Experimenteele therapie van phosgeenvergiftiging

C. H. VAN DER LINDEN

EXPERIMENTEELE THERAPIE VAN PHOSGEENVERGIFTIGING

'S-GRAVENHAGE — ALGEMEENE LANDSDRUKKERIJ — 1937

27501 - '37

F. Hecht
82 - 83

EXPERIMENTEELE THERAPIE VAN PHOSGEENVERGIFTIGING

Diss. Utrecht 1937

EXPERIMENTEELE THERAPIE VAN PHOSGEENVERGIFTIGING

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, DR. W. E. RINGER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 22 JUNI 1937, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR DOOR

CAREL HENDRIK VAN DER LINDEN

ARTS

GEBOREN TE RIJNZATERWOUDE

'S-GRAVENHAGE — ALGEMEENE LANDSDRUKKERIJ — 1937

AAN HAAR,
DIE MIJ EEN TROUWE HULPE IS
EN AAN ONZE OUDERS.

Het verschijnen van dit proefschrift is voor mij een welkome aanleiding U, Hooggeleerde Bijlsma, Hooggeachte Promotor, mijn bijzondere dank te betuigen. Het is voor mij een buitengewoon voorrecht geweest om onder Uw leiding dit onderzoek te mogen verrichten. Uw heldere voorlichting heeft mij een dieper inzicht gegeven in de Medische Wetenschap en Uw voortdurende belangstelling is mij tot groote steun geweest. Het vervult mij dan ook met groote dankbaarheid, dat mij de gelegenheid geboden wordt, de experimenten onder Uw leiding in Uw laboratorium voort te zetten.

De Commissie van Advies nopens Chemische en Aanverwante Verdedigingsvraagstukken ben ik ten zeerste dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen.

Den Inspecteur van den Geneeskundigen Dienst der Landmacht, Generaal-Majoor S. W. Praag, bedank ik ten zeerste voor de mij geboden gelegenheid, om dit onderzoek te verrichten en tot een proefschrift te bewerken.

Den Chef van het Militair Hospitaal te Utrecht, Dr. D. J. A. van Reekum, ben ik zeer erkentelijk voor het mij zooveel mogelijk vrijstellen van hospitaaldienst, opdat ik mij geheel kon wijden aan dit onderzoek.

Zeergeleerde Le Heux, voor de vele raadgevingen, de tallooze malen dat ik Uw tijd in beslag nam en voor Uw warme belangstelling, ben ik U ten zeerste dankbaar.

Zeergeleerde Clarenburg, U ben ik zéér erkentelijk voor Uw belangstelling en voor het pathologisch-anatomisch onderzoek hetwelk U telkenmale voor mij verricht heeft.

U, Zeergeleerde Ernst en U, Zeerervaren Toxopéus, ben ik erkentelijk voor de buitengewone belangstelling en hulp.

Mejuffrouw Hoekstra, U ben ik ten zeerste verplicht voor Uw medewerking bij het persklaar maken van dit proefschrift en vooral voor het vervaardigen van de teekeningen.

De Heeren Imhof, Klompenhouwer en Wijman, dank ik, voor hun technische hulp en de Heer Heesbeen voor de verleende assistentie.

Voorts wil ik de Heer Brosky mijn dank overbrengen voor zijn bereidwilligheid en het vele werk dat hij voor mij verricht heeft.

Tenslotte betuig ik aan allen, die op de een of andere wijze hebben medegewerkt aan het tot stand komen van dit proefschrift, mijn dank.

INHOUD.

INLEIDING.

Phosgeen is een stof, die reeds in 1811 door J. H. Davy ontdekt is. De chemische formule is $COCl_2$. Het ontstaat onder invloed van zonlicht door de binding van chloor aan koolmonoxyde. Het is een kleurlooze beweeglijke vloeistof, welke bij 8,2°C kookt en verstikkend werkt. Het reageert zeer gemakkelijk met allerlei chemische stoffen o.a. zuren, alcoholen en amino-verbindingen. Het lost gemakkelijk op in benzol, aceton, toluol en vetten.

Phosgeen gasvormig is ongeveer 3½ × zoo zwaar als lucht. Het wordt door water gemakkelijk ontleed in zoutzuur en koolzuur.

Van de tot nu toe bekende inhalatie vergiften is phosgeen het giftigste. Het is dan ook 15 × zoo giftig als chloor.

In de wereldoorlog van 1914—1918 is het veel gebruikt. Phosgeen behoort tot de verstikkende gassen en kan een doodelijk verloopende longaandoening teweegbrengen. Ook de therapie is in verschillende landen gedurende de wereldoorlog uitvoerig bestudeerd en na dien tijd gepubliceerd.

Mijn opdracht, verstrekt door de Commissie van Advies nopens Chemische en Aanverwante Verdedigingsvraagstukken, was alleen, het bestudeeren van de therapie van het longoedeem, veroorzaakt door phosgeengas.

We hebben ons dus alleen bezig gehouden met die concentratie, welke na een bepaalde tijd een typisch verloopend longoedeem veroorzaakte. Daarom behoefde onze gaskamer niet aan zulke strenge eischen te voldoen als bij andere onderzoekers. Deze onderzoekers bestudeerden ook de lichter verloopende gevallen en hebben de grens vastgesteld van de kleinst mogelijke doodelijke dosis. Zij moesten dus een gaskamer hebben, die zoo weinig mogelijk phosgeen adsorbeerde en waarin de verschillende grootte van de dieren geen rol speelde. Zij gebruikten dan ook gaskamers van minstens 8 m^3 inhoud.

De inhoud van onze gaskamer, die dus lang zoo groot niet behoefde te zijn, was 3,75 m^3.

TECHNIEK.

Voor de vergiftiging der proefdieren met phosgeen, wordt gebruik gemaakt van een gaskamer (fig. 1).

