij krampen verwekken, toch als middel om de narcose te beïnvloeden onwerkzaam is. Guns <sup>91</sup> constateerde alleen bij morphine- en heroïne-intoxicatie een prikkelende werking op de ademhaling in doses, die weinig van de doodelijke verschillen, bij chloroform- en aether-narcose bleek het echter noodlottig te zijn.

Sindram <sup>92</sup> vond nog dit jaar, dat cortine de gevoeligheid van ratten voor urethaan deed afnemen, terwijl bijnierextirpatie deze deed toenemen.

Over brucine, physostigmine en nog vele andere stoffen zijn ook eenige mededeelingen verschenen. De werking van deze stoffen bleek echter steeds minder sterk dan de werking van andere krampgiften, die tegelijkertijd onderzocht werden.

### PICROTOXINE.

Betrekkelijk veel litteratuur is verschenen over dit krampgif. Hieruit krijgt men een gunstigen indruk over deze stof als antagonist tegen het effect van verschillende slaapmiddelen.

Allereerst nagaande wat er gepubliceerd is over de beschermende werking, die hypnotica kunnen ontvouwen tegen het ontstaan van krampen door picrotoxine, vindt men artikelen van Browne <sup>93</sup> en Amagat <sup>13</sup>, die chloraalhydraat deze werking toekennen. Murrell <sup>94</sup> noemt dit slaapmiddel zelfs het beste antidotum. Guinard en Du-

maarest <sup>95</sup> kunnen, weliswaar met moeite, door chloroform en aether de krampen tot verdwijnen brengen, maar zij zien vaak gevaarlijke syncopes en na wegname van het narcoticum terstond weer krampen, zoodat ook zij aan chloraal de voorkeur geven. Ook andere slaapmiddelen kunnen echter een sterke werking vertoonen en individuen tegen vele malen de doodelijke dosis van dit krampgif beschermen, zooals broomnatrium (Januschke <sup>5</sup>), morphine (Kusumoto <sup>96</sup>), barbituurzuurderivaten (Pulewka <sup>97</sup>, Buding <sup>98</sup>, Maloney, Fitch en Tatum <sup>43</sup>, en Swanson <sup>27</sup>). De laatste kunnen dieren zelfs een vergiftiging met wel 10 letale doses picrotoxine doen overleven.

Maar in de tegenovergestelde richting bestaat ook antagonisme. Crichton Browne <sup>93</sup> spreekt over „one of the most striking instances of antagonisme, that has ever yet been discovered”, als hij ziet dat konijnen en caviae na picrotoxine-injectie vele voor onbehandelde dieren doodelijke doses chloraalhydraat overleven, een waarneming, die door Amagat <sup>13</sup> en Köppen <sup>99</sup> bevestigd wordt.

Bokai <sup>100</sup> noemt picrotoxine zelfs het meest rationeele antidotum tegen morphine-intoxicatie, daar deze stoffen als ware antagonisten op de medulla oblongata zouden werken.

Schmiedeberg <sup>76</sup> zegt in zijn leerboek, dat met paraldehyde diep genarcotiseerde konijnen na kleine hoeveelheden picrotoxine in zeer korten tijd weer zoo wakker zijn, dat ze zich tamelijk levendig voortbewegen, hetgeen door Gottlieb <sup>48</sup> bevestigd wordt. Januschke en Inaba <sup>6</sup> namen hetzelfde waar bij broom-natrium-narcose van caviae.

Wieland en Pulewka <sup>101.102</sup> gebruiken het antagonisme van picrotoxine tegen slaapmiddelen zelfs om de werkingsterkte van deze stoffen te bepalen. Zij definieeren daartoe de slaapdiepte naar de dosis picrotoxine, die juist in staat is kenmerkende verschijnselen te voorschijn te roepen. Bij chloraalhydraat, urethaan en morphine-narcose toont Kusumoto <sup>96</sup> aan, dat picrotoxine de ademverlamming en de hypotensie tegengaat, doch de bradycardie versterkt.

Merkwaardigerwijze verhindert picrotoxine ook de dood

van ratten tengevolge van coffeine-intoxicatie, of stelt deze althans uit.

Zeer belangrijk zijn de resultaten van het onderzoek over de werking van picrotoxine tegen vergiftigingen met barbituurzuurderivaten, zooals dat door Maloney-Fitch en Tatum <sup>43</sup>, Maloney <sup>37,44</sup>, Maloney en Tatum <sup>103</sup>, Maloney en Hertz <sup>104</sup> is verricht. Zij stelden vast, dat bij katten, konijnen en honden de d. l. m. (dosis letalis minima) van alle onderzochte barbituurzuren door picrotoxine verhoogd wordt, doch dat deze werking sterker is bij de kort werkende dan bij de langdurig werkende barbituurzuren. Bij nog hogere doses, waarbij picrotoxine het leven niet meer kan redden, wordt toch de levensduur door deze stof verlengd. Het herstel na het toedienen van niet-dodelijke hoeveelheden heeft in korteren tijd plaats onder invloed van dit krampgif. Een groote reeks tevens onderzochte stoffen werd onder deze omstandigheden niet of zeer veel minder werkzaam bevonden, b.v. coramine, strychnine, cocaine. Barlow <sup>42</sup> geeft ook de voorkeur aan picrotoxine, wanneer hij een reeks analeptica beoordeelt naar de mate, waarin zij de circulatie en de respiratie verbeteren, de mate waarin zij de herstelperiode verkorten, en de therapeutische breedte. De tolerantie voor de onderzochte vergiften neemt toe met de depressie, die door de hypnotica verwekt is (i.c. barbital, avertine en chloraalhydraat).

De onderzoekingen der pharmacologen geven zonder onderlinge tegenspraak aan, dat picrotoxine een stof is met een sterke antagonistische werking tegen slaapmiddel-vergiftigingen.

Uit de literatuur blijkt dus, dat wel is waar veelvuldig, doch niet constant antagonisme bestaat tusschen middelen, die krampen kunnen verwekken en hypnotica of narcotica. Bij het gebruik der woorden nervina deprimantia en excitantia, die zulks suggereeren, dient men zich daarvan wel bewust te zijn.

Vergelijkende pharmacologische onderzoekingen doen picro-

toxine zien als een stof, die tegen vele slaapmiddelen een sterke antagonistische werking ontvouwt, sterker en constanter dan alle andere tot nu toe onderzochte krampgiften.

Bij een eventueele toepassing van picrotoxine als geneesmiddel bij den mensch, zullen doses gebruikt moeten worden, die bij het normale individu toxisch werken.

De toxische dosis wordt echter verhoogd door het slaapmiddel, waarmee de patient vergiftigd is. Het gevaar van deze stof, dat zij geen therapeutische breedte bezit, wordt in deze gevallen tegengegaan door het antagonisme van de slaapmiddelen tegen het krampgif, waardoor dus eigenlijk een therapeutische breedte geschapen wordt (Buding<sup>98</sup>).

---



## HOOFDSTUK II.

### QUANTITATIEF ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN PICROTOXINE-INJECTIES OP DE NARCOSE, DOOR PARALDEHYDE, AETHYLALKOHOL, MAGNESIUMSULFAAT OF EVIPAN-NATRIUM TEWEEG GEBRACHT.

Het antagonisme van krampgiften tegen de narcose kan door voortdurend onderzoek van de veranderingen der lichaamsrichtreflexen en der labyrinthreflexen quantitatief beoordeeld worden, zegt Schoen <sup>68</sup> in zijn reeds meermalen aangehaald artikel. Aan de hand van het schema, dat Versteegh <sup>105</sup> gegeven heeft, is inderdaad de mogelijkheid geopend nauwkeuriger de verschillen aan te geven, die picROTOXINE in de toestand van proefdieren onder paraldehydenarcose teweegbrengt.

De experimenten van Schmiedeberg <sup>76</sup> en Gottlieb <sup>48</sup> hebben alleen de wekwerking bij diepe paraldehydenarcose aangetoond, doch ook de veel lichtere graden van narcose, door kleine doses paraldehyde veroorzaakt, worden aanzienlijk ondieper, zooals uit onderstaande proeven blijken zal.

Het bovengenoemde schema van Versteegh, uit de monographie van Magnus <sup>106</sup>, ziet er als volgt uit:

Onder paraldehydenarcose verdwijnen de reflexen in de onderstaande volgorde.

1. halsrichtreflex op het achterlichaam.
2. progressieve reacties (liftreactie),  
(sprongreactie).
3. lichaamsrichtreflex op het lichaam.
4. halsrichtreflex op het voorlichaam.
5. verticale oogdraai-nystagmus.
6. rotatoire oogdraai-nystagmus.
7. labyrinthrichtreflex op den kop.

8. lichaamsrichtreflex op den kop.
9. kopdraai-reactie.
10. compensatoire oogstanden.
11. horizontale oogdraai-nystagmus.
12. corneareflex.
13. oogdraai-reacties.
14. compensatoire raddraaiing van het oog.
15. patellareflex.

Van de 40 konijnen, die voor onze reeks proefnemingen gediend hebben, werd eerst nagegaan of alle reflexen inderdaad aanwezig waren, daarna werd een bepaalde dosis paraldehyde gegeven. Na eenigen tijd werden de reflexen nagegaan; een gedeelte der dieren werd ter controle gehouden, aan een ander deel werd 1 à 2 mgr. picrotoxine per KG. ingespoten in de vena marginalis van het oor.

In tabellen werd + ingevuld bij aanwezige,  $\pm$  bij verzwakte,  $\mp$  bij nog juist aantoonbare en — bij ontbrekende reflexen.

Verder werd er nog een aanteekening in geplaatst over de algemeene toestand: zijligging, ataktische gang etc., en tenslotte volgde vermelding van het narcose-stadium naar de indeeling van Schoen (uitgebreid door Girndt<sup>107</sup>).

#### Stadium I:

Zit normaal, geringe ataxie bij het loopen;  
de reflexen 1 en 2 uit het vorige schema ontbreken.

#### Stadium II:

Achterlichaam in zijligging, kop en voorlichaam in de normale houding, na prikkeling loopt het dier sterk ataktisch.  
De reflexen 1 tot 6 ontbreken.

#### Stadium III:

Het geheele lichaam bevindt zich in zijligging, alleen de kop wordt nog normaal gedragen. Pogingen tot loopen mislukken, daar het dier terstond omvalt.

Ook reflex 7 ontbreekt en 8 is meestal zwak.

## Stadium IV:

Algeheele zijligging.

De reflexen 1 tot 10 ontbreken. Corneareflex dikwijls zwak.

## Stadium V:

Alleen oogdraai-reacties, compensatoire raddraaiing en ruggermergsreflexen aanwezig.

## Stadium VI:

Totale areflexie.

De toediening van het paraldehyde in 30—50 cM.<sup>3</sup> water geschiedde steeds met de maagsonde. De picrotoxine (Merck) werd onder verwarming opgelost in aqua destillata (1 mgr. op 1 cM.<sup>3</sup>) en intraveneus geïnjiceerd.

Van de voor deze proeven gebruikte konijnen kregen 10 konijnen 1 cM.<sup>3</sup> paraldehyde per KG.\*) per os.

5 hiervan werden als controle-dieren gehouden en bleven tijdens den duur van het experiment op dezelfde narcose-diepte (stadium I, soms stadium II).

5 kregen na 1 uur 2 mgr. picrotoxine intraveneus ingespoten en werden weinige minuten daarna practisch normaal.

Aan 14 dieren werd 1.25 cM.<sup>3</sup> paraldehyde toegediend.

5 controles bleven in hetzelfde narcose-stadium (varieerend tusschen II en IV).

6 kregen intraveneus 2 mgr. picrotoxine ingespoten en kwamen van stadium III (gemiddeld) terug op stadium I à II.

3 van de proefdieren werd na 1 uur 1 mgr. picrotoxine toegediend en ook deze vertoonden hierna veel meer positieve reflexen.

Aan 17 proefdieren werd 1.5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde met de maagsonde gegeven. Hiervan kwamen 5 controle-dieren minstens in stadium IV. De 5 konijnen, bij welke tegelijkertijd  $\frac{3}{4}$  tot 1 mgr. picrotoxine in de ader gespoten werd, kwamen slechts in stadium I—III.

---

\*) Per KG. zal in het vervolg worden weggelaten, daar, indien niet anders vermeld, steeds per KG. is toegediend.

In 4 gevallen, waarin picrotoxine na 1 resp. 2 uur werd toegediend in een dosis van 1 mgr., kwamen vele reflexen terug.  $\frac{1}{4}$  mgr., hetgeen in 2 proeven werd ingespoten, had echter vrijwel geen effect.

1 mgr. picrotoxine, 25 minuten voor de paraldehyde-toediening, had tot effect, dat het konijn zeer veel minder snel in een minder diepe narcose geraakte (tenslotte stadium III).

Eenige voorbeelden van verschillende doseeringen zijn neergelegd in de tabellen I tot VIII (zie blz. 28).

Als resultaat zien wij dus, dat de paraldehyde-narcose, die na ongeveer één uur haar grootste diepte bereikt heeft, bij controle-dieren eenige uren ( $1\frac{1}{2}$  tot 2) constant blijft, doch in ieder stadium en op ieder oogenblik een sterken invloed ondervindt van een niet te geringe hoeveelheid picrotoxine ( $\pm 1$  mgr.), zoodat de narcose gedurende eenige uren ondieper wordt dan van controle-dieren.

Een merkwaardig verschijnsel viel echter nog op bij die dieren, die behalve paraldehyde ook picrotoxine gehad hadden en wel, dat zij na 6 à 7 uur in een diepere narcose zijn dan de niet met het krampgif behandelde controles.

De verschillen zijn in eenige voorbeelden uit mijn protocollen duidelijk te zien.

14 Maart 1934.

- 9.27 konijnen 1, 2 en 3 alle  $1,5 \text{ cM.}^3$  paraldehyde met de maagsonde.  
 9.35 1 en 3  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine intraveneus.  
 11.20 1 en 3 loopen ataktisch, zitten normaal.  
 1 sleept iets met de achterpooten (stad. I à II).  
 2 volkomen zijligging, corneareflex niet aanwezig (stad. V).  
 14.10 1 en 3 volkomen zijligging (stad. IV).  
 2 lichaamsreflex op de kop  $\pm$  (stad. III à IV).  
 14.50 alle 3 in hetzelfde stadium, zooals 2 om 14.10.  
 15.50 1 en 3 liggen nog in zijligging, alleen de kop normaal, terwijl 2 al, zij het ataktisch, door de kamer springt.

Bij vele dieren werd geconstateerd, dat ongeveer 7 uur na picrotoxine-injectie de narcose dieper was dan bij controle-dieren, die geen picrotoxine gehad hadden. Als de narcose dan echter bijna of geheel was uitgewerkt, was het verschil niet te zien. Werd nu evenwel  $0,5 \text{ cM.}^3$  paraldehyde in de

maag gebracht, dan kwamen de tevoren met picrotoxine behandelde individuen dieper in narcose dan de onbehandelde.

29 Maart 1934.

- 9.28 konijnen 4 en 5 ieder 1,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde.  
 11.20 beide in stadium V.  
 11.28 konijn 5 injectie 1½ mgr. picrotoxine.  
 11.50 konijn 4 status idem.  
       konijn 5 stadium III.  
 15.09 beide dieren zitten normaal en loopen ataktisch (stadium I à II).  
 17.00 beide normaal.  
       Nu ieder 0,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde.  
 17.30 4 blijft op het oog onbeïnvloed, loopt en zit normaal.  
       5 ligt op zijn buik, corrigeert zijligging zeer traag en loopt sterk ataktisch (stadium I à II).  
 18.30 4 status idem.  
       5 nog niet geheel normaal.

Op eenzelfde wijze werd getracht eenig antagonisme van picrotoxine tegen de aethylalkohol-narcose te vinden. Echter konden wij bij onze proeven op 12 konijnen door intraveneuze injectie van  $\frac{3}{4}$  tot 2 mgr. picrotoxine de dieren niet wekken, of ook maar een enkele reflex, die het controledier niet had, doen terug komen. Dit geldt zoowel voor een lichte (4 cM.<sup>3</sup> alkohol) als voor een diepe narcose (7 cM.<sup>3</sup> alkohol), verwekt door de aethylalkohol in een 10 % oplossing met een sonde in de maag te brengen. Of het krampgif (een half uur) voor, of (tot 3 uur) na de alkohol-toediening werd gegeven, maakte geen verschil.

Krampen, die optraden na injectie van 1½ mgr. picrotoxine konden door orale (4 cM.<sup>3</sup>) of intraveneuze alkohol-toediening ( $\frac{3}{4}$  cM.<sup>3</sup>) niet worden bezworen, terwijl intraveneuze paraldehyde-therapie, zij het soms tijdelijk, steeds hielp en ook bij herhaling werkzaam bleef.

De resultaten, die andere onderzoekers hebben verkregen bij proeven, gedaan om een alkohol-intoxicatie te beïnvloeden, zijn ook niet zeer sprekend. Zij zijn verspreid in het literatuuroverzicht aangegeven, doch voor de duidelijkheid laat ik ze hier nog eens kort volgen.

De onderzoekingen van Binz <sup>65</sup>, die zag, dat coffeine

alkohol-intoxicatie tegen gaat, werden door Pilcher <sup>67</sup> en Schoen <sup>68</sup> in zooverre bevestigd, dat lichte narcoses ondieper worden gemaakt, diepe narcoses echter beslist schadelijk worden beïnvloed door dit analepticum.

Volgens Uhlmann <sup>81</sup> is coramine een antagonist tegen alcohol-vergiftigingen, beter dan kamfer. Moritsch <sup>64</sup> daarentegen vindt de alcohol-narcose door coramine en ephetonine onbeïnvloed. Schoen <sup>68</sup> ziet van cardiazol, hexeton en kamfer wel een antagonistische invloed; deze duurt echter slechts eenige minuten en is van kamfer alleen tegen lichte narcose aanwezig.

Brandino <sup>15</sup> kan de alcohol-narcose niet door strychnine beïnvloeden, doch hij kan wel met alcohol, mits vóór het uitbreken der krampen gegeven, de werking van strychnine verminderen. Gold en Travell <sup>20</sup> bevestigen dit en kunnen katten en honden zelfs 5 tot 9 doses letales strychnine doen overleven door alcohol-therapie. Een gunstige werking tegen ademverlamming, veroorzaakt door verschillende alcoholen, welke Scremin en Ballicu <sup>21</sup> aan strychnine toekennen, kunnen deze onderzoekers niet aantoonen. Het ademmechanisme wordt volgens hen niet merkbaar tegen meer dan één d.l.m. aethylalkohol beschermd.

De proeven van Amagat <sup>13</sup> en Stacchini <sup>14</sup> over het antagonisme van alcohol tegen strychnine werden na vele jaren bevestigd. Antagonistische beïnvloeding van de alcohol-narcose blijkt echter niet gemakkelijk te zijn. Ook door picrotoxine heeft zij niet plaats.

Ook als antagonist van magnesiumsulfaat kunnen wij picrotoxine niet roemen en het als zoodanig geen plaats geven naast het calcium-ion. Bij de weinige proeven, die hierover werden verricht, waren de resultaten van dien aard, dat een verder onderzoek ons overbodig leek.

Bij drie dieren, die evenals drie controles 7 cM.<sup>3</sup> magnesiumsulfaat (25 %) subcutaan geapliceerd gekregen hadden, konden wij met 1½ mgr. picrotoxine de narcose-diepte niet verminderen. Eén dezer dieren stierf zelfs kort na de toe-

diening van het krampgif en de twee andere konijnen kregen enkele krampaanvallen, terwijl bovendien het herstel bij de behandelde dieren langeren tijd in beslag nam dan bij de controles.

In de litteratuur wordt magnesiumsulfaat ook niet geprezen als stof om krampgiften in hun werking tegen te gaan en evenmin als narcoticum, dat vatbaar is voor antagonistische beïnvloeding door krampgiften.

Magnesiumsulfaat maakt konijnen gevoeliger voor cocaine en procaine <sup>53</sup>. Het is bij zoogdieren ongeschikt om strychnine-krampen tegen te gaan <sup>23</sup> of de toxiciteit van deze stof te verminderen <sup>25</sup>. Simon <sup>8</sup> geeft hiervan een overzicht.

Anderzijds zagen Haggard en Greenberg <sup>25</sup> evenmin effect van strychnine om groote doses  $MgSO_4$  nog te doen verdragen.

Scremin <sup>59</sup> is, voor zoo ver mij bekend, de eenige onderzoeker, die krampen, door verschillende krampgiften veroorzaakt, met dit zout kon bedwingen. Picrotoxine heeft deze auteur niet in zijn onderzoek betrokken.

Merkwaardig is dan ook het feit, dat magnesiumsulfaat zich nog steeds handhaaft als geneesmiddel bij de tetanusbehandeling, terwijl toch den clinicus vele andere hypnotica ten dienste staan, die, beoordeeld naar de wijze waarop zij experimenteel verwekte krampen beïnvloeden, de voorkeur zouden verdienen. Vermoedelijk mag men dus de wondtetanus niet geheel op één lijn stellen met een door een of ander vergif veroorzaakte krampaanval.

Tenslotte werd het antagonisme onderzocht van picrotoxine tegen één der nieuwste barbituurzuurderivaten, dat toekomst schijnt te hebben als middel tot het geven van een intraveneuze narcose, daar het zoo buitengewoon snel ontgift wordt en individueel kan worden toegediend namelijk het natriumzout van C-C-cyclohexenyl-methyl-N-methylbarbituurzuur, onder den naam van *evipan-natrium* in den handel gebracht.

Weese <sup>108</sup>, die het eerst de pharmacologische eigen-

schappen van deze stof beschreef, zag het snelle herstel na evipan-natrium-injectie, waarbij als criterium beschouwd werd, na hoeveel tijd de stadia III en I van Magnus-Schoen-Girndt bereikt werden.

De werkingsbreedte van dit narcoticum is ook zeer groot; waakten eerst na aanzienlijk langeren tijd uit de narcose.

25 mgr./KG. geeft bij de kat reeds een diepe narcose (stadium V à VI) en 100 mgr./KG. is eerst de dosis letalis minima.

De lever is het orgaan, waar het evipan-natrium onschadelijk wordt gemaakt: dieren, bij wie Weese hepatectomie verricht had of de lever door fosfor beschadigd had, ontwaakten eerst na aanzienlijk langeren tijd uit de narcose.

Indien de injectie met de vereischte geringe snelheid geschiedt, is de werking van de inspuiting voor bloeddruk en ademhaling zonder eenig schadelijk effect, tot bij bijna letale doses deze laatste functie wordt geremd. De dood is steeds een respiratiedood.

Kennedy en Narayana<sup>109</sup> zagen ook door dit barbituurzuur in doses van 50 mgr./KG. duidelijke temperatuurdaling optreden, hetgeen Weese niet heeft beschreven. Storm<sup>110, 111</sup>, die de laatste thans gepubliceerde pharmacologische experimenten met dit slaapmiddel deed, kon bij apen geen veranderingen in het electrocardiogram aantoonen en constateerde het zeer lang positief blijven van de hoestreflex.

Baetzner<sup>112</sup> raadt evipan-natrium zeer aan als basisnarcoticum, doch ook als narcoticum voor dringende chirurgische ingrepen, waarbij het psychische bezwaar der gasvormige narcose-middelen (aether, chloroform) grootendeels, zoo niet geheel, vervalst. Kohn<sup>113</sup>, evenals Duyzings<sup>114</sup>, Holterman<sup>115</sup>, Pincus<sup>116</sup>, Storm en Bor<sup>117</sup> en Remmelts<sup>118</sup> prijzen het aan zoowel voor klinisch gebruik als voor den huisarts. De laatste schrijver hoopt zelfs, dat de tijd niet ver meer is, dat de narcose-kap, met zijn onaangenaamheden en nadeelen in de musea zal worden opgeborgen. Stohr en Niederland<sup>119</sup> waarschuwen echter



tegen het middel, zoolang geen snel werkend tegengif bekend is geworden.

Storm en Bor<sup>117</sup>, die een groote reeks analeptica onderzochten, vonden geen stof, die de slaap ondieper maakte, doch meenen, dat glucose-alkohol-injecties de ontgiftiging, die door de lever plaats heeft, zullen versnellen.

Maloney en Hertz<sup>104</sup>, die het N-methyl-cyclohexenyl-methylbarbituurzuur-natrium evipal noemen, spotten het hun proefdieren i.c. ratten en konijnen, intraperitoneaal in. Merkwaardigerwijze vinden zij dit een zuiverdere nabootsing van de langzame regelmatige intraveneuze injectie, dan de intraveneuze toediening zelf, die ook bij één onderzoeker schommelingen zou vertoonen. Zij geven aan, dat in kritieke gevallen van vergiftigingen met deze stof de directe intraveneuze injectie van picrotoxine „eminently livesaving” is. Waarop dit voordeel berust, heb ik helaas niet in hun artikel kunnen vinden.

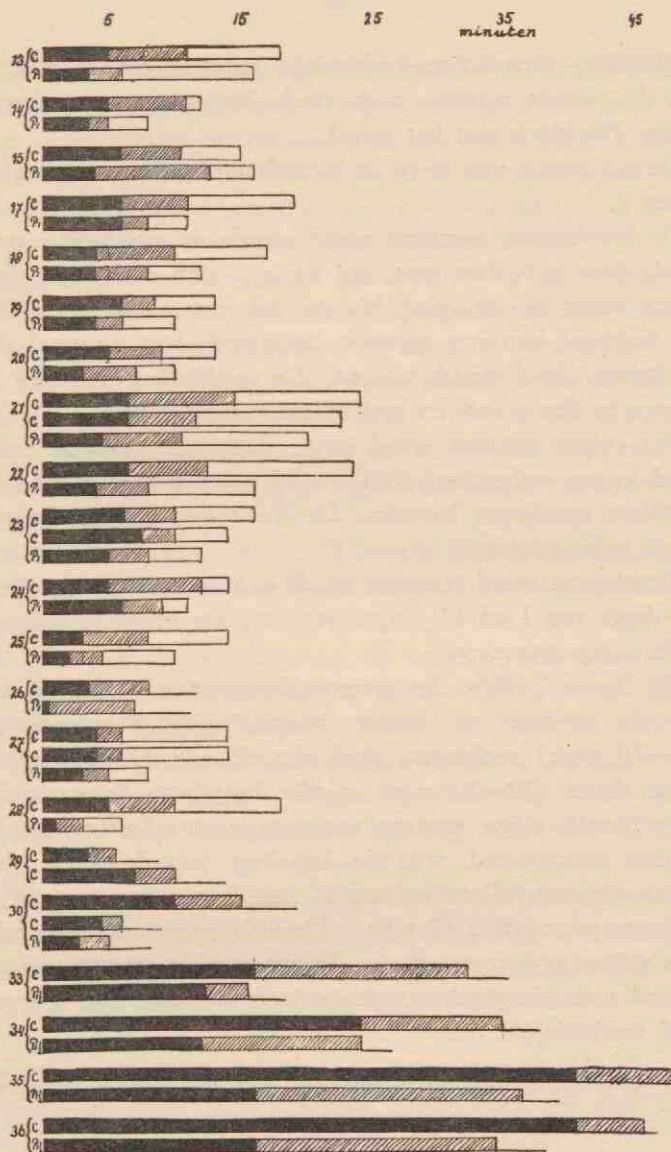
Wat antagonisme betreft, waarin evipan-natrium een rol speelt, kan verder verwezen worden naar de artikelen van Maloney<sup>88</sup>, die evipal met andere barbituurzuren vergeleek in zijn werking tegen cocaine-intoxicatie, van Jackson<sup>80</sup> die de werking van metrazol, en van Storm<sup>38</sup>, die de werking van strychnine met evipan-natrium trachtte tegen te gaan.

Onze eigen onderzoekingen hebben wij niet op dezelfde wijze verricht als de hiervoor besprokene, daar de narcose te kort duurt om de geheele reeks reflexen na te gaan. Daarom hebben wij onze toevlucht genomen tot het iedere minuut bepalen van de algemeene toestand van het proefdier, waarvoor konijnen van één en hetzelfde ras (Hollandertjes, in het laboratorium gekweekt, 1 tot 1,5 KG. zwaar) dienst deden.

Daar niettemin de dieren door eenzelfde dosis in het geheel niet dezelfde narcoseduur vertoonden, werd telkens bij hetzelfde dier die duur met en zonder picrotoxine-injectie bepaald. Tusschen de 1<sup>e</sup> en de 2<sup>e</sup> evipan-natrium-toediening lag steeds tenminste 3½ à 4 uur.

Eenige malen werd een 2<sup>e</sup> evipan-natrium-narcose zonder

FIG. 1.



tijd, gedurende welke het konijn den kop niet blijvend ophett.  
 tijd, gedurende welke het konijn niet blijft zitten.  
 tijd, gedurende welke de lichaamsrichtreflex op het lichaam nog negatief is.

C = alleen evipan-natrium, 13 tot 18 : 20 mgr. - 19 tot 30 : 25 mgr.  
 32 : 50 mgr. - 34 : 60 mgr. - 35 en 36 : 75 mgr.

P = tevens picrotoxine, met doses in mgr. daarachter aangegeven.

gelijktijdige picrotoxine-toediening gegeven om te zien, of niet de tweede narcose toch reeds korter zou zijn dan de eerste. Dit bleek niet het geval.

De resultaten van deze onderzoekingen zijn neergelegd in figuur 1.

De beschreven toestand werd steeds na prikkeling genoteerd, daar gebleken was, dat de aan zich zelf overgelaten dieren soms in zijligging bleven, tot een toevallige prikkel van buitenaf hen een seconde later volkomen normaal door de kamer deed rondspringen. De prikkeling bestond uit knijpen in den staart en had iedere minuut plaats.

Het evipan-natrium werd in de marginale oorvene geïnjecteerd in een oplossing, die 0,5 of 1 gram per 10 cM.<sup>3</sup> aqua destillata sterilisata bevatte. De duur der injectie bedroeg steeds twee minuten.

Picrotoxine werd terstond na de evipan-natrium-injectie in een dosis van 1 of 1½ mgr. gegeven, op dezelfde wijze als in de vorige proeven.

Uit figuur 1 blijkt, dat picrotoxine-injecties vooral de duur van de narcose na groote hoeveelheden evipan-natrium (50—70 mgr.) verkorten, doch dat zij ook de werking van kleine doses (20—30 mgr) minder langdurig doen worden.