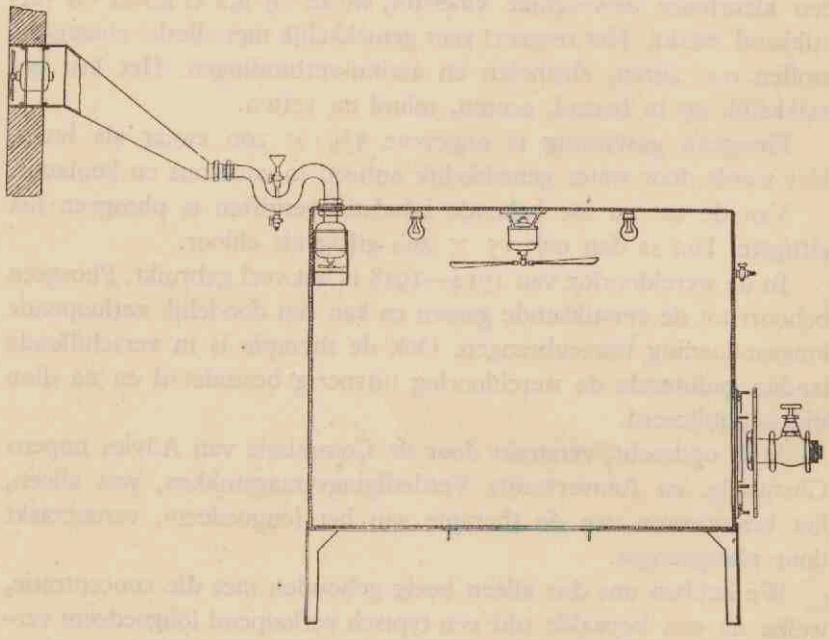

FIG. 1.

Deze gaskamer bestaat uit een plaatijzeren kast. De lengte bedraagt 200 cm, de breedte 125 cm en de hoogte 150 cm. De inhoud is dus 3,75 m^3. In de linker zijwand bevinden zich, 10 cm boven de bodem, 3 glazen ramen. De hoogte van ieder raam is 60 cm, de breedte 50 cm. Hierdoor verkrijgt men een goed overzicht tijdens de proef.

Een mengventilator, onderaan het dak bevestigd, zorgt voor een voortdurende gelijke menging van de inhoud van de gaskamer tijdens de proef. Tevens zijn er twee lichtpunten aangebracht.

Aan de voorzijde bevindt zich een deur, waardoor de dieren in de kamer gezet kunnen worden. Deze deur kan hermetisch gesloten worden. In deze wand zijn ook twee gaskraantjes aangebracht, een hooge en een lage kraan, welke gebruikt worden voor het inblazen van het gas. Aan de achterwand bevindt zich een uitlaatsluis voor het gas, welke gedurende de vergassing met water gevuld is.

Aan de binnenzijde van de achterwand bevindt zich een sterke zuigmotor, een motor van een stofzuiger die 3 m^3 lucht per minuut verplaatst en in regelrechte verbinding staat met de uitlaatsluis.

Aan de buitenkant van de uitlaatsluis is er weer een ventilator, die het gas over een groote oppervlakte verspreidt.

Allereerst werd de gaskamer door het maken van een geringe overdruk beproefd op luchtdichtheid. Nadat aan deze voorwaarde voldaan was, werd in de gaskamer een zeker percentage koolzuurgas geblazen. Vervolgens werd de mengventilator aangezet. Uit de gasanalyse proeven uit de hooge en lage kraan bleek, dat de ventilator een voldoende capaciteit bezat, om het gas gelijkmatig te mengen. Het bleek namelijk, dat er geen verschil was in de uitkomsten, of men een monster van het gas nam uit de hooge of uit de lage kraan.

Daarna werd door middel van een gasanalyse bepaald, hoeveel tijd er noodig was om de gaskamer weer praktisch totaal koolzuurvrij te maken.

Uit de uitlaatsluis werd het water verwijderd. De groote kraan aan de deur werd opengedraaid. De motor van de stofzuiger werd in werking gesteld, gedurende 1 minuut. Daarna werd de motor afgezet, de kraan gesloten en het gasmengsel geanalyseerd. Vervolgens werd weer gedurende 1 minuut geventileerd en nogmaals geanalyseerd, en dit vervolgens nog enkele malen herhaald. Deze tijd was 8 minuten. De gasanalyse werd bepaald door middel van het toestel volgens Krogh-Liljestrand.

Bijgaande curve (fig. 2) geeft het verloop van de vermindering van het CO_2 gehalte bij het ventileeren van de gaskamer weer.

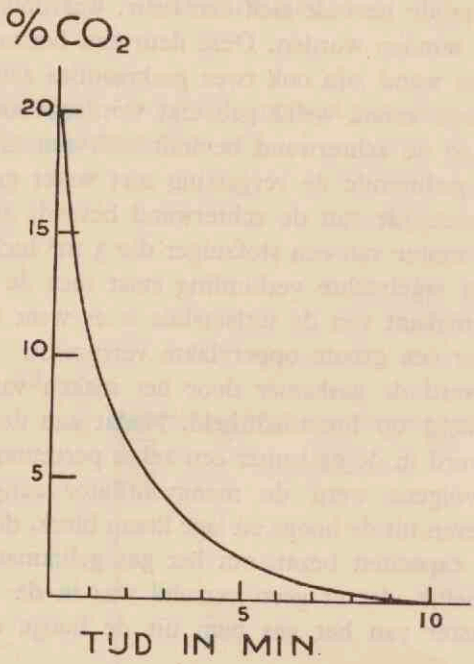

FIG. 2.

De giftigheid van het phosgeen.

Laqueur en Magnus hebben proeven genomen omtrent de giftigheid van het phosgeen.

Na inblazen van 100 mg phosgeen per m^3 bleek bij analyse dat, onder wisselende omstandigheden van de temperatuur en de vochtigheid van de lucht, het gehalte van het phosgeen 27—80 mg per m^3 bedroeg.

Het bleek hun, dat bij een voldoende concentratie een verblijf van 15—20 minuten in de gaskamer lang genoeg was, om bij katten in de meeste gevallen een typisch verloopende doodelijke longaandoening te voorschijn te roepen. Bovendien speelt de tijd een groote rol bij de vergiftiging. Dit blijkt uit de formule van Haber. Deze

bepaalt een getal, verkregen door vermenigvuldiging van de concentratie (c) van het phosgeen, uitgedrukt in milligrammen per m^3, met de vergiftigingstijd (t), uitgedrukt in minuten. Voor een doodelijke vergiftiging met phosgeen is dit getal 450 of grooter. Bij 450 sterft slechts een enkel dier; dit is de kleinste doodelijke dosis. Bij een waarde van 900 sterft gewoonlijk meer dan 50 % van de katten. Wanneer we dus een veel hooger getal nemen, b.v. 1400, zou men verwachten, dat dus alle dieren aan de vergiftiging doodgaan. Dit blijkt nu echter niet het geval te zijn. Een gering percentage overleeft de vergiftiging nog.

De z.g. biologische kromme van Young brengt dit in beeld. Zet men op de abscis af de waarde van het product ($c \times t$) en op de ordinaat het percentage van de dieren dat sterft, dan zal bij een waarde van 450 van dit product een enkel dier dood gaan. Bij een waarde van 900 ligt dit percentage boven de 50, terwijl bij verdere toename van het product ook het aantal sterfgevallen toeneemt, maar niet rechtlijnig; de curve zal een kromming vertoonen en bij veel hoogere waarde van het product de 100 % bereiken.

(In de pharmacologische litteratuur vindt men deze kromme tegenwoordig meestal onder de naam mortaliteits curve van Trevan.)

Een aantal van deze dieren blijft in leven, nadat ze een ernstig longproces doorgemaakt hebben. Een van de oorzaken is wel, dat tijdens de proef de dieren zich verschillend gedragen. Verreweg de meeste blijven rustig zitten, terwijl enkele heen en weer loopen. Daardoor wordt bij de laatsten het ademvolumen vermeerderd, zoodat ze dus ook meer phosgeen inademen.

Ook is gebleken, dat zwarte katten (echter weer niet in alle gevallen) minder gevoelig zijn dan de lichtgekleurde katten. Verder speelt ook nog de individueele gevoeligheid een rol. Dit alles hebben we in onze proeven kunnen bevestigen. Laqueur en Magnus hebben verschillende diersoorten onderzocht, muizen, ratten, caviae, konijnen, honden, paarden en apen. Het bleek dat konijnen en paarden in het algemeen minder gevoelig zijn dan b.v. katten. Zij komen tot de conclusie dat men bij katten o. a. minder gestoord wordt door groote individueele schommelingen, waarom wij dan ook voor proefdieren katten genomen hebben.

Het algemeen verloop der vergiftiging.

Daar het alleen in de bedoeling lag, experimenteel na te gaan de invloed van verschillende medicamenten op het longoedeem, hebben we de proefdieren blootgesteld aan die concentratie, die in bijna alle gevallen een doodelijk verloopend longoedeem opwekte.

Na een aantal experimenten komen we voor onze gaskamer tot de volgende hoeveelheid: 90 cm^3 gas = 360 mg phosgeen gedurende 25 minuten voor 2 katten. Echter is het noodzakelijk, dat men rekening houdt met de vochtigheid en de temperatuur van de lucht. Bij zeer droge lucht gedurende de vergiftiging sterven er meer dieren dan bij vochtige lucht. Wanneer men lucht heeft, die bijna verzadigd is met waterdamp, heeft men, om hetzelfde resultaat te bereiken, meer phosgeen noodig, of men kan natuurlijk ook de tijd wat langer nemen. We dragen dan ook bij onze proeven steeds zorg, eerst een hygrometer te raadplegen en naar gelang van de stand hiervan de hoeveelheid phosgeen te varieeren, terwijl we de tijdsduur van de proef constant houden.

De katten worden ½—1 uur voor het inblazen van het gas in de gaskamer gezet, zoodat ze eerst aan de omgeving kunnen wennen. De uitlaatsluis wordt gevuld met water. Daarna wordt het gas door middel van een gaspipet door een der kranen aan de voorzijde ingeblazen, waarna de gaspipet 3 × met lucht uit de gaskamer wordt nagespoeld. Het is zonder meer duidelijk, dat van te voren de mengventilator in werking gesteld en het licht aangedraaid is. Onmiddellijk na het inblazen van het gas wordt het door de proefdieren bemerkt. Ze kijken onrustig rond vanwaar het gas komt. Zelfs een dier, dat rustig slaapt, wordt oogenblikkelijk wakker. Verreweg de meeste dieren blijven kalm zitten met de staart om zich heen geslagen. Ze vertoonen zeer spoedig een sterke speekselsecretie en tranenvloed. Eerst is het speeksel zeer dun, zoodat ze soms een schuimlaag om de bek hebben. Later wordt het speeksel veel slijmeriger, zoodat er lange slijmdraden aan de bek hangen. Verder likken en wasschen ze zich voortdurend en knipperen met de oogen, terwijl andere daarentegen de oogen gesloten houden. Hoesten of miauwen doen ze zelden. Dikwijls treden braakbewegingen op, maar tot braken komt het niet. De ademhaling wordt frequenter, maar oppervlakkiger.

Wanneer de dieren urineeren of defaeceeren, dan weet men vooruit dat hun toestand slechter zal zijn dan van de overige dieren. Het hierdoor vergroote ademvolumen speelt waarschijnlijk een groote rol.

Wanneer de proefdieren na 25 minuten uit de kamer genomen worden, ziet men zoo oppervlakkig geen veranderingen. Deze treden pas na 2—6 uur op. We zien dan in het verloop van het proces de verschillende graden van dyspnoe optreden, van zeer lichte tot zeer ernstige graad toe: sterke bewegingen van de flanken, neusvleugelademhaling, sterke thoraxbewegingen. De ademhaling wordt frequenter, kan zelfs tot 80—100 maal in de minuut stijgen, terwijl 20 maal per minuut normaal is. Gedurende deze tijd treedt er langzamerhand longoedeem op, hetwelk na 9—10 uur zijn hoogtepunt bereikt, om dan bij herstel weer zeer langzaam af te nemen.