De tweede wijze, waarop een antagonistische werking kon worden aangetoond, was de bepaling van de letale dosis evipan-natrium, alleen en samen met 2 minuten tevoren ingespoten picrotoxine (2 mgr.). De uitkomsten van dit onderzoek wijzen ook weer op een, helaas zwakke, tegenwerkende invloed van picrotoxine tegen evipan-natrium. De volgende tabel verduidelijkt dit.

Dosis evipan-natrium in mgr. in den tijd van 2 minuten ingespoten:

		75	80	85	90	95	100
Zonder picrotoxine.	{ Dood . . . . .	0	0	0	4	3	3
	{ In leven gebleven. .	2	2	4	2	0	0
Met 2 mgr. picrotoxine	{ Dood . . . . .	0	0	1*)	3	2	2
	{ In leven gebleven. .	2	2	3	4	1	1

\*) Woog slechts 800 gr. Alle andere dieren hadden een gewicht tusschen 1 en 1,5 KG.

De d.l.m. is dus voor normale konijnen 90 mgr., na voorbehandeling met picrotoxine echter 95 mgr.; dus een zeer klein verschil. Dat picrotoxine toch nut heeft, blijkt beter uit het aantal dieren, dat 90—100 mgr. evipan-natrium verdraagt. Dit is n.l. 2 van de 12 voor onbehandelde en 6 van de 13 voor met picrotoxine ingespoten konijnen.

Slechts zeer zelden traden krampen op en die waren dan nog van lichten aard, meest tonisch, opisthotonus of tandenknersen. Het trillen, ook van de snuit, is nog geen uiting van picrotoxine-werking, doch komt ook alleen door evipan-natrium voor (volgens Kennedy <sup>120</sup> veroorzaakt door temperatuurdaling). Werkelijke trekkingen van de snuit zijn volgens Trendelenburg <sup>121</sup> één der eerste krampuitingen der picrotoxine.

Wat het evipan-natrium zelf betreft, kregen wij den indruk bij konijnen met een zeer bruikbaar narcotium te doen te hebben, dat goed individueel toe te dienen is. Opvallend was, dat, al stond de respiratie na de injectie reeds langen tijd stil, de dieren in onze proeven steeds bleven leven, indien het hart nog krachtig klopte, al moest dan soms 15 à 20 minuten door rhythmische thorax-compressie kunstmatige ademhaling worden toegepast. Klopte het hart nog zwak of onregelmatig, zelfs dan gelukte het nog vrij veelvuldig de dieren te redden.

Ophouden met inspuiten bij de eerste ademhalingsonregelmatigheid deed steeds terstond de ademhaling weer normaal worden (na even prikkelen van het dier); en ook ophouden bij juist ingetreden ademstilstand gaf steeds herstel.

*Picrotoxine kan dus een sterk antagonistische werking ontvouwen tegen slaapmiddelen, doch doet dit niet tegen alle (alkohol, magnesiumsulfaat).*

---

Tabel.		Konijn.	Gewicht.	Tijdstip en dosis van de paraldehyde-gift.	halsrichtreflex op achterlichaam.	liftreactie.	sprongreactie.	lichaamsrichtreflex op het lichaam.	halsrichtreflex op voorlichaam.	verticale oogdraai-nystagmus.	rotatoire oogdraai-nystagmus.	labyrinthrichtreflex op kop.	lichaamsrichtreflex op kop	kopdraaireactie.	compensatoire oogstanden.	horizontale oogdraai-nystagmus.	cornea-reflex.	oogdraaireacties.	patella-reflex.	Stadium.	Loopen.	Picrotoxine-dosis en tijdstip der gift.	Tijd van waarneming.	
I	zwart 2	0,92 KG.	1 cM <sup>3</sup> 4,07	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	I	ataktisch normaal	2 mgr. 5,15	5,07 5,33
II	zwart 3	0,89 KG.	1 cM <sup>3</sup> 4,11	—	—	+	±	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	I	ataktisch ataktisch	0 mgr. controle	5,12 5,36
III	zwart 11	2,00 KG.	1,25 cM <sup>3</sup> 10,25	—	—	±	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IV	niet ataktisch	1½ mgr. 11,30	11,26 11,59
IV	wit 12	1,86 KG.	1,25 cM <sup>3</sup> 10,27	—	—	±	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	III—IV	niet niet	0 mgr. controle	11,30 12,03
V	wit 29	2,42 KG.	1,5 cM <sup>3</sup> 10,01	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	+	+	+	+	+	+	+	V	niet niet	1 mgr. 11,15	11,00 11,35
VI	grijs 30	1,00 KG.	1,5 cM <sup>3</sup> 10,04	—	+	±	—	—	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	I	iets atakt. z. atakt.	1 mgr. 10,06	11,03 11,40
VII	donker 37	1,98 KG.	1,5 cM <sup>3</sup> 3,28	—	—	—	—	—	—	—	±	—	±	+	+	+	+	+	+	+	IV	niet niet	¼ mgr. 4,33	4,30 4,58
VIII	wit 33	1,68 KG.	1,5 cM <sup>3</sup> 3,20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	+	IV	niet niet	0 mgr. controle	4,50 4,20



### HOOFDSTUK III.

#### DE WERKING VAN PICROTOXINE OP DE PARAL- DEHYDE-NARCOSE BIJ GROOTE-HERSENLOOZE KONIJNEN.

Daar, zooals gezegd, picrotoxine ook een werking op de hersenschors heeft, reeds in doses beneden de krampverwekkende en daar men zich vroeger de antagonistische werking van prikkelende stoffen tegen de narcose in het cerebrum gelocaliseerd dacht, leken ons ook proeven bij groote-hersenlooze konijnen van waarde.

Morita <sup>131</sup> kon met coffeine en cocaine thalamus-dieren niet uit een chloraal-narcose wekken, wat wel het geval was bij intacte dieren. Met ephedrine en  $\beta$ -tetra-hydronaphthylamine gelukte het wel.

Schoen <sup>68</sup> kon met cardiazol het thalamus-dier ook uit een diepe paraldehyde-narcose wekken. Doch dit kon Moritsch <sup>64</sup> niet met coramine of ephetonine. Wel kon hij deze dieren met coramine uit chloraalhydraat-narcose wekken.

Eigen proeven werden gedaan met 2 konijnen, bij welke op de wijze, door Morita <sup>131</sup> aangegeven, de groote hersenen waren weggenomen. Een verschil in behandeling was echter, dat de beenbrug, die deze schrijver laat staan om de daaronder liggende sinus venosus te sparen, door ons later werd weggenomen na dit vat dubbel tegen de beenbrug te hebben afgebonden. Voor en achter blijft dan slechts een klein uitsteeksel over en de manipulatie is veel gemakkelijker van uit de mediaanlijn te verrichten.

Eén der dieren bleef 4 dagen leven, waarna het door een mechanisch letsel stierf. Het andere ging, na vele proefnemingen ondergaan te hebben, na 7 dagen dood. Bij beide dieren werd post mortem de volledige wegname der hersen-

schors gecontroleerd; bloedingen in de schedel waren ondanks het wegnemen van de beenspang niet opgetreden.

De eerste proef had 30 uren na de operatie, de tweede drie dagen later plaats.

Hierbij bleek, dat paraldehyde (per os gegeven) de dieren in een narcose bracht, zoo diep als bij het normale dier eerst door een veel grootere dosis wordt bewerkt. Morita en Schoen constateerden reeds, dat de narcose bij het thalamus-dier dieper is en Mettler en Culler<sup>132</sup> zagen hierbij de sterkere werking van kleine doses paraldehyde.

Wegneming van het cerebrum heeft op de picrotoxine-werking ook een versterkenden invloed (Morita).

De door ons verrichte proeven gaven in deze gevallen zoo volkomen denzelfden uitslag als bij normale dieren, dat het ons overbodig leek dergelijke experimenten nog bij meer dieren te herhalen om te mogen zeggen, dat de wegname van de groote hersenen de werking van picrotoxine tegen paraldehyde-narcose niet verandert.

De tabellen IX tot XII mogen dit verduidelijken. In deze tabellen geeft telkens de bovenste rij de toestand aan vóór de picrotoxine-toediening, de onderste rij die twintig tot veertig minuten na de picrotoxine-inspuiting.



## HOOFDSTUK IV.

### BEPALINGEN VAN HET PARALDEHYDE-GEHALTE IN BLOED EN LIQUOR CEREBRO-SPINALIS.

Om meer omtrent het wezen der wekkende werking te weten te komen, werd nu onderzocht of de ontgiftiging van het paraldehyde in het lichaam onder invloed van picrotoxine sneller zou plaats vinden, of dat misschien door de prikkelende werking, die het krampgif op de ademhaling heeft, de uitscheiding door de longen aanzienlijk versneld zou zijn. Indien dit het geval ware, zou althans een gedeelte der werking verklaard kunnen worden.

A priori was het zeker niet aan te nemen, dat de geheele werking hierop zou berusten en wel om twee redenen n.l. in de eerste plaats, omdat de narcose naderhand weer dieper wordt en in de tweede plaats, omdat picrotoxine gelijktijdig met paraldehyde gegeven niet een snellere afname der narcose, doch slechts een minder diep of althans een aanzienlijk minder snel diep worden der narcose ten gevolge heeft.

Om een antwoord op de boven gestelde vragen te vinden werd het gehalte aan paraldehyde van het bloed bepaald volgens de naar omstandigheden gewijzigde methode, door Widmark <sup>122</sup> aangegeven om het aethylalkohol-gehalte van het bloed te bepalen.

Een korte beschrijving moge hier volgen, uitvoerige mededeelingen over de te gebruiken voorwerpen leze men in het oorspronkelijke artikel van Widmark <sup>122</sup> of in het proefschrift van Wierenga <sup>123</sup>.

In principe heeft de bepaling op de volgende wijze plaats: In een afgesloten ruimte wordt een bekende hoeveelheid bloed (100—150 mgr.) geheel bevrijd van de vluchtige stoffen, die zich daarin bevinden, tot totale indroging toe. De vrijgekomen gassen worden opgevangen in een nauw-

keurig afgemeten hoeveelheid zeer zuiver zwavelzuur, waarin kaliumbichromaat is opgelost.

Het paraldehyde, als eenige vluchtige stof, die overgaat en geoxydeerd wordt, althans in aantoonbare hoeveelheid, maakt zich van een zekere hoeveelheid zwavelzuur-bichromaat meester. Om te zien hoe groot deze hoeveelheid is, worden controles met dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid zwavelzuur-bichromaat mede ter bepaling ingezet en het verschil door titratie bepaald.

De uitvoering geschiedt als volgt:

Op de door Widmark beschreven kolven bevinden zich stoppen met daaronder een klein reservoir, waarin tot 200 mgr. vloeistof gebracht kan worden, zonder dat deze in directe aanraking komt met de inhoud van de kolf zelf. Deze inhoud bestaat uit een hoeveelheid zwavelzuur-bichromaat, die voor alle kolfjes zoo precies mogelijk gelijk moet zijn; hier ligt het zwaartepunt der methode.

De bereiding van het bichromaat-zwavelzuur geschiedt door 125 mgr. zuiver gekristalliseerd kaliumbichromaat te verwrijven in een mortier en op te lossen in 1 cM.<sup>3</sup> aqua destillata en daarna met stikstofvrij zwavelzuur (pro analyse) aan te vullen tot 100 cM.<sup>3</sup>.

Als men met de genoemde zeer zuivere stoffen in deze verhouding werkt, heeft men de minste last van het reeds door Widmark beschreven hinderlijke terugloopen in titer van de vloeistof, mits men streng de hand houdt aan het in donker bewaren dezer oplossing.

Het terugloopen wordt veroorzaakt door ontleding van het kalium-bichromaat door het zwavelzuur, hetgeen bij verwarmen sneller geschiedt en wel volgens de vergelijking  $K_2Cr_2O_7 + 4H_2SO_4 \rightarrow K_2SO_4 + Cr_2(SO_4)_3 + 4H_2O + 3O$ , waarbij dus de groene oplossing van chromisulfaat ontstaat. De groenige kleur van de in verschen toestand fraai oranjegeel getinte vloeistof geeft dan ook deze verontreiniging aan. Toch ontkomt men ook nu nog niet aan de noodzakelijkheid bij iedere bepalingreeks tevens een controlereeks in te zetten.

Het bloed werd door mij steeds uit de arteria femoralis

genomen, direct onder de liesplooï, waar zij achter de begeleidende ader en zenuw te vinden is. Op deze wijze heeft men niet altijd met de zoo deprimeerende moeilijkheden te kampen, welke de bloedafname uit de oorvene met zich mee brengt. In het bijzonder bij een dier in narcose, met zijn koude en anaemische ooren, zijn vooral de tweede of derde keer, dat bloed afgenomen moet worden, deze moeilijkheden vaak onoverkomelijk.

Om de arterie wordt een draad gelegd, waardoor zij steeds gemakkelijk is terug te vinden en bovendien te brengen is in de richting, waarin met de recordspuit het best een weinig bloed kan worden afgenomen.

De o.a. door Silver<sup>124</sup> beschreven overgevoeligheid voor pijnprikkels gedurende de paraldehyde-narcose kan zeer hinderlijk zijn bij dit werk, doch wordt afdoende bestreden door eenige druppels 5 % zoutzure cocaine in de wond te brengen. Ook bij te ondiep geworden narcose maakten wij met succes van dit hulpmiddel gebruik; zelfs bij zenuw-aanraking volgden dan geen afweerbewegingen meer.

Het bloed wordt opgezogen, tot een hoeveelheid van ongeveer 0,5 cM.<sup>3</sup>, in een recordspuit, waarin tevoren eenige korrels kaliumoxalaat zijn gebracht om de stolling tegen te gaan. De naald mag niet te dun zijn, daar hierin anders toch het bloed stolt. Zoo snel mogelijk wordt nu het bloed, via een horlogeglas, waarop ook eenige korrels oxalaat zijn gelegd, in de niet extra tegen stolling geprepareerde capillaire buisjes volgens Widmark gezogen.

Nadat deze capillairen gewogen zijn aan een torsiebalans, worden zij leeggeblazen in de reservoirs, die aangebracht zijn onder de stoppen der beschreven kolven, die reeds voorzien zijn van de nauwkeurig afgemeten hoeveelheid bichromaat-zwavelzuur. In den beginne werd tevens een weinig biphosphas-natricus bij het bloed in het reservoir gebracht om het paraldehyde bij de nu verkregen zure reactie sneller te laten verdampen; dit bleek echter overbodig te zijn.

Door de leege capillairen te wegen, is nu bekend hoeveel bloed zich in iedere kolf bevindt.

De kolven worden gesloten, een druppel aqua dest. ter betere afsluiting, op de stop gebracht en een vingercondoom hieroverheen gestulpt. Daarna wordt de lucht uit deze gummidop gedrukt, zoodat, mocht tijdens de proef de gasvormige inhoud der kolf gedeeltelijk ontwijken, dit terstond blijkt uit het bolstaan van de vingerling. Zoo'n kolf moet dus uitgesloten worden van de titratie.

Na deze maatregel worden de kolven in het donker bewaard totdat de geheele serie, waarvan men het gehalte wenscht te bepalen, gereed is om in een warmwaterbad geplaatst te worden, waar zij gedurende twee uren in het donker wordt gelaten bij een temperatuur van  $55^{\circ}$  tot  $60^{\circ}$ . Hierna is het bloed tot een korrelige rest ingedroogd. Na voorzichtig, zonder dit bloedpoeder in het zwavelzuur te werpen, de stop van de kolf afgenomen te hebben, voegt men  $25 \text{ cM.}^3$  aqua destillata toe en na afkoeling ongeveer één  $\text{cM.}^3$  3 % kaliumjodide-oplossing. Precies 30 sec. hierna beginne men de titratie, die binnen 2 minuten behoort te zijn beëindigd.