Vlak voor de dood zien we de dyspnoe dan ook in zijn ernstigste vorm: de eerst versnelde ademhaling is dán langzaam, krampachtig en happend. De dieren zijn dan zeer onrustig, ze kruipen en rollen door de kooi rond en ze vertoonen krampen. Bij elke ademhaling gaat de bek open, terwijl er schuimende vloeistof uitloopt. Er is duidelijke cyanose en de pupillen zijn verwijd. Daarna gaat het dier in zijligging. De dood volgt door ademstilstand (de bek staat wijd open), terwijl het hart nog een paar minuten doorklopt.

Gaan de dieren niet te gronde, dan treedt, na een ernstige dyspnoe gedurende 2 dagen, een verbetering op. Gedurende deze 2 dagen gebruiken de dieren geen voedsel, terwijl ze ook niet drinken. Daarna ziet men de versnelde ademhaling normaler worden, ook nemen de dieren dan weer voedsel tot zich en drinken veel. Ook defaeceeren en urineeren ze weer.

Na 5—6 dagen zien ze, wanneer er in dien tijd geen complicaties optreden, er weer frisch en gezond uit, behoudens een sterke vermagering.

De indikking van het bloed.

Laqueur en Magnus komen in hun onderzoek tot de conclusie, dat de oedeemvloeistof van de long afkomstig is uit het bloed, zoodat de indikking van het bloed ons dus een beeld geeft van de hoeveelheid oedeemvloeistof van de long. Hoe hooger dus het haemo-

globinegehalte van het bloed is, des te grooter is de hoeveelheid vloeistof in de long.

We hebben echter in ons eigen onderzoek dit niet altijd kunnen bevestigen. Om het haemoglobinegehalte te bepalen, hebben we gebruik gemaakt van de colorimeter van Klett.

Van het bloed uit de oorvene van elk dier werd vóór de vergiftiging een standaardoplossing gemaakt. In verloop van verschillende tijden na de vergiftiging namen we weer bloed af en vergeleken dit met de standaardoplossing (100 %) met behulp van de colorimeter. We zagen dan bij de verschillende monsters, na elkaar genomen, binnen 10 uur na de vergiftiging een stijging tot 115—130—150 % etc. Deze stijging van het haemoglobinegehalte bewijst dus, dat er indikking van het bloed plaats vindt. Trad er verbetering van de toestand op, dan daalde dit percentage weer geleidelijk.

Gelijktijdig bij het nemen van de monsters voor het bepalen van het haemoglobinegehalte namen we telkens de temperatuur op. Een groot aantal proefnemingen zijn hierover gedaan.

Nu bleek het volgende: er waren onder onze proeven eenige dieren, die weinig verandering van het haemoglobinegehalte en ook weinig verandering van temperatuur vertoonden. Toch was er objectief ernstig longoedeem. Dit bleek dan uit de dyspnoe: sterke bewegingen van de flanken en neusvleugelademhaling. Om absolute zekerheid te krijgen, werden deze dieren gedood met aether.

Resultaat:

	gewicht	laagste temp.	haemoglobine-gehalte	gewicht longen
grijze kat	2150 g	37,5	104	29 g p. kg
„ „	3000 „	37,6	111	23 „ „ „
zwarte „	3100 „	37,3	108	26 „ „ „

Het normale longgewicht is 8—10 g per kg lichaamsgewicht. Uit het bovenstaande blijkt dus duidelijk, dat het haemoglobine-

gehalte geen absoluut betrouwbare maatstaf is, om een goed overzicht te krijgen van de ontwikkeling van het longoedeem.

Verder bleek ons nog, dat ook wanneer de temperatuur duidelijk daalde onder de 37° C. en dan langzaam verder daalde, het haemoglobinegehalte steeg, en we dus ook hier een indikking van het bloed zagen. Dus werd er gezocht naar een andere methode om de ontwikkeling van het longoedeem te bestudeeren, en hebben we het röntgenapparaat te hulp geroepen. Röntgenologisch kunnen we het longoedeem aantoonen, en tevens kunnen we op deze wijze vaststellen, of er zich soms ook nog andere processen in de long afspelen.

Zoo hebben we door middel van deze methode verschillende malen een bronchopneumonie kunnen aantoonen. Echter moeten we de foto's niet al te vroeg nemen. Pas 7 uur na de vergiftiging kan men het longoedeem röntgenologisch duidelijk vaststellen. Door op regelmatige tijden x foto's te nemen, krijgen we een duidelijk en goed overzicht van het geheele verloop van het longoedeem. Hierbij hebben we dus de temperatuur en de bepaling van het haemoglobinegehalte van het bloed niet noodig. Toch bleek het van groot belang te zijn, bij katten op geregelde tijden de temperatuur op te nemen en wel voor de prognose. Bij regelmatige daling van de temperatuur ontwikkelt het longoedeem zich in ongunstige zin. Uit een groot aantal waarnemingen bleek, dat wanneer de temperatuur daalde beneden de 35° C., het dier bijna altijd te gronde ging.

PROEVEN MET TOEDIENING VAN GENEESMIDDELEN.

G. STROPHANTHINE.

Rühl heeft experimenteel vastgesteld, dat er door numal narcose een verandering ontstaat in de longcapillairen en in de periphere bloedsomloop. Het gevolg hiervan is een verminderde zuurstofpermeabiliteit in de longen en in de bloedsomloop, waardoor er een praeoedeem van de longen ontstaat en in ernstiger gevallen longoedeem.

Door g. strophanthine wordt nu de diffusiestoornis in de longcapillairen en de permeabiliteit gunstig beïnvloed.

Op grond van de onderzoekingen van Rühl werd de werking van g. strophanthine op het longoedeem bij phosgeenvergiftiging onderzocht. Onmiddellijk na de phosgeenvergiftiging werd de g. strophanthine intraveneus ingespoten in de vena saphena. De doodelijke dosis van g. strophanthine is voor katten bij langzame infusie ongeveer 0,1 mg per kg kat.

Er werd begonnen met een kleine dosis 0,02 mg per kg kat intraveneus. In de verdere proeven werd de dosis verhoogd tot 0,07 mg per kg kat. Bij kleine doseering, van 0,02 mg tot en met 0,035 mg per kg kat, werd deze hoeveelheid 2 maal geïnjiceerd, op twee achtereenvolgende dagen. Bij hoogere doseering tot 0,07 mg per kg kat werd slechts eenmaal ingespoten.

Ook is er in een aantal gevallen g. strophanthine ingespoten wanneer we het longoedeem reeds röntgenologisch konden aantoonen.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	0,02 mg 2 ×	9-1-36 Gew. 3100 g	† 15-1-36 Pneumonie	9-1-'36 Gew. 3300 g	† 10-1 '36 Gew. long p/kg 24 g Status thymicus
II	0,023 mg 2 ×	14-1-'36 Gew. 2650 g	† 20-1 -'36 Pneumonie	14-1-'36 Gew. 2400 g	† 15-1-'36 Gew. long p/kg 31 g
III	0,027 mg 2 ×	15-1-'36 Gew. 2300 g	Hersteld	15-1-'36 Gew. 2100 g	† 16-1-'36 Gew. long p/kg 32 g
IV	0,024 mg 2 ×	20-1-'36 Gew. 2600 g	Hersteld	20-1-'36 Gew. 2400 g	† 21-1-'36 Gew. long p/kg 29 g
V	0,035 mg 2 ×	22-1-'36 Gew. 2900 g	† 22-1-'36 Gew. long p/kg 28 g	22-1-'36 Gew. 2300 g	† 24-1 '36 Gew. long p/kg 31 g
VI	0,027 mg 2 ×	29-1-'36 Gew. 2300 g	† 30-1-'36 Gew. long p/kg 27 g	29-1-'36 Gew. 2200 g	Hersteld
VII	0,035 mg na 7 uur	30-1-'36 Gew. 2500 g	† 3-2-'36 Gew. long p/kg 26 g	30-1-'36 Gew. 1600 g	† 2-2-'36 Pneumonie
VIII	0,06 mg na 7 uur	3-2-'36 Gew. 2400 g	† 4-2-'36 Gew. long p/kg 25 g	3-2-'36 Gew. 2300 g	† 3-2-'36 Gew. long p/kg 35 g
IX	0,065 mg na 7 uur	4-2-'36 Gew. 2600 g	† 5-2-'36 Gew. long p/kg 33 g	4-2-'36 Gew. 2600 g	Hersteld
X	0,07 mg	5-2-'36 Gew. 2700 g	Hersteld	5-2-'36 Gew. 2500 g	† 7-2-'36 Gew. long p/kg 28 g

X = g. strophanthine intraveneus per kg kat.

Van de 10 contrôle-dieren gingen er na de vergiftiging 8 dood binnen 1—2 dagen, 2 bleven er in leven.

Bij contrôle-kat no. I vonden we bij de sectie, die we altijd na de dood verricht hebben, een status thymicus.

Businco Armando beschrijft: zeer gevoelig voor phosgeen zijn menschen met een status thymicolymphaticus, vergroote tonsillen, persisteerende thymus en vergroote thymus.

Bij no. VII werd een bronchopneumonie gevonden, no. VI en no. IX zijn hersteld. De andere zes zijn gestorven tengevolge van het longoedeem. Van de dieren, behandeld met g. strophanthine, hebben de nos. I en II het longoedeem overleefd en zijn pas na 6 dagen gestorven aan de beruchte bronchopneumonie, waarvoor katten in Januari en Februari zeer vatbaar zijn. Deze hebben dus het hoogtepunt en de kritieke periode overleefd. De nos. III, IV en X zijn in leven gebleven. De nos. V tot en met IX zijn gestorven tengevolge van het longoedeem.

Van de contrôle-dieren zijn er aan het phosgeen zes gestorven en van de behandelde dieren vijf. Röntgenologisch waren er tusschen de x foto's van de behandelde dieren en van de contrôle-dieren weinig verschillen.

Daar het jaargetijde, nl. Januari en Februari, voor de dieren ongunstig is, en we met de proefdieren veel last hadden van bronchitis en bronchopneumonie, zijn de proeven in den zomer herhaald.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
XI	0,037 mg	8-6-'36 Gew. 1940 g	† 8-6-'36 Gew. long p/kg 32 g	8-6-'36 Gew. 2200 g	† 9-6-'36 Gew. long p/kg 28 g
XII	0,03 mg	10-6-'36 Gew. 2540 g	Hersteld	10-6-'36 Gew. 2300 g	Hersteld
XIII	0,025 mg	11-6-'36 Gew. 2200 g	† 12-6-'36 Gew. long p/kg 31 g	11-6-'36 Gew. 2000 g	Hersteld

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
XIV	0,032 mg	15-6-'36 Gew. 2400 g	Hersteld	15-6-'36 Gew. 2100 g	† 16-6 '36 Gew. long p/kg 38 g
XV	0,023 mg	16-6-'36 Gew. 2400 g	† 17-6-'36 Gew. long p/kg 33 g	16-6-'36 Gew. 2400 g	† 17-6-'36 Chloroform Gew. long p/kg 35 g
XVI	0,029 mg	17-6-'36 Gew. 2700 g	† 18-6-'36 Gew. long p/kg 22 g	17-6-'36 Gew. 2300 g	Hersteld

X = g. strophanthine intraveneus per kg kat.

Van de 6 contrôle-dieren zijn er 2 gestorven tengevolge van longoedeem, 3 andere zijn ervan hersteld. No. XV werd dood genarcotiseerd met chloroform, om te zien hoe zwaar de longen waren, terwijl we de stellige indruk hadden, dat dit dier zeer zeker in leven zou zijn gebleven.

Van de 6 behandelde dieren zijn er 4 gestorven aan longoedeem. De nos. XII en XIV zijn hersteld. Het in het begin zoo gunstige resultaat (zie nos. I tot en met IV) hebben we later niet meer kunnen bevestigen.