Deze titratie geschiedt met een  $\pm \frac{1}{100}$  N. natrium-thiosulfaat-oplossing, die het best steeds versch bereid wordt uit een  $\frac{1}{10}$  N. oplossing. Daarna wordt de normaliteit nauwkeurig bepaald door titratie met  $\frac{1}{50}$  N. kaliumjodaat-oplossing.

Het verschil in verbruik van thiosulfaat door het vrij gekomen jodium in de controle- en de bloedkolfjes is evenredig met de door paraldehyde verbruikte hoeveelheid bichromaat-zwavelzuur. Uit dit verschil in duizendste  $\text{cM.}^3$  berekent men het paraldehyde-gehalte door eerst het getal terug te brengen tot de waarde, die gevonden zou zijn, indien 100 mgr. bloed het uitgangspunt ware geweest. Rekening houdende met de gevonden normaliteit van het thiosulfaat, vindt men nu door vermenigvuldiging met 0.22 het gehalte in mgr. paraldehyde per 100  $\text{cM.}^3$  bloed.

Deze factor 0.22, die men ook theoretisch mag verwachten, (zie later) indien alle paraldehyde quantitatief wordt verbrand tot azijnzuur, werd empirisch gecontroleerd op de volgende wijze.

Bij 100 cM.<sup>3</sup> gedefibrineerd bloed werd in een afgesloten bolletje een bekende hoeveelheid paraldehyde gevoegd. Na afsluiting van de lucht, werd het bolletje stuk geschud en zoo het paraldehyde goed door het bloed gemengd; in dit bloed werd nu het gehalte aan paraldehyde bepaald.

43 mgr. paraldehyde gebracht in 100 cM.<sup>3</sup> bloed.

Gevonden waarden: 43 mgr. per 100 cM.<sup>3</sup>

42 " " 100 "

74 mgr. paraldehyde gebracht in 100 cM.<sup>3</sup> bloed.

Gevonden waarden: 70 mgr. per 100 cM.<sup>3</sup>

73 " " 100 "

98 mgr. paraldehyde gebracht in 100 cM.<sup>3</sup> bloed.

Gevonden waarden: 101 mgr. per 100 cM.<sup>3</sup>

100 " " 100 "

104 " " 100 "

93 " " 100 "

165 mgr. paraldehyde gebracht in 100 cM.<sup>3</sup> bloed.

Gevonden waarden: 169 mgr. per 100 cM.<sup>3</sup>

162 " " 100 "

163 " " 100 "

De theoretische bepaling berust op de veronderstelling, zooals reeds gezegd, dat alle paraldehyde quantitatief wordt verbrand tot azijnzuur. Hierbij geldt de volgende rede-  
neering: 0,001 cM.<sup>3</sup> 0,01 N. thiosulfaat bevat 0,00001 mgr.-mol., dit correspondeert met 0,00001 mgr.-atoom jodium, wat overeen komt met 0,00000167 mgr.-mol. paraldehyde. Aangezien het moleculairgewicht van paraldehyde 132 bedraagt, is dus het corresponderende aantal mgr. paraldehyde 0,00022.

Wij gaan echter uit van 100 mgr. bloed en wenschen het aantal milligrammen paraldehyde per 100 cM.<sup>3</sup> bloed te leeren kennen; hierdoor wordt de factor dus practisch 1000 maal zoo groot, dus 0,22.

Om de bepaling zoo nauwkeurig mogelijk te doen plaatsvinden, verdient het aanbeveling in een apart vertrek, waar stof en zure dampen in niet te groote hoeveelheid aanwezig zijn, de geheele bewerking te verrichten.

De afmeting der gelijke hoeveelheid bichromaat-zwavel-

zuur gelukte ons het best op de volgende wijze. Een één cM.<sup>3</sup>-pipet werd steeds tot even ver boven de maatstreep volgezogen; met een stukje filtreerpapier werd nu de buitenzijde van de pipet afgeveegd, na eerst een druppel er uit geschud te hebben, zoodat de te gebruiken vloeistof niet in aanraking komt met dit papier. Daarna eerst lieten wij de pipet tot de maatstreep uitloopen. Indien men nu in iedere kolf de pipet op een zelfde punt (merkteeken) leeg laat loopen (niet uitblazen) en na vijf seconden langs de wand der kolf afstrijkt, krijgt men nauwkeurig gelijke hoeveelheden. Men drage zorg, dat er geen verschil bestaat tusschen de uitwendige omstandigheden van de verschillende kolven.

Bij konijnen, die met de maagsonde 1,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde in water toegediend gekregen hadden, werd nu na verschillende tijden bloed afgenomen en hierin het paraldehydegehalte bepaald. De dieren werden, zoodra zij in narcose waren, opgespannen en zoo gelaten, daar anders de blootgelegde en verwonde arterie te gemakkelijk zou bloeden; het bezwaar, dat hierdoor niet op ieder oogenblik, waarop bloed opgezogen werd, gezien kon worden hoe diep de dieren zich in narcose bevonden, konden wij niet doen vervallen. Het deed ons echter niet van deze veiligere methode afstappen.

Hieronder volgt een voorbeeld van een volledige bepaling:

Konijn. 1,6 KG.

9.35 1,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde per os in 30 cM.<sup>3</sup> water.

10.35 eerste bloedafneming.

12.05 tweede bloedafneming.

Kolf	In reservoir gebracht bloed in mgr.	Bij titratie gebruikt thiosulfaat in duizendste cM. <sup>3</sup> .	Verskil met controles in duizendste cM. <sup>3</sup> .	Omgerekend op 100 mgr. bloed	Vermenigvuldigd met 0,22
1	Controle	1937	} gemid 1936		} gemid. 51,7
2	"	1962			
3	"	1932			
7	"	1921			
4	115	1655	281	244	53,7
5	122	1650	286	234,5	51,6
6	125	1650	286	230	50,6
8	109	1683	253	232	51,0

De normaliteit der thiosulfaat-oplossing bedroeg 0,0102 N. dus was er 53 mgr. paraldehyde per 100 cM.<sup>3</sup> bloed. De verschillende uitkomsten in tabel gebracht geven het volgende te zien:

**Tabel A (alleen paraldehyde).**

Tijd der bloedafneming in uren na het toedienen van het paraldehyde:

$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	$2\frac{1}{2}$	3	$3\frac{1}{2}$	4	$4\frac{1}{2}$	5	$5\frac{1}{2}$	6	$6\frac{1}{2}$	7	8	9
75	68	75 65		60 55	40		50	34							
	42			53	77	64		58		80 32					
85	51		74 75		75		60				36 58				
												51 g			30 a 24 b
													23 k 40 l		

**Tabel B (tevens picrotoxine).**

Tijd der bloedafneming in uren na het toedienen van het paraldehyde:

$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	$2\frac{1}{2}$	3	$3\frac{1}{2}$	4	$4\frac{1}{2}$	5	$5\frac{1}{2}$	6	$6\frac{1}{2}$	7	8	9
112	↓		92						80						
85		↓	74						70						
↓	↓														
↓	↓														
		↓													
											52 c 64 f				
													55 h 35 j		
															10 c 10 d

Op één regel steeds bepalingen bij één konijn.

De getallen geven aan mgr. paraldehyde per 100 cM.<sup>3</sup> bloed.

↓ injectie van  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine intraveneus.

In de eerste tabel blijkt er een zeer groot verschil te bestaan tusschen het paraldehyde-gehalte van het bloed der verschillende dieren, die dezelfde dosis paraldehyde per os hadden toegediend gekregen. Daarom is ook niet een groot aantal bepalingen op dezelfde wijze verricht voor dieren, aan welke tevens picrotoxine was toegediend, doch zijn bij deze voornamelijk de gehalten na vele uren bepaald om te zien of hier het paraldehyde sneller zou zijn uitgescheiden. Uit de tabellen ziet men, dat dit niet het geval is. Hoewel na 9 uur de waarden in de eerste tabel iets hooger zijn, zijn zij na 6 à 7 uur juist in de tweede tabel hooger, wat wegens de individueele variatie in deze omstandigheden niets zegt. Wij meenen dan ook hierop niet tot een al of niet snellere uitscheiding onder invloed der picrotoxine te mogen besluiten.

Wat de diepte der narcose betreft in verband met het paraldehyde-gehalte van het bloed, werden de met *a*, *b*, *c*, *d*, *j* en *l* gemerkte bepalingen gedaan bij reeds weer normale dieren.

Bij *g*, *h*, *k* liepen de dieren nog zeer ataktisch en misten progressieve reacties, terwijl bij *e* en *f* de reflexen ontbraken, die verdwijnen voor de lichaams-richtreflex op den kop.

Het gehalte aan paraldehyde van het bloed bepaalt dus bij het al of niet met picrotoxine behandelde dier de narcose-diepte niet, of althans niet alleen.

In de hoop, dat na intraveneuze injectie van paraldehyde een regelmatig verloop van de narcose zou plaats vinden, werd nu tot deze wijze van toediening overgegaan. Het slaapmiddel werd in een 10 % oplossing in Ringer-vloeistof op lichaams-temperatuur in de oorvene gespoten.

Indien 0,5 cM.<sup>3</sup> op deze wijze zeer langzaam in 3—5 min. wordt ingebracht, verkrijgt men een diepe niet zeer langdurige narcose. Men hoede zich echter vooral voor te snel inspuiten, daar dan een letale afloop het gevolg is.

De picrotoxine, gelijktijdig met het paraldehyde ingespoten heeft een sterke invloed op de narcose, die daardoor veel spoediger uitgewerkt is.



In het algemeen is het dier zonder picrotoxine na 75 minuten weer normaal; het konijn, dat tevens  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine ontvangen heeft, reeds na 14 tot 20 minuten.

Eenige voorbeelden uit mijn protocollen mogen dit duidelijk maken.

5 October 1934.

Zwart konijn. 2,65 KG.

1 mgr. picrotoxine en 0,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde worden in regelmatig tempo geïnjecteerd van 3.55—4.00 uur.

- 4.00 corneareflex positief, algeheele zijligging, oogdraai-reacties negatief.  
 4.02 labyrinthrichtreflex op den kop positief, voorlichaam in de normale houding.  
 4.10 zit normaal, loopt ataktisch.  
 4.12 geheel normaal.

6 October 1934.

Wit konijn 2,12 KG.

3.47—3.51 0,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde wordt langzaam ingespoten.

- 3.51 corneareflex traag, algeheele zijligging.  
 4.03 lichaamsrichtreflex op den kop positief, het dier doet pogingen om te loopen.  
 4.51 loopt zeer ataktisch.  
 5.06 normaal, behoudens een geringe ataxie.  
 (Dit is de langdurigste werking, die door ons geconstateerd werd.)

9 October 1934.

Grijs konijn 2,55 KG.

3.14—3.18 langzame injectie van 0,5 cM.<sup>3</sup> paraldehyde.

- 3.18 corneareflex en oogdraai-reactie negatief.  
 3.20 deze reflexen nu positief.  
 3.25 lichaamsrichtreflex op den kop positief.  
 3.30 labyrinthrichtreflex op den kop positief, achterlichaam nog in zijligging.  
 3.50 zit normaal, doch loopt ataktisch.  
 4.00 nog steeds sterke ataxie.  
 4.30 normaal behalve een sterke graad van loomheid.  
 (Dit is de kortst durende werking, die door ons geconstateerd werd.)

Eén maal had de injectie van paraldehyde twee uren na de picrotoxine-toediening plaats. De narcose was hierdoor echter nauwelijks van korteren duur dan bij de onvoorbehandelde controledieren n.l. na 55 minuten was het dier eerst weer normaal.

De 8 dieren, die op de beschreven wijze onderzocht werden, vertoonden per groep zoo weinig afwijkingen in het verloop der narcose, dat de hoop, ook in het bloed van de dieren van één groep ongeveer een zelfde gehalte aan paraldehyde te vinden, ons niet ongegrond toeleek.

Bij verschillende dieren werd daarom 15, 45 en 75 minuten na het begin der paraldehyde-injectie, bloed afgenomen en hierin het paraldehyde-gehalte bepaald.

De eerste reeks (alleen paraldehyde) leverde ons de volgende getallen (mgr. paraldehyde per 100 cM.<sup>3</sup> bloed):

Na 15 minuten	45 minuten	75 minuten
63	57?	49
75	68	45?
48	52	51
65	68	64
35	37	20
44	35	21
45	44	33
52,5	—	—
38	—	—
49	—	—
42	—	—

Bij de tweede groep (tevens 1½ mgr. picrotoxine):

Na 15 minuten	45 minuten	75 minuten
38	37	29
—	51	41
59	49	36,5
57	57	44
65	43	42,5
56,5	—	—
38	—	—

(? wil zeggen, dat de getallen, waaruit het gemiddelde genomen werd meer dan gewoonlijk uit elkaar lagen, of dat slechts één bepaling gedaan werd.)

Wij zien bij vergelijking der beide series geen duidelijke verschilpunten en zeker geen verschil, dat het enorme onderscheid in narcosediepte tusschen het met picrotoxine voorbehandelde en het controledier kan verklaren. De tegenwerkende kracht van picrotoxine tegen de paraldehyde-narcose moet dan ook zelfs niet voor een deel als het gevolg worden gezien van een versnelde uitscheiding of omzetting van het slaapmiddel.

In dezen komen onze proeven overeen met die van Beck en Lendle <sup>71</sup>, die bij hun experimenten een constante diepe narcose onderhielden door voortdurende infusie van 0,3 gram/KG./uur avertine. Deze narcose konden zij onderbreken door coramine en cardiazol, een versnelling van de ontgiftiging der avertine was hierbij echter niet waar te nemen.

Merkwaardig is in beide boven weergegeven tabellen over het paraldehyde-gehalte van het bloed, de verhouding van het verschil der getallen na 15 en 45 en het verschil der waarden na 45 en 75 minuten. Het eerste verschil is wel steeds aanzienlijk kleiner dan het tweede. De stijging, die soms zelfs geconstateerd werd, moet ongetwijfeld aan de onnauwkeurigheid der gebruikte methode geweten worden; de maat der stijging ligt ook binnen de foutengrens. Een verklaring voor de ongelijkheid van deze verschillen kennen wij niet, slechts willen wij wijzen op het totaal andere gedrag van de curve, die gevonden wordt door bepaling van het aethylalkohol-gehalte van het bloed na intraveneuze injectie van deze stof.. Hierbij neemt immers juist in den aanvang het gehalte veel sterker af dan langeren tijd na de inspuiting.

## BEPALINGEN IN DEN LIQUOR CEREBRO-SPINALIS

Daar de mogelijkheid niet uit te sluiten was, dat het paraldehyde-gehalte in den liquor cerebro-spinalis door picrotoxine een verandering zou ondergaan, werd dit gehalte nu bij konijnen bepaald. Hiertoe werden de dieren, die op de reeds meermalen beschreven wijze paraldehyde in precies 5 minuten intraveneus toegediend kregen, na het aanbrengen

van een huidsnede in de mediaanlijn van de schedel, getrepaneerd met een zoo klein mogelijke trepaan,  $\pm \frac{3}{4}$  cM. craniaal van het os interparietale en  $\frac{1}{4}$  cM. bezijden de sutura sagittalis.