Conclusie: De directe werking van g. strophanthine op het longoedeem tengevolge van phosgeengas is van weinig beteekenis.

Digitoxine.

In plaats van g. strophanthine hebben we een ander, veel gebruikt vaat- en hartmiddel experimenteel beproefd en wel digitoxine.

Digitoxine werd evenals g. strophanthine intraveneus ingespoten ½ uur na de phosgeenvergiftiging. Evenals bij g. strophanthine werden ook hier verschillende doseeringen gebruikt.

Bauer beschrijft dat 0,1 mg digitoxine per kg kat, één maal ingespoten, goed verdragen wordt, en dat, indien er 0,05 mg digitoxine om de twee dagen toegediend wordt, er geen vergiftigingsverschijnselen optreden en er ook geen cumulatie aangetoond kan worden.

We begonnen op grond van bovenstaande gegevens met 0,05 mg digitoxine per kg kat. De resultaten waren als volgt:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	0,05 mg	10-2-'36 Gew. 2300 g	Hersteld	10-2-'36 Gew. 2200 g	† 10-2-'36 Gew. long p/kg 36 g
II	0,05 mg	11-2-'36 Gew. 2600 g	† 11-2-'36 Gew. long p/kg 25 g	11-2-'36 Gew. 2100 g	† 15-2 '36 purulente bronchitis
III	0,034 mg	12-2-'36 Gew. 2950 g	† 13-2-'36 Gew. long p/kg 26 g	12-2-'36 Gew. 2100 g	† 13-2-'36 Gew. long p/kg 24 g
IV	0,03 mg	13-2-'36 Gew. 3000 g	† 14-2-'36 Gew. long p/kg 33 g	13-2-'36 Gew. 3000 g	Hersteld
V	0,03 mg	17-2-'36 Gew. 1950 g	Hersteld	17-2-'36 Gew. 2640 g	† 17-2-'36 Gew. long p/kg 29 g
VI	0,027 mg	18-2-'36 Gew. 2150 g	† 19-2-'36 Gew. long p/kg 37 g	18-2-'36 Gew. 2400 g	† 19-2-'36 Gew. long p/kg 39 g

X = digitoxine intraveneus per kg kat.

Uit deze tabel blijkt, dat van de behandelde dieren er 2 bleven leven en van de contrôle-dieren 1. Maar in proef no. II ging het contrôle-dier na drie dagen dood aan een purulente bronchitis.

Vervolgens blijkt dat de dieren uit de proeven III en VI de navolgende longgewichten per kg hadden.

	Behandeld	Contrôle
No. III	26 g	24 g
No. VI	37 g	39 g

Uit deze getallen blijkt al, dat er dus weinig verschil is tusschen de behandelde dieren en de contrôle-dieren.

Verder waren er bij de secties hoegenaamd geen verschillen op te merken. Er was zeer duidelijk longoedeem en er stroomde rijkelijk vocht uit de trachea.

Hieruit blijkt dus, dat digitoxine evenals g. strophanthine weinig of geen invloed heeft op het longoedeem, opgewekt door phosgeenvergiftiging.

CALCIUMBEHANDELING.

Laqueur en Magnus komen tot de conclusie, dat chloorcalcium, subcutaan ingespoten, zoowel prophylactisch als therapeutisch, de mortaliteit, welke bij de niet behandelde dieren 88 % bedroeg, terugbracht tot op 55 % voor de behandelde dieren. Therapeutisch werd ½ - 2 uur na de vergiftiging chloorcalcium subcutaan ingespoten. Er werd een 1% oplossing gegeven. Tevens constateerde men bij de behandelde katten minder longoedeem.

Koontz en Moulton hebben deze proeven gedaan bij konijnen en honden. Deze onderzoekers dienden het calcium toe door middel van een maagsonde. Bij honden was het noodzakelijk, van te voren een dosis morphine te geven, om het braken te vermijden. Zij hebben gewerkt met calcium-chloride, -lactaat en -citraat.

Zij komen tot de conclusie, dat calcium, peroraal gegeven, wel het longoedeem beperkte, maar dat de mortaliteit dezelfde bleef.

Laqueur en Magnus geven echter aan, dat calcium-chloride per os te langzaam opgenomen wordt. Bij vergiftiging met phosgeen treedt het ziektebeeld reeds na een paar uren op en kan dan snel verergeren, zoodat men middelen moet geven, die snel opgenomen worden.

Intraveneuze calcium-injecties zijn nogal inconstant in werking, want, wordt er te snel ingespoten, dan gaan de dieren aan hart en ademstilstand te gronde. Er blijven dus alleen over subcutane en intramusculaire inspuitingen. Deze nu zijn bij gebruik van chloorcalcium pijnlijk en er kan necrose optreden. Daarom hebben wij bij onze proeven gebruik gemaakt van calciumgluconaat, hetwelk o.a. subcutaan gegeven kan worden. Het groote voordeel is dat deze injectie niet pijnlijk is, en men van hoogere concentratie's gebruik kan maken.

We spoten dan ook een 10 % oplossing van calciumgluconaat intramusculair of subcutaan in, ongeveer een ½ uur na de vergiftiging.

Laqueur en Magnus geven aan dat men met een dosis boven de 0,21 g calciumchloride per kg kat geen goed resultaat heeft.

Goede resultaten verkreeg men bij een dosis tusschen 0,167—0,21 g calciumchloride (met kristalwater) per kg kat. Dit komt overeen met 0,0304—0,0382 g calcium per kg kat; 1 cm^3 calciumgluconaat 10 % bevat 0,0093 g calcium; men moet dus van deze oplossing geven 3,26—4,1 cm^3 per kg kat.

Allereerst hebben we proeven genomen met een dosis boven de 4 cm^3 per kg en wel van 4 cm^3 tot 4,75 cm^3 per kg kat.

De resultaten hiervan waren als volgt:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	4 cm^3	18-3-'36 Gew. 2500 g	Hersteld	18-3-'36 Gew. 2340 g	Hersteld
II	4,17 cm^3	19-3-'36 Gew. 2400 g	Hersteld	19-3-'36 Gew. 2700 g	† 24-3-'36 Pneumonie
III	4,75 cm^3	20-3-'36 Gew. 2100 g	† 20-3-'36 Gew. long p/kg 32 g	20-3-'36 Gew. 2300 g	Hersteld
IV	4,25 cm^3 2 ×	23-3-'36 Gew. 2360 g	† 25-3-'36 Chloroform Gew. long p/kg 17 g	23-3-'36 Gew. 1940 g	† 25-3-'36 Chloroform Gew. long p/kg 33 g
V	4,17 cm^3 2 ×	24-3-'36 Gew. 2400 g	Hersteld	24-3- 36 Gew. 2000 g	† 25-3-'36 Gew. long p/kg 30 g
VI	4,5 cm^3 2 ×	25-3-'36 Gew. 2200 g	† 26-3-'36 Gew. long p/kg 19 g	25-3-'36 Gew. 2200 g	† 25-3-'36 Gew. long p/kg 18 g
VII	4,6 cm^3	26-3-'36 Gew. 2140 g	† 27-3-'36 Gew. long p/kg 20 g	26-3-'36 Gew. 1700 g	† 27-3-'36 Gew. long p/kg 23 g

X = calciumgluconaat 10 % subcutaan per kg kat.

Uit het bovenstaande blijkt, dat bij de hooge calcium dosis, zooals in de proeven no. III, VI en VII, de dieren spoedig stierven en dat de longgewichten vergeleken met die van de contrôle-dieren, zooals in no. VI en VII weinig of geen verschil vertoonden. Bij de doses van 4 cm^3 tot 4,25 cm^3 per kg, krijgt men een geheel ander resultaat.

Bij de proef no. I bleef het behandelde zoowel als het contrôle-dier in leven, terwijl hun temperatuur (2—3 × per dag opgenomen) wel verschillend was. De behandelde kat had als laagste temperatuur op de 1e dag 35,5 °C. en de contrôle 37 °C. De volgende dag hadden beide weer een normale temperatuur, boven de 38 °C.

Bij proef no. II heeft men geen goede contrôle, daar reeds röntgenologisch bleek dat we bij dit dier te doen hadden met een bronchopneumonie. Bij de obductie is dit volkomen bevestigd. De temperatuur was dus al hoog.

Proef no. IV. Ook hier zien we, als bij proef no. I, dat het behandelde dier een lagere temperatuur heeft dan het contrôle-dier. Het contrôledier komt niet onder de 36,6 °C, bij het behandelde daalde op de 2e dag de temperatuur tot 34,8 °C, de 3e dag was de temperatuur 36,3 °C.

Röntgenfoto's, gemaakt tijdens het ziekteproces, geven een zeer duidelijk verschil te zien ten gunste van het behandelde dier. Daarom hebben we beide dieren op de 3e dag door middel van chloroform gedood. De longgewichten gaven ook duidelijk verschil. Het behandelde dier had een longgewicht van 40 g, dat is 17 g per kg kat, en zeer weinig oedeem; het contrôle-dier had een longgewicht van 65 g, dat is ruim 33 g per kg kat. Ook bleek, dat men maar één maal calciumgluconaat behoefde te geven, daar uit het klinische beeld en uit het röntgenonderzoek bleek, dat de tweede injectie, de volgende dag, geen invloed meer had. Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek werd het volgende gevonden:

De longen van de behandelde kat (no. IV) waren slecht samengevallen, hetgeen vooral met de achterste kwabben het geval was. Het gewicht ervan was duidelijk toegenomen. De kleur van de voorste en middelste kwabben was overwegend grijswit, afgewisseld met kleine bruinroode veldjes, welke onder de oppervlakte van het lichtgekleurde gedeelte lagen. Dit laatste gaf een schuimstructuur te zien en bleek bij microscopisch onderzoek emphysemateus te zijn.

De donker gekleurde veldjes waren onregelmatig begrensd en hadden een homogeen aspect. Op sneevlakte waren deze vochtig. Bij microscopisch onderzoek werd oedeem vastgesteld. De onderste kwabben vertoonden het tegenovergestelde beeld. Deze waren over het algemeen licht bruinrood (oedeem), afgewisseld met grootere en kleinere lichtgekleurde emphysemateuse plekken. Bij doorsnijden stroomde weinig oedeemvloeistof af. Het longweefsel bleek vrij goed luchthoudend te zijn. In de bronchiën bevond zich een geringe hoeveelheid slijm.

De longen van de contrôle-kat (no. IV): de bovenste en middelste kwabben gaven hetzelfde beeld te zien als die van de behandelde kat, echter met dit verschil dat zij veel meer oedeemvloeistof bevatten. De onderste kwabben waren in het geheel niet samengevallen en voelden zeer zwaar aan. De kleur was donker bruinrood, terwijl talrijke zeer kleine tot speldeknop groote grijze plekjes aanwezig waren. Het donker gekleurde gedeelte vertoonde bij microscopisch onderzoek het beeld van longoedeem, de lichtgekleurde longgedeelten bleken emphysemateus te zijn. Tengevolge van subpleuraal oedeem zagen de longen er als gelakt uit. Bij doorsnijden was geen knisteren te hooren. Van de sneevlakte droop een groote hoeveelheid van een heldere, waterige vloeistof af, waarin zich kleine luchtblaasjes bevonden. Vooral bij het uitoefenen van een geringe druk stroomde veel fijnschuimige vloeistof van de sneevlakte af. Ook de grootere bronchiën waren met schuimige vloeistof gevuld.

Samenvattend werd bij beide katten longoedeem en longemphyseem vastgesteld. Dit laatste moet als een vicarieerend emphyseem worden opgevat. Het groote verschil tusschen de longen van de behandelde en van de contrôle-kat was voornamelijk gelegen in de veranderingen der onderste kwabben. Deze kwabben waren bij de contrôle-kat veel grooter, donkerder en zwaarder dan die van de behandelde en bevatten dan ook veel meer vloeistof.