Brengt men nu de naald van een recordspuit loodrecht door deze opening tot op de schedelbasis, dan gelukt het in verreweg het grootste aantal der gevallen, waterheldere liquor cerebro-spinalis tot een hoeveelheid van ongeveer  $\frac{1}{2}$  cM.<sup>3</sup> op te zuigen. Kan men aan de linkerkant geen liquor krijgen, of is deze vermengd met bloed, dan bestaat altijd nog de mogelijkheid op dezelfde manier rechts deze vloeistof te bemachtigen, meestal met succes. Soms konden wij een tweede keer ook nog voldoende liquor opzuigen, om daarmee een bepaling te verrichten, doch in het algemeen moesten wij met een éénmaal succesvolle liquor-afneming tevreden zijn.

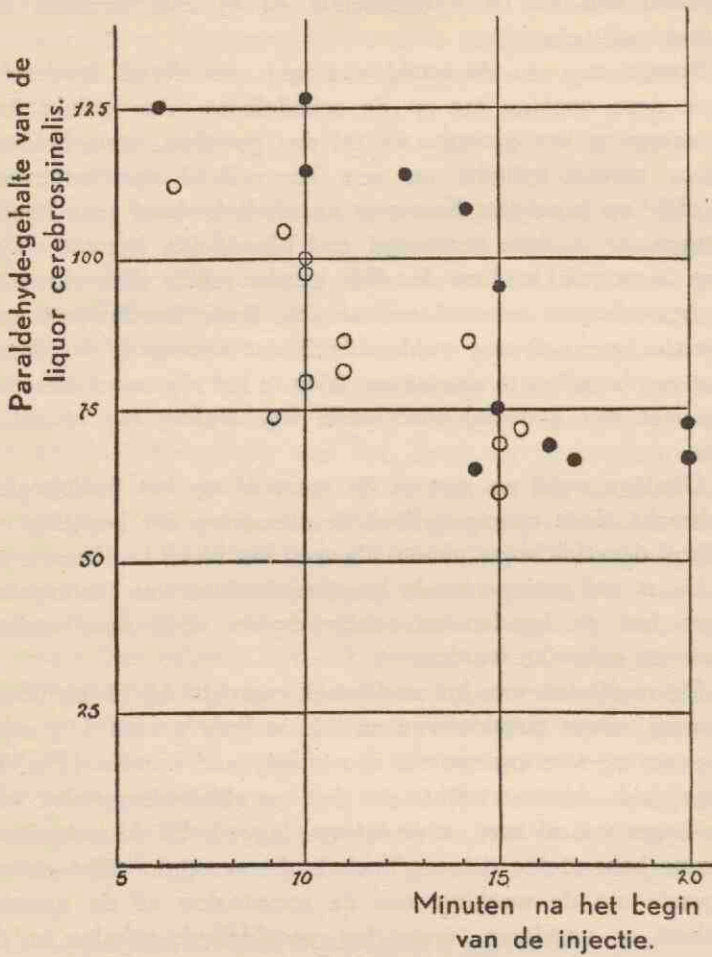
Oxalaat werd nu niet in de spuit of op het horlogeglas gebracht, doch overigens had de uitvoering der bepaling op geheel dezelfde wijze plaats, als voor het bloed beschreven is.

De steriel getrepaneerde konijnen hadden van de ingreep geen last en konden na eenige dagen weer voor andere proeven gebruikt worden.

De resultaten van het onderzoek, verricht bij 11 konijnen, waarbij alleen paraldehyde en 11, welken tevens  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine was ingespoten, zijn in bijgaand schema (Fig. 2) afgebeeld. Hieruit blijkt, dat het paraldehyde-gehalte van de liquor vooral kort na de injectie lager is bij de met picrotoxine behandelde dieren. Toch is dit verschil beslist onvoldoende om de werking van de picrotoxine op de narcose geheel te verklaren, want het paraldehyde-gehalte in de liquor van de met picrotoxine ingespoten dieren is na 15 minuten (als deze dieren weer normaal zijn) ongeveer gelijk aan het gehalte na 20 minuten bij de dieren, die alleen paraldehyde toegediend kregen (als deze dieren nog in zijligging zijn met hoogstens den kop in de normale houding).

Of het gevonden verschil moet worden toegeschreven aan de constrictie van alle vaten in het centrale zenuwstelsel,

FIG. 2.



- Paraldehyde-gehalte in den liquor cerebro-spinalis bij dieren, aan welke geen picrotoxine toegediend was.
- Paraldehyde-gehalte in den liquor cerebro-spinalis bij dieren, welke  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine toegediend kregen.

welke Finesinger en Cobb <sup>125</sup> door picrotoxine zagen plaats vinden, durf ik niet te beslissen; het lijkt mij echter onwaarschijnlijk. Het woord bloed-liquorbarrière zal hier wel onze onkunde moeten verbergen.

Later dan 15 minuten na de injectie hebben wij bij de met picrotoxine behandelde dieren de ingreep niet verricht, daar dan niet meer op een voldoende pijnloosheid hiervan gerekend kon worden.

Eigenaardig was echter, dat bij alle tot nu toe beschreven proeven de dieren, welke picrotoxine hadden toegediend gekregen, veel minder op pijnprikkels reageerden, dan de toch dieper in narcose zijnde controledieren. Misschien is de oorzaak hiervan een prikkelende werking van de picrotoxine op de hersenschors, zooals Hasama <sup>126</sup> die kon aantoonen door potentiaalstroomen van de reuksfeer af te leiden.

Silver <sup>124</sup> kon de overgevoeligheid voor pijnprikkels, die optreedt gedurende narcose door verschillende stoffen teweeggebracht, met morphine onderdrukken. Bij de paraldehyde-narcose mocht deze methode niet baten. Dit is, volgens den schrijver, te wijten aan het feit, dat door morphine de schors van de groote hersenen, waarvan een remmende werking op de pseudo-affectieve reflexen uitgaat, wordt geprikkeld, doch dat het paraldehyde de schorscellen te sterk verdooft, dan dat deze werking zich nog zou kunnen uiten. Volgens deze redeneering zou picrotoxine die cellen misschien nu toch nog tot activiteit kunnen dwingen en zoo de remming tot stand doen komen. Dat hypoaesthesie of vermindering van de hyperaesthesie bij chloraal-narcose na picrotoxine-injectie optreedt constateerden reeds de eerste onderzoekers <sup>127. 93</sup> dezer stof.

Wij moeten wel aannemen dat picrotoxine gedeelten van het centrale zenuwstelsel prikkelt, die door slaapmiddelen geremd worden. Het bewijs hiervoor is voor eenige centra beschreven in hoofdstuk II.

Dat bij onze onderzoekingen slechts een afneming in het paraldehyde-gehalte van de liquor geconstateerd werd en

geen voorafgaande toeneming, welke Abramson en Linde <sup>128</sup> bij menschen in het alcohol-gehalte van den liquor vonden, nadat het bloedgehalte reeds lang haar hoogste punt bereikt had, wordt m. m. goed verklaard door de bepalingen van Mehrrens en Newman <sup>129</sup>. Zij bevestigden de mededeeling van Abramson en Linde, doch tevens zagen zij, dat liquor uit de cisternen afgenomen een alcohol-concentratie-curve had, die met de bloed-curve evenwijdig liep. Hieruit concludeerden zij, dat de overgang van de alcohol in de liquor in het cranieele deel van het centrale zenuwstelsel plaats had.

De hierboven genoemde schrijvers vonden ook het alcohol-gehalte van den liquor hooger dan van het bloed, zooals wij dit voor het paraldehyde-gehalte vonden.

Bij eenige dieren, die door een (te snelle?) inspuiting van het paraldehyde gestorven waren, werden excessief hooge waarden in den liquor gevonden n.l. 193, 300, 185 en 350 mgr. per 100 cM.<sup>3</sup>. Geen dezer dieren had tevens picrotoxine gehad. Hierbij is een dergelijk ongeluk ons nooit overkomen.

De gedachte van Scremin, die door verschillend snelle injectie van luminal de ademhaling anders kon beïnvloeden, dat dit toegeschreven moet worden aan een verandering der concentratie, waarin het ademcentrum wordt bereikt, is door deze waarnemingen niet onwaarschijnlijk geworden.

---

## HOOFDSTUK V.

### PICROTOXINE-WERKING OP ADEMHALING, BLOEDSOMLOOP EN TEMPERATUUR. \*)

Dat picrotoxine op de ademhaling een sterk prikkelende werking heeft, wordt door alle onderzoekers bevestigd. Treden krampen op, dan kan echter door krampachtige sluiting van de glottis toch de dood door verstikking optreden.

Gottlieb miste de ademprickeling echter bij konijnen, die genarcotiseerd waren met chloraalhydraat of morphine, tenzij doses gebruikt werden, die ook krampen deden ontstaan.

Köppen<sup>99</sup> komt tot andere resultaten bij dezelfde proefdieren: in diepe chloraalhydraat-, chloroform-, paraldehyde- en urethaan-narcose wordt het respiratie-volumen vergroot. Kusomoto kan met  $\frac{1}{2}$  mgr./KG. picrotoxine reeds ademversnelling bewerkstelligen bij konijnen die in urethaan-narcose zijn.

Maloney en Tatum<sup>103</sup> beschrijven ook, dat picrotoxine bij hun proefdieren zoowel frequentie als volumen der ademhaling doet toenemen, ongeacht of deze met barbituurzuurderivaten zijn vergiftigd of niet. Nadere gegevens vermelden zij echter niet.

De bloeddruk stijgt sterk door picrotoxine-injectie, onafhankelijk van het feit of de vagus doorgesneden is of niet.

Volgens Grünwald<sup>133</sup> is deze stijging een gevolg van het stikken, dat optreedt tijdens de krampen en treedt zij niet op, als de asphyxie door rijkelijke kunstmatige ademhaling wordt tegengegaan.

Gottlieb's proeven pleiten tegen deze opvatting. Deze onderzoeker zag n.l. nog bloeddrukstijging optreden na

---

\*) De meeste litteratuur geeft Trendelenburg<sup>121</sup>) aan.



picrotoxine-injecties bij dieren, die zoo diep in chloraal-hydraat-narcose waren, dat stikken de bloeddruk niet meer omhoog deed gaan.

Ook de onderzoekingen van Trendelenburg <sup>121</sup> op gecurariseerde katten, bij welke ondanks kunstmatige ademhaling nog een zeer duidelijke bloeddrukstijging op picrotoxine-injecties volgde, spreken Grünwald's ideeën tegen.

Maloney en Tatum beschrijven ook de stijging van de arterieele bloeddruk bij het met barbituurzuur vergiftigde dier na picrotoxine-toediening.

Na picrotoxine-injectie vertoont het kikkerhart een uitgesproken frequentievermindering, culmineerend in een volkomen stilstand, die tijdens de krampen kan optreden en spontaan kan voorbij gaan. Deze stilstand treedt niet op wanneer de nervus vagus doorgesneden is. Verkleining van de frequentie treedt, hoewel in mindere mate, toch nog op als deze zenuw, hetzij door nicotine in haar gangliën geblokkeerd wordt, hetzij wordt doorgesneden.

Over het effect van picrotoxine op het geïsoleerde hart (i.c. van den kikvorsch) loopen de resultaten zeer sterk uiteen; zoowel vergrooting als verkleining der frequentie werd gevonden. Trendelenburg vermoedt, dat de slechte respiratie en de daardoor ontstane asphyxie het hart in situ beschadigt en zoo de na vagus-doorsnijding nog optredende bradycardie verklaart.

Het konijnenhart wordt eveneens verlangzaamd door picrotoxine, waarbij ook de vagus niet alleen voor deze werking aansprakelijk is.

Kusumoto zag bij konijnen een versterking der bradycardie door urethaan teweeg gebracht.

Roerber <sup>127</sup> constateerde, dat het hart, zoolang het klopte, regelmatig en krachtig zijn functie vervulde, doch Trendelenburg <sup>121</sup>, evenals Guinard en Dumarest <sup>95</sup>, zag een enkele maal irregulariteiten.

Niet bij alle dieren heeft een vagus-prikkeling plaats, bijvoorbeeld bij het paard zagen de laatstgenoemde schrijvers een terstond intredende vagus-verlamming, terwijl zij bij den

hond na een aanvankelijke prikkeling ook een verlamming constateerden, met als uiting een versnelling der hartwerking.

Wat de werking op de lichaamstemperatuur betreft zijn Maloney en Tatum<sup>103</sup> met de vermelding van het feit, dat picrotoxine deze zou verhoogen bij barbituurzuur-vergiftigingen, in tegenspraak met andere onderzoekers, die naast een verhooging der temperatuur door krampen allen een verlaging constateerden door doses, die nog geen krampen verwekken (Harnack<sup>134</sup> e.a., Kusumoto<sup>96</sup>). Een enorme temperatuuurdaling zou volgens Harnack en zijn medewerkers volgen wanneer picrotoxine gegeven wordt samen met narcotica, die op zich zelf de temperatuur reeds doen dalen (chloraal, chloroform, amyleenhydraat). Deze daling zou grooter zijn dan de som van beide componenten.

Hayashi vond de genoemde werking bij koorts, door de warmtestEEK veroorzaakt, echter slechts zeer gering, terwijl daarna zelfs een stijging volgde.

Daar omtrent de hier beschreven werkingen van de picrotoxine dus nog eenig verschil van meening bestaat, hebben wij proeven gedaan over de werking van picrotoxine bij dieren, die zich in paraldehyde- of evipan-natrium-narcose bevonden.

### Eigen proeven.

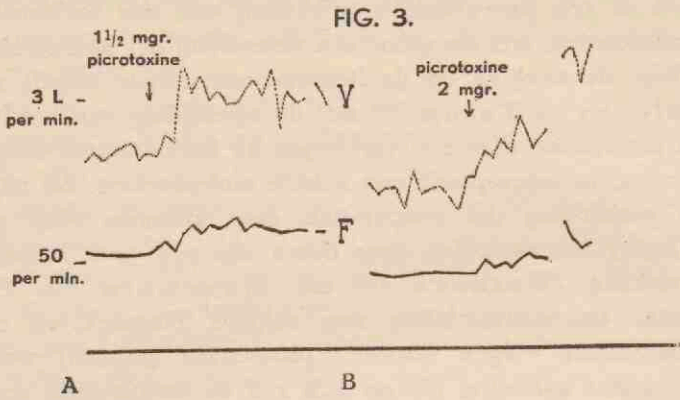
#### a) RESPIRATIE.

Bij konijnen werd onder paraldehyde- of evipan-natrium-narcose een trachea-canule ingebracht en deze door een inademingsventiel verbonden met een spirometer volgens Krogh. Het uitademingsventiel was open. De geregistreeerde curve werd uitgemeten en in teekening gebracht.

Fig. 3a geeft een beeld van volumen en frequentie der respiratie van een dier dat  $1\frac{1}{2}$  uur tevoren  $2 \text{ cM.}^3$  paraldehyde per os had toegediend gekregen.

Na injectie van  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine stijgen zoowel frequentie als minutenvolumen der ademhaling aanzienlijk en blijven langen tijd op dit hoogere niveau.

Fig. 3b geeft een dergelijk beeld na intraveneuze injectie

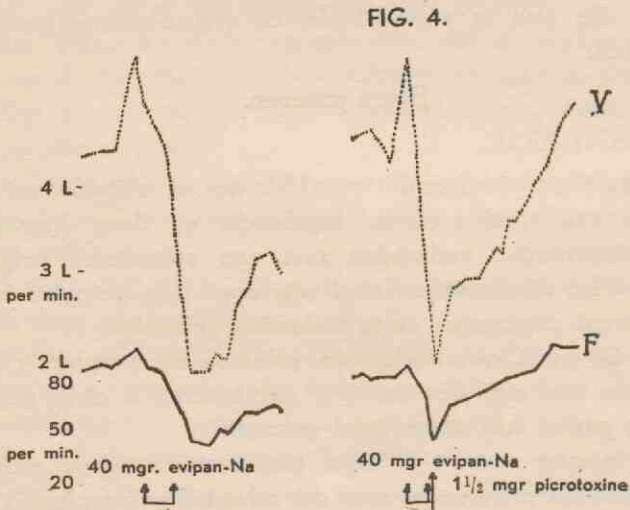


- A Tweede deel dezer figuur 20 minuten later genoteerd.  
 B Tweede deel der figuur na 8 minuten stilstand in curve gebracht.  
 V = Minutenvolumen.  
 F = Frequentie.

Rechte zwarte lijn: 0 lijn voor V en F.

Iedere cM. geeft den tijd van 4 minuten weer.

Zie voor verdere verklaringen in den tekst.



van paraldehyde, waardoor een volledige ademstilstand optrad. Nadat deze door kunstmatige ademhaling overwonnen was, bleef een sterke depressie bestaan, die, zij het minder snel dan in het vorige geval, door picrotoxine werd opgeheven.

Injecties met evipan-natrium, die niet langzaam genoeg plaats vinden, doen volumen en frequentie der ademhaling sterk verminderen, een vermindering, die spontaan voorbij gaat; wordt tegelijkertijd of kort daarna picrotoxine ingespoten, dan heeft het herstel plaats in korteren tijd. Fig. 4 geeft hiervan een voorbeeld. Het evipan-natrium werd in dit geval 3 maal in dezelfde dosis toegediend op een tijdstip, dat het dier teekenen gaf vrijwel uit de vorige narcose te zijn ontwaakt. Iedere volgende maal duurde het herstel een weinig langer, doch het verloop der curve was in wezen hetzelfde. De laatste injectie van evipan-natrium alleen is in de figuur weergegeven, evenals de daarop volgende inspuiting van evipan-natrium, direct gevolgd door een van picrotoxine.

Deze inspuiting, die zelfs iets sneller werd gedaan dan de voorafgaande injecties, en die dan ook zeker in den aanvang geen geringer effect heeft, leidt toch tot een spoediger herstel van beide functies der ademhaling tot zelfs boven het normale niveau.

#### b) CIRCULATIE.

Bij een der proefdieren uit de vorige reeks trad na intraveneuze injectie van paraldehyde ademstilstand op. Direct toegepaste kunstmatige ademhaling kon echter geen verbetering brengen. Het hart, dat aanvankelijk nog goed klopte, werd slechter en slechter tot het tenslotte niet meer te voelen was. Als laatste poging om het dier te redden werd nu  $\frac{3}{4}$  mgr. picrotoxine ingespoten, waarna de hartslag weer voelbaar en steeds krachtiger werd. Na nogmaals  $\frac{3}{4}$  mgr. picrotoxine begon ook de respiratie weer spontaan.

Om te onderzoeken, waardoor deze circulatie-verbetering tot stand kwam, hebben wij proeven genomen bij katten.

Konijnen bleken niet bestand tegen de groote ingreep, waarbij na decerebratie de bloeddruk werd geregistreerd met het toestel van Mac Craiken en Werness<sup>135</sup> en de hartwerking door middel van een plethysmograaf van Roy, die de volumenschommelingen op een tambour van Marey overbracht.

Voor dit laatste werden 3 draden aan de punt van het pericard bevestigd, het hartezakje ingeknipt tot 3 slippen en deze om de glazen ballon met gummi-membraan heen gelegd en vastgebonden. Tevoren was in de membraan, evenredig met de grootte van het hart, een opening gebrand.

Constant kon een bloeddruk-stijging worden geconstateerd na injectie van 1—2 mgr. picrotoxine, ook indien door paraldehyde de bloeddruk aanzienlijk gedaald was (Fig. 5).

Met evipan-natrium was dit minder gemakkelijk aan te toonen, daar de werking van deze stof op de circulatie zoo veel geringer is.

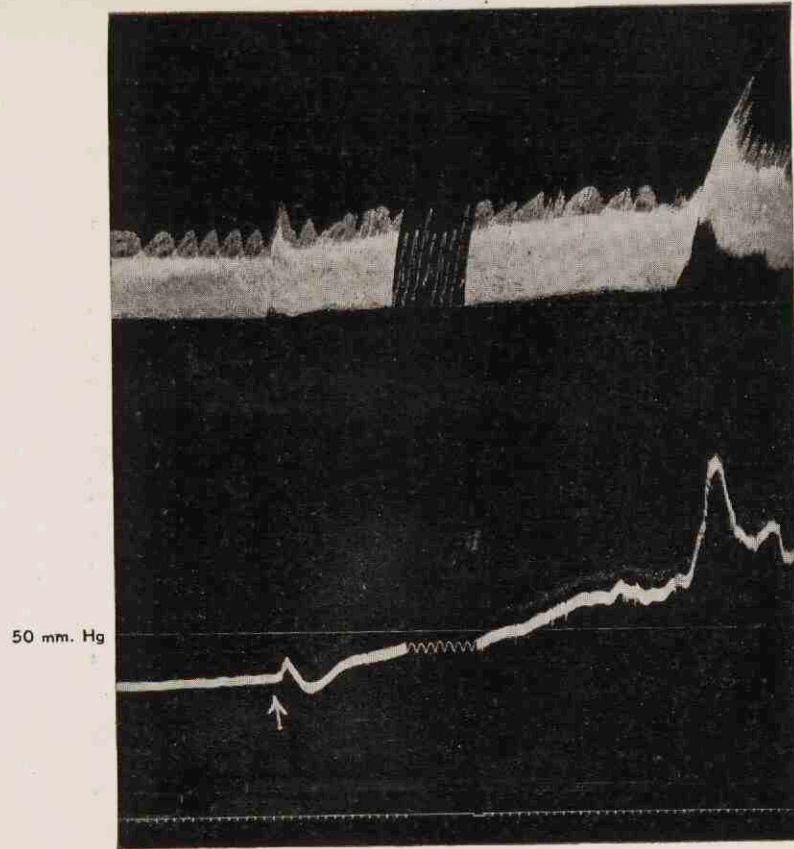
Paraldehyde-injecties bewerken na een geringe stijging van den bloeddruk een daling, die langzaam weer voorbij gaat, doch nimmer geheel terugkeert tot de waarde, die de druk voor de injectie had. Het hart vertoont een sterke dilatatie, die ook spontaan teruggaat, waarna soms een kortdurende vergrooting van het slagvolumen optreedt, echter allerminst constant en niet sterk.

Iedere volgende keer bewerkt injectie van dezelfde hoeveelheid paraldehyde een schadelijker effect, dan de voorafgaande maal.

Spuit men evenwel tegelijkertijd of kort daarna picrotoxine in, dan stijgt de bloeddruk tot boven het niveau van vóór de paraldehyde-injectie en is de vergrooting van het slagvolumen van het hart steeds sterker en langduriger dan na de paraldehyde-injectie alleen. Het effect van de paraldehyde-injectie wordt hierdoor duidelijk verminderd. Fig. 6 geeft hiervan een sprekend voorbeeld.

Op het hart is de invloed der picrotoxine op zijn minst genomen waarschijnlijk te achten, gezien het feit, dat na een injectie met deze stof, ondanks het stijgen van den bloeddruk,

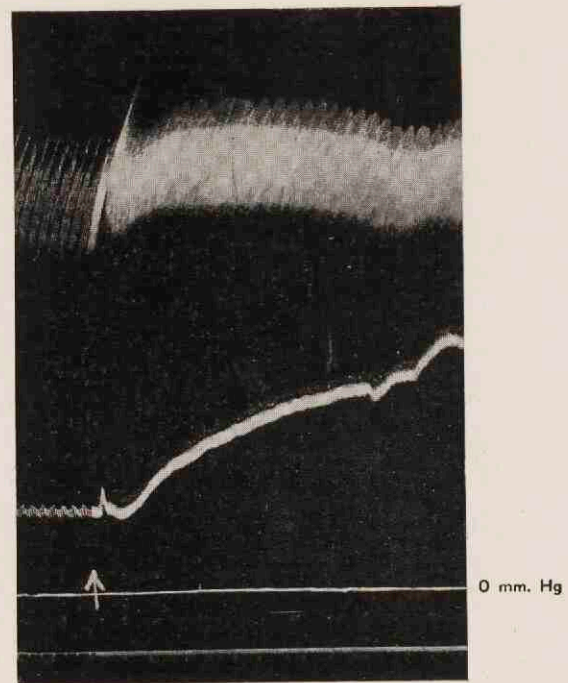
FIG. 5.



↑ Injectie 1 1/2 mgr. picrotoxine.  
Bovenste curve: Hartvolumen.  
Onderste curve: Bloeddruk.

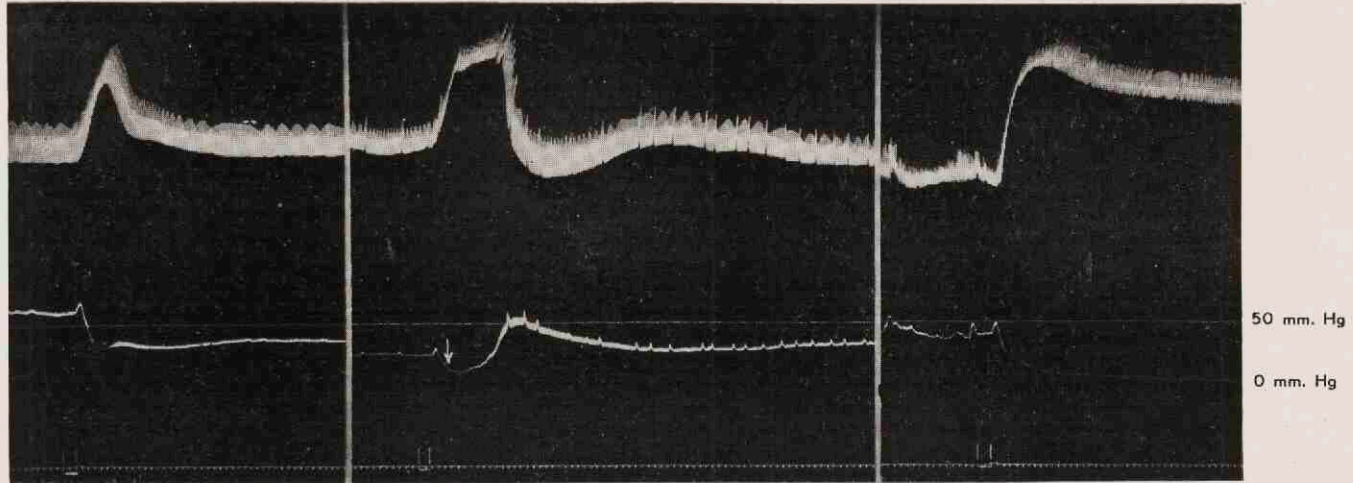
Tijd in 2 seconden.

FIG. 7.



↑ Injectie 2 mgr. picrotoxine.  
Tijd in seconden. Verder als figuur 5.

FIG. 6.



A  
┌ 0,3 cM<sup>3</sup> paraldehyde.

B  
┌ 0,3 cM<sup>3</sup> paraldehyde.  
↑ 1,5 mgr. picrotoxine.

C  
┌ 0,3 cM<sup>3</sup> paraldehyde.

A, B, en C 25 minuten na elkaar.

Verder geheel als figuur 5.

het diastolisch volumen van dit orgaan gelijk kan blijven of zelfs kan afnemen, terwijl het slagvolumen toeneemt. Fig. 7 geeft hiervan een illustratie.

De vagi zijn voor deze werking van geen belang, aangezien het effect zoowel bij een dier met intacte, als met doorgesneden nervi vagi optreedt.

Vermindering van de hartfrequentie hebben wij bij de toegepaste doses nimmer in sterke mate, noch bij intacte, noch bij doorgesneden nervi vagi kunnen constateeren en zeker niet in dien graad, dat het een nadeel der picrotoxine-werking zou kunnen genoemd worden.

De mogelijkheid bestaat echter, dat de geringe verlangzaming toch voor een deel ter compensatie de sterkere hartswerking opwekt, daar de toevoer, die gelijk gebleven is, toch verwerkt moet worden.

Om uit te maken of op het geïsoleerde hart picrotoxine toch een invloed heeft, hebben wij proefnemingen gedaan op het konijnenhart, doorstroomd met Ringer-Locke-vloeistof aan het toestel van Langendorff <sup>135</sup>.

Op het normale hart, op deze wijze in leven gehouden, heeft picrotoxine, zelfs in een groote dosis, weinig of in het geheel geen werking, niet op de grootte der contracties en evenmin op de frequentie.

Was het hart echter na eenige uren slecht geworden, dan kon veelvuldig, doch niet constant, door 1—2 mgr. picrotoxine, vlak boven het hart in de doorstromingsvloeistof gespoten, een vergrooting der contracties te weeg worden gebracht (Fig. 9). Onregelmatigheden, zooals o.a. Guinard en Dumarest <sup>95</sup> zagen ontstaan, konden wij echter ook veelvuldig doen verdwijnen door picrotoxine (Fig. 8), al zagen wij na toevoeging van dit gif soms ook pulsus alternans optreden (echter minder veelvuldig dan het verdwijnen van de pulsus alternans).

Doorstroming met Ringer-Locke-vloeistof, waarbij op 4 L. 3 cM.<sup>3</sup> paraldehyde is gevoegd, doet de contractiegrootte aanzienlijk afnemen, doch tenslotte constant worden; voert men nu eenzelfde oplossing met bovendien 2 à 3 mgr. picro-



toxine per liter door het hart, dan worden de contracties iets grooter, om weer kleiner te worden bij doorstroming met de paraldehyde-oplossing alleen (Fig. 10 en Fig. 11).

Brengt men een buitengewoon groote hoeveelheid picrotoxine i.c. 12 mgr. in één Liter doorstromings-vloeistof, dan neemt men zelfs hierbij geen afname van de frequentie van het geïsoleerde hart waar (Fig. 12). Een stilstaand hart kon ook eenige malen weer tot activiteit gebracht worden door picrotoxine-injectie, doch sterk is de werking nimmer (Fig. 13).

Beschadiging van het hart door evipan-natrium (injectie van 5 mgr. in de doorstromings-vloeistof vlak boven het hart) gaf ons bij konijnen geheel en al dezelfde curves als Storm en Bor<sup>111</sup> in hun artikel over de pharmacologische analyse van deze stof bij apen publiceerden. Deze schrijvers zagen een sterke afname van de grootte der hartcontracties, die spontaan voorbijgaat en gevolgd wordt door een periode van activiteit van het hart, sterker dan voor de toediening van het barbituurzuurderivaat, „alsof het hart een periode van werkelijke rust heeft doorgemaakt“.

Wordt tegelijk met de 5 mgr. evipan-natrium, 1 à 2 mgr. picrotoxine ingespoten, dan wordt de werking van het barbituurzuur niet of nauwelijks beïnvloed. Hoogstens zagen wij een zeer geringe verlenging van de tijd, waarna zich de invloed van evipan-natrium doet gelden. Slechts éénmaal had de injectie van het slaapmiddel, 40 seconden na inspuiting van 2 mgr. picrotoxine, nauwelijks aantoonbaar gevolg. Een dergelijk effect konden wij echter geen enkele maal meer te voorschijn roepen. Wij willen er daarom geen te groote waarde aan hechten.

De werking van picrotoxine op het hart, hoewel zeker aanwezig, is in ieder geval zeer gering, maar kan misschien toch meehelpen in ernstige gevallen het leven van het in gevaar gebrachte individu te redden. Quantitatief af te leiden uit de proeven op dieren of geïsoleerde organen, hoe belangrijk elke factor op zich zelf is en in welke mate deze bijdraagt tot de levensreddende werking, is onmogelijk. De geringe

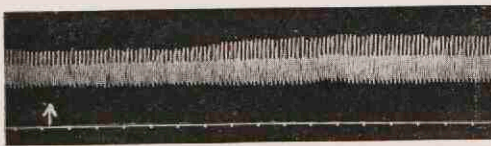
FIGUUR 8 TOT 13, PROEVEN MET HET GEISOLEERDE HART  
AAN HET LANGENDORFF-APPARAAT.

Tijd in 5 seconden.



- A Onregelmatigheden verdwijnen na overschakeling op een picrotoxine bevattende vloeistof (bij  $\longleftarrow$ ).
- B Onregelmatigheden verdwijnen na injectie van  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine in de doorstromingsvloeistof (bij  $\uparrow$ ).

FIG. 9.



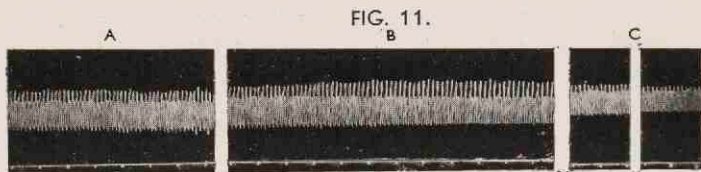
Doorstroomd met een paraldehyde-oplossing, die  $3 \text{ cM}^3$  op 4 L. bevat.

$\uparrow$  Injectie van 2 mgr. picrotoxine.

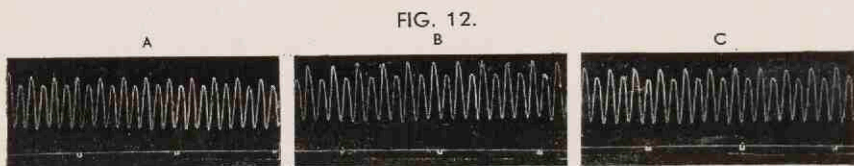
FIG. 10.



Doorstroomd met paraldehyde ( $1 \text{ cM}^3$  op 1 L); tusschen de beide streepen doorstroomd met deze oplossing, waarbij tevens 2 mgr. picrotoxine per L gebracht is.



- A Doorstroomd met paraldehyde (3 cM<sup>3</sup> op 4 L).  
 B Terstond na overschakeling op paraldehyde (3 cM<sup>3</sup> per 4 L) met  
 picrotoxine (3 mgr. per liter).  
 C Terstond na en  
 2 minuten na overschakeling op de eerste vloeistof.



- A Doorstroomd met paraldehyde (3 cM<sup>3</sup> op 4 L)  
 B Doorstroomd met dezelfde vloeistof waarbij tevens picrotoxine (12 mgr. per L).  
 C Als A.  
 A, B en C 10 minuten na elkaar.



- A Na vele evipan-natrium-inspuitingen staat het hart 3 minuten stil.  
 ↓ 1 mgr. picrotoxine.  
 B 2 minuten later weer volledige stilstand, die 3 minuten later bij ↓  
 na picrotoxine-injectie voorbijgaat.

verbetering der hartfunctie kan zulke gunstige gevolgen hebben voor het geheele individu, dat dit van buitengewoon belang zou kunnen wezen.

### c) TEMPERATUUR.

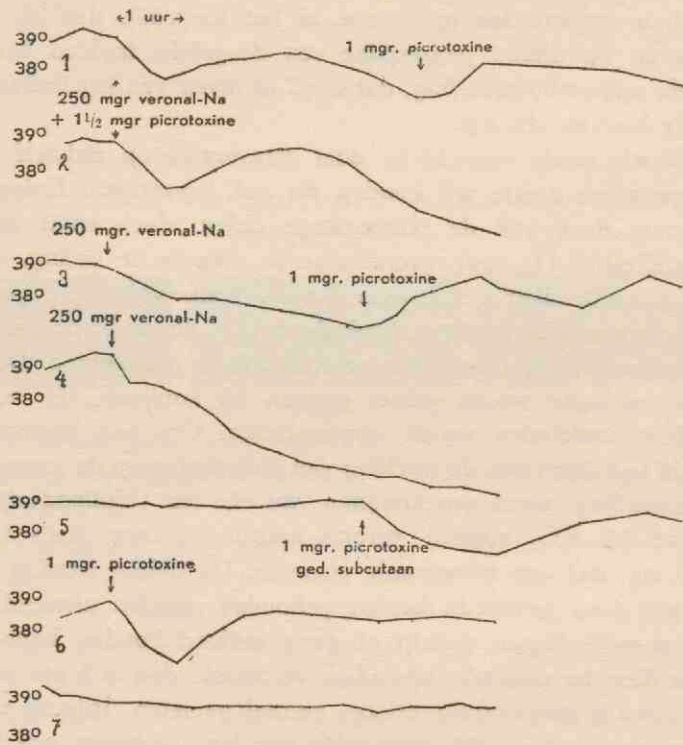
Hoewel de temperatuurdaling, door barbituurzuren teweeg gebracht, bij den mensch op eenvoudige wijze te bestrijden is door warmte toe te voeren, is het mogelijk, dat bij de proeven op dieren picrotoxine een dergelijke invloed heeft op de warmtehuishouding, dat dood of leven van het individu mede hiervan afhangt.

Zooals reeds vermeld is, doet picrotoxine op zichzelf de temperatuur dalen; wij konden dit ook bevestigen. Evipan-natrium doet ook de temperatuur dalen, doch spuit men tegelijkertijd  $1\frac{1}{2}$  mgr. picrotoxine in, dan is de daling, die nu optreedt, zeker niet grooter dan die, welke volgt op evipan-natrium-toediening alleen. Ook de daling, die volgt op paral-dehyde-opname, wordt niet versterkt door picrotoxine. Deze waarnemingen waren echter gedaan bij konijnen, die voor andere doeleinden waren opgespannen. Om een zuiverder beeld te krijgen van de werking van picrotoxine op de warmtehuishouding, werd aan konijnen van één ras (Hollandertjes, 1 tot 1,2 KG. zwaar) veronal-natrium in een dosis van 250 mg. met een maagsonde gegeven. De dieren werden nu in met hooi gevoerde kooien gehouden, zoodat uitwendige warmtewisselingen weinig of geen invloed konden hebben. Eén dier, ter controle gehouden, vertoonde dan ook een zeer regelmatig temperatuurverloop, rectaal gemeten. Injectie van picrotoxine (Fig. 14) gelijktijdig met het toedienen van het veronal-natrium deed de temperatuur dalen en later weer stijgen, alsof alleen het krampgif was gegeven. Later volgde dan wederom een daling (curve 1 en 2).

Werd tijdens de daling, die door veronal-natrium steeds teweeg gebracht wordt, echter picrotoxine ingespoten, dan steeg de temperatuur onder invloed van deze stof juist aanzienlijk (Fig. 14, curve 1 en 3).

Deze resultaten bevestigen volkomen de mededeeling van Maloney en Tatum, welke boven is aangehaald, en zijn in tegenspraak met die van Harnack en zijn medewerkers, dat excessieve temperatuurdalingen het gevolg zouden zijn van picrotoxine-injecties bij genarcotiseerde dieren.

FIG 14.



Curve 4 : alleen veronal-natrium.  
 Curve 5 en 6 : alleen picrotoxine.  
 Curve 7 : controle.  
 Zie verder den tekst.

## HOOFDSTUK VI.

### KLINISCHE TOEPASSING.

Murrell <sup>94</sup> vermeldt in 1890, dat picrotoxine alleen officieel in de Fransche en Amerikaansche Pharmacopeeën genoemd wordt. Nu komt deze stof ook in de Fransche Codex niet meer voor en het gebruik van dit zoo gevaarlijke krampgif, dat geen therapeutische breedte bezit, is zeker niet uitgebreid.

Cushny <sup>186</sup>, Zunz <sup>137</sup> en Murrell vermelden het gebruik ter behandeling van het nachtzweeten bij tuberculose, van de epilepsie, morbus Basedowi, chorea minor, chronisch alcoholisme, dysmenorrhoe en atonische dyspepsieën, terwijl volgens Guinard en Dumarest <sup>95</sup> de Hindoes Anamirta Cocculus, waaruit Boullay in 1812 voor het eerst de picrotoxine isoleerde, als radix omnia sanans gebruikten. De maximale dosis bedraagt in die gevallen 2 mgr. per keer en 6 mgr. per dag.

Niet ten onrechte zeggen de laatstgenoemde onderzoekers, „pour nous la picrotoxine est, avant tout, un poison redoutable”, en even verder „c'est un remède discutable dans toutes les applications, qui en ont été faites et dont la connaissance physiologique fait mal augurer de tentatives nouvelles, qu'elle ne suggère d'ailleurs pas”. Deze laatste zinsnede is echter nu niet meer juist; picrotoxine, gezien in het licht der farmacologische onderzoekingen van de laatste jaren, verdient bij de behandeling van vergiftigingen door hypnotica en narcotica, en wel in het bijzonder door barbituurzuurderivaten, verre de voorkeur boven strychnine.

Het gebrek aan een therapeutische breedte vervalt hierbij door het wederzijdsche antagonisme tusschen de genoemde stoffen, hetgeen zeer zeker deze tekortkoming compenseert.

„La picrotoxine est un poison dangereux et d'autant plus que, chez les mammifères, ses électivités premières se font

presque exclusivement sur le bulbe." Ongetwijfeld! Doch juist de sterke werking op de medulla oblongata is, hetgeen wij wenschen bij de behandeling der patienten, die door opname van barbituurzuren of andere hypnotica in levensgevaar zijn geraakt.

Het effect van een picrotoxine-injectie is verbluffend voor hem, die de eerste keer een in diepen slaap verzonken proefdier tengevolge hiervan ziet ontwaken, terwijl de controles even diep in narcose blijven.

Het gevaar voor krampen bestaat ongetwijfeld bij individuen, die geen narcoticum hebben gehad. Ik heb echter herhaaldelijk 6 mgr. per KG., d.w.z. bijna 5 maal de minimale krampverwekkende dosis, ingespoten en daardoor nooit krampen zien optreden, indien de dieren evipan-natrium, veronal-natrium of paraldehyde in een zoodanige hoeveelheid hadden gehad, dat zij zich in een behoorlijke narcose bevonden. Daar 1 à 1½ mgr. per KG. al een zeer duidelijke wekkende invloed heeft, is de angst voor het optreden van schadelijke werkingen bij bestrijding der slaapmiddelvergiftingen, althans vooralsnog, ongegrond.

Dat de pharmacoloog zelden in de gunstige omstandigheden verkeert, de resultaten van een proefondervindelijke pharmacologische analyse van de werking van een geneesmiddel haast zonder voorbehoud op den mensch te kunnen overdragen, heeft Storm van Leeuwen reeds gezegd.

Doch zoo goed als dit mogelijk is bij het onderzoek van een narcoticum, waarbij het gezonde dier werkelijk een goed vergelijkingsobject is met den normalen mensch, is dit het geval in de door ons beschreven proefnemingen. Hier immers wordt de werking van een stof onderzocht bij individuen, die zich onder invloed van een bepaald hypnoticum bevinden, een toestand, dien wij bij den mensch ook therapeutisch wenschen te beïnvloeden en nu zeer zuiver nabootsen.

Hoe de antagonistische werking in laatste instantie te verklaren is, of hier phylaxie (het feit dat bepaalde stoffen in de cellen van het centraal zenuwstelsel doordringen en zoo andere stoffen, die neurotroop zijn, beletten zich op deze

plaats te hechten), of een verandering in de verdeelings-coëfficiënt volgens Overton en Mayer, of een zuiver antagonisme (waarbij dus picrotoxine de centra zou prikkelen, die door hypnotica in hun werking worden verlamd), het essentiële is, wagen wij niet geheel te beslissen. De laatste verklaring komt ons echter het meest waarschijnlijk voor, als wij het resultaat van onze proeven nagaan. Dat de narcose later weer dieper wordt, nadat de wekkende werking voorbij is, wordt hierdoor wel het meest ongedwongen verklaard.

Evenwel, wat ook de oorzaak moge zijn, het resultaat is duidelijk. De levensuitingen, door de intoxicatie zwaar gedeprimeerd, worden door picrotoxine weer opgewekt; de ademhaling wordt frequenter en dieper, de bloeddruk stijgt, het hart wordt krachtiger en het individu komt in een minder diepe narcose.

Of de werking op de respiratie, die op de circulatie of de wekkende werking het grootste aandeel zal hebben in de redding van het individu, dat vergiftigd is, is niet te zeggen, daar de sterkte van het effect in de eerste plaats nog geen maat is voor dit aandeel en omdat dan nog de resultaten nooit quantitatief van het dier op den mensch mogen worden overgebracht.

In de praktijk zal waarschijnlijk de gefractioneerde toediening, zooals die ook bij de strychnine-therapie gebruikelijk is geworden en door Maloney en zijn medewerkers eveneens voor picrotoxine wordt aanbevolen (2—5 mgr. 5 tot 20 minuten na elkaar telkens intraveneus toegediend), de meest veilige en effectieve methode zijn. Welke symptomen bij den mensch na een inspuiting met picrotoxine tot voorzichtigheid met een volgende injectie zullen moeten manen, durven wij niet te zeggen. Taylor<sup>138</sup> vermeldt een doodelijke vergiftiging met deze stof, waarbij hoofdpijn, koliekpijnen en stupor in deze volgorde optraden, doch in de litteratuur der laatste 50 jaren kon ik geen enkel geval vinden, waarbij picrotoxine bij den mensch verschijnselen van onaangename aard had gegeven.

In ieder geval zal het praktisch gebruik door deze open



vraag niet behoeven te worden geschaad. Mocht bij een eerste toepassing van het middel door vele injecties van kleine hoeveelheden een te forsche dosis in totaal zijn gegeven, dan kan een onschadelijk slaapmiddel als paraldehyde in een kleine dosis terstond de verschijnselen onderdrukken, terwijl men een volgende maal weet, waarvoor men zich heeft te hoeden.

Picrotoxine, wegens gebrek aan indicaties voor een rationeel gebruik, uit de reeks der geneesmiddelen vrijwel geheel geschrap, meenen wij te moeten aanraden ter behandeling van patienten, die door hypnotica of narcotica zijn vergiftigd. Uit de litteratuur en uit eigen onderzoekingen blijkt, dat de meeste dezer stoffen vatbaar zijn voor een behandeling met picrotoxine, al zullen de barbituurzuur-vergiftigingen wel het grootste domein van haar invloed zijn.

Op een proefneming met dit geneesmiddel dringen wij ten zeerste aan.

---

## SAMENVATTING.

Uit de pharmacologische en klinische litteratuur blijkt, dat strychnine niet het gewenschte effect heeft bij vergiftigingen door slaapmiddelen.

Onderzoekingen van Amerikaansche zijde vestigen de aandacht op picrotoxine, welke stof een sterkere antagonistische invloed schijnt te ontvouwen, vooral tegen barbituurzuur-derivaten.

Bij konijnen blijkt picrotoxine, intraveneus toegediend in doses van  $\frac{3}{4}$  mgr. per KG. of meer, de narcose, door paraldehyde per os verwekt, in alle stadia (Magnus, Schoen, Girndt) ondieper te maken, ook bij groote-hersenlooze dieren.

Deze werking gaat na eenige uren weer voorbij, zoodat tenslotte, na ongeveer 7 uren de narcose zelfs iets dieper kan zijn bij het behandelde dan bij het controle-dier.

Tegen aethylalkohol- en magnesiumsulfaat-narcose is het onderzochte krampgif onwerkzaam.

Evipan-natrium-narcose wordt door picrotoxine-inspuiting bekort en de doodelijke dosis van het barbituurzuur-derivaat wordt verhoogd.

Evipan-natrium blijkt bij konijnen een voortreffelijk individueel toe te dienen narcoticum met een zeer groote werkings-breedte en een snel, totaal voorbijgaande werking te zijn, ook indien de respiratie reeds teekenen van depressie vertoont.

Een methode ter bepaling van het paraldehyde-gehalte in bloed en liquor cerebro-spinalis en de uitkomsten van die bepalingen in het bloed worden beschreven. Hieruit ziet men,

dat van een snellere omzetting of uitscheiding van het paraldehyde onder invloed van picrotoxine geen sprake is.

Dit blijkt vooral uit de bepalingen na intraveneuze injectie van paraldehyde, waarbij het verschil in narcose-diepte tusschen dieren, die al dan niet picrotoxine ingespoten kregen, bijzonder opvallend en constant is.

Bepalingen van het paraldehyde-gehalte van den liquor cerebro-spinalis toonen aan, dat picrotoxine een geringe daling van dit gehalte veroorzaakt, die echter ten eenenmale onvoldoende is om het geheele effect der picrotoxine-injecties te verklaren.

Picrotoxine doet de respiratie sneller en dieper worden en den bloeddruk stijgen, zoowel bij het normale dier, als bij het genarcotiseerde dier.

De hartwerking wordt, indien zij slechter is geworden door de schadelijke invloed van verschillende giften of door een langdurige proefneming, krachtiger.

De temperatuur, gedaald door de toediening van slaapmiddelen, stijgt weer tot haar oude waarde.

Ten sterkste wordt aanbevolen bij de behandeling van patienten, vergiftigd door hypnotica of narcotica, een klinische toepassing met het door ons onderzochte krampgif te beproeven.

---

## LITTERATUUR. 1)

1. Liebreich.  
Klin. Wochenschr. VII - 25 - 1870.
2. Gibson.  
Ref: Ther. Monatshefte. III - 81 - 1889.
3. Mies.  
Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. XLI - 133 - 1924.
4. Scremin.  
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. V - 170 - 1930.
5. Januschke.  
Zeitschr. f. Exp. Med. VI - 16 - 1918.
6. Januschke en Inaba.  
Zeitschr. f. Exp. Med. I - 129 - 1913.
7. Campo.  
Arch. Int. de Pharm. et de Ther.  
XXXIII - 73 - 1927.
8. Simon.  
Arch. Int. de Pharm. et de Ther.  
XLVI - 137 - 1933.
9. Simon.  
Arch. Farmacol. Sper. LV - 214 - 1933.
10. Cervello.  
Arch. p. l. Scienze. Med. VII - 1 - 1883.
11. Jarisch.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CXVII - 53 - 1926.
12. Scremin.  
Studi Sassar. VIII - -379 - 1930.
13. Amagat.  
Journ. de Therapeutique. 543 - 1876.

---

1) In Romeinsche cijfers is het nummer van de band of de jaargang aangegeven.

De Arabische cijfers duiden de bladzijde en het jaar van uitgave aan.

14. Stacchini.  
Arch. de Phys. IV - 499 - 1877.
15. Brandino.  
Studi Sassar. VIII - 377 - 1930.
16. Travell en Gold.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LII - 259 - 1934.  
Travell en Gold.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LI - 129 - 1934.
17. Githens en Meltzer.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. II - 357 - 1910-1911.
18. Travell en Gold.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LIII - 169 - 1935.
19. Gold en Travell.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LII - 30 - 1934.
20. Gold en Travell.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LII - 345 - 1934.
21. Scremin en Ballicu.  
Studi Sassar. II<sup>10</sup> - 5 - 1932.
22. Pagniez en Châton.  
Presse Med. 297 - 1931.
23. Underhill en Wood.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XXXVI - 152 - 1929.
24. Trabucchi.  
Arch. Int. de Pharm. et de Ther.  
XLII - 65 - 1932.
25. Haggard en Greenberg.  
J. A. M. A. XCVIII<sup>11</sup> - 1133 - 1932.
26. Dawson en Taft.  
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.  
XXVIII - 917 - 1931.
27. Swanson.  
J. Labor. a. Clin. Med. XVII - 325 - 1932.
28. Swanson.  
J. Labor. a. Clin. Med. XVIII - 933 - 1933.
29. Simon.  
Arch. Farmacol. Sper. LIV - 55 - 1932.

30. Barlow.  
J. A. M. A. XCVIII - 1980 - 1932.
31. Ide.  
Gazette Med. de France. 398 - 1933.
32. Ramond.  
Presse Med. 1507 - 1933.
33. Kramer.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 5232 - 1933.
34. Verbiest.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 2533 - 1935.
35. Carrière en Huriez.  
Presse Med. 465 - 1935.
36. Schreuder.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 5529 - 1933.
37. Maloney.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XLIX - 133 - 1933.
38. Storm.  
Arch. Int. de Pharm. et de Ther. LI - 185 - 1935.
39. Wheelock.  
J. A. M. A. XCIX - 1862 - 1932.
40. Kempf, Mc Callum en Zerfas.  
J. A. M. A. C - 548 - 1933.
41. Koumans.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 4914 - 1933.  
Klin. Wochenschr. XIII<sup>1</sup> - 103 - 1934.
42. Barlow.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LV - 1 - 1935.
43. Maloney, Fitch en Tatum.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XLI - 465 - 1931.
44. Maloney.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XLII - 267 - 1931.
45. Bachrach.  
Cpt. Rend. des Séances d. 1. Soc. d. Biol.  
XCVII - 1228 - 1927.
46. Mosso.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
XXIII - 205 - 1887.

47. Airilla.  
Arch. Int. d. Pharm. e.d. Ther.  
XXIII - 453 - 1913.
48. Gottlieb.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. XXX - 21 - 1892.
49. Stross.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. XCV - 304 - 1923.
50. Downs en Eddy.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XLV - 383 - 1932.
51. Hofvendahl.  
Biochem. Zeitschr. CXVII - 55 - 1921.
52. Tatum, Atkinson en Collins.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XXVI - 325 - 1925.
53. Tatum en Collins.  
Arch. of Int. Med. XXXVIII - 405 - 1926.
54. Haggard en Greenberg.  
J. A. M. A. C<sup>1</sup> - 422 - 1933.
55. Guttman.  
J. A. M. A. XC<sup>1</sup> - 753 - 1928.
56. Dragstedt en Lang.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XXXII - 215 - 1928.
57. Knoefel, Herwick en Loevenhart.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XXXIX - 397 - 1930.
58. Knoefel, Herwick en Loevenhart.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XXXIII - 265 - 1928.
59. Scremin.  
Arch. Int. d. Pharm. et d. Ther.  
XXXVI - 72 - 1929.
60. de Corral.  
Biochem. Zeitschr. LXXXVIII - 131 - 1918.
61. Regniers.  
Arch. Int. d. Pharm. et d. Ther.  
XXXV - 70 - 1928.
62. Raginsky en Bourne.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XLIII - 209 - 1931.
63. Kreitmair.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CXX - 189 - 1927.

64. Moritsch.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLXVIII - 249 - 1932.
65. Binz.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. IX - 21 - 1878.
66. Schübel en Gehlen.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CXXXIII - 295 - 1928.
67. Pilcher.  
J. o. Pharm. a. Exp. Ther. III - 267 - 1911-1912.
68. Schoen.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CXIII - 275 - 1926.
69. Wagner.  
Geciteerd bij Barlow: 42.
70. Killian.  
Klin. Wochenschr. X - 1446 - 1931.
71. Beck en Lendle.  
Arch. f. Exp. Path. u. Ther.  
CLXVII - 599 - 1932.
72. Storm v. Leeuwen.  
Pflügers Arch. CLIV - 307 - 1913.
73. Flamm.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CXLIII - 79 - 1929.
74. Tartler.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CXLIII - 65 - 1929.
75. Mehl.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CLI - 41 - 1930.
76. Schmiedeberg.  
Pharmacologie 5e Aufl. 264 - 1906.
77. Isaak.  
Pflügers Arch. CLIII - 491 - 1913.
78. Gremels.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CLXII - 29 - 1931.



79. Adam.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLXVIII - 171 1932.
80. Jackson.  
J. Labor a. Clin. Med. XX - 1 - 1934.
81. Uhlmann.  
Zeitschr. f. Exp. Med. XLIII - 556 - 1924.
82. Killian en Uhlmann.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLXIII - 122 - 1931.
83. Mörl.  
Med. Klin. XXVII - 912 - 1931.
84. Henrich.  
Münc. Med. Wochenschr. 526 - 1933.
85. Maloney en Tatum.  
Arch. Int. d. Pharm. e. d. Ther.  
XLII<sup>1</sup> - 200 - 1932.
86. Clemmensen.  
Ref.: Zentralbl. f. Inn. Med. 476 - 1934.
87. Crohn.  
Med. Klin. XXVIII - 118 - 1932.
88. Maloney.  
J. o. Pharm. a. Exp. Ther. LII - 297 - 1934.
89. Toberentz.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLXXI - 346 - 1933.
90. Massart.  
Arch. Int. d. Pharm. e. d. Ther.  
XXXVII - 34 - 1930.
91. Guns.  
Arch. Int. d. Pharm. e. d. Ther.  
XXXII - 173 - 1926.
92. Sindram.  
Acta Brevia Neerl. etc. 29 - 1935.
93. Crichton Browne.  
Brit. Med. Journ. 409, 442, 476, 506, 540 - 1875.

94. Murell.  
The Lancet. II - 641 - 1890.
95. Guinard en Dumarest.  
Arch. Int. d. Phar. e. d. Ther.  
VI - 283, 403 - 1899
96. Kusumoto.  
Mitt. Med. Ges. Tokio. XLVII - 1006 - 1933.
97. Pulewka.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CXX - 186 - 1927.
98. Buding.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLVII - 143 - 1930.
99. Köppen.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
XXIX - 327 - 1891.
100. Bokai.  
Ref.: Ther. Monatshefte. III - 141 - 1889.
101. Wieland en Pulewka.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CXX - 174 - 1927.
102. Pulewka.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CXX - 186 - 1927.
103. Maloney en Tatum.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. XLIV - 337 - 1932.
104. Maloney en Hertz.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LIV - 77 - 1935.
105. Versteegh.  
In Magnus Körperstellung. blz. 648.
106. Magnus.  
Körperstellung. Berlijn - 1924.
107. Girndt.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLXIV - 118 - 1932.
108. Weese.  
Deutsche Med. Wochenschr. VIII - 286 - 1933.
109. Kennedy en Narayana.  
Quart. J. Exp. Physiol. XXIV - 69 - 1934.

110. Storm.  
Acta Brevia Neerl. etc. V - 132 - 1935.
111. Storm en Bor.  
Tandheelk. Correspl. v. Ned. Indië.  
III - 65 - 1935.
112. Baetzner.  
Deutsche Med. Wochenschr. II - 48 - 1933.
113. Kohn en Fretwurst.  
Klin. Wochenschr. II - 1309 - 1933.
114. Duyzings.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 3154 - 1933.
115. Holterman.  
Münch. Med. Wochenschr. XL - 1547 - 1933.
116. Pincus.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 3401 - 1935.
117. Storm en Bor.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 2627 - 1925.
118. Rimmelts.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 5236 - 1935.
119. Stohr en Nederland.  
Wiener Klin. Wochenschr. XXXI - 1935.
120. Kennedy.  
J. o. Pharm. a. Exp. Ther. L - 347 - 1934.
121. Trendelenburg.  
Heffter's Handbuch der Pharmakologie.  
II<sup>1</sup> - 406 - 1924.
122. Widmark.  
Biochem. Zeitschr. CXXXI - 473 - 1922.  
Biochem. Zeitschr. CCXVIII - 465 - 1930.
123. Wierenga.  
Acad. Proefschr. Utrecht 1935.
124. Silver.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. CLVIII - 219 - 1930.
125. Finesinger en Cobb.  
Arch. of Neur. a. Psych. XXX - 980 - 1933.

126. Hasama.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
CLXXVII - 578 - 1935.
127. Roeber.  
Arch. f. Anat. u. Phys. 38 - 1869.
128. Abramson en Linde.  
Arch. Int. d. Pharm. e. d. Ther.  
XXXIX - 325 - 1930.
129. Mehrtens en Newman.  
Arch. of Neur. a. Psych. XXX - 1092 - 1933.
130. Scremin.  
Arch. Int. d. Pharm. e. d. Ther.  
XXXVII - 133 - 1930.
131. Morita.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.  
LXXVIII - 190 - 1915.
132. Mettler en Culler.  
J. of Pharm. a. Exp. Ther. LII - 366 - 1934.
133. Grünwald.  
Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. LX - 249 - 1909.
134. Harnach e. a.  
Zeitschr. f. Klin. Med. XXV - 16 - 1894.
135. Storm van Leeuwen.  
Grondbeginselen der algemeene Pharmacologie.  
Groningen - 1923.
136. Cushny.  
Pharmacologie and Therapeutics. 10th Ed.  
Londen - 1934.
137. Zunz.  
Eléments de Pharmacodynamie Spéciale.  
Parijs - 1932.
138. Taylor.  
Geciteerd bij Browne: 93.
-



# STELLINGEN.

---

## I.

a) Het gebruik van strychnine als geneesmiddel bij de behandeling van vergiftigingen door barbituurzuur-derivaten berust op pharmacologische gegevens, die niet geheel juist gebleken zijn.

b) Bij de behandeling van vergiftigingen door barbituurzuur-derivaten dient de aandacht op picrotoxine gevestigd te worden.

## II.

Het gunstige effect, dat patienten met hyperthyreose onder vinden van een verblijf in het hooge gebergte, moet waarschijnlijk worden toegeschreven aan een verminderde gevoeligheid van de schildklier voor het thyreotrope hormoon uit de hypophyse-voorkwab.

(Act. Aerophysiol. Vol. I fasc. 3, 1934).

## III.

De morphologische rangschikking der collagene en elastische elementen in de tunica fibrosa van het pericard helpt de functie van het hartzakje ten opzichte van het hart verklaren.

(Verhandl. d. Anat. Gesel. Würzburg, 42e Versamml. 24-27 April 1934).

## IV.

Het geval van primaire corticale degeneratie van het cerebellum, beschreven door Kennard, bewijst niet het bestaan van cerebellaire nystagmus.

(Proc. d. Konink. Ac. v. Wetensch. Vol. XXXVIII no. 5, blz. 544).