Hierna werd onderzocht de werking van het calciumgluconaat in een kleinere dosis op het longoedeem, n.l. minder dan 4 cm^3 p/kg.

We kregen de volgende resultaten:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	3,65 cm^3	25-10-'36 Gew. 2600 g	† 28-10-'36 Gew. long p/kg 23 g	25-10-'36 Gew. 2300 g	† 26-10-'36 Gew. long p/kg 32 g
II	3,5 cm^3	28-10-'36 Gew. 2700 g	Hersteld	28-10-'36 Gew. 2900 g	† 29-10-'36 Gew. long p/kg 35 g
III	3,6 cm^3	29-10-'36 Gew. 2140 g	† 31-10-'36 Chloroform Gew. long p/kg 19 g	29-10-'36 Gew. 2600 g	† 31-10-'36 Chloroform Gew. long p/kg 27 g
IV	3,8 cm^3	2-11-'36 Gew. 3210 g	† 4-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 25 g	2-11-'36 Gew. 4000 g	† 4-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 31 g
V	3,5 cm^3	9-11-'36 Gew. 3000 g	† 10-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 30 g	9-11-'36 Gew. 3100 g	† 10-11-'36 Gew. long p/kg 40 g
VI	3,5 cm^3	10-11-'36 Gew. 3000 g	† 10-11-'36 Heeft rondge- loopen tijdens de proef Gew. long p/kg 25 g	10-11-'36 Gew. 2900 g	† 10-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 31 g
VII	3,5 cm^3	10-11-'36 Gew. 2340 g	† 11-11-'36 Gew. long p/kg 25,6 g	10-11-'36 Gew. 2900 g	† 11-11-'36 Gew. long p/kg 34,4 g
VIII	3,5 cm^3	12-11-'36 Gew. 2200 g	Hersteld	12-11-'36 Gew. 2500 g	† 13-11-'36 Gew. long p/kg 32 g
IX	3,5 cm^3	13-11-'36 Gew. 2700 g	† 14-11-'36 Gew. long p/kg 29 g	13-11-'36 Gew. 3300 g	† 14-11-'36 Gew. long p/kg 30 g

	X	Proef	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
X	3,5 cm³	16-11-'36 Gew. 2100 g	† 17-11-'36 Gew. long p/kg 28 g	16-11-'36 Gew. 1900 g	† 17-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 22 g
XI	3,5 cm³	16-11-'36 Gew. 1880 g	† 17-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 33 g	16-11-'36 Gew. 1760 g	† 17-11-'36 Gew. long p/kg 45 g
XII	3,5 cm³	17-11-'36 Gew. 2400 g	Hersteld	17-11-'36 Gew. 1880 g	† 18-11-'36 Gew. long p/kg 24 g
XIII	3,5 cm³	24-11-'36 Gew. 3300 g	† 25-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 23 g	24-11-'36 Gew. 2800 g	† 25-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 36 g
XIV	3,5 cm³	25-11-'36 Gew. 2700 g	† 26-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 22 g	25-11-'36 Gew. 2100 g	† 26-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 35 g
XV	2,5 cm³ 2 ×	18-11-'36 Gew. 4000 g	† 20-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 35 g	18-11-'36 Gew. 4000 g	† 19-11-'36 Gew. long p/kg 22,5 g
XVI	2,5 cm³	19-11-'36 Gew. 3000 g	† 20-11-'36 Chloroform Gew. long p/kg 18 g	19-11-'36 Gew. 2000 g	† 20-11-'36 Gew. long p/kg 30 g

X = calciumgluconaat 10 % subcutaan per kg kat.

Wanneer we nu deze tabel bezien, dan blijkt dat bij de nos. I tot en met XIV de hoogste dosis 3,8 cm³ per kg kat en de laagste

3,5 cm^3 per kg kat bedraagt. Deze doses werden subcutaan geinjiceerd. Proef no. VI kunnen we wel buiten beschouwing laten, daar het behandelde dier tijdens de vergiftiging voortdurend heeft rondgeloopen.

We weten op grond van de vroegere ervaringen, zoowel uit de litteratuur als uit het eigen experiment, dat van de dieren, die aan phosgeengas zijn blootgesteld, degene die rondloopen, door toename van hun ademgrootte per tijdseenheid, er slechter aan toe zijn dan die dieren, die rustig blijven zitten. Immers bij een toename van de ademgrootte per tijdseenheid wordt ook meer phosgeen ingeademd. Verder zien we, dat hier veelvuldig de chloroformnarcose is toegepast voor het dooden van de dieren, die met zeer groote waarschijnlijkheid in het leven zouden zijn gebleven, teneinde aldus nauwkeurig de longgewichten na te kunnen gaan en met elkaar te kunnen vergelijken.

Daarom zijn we in bijna alle gevallen als volgt te werk gegaan:

a. sterft één dier van een proef, dan wordt het andere onmiddellijk dood genarcotiseerd en worden de longgewichten vergeleken; b.v. proef nos. V, X, en XI.

b. zien we, dat beide dieren zullen blijven leven, dan worden beide dieren dood genarcotiseerd met hetzelfde doel; b.v. proef nos. III, IV, XIII, en XIV.

De behandelde dieren van proef no. II, no. VIII en no. XII echter hebben we in leven gelaten. Bij no. II vonden we een zeer duidelijk verschil in de röntgenfoto's ten gunste van het behandelde dier. Bij no. VIII en no. XII hebben we geen vergelijkende x-foto's kunnen maken, daar het contrôle-dier te snel aan longoedeem is dood gegaan. De practijk heeft geleerd, dat we in 't algemeen geen röntgenfoto's binnen de eerste 7 uur moeten maken, omdat binnen deze tijd geen duidelijk longoedeem aan te toonen is. Gaan we nu na de longgewichten van beide groepen dieren, de behandelde zoowel als de contrôle-dieren, dan komen we tot de volgende getallen:

	Behandeld.	Kleur.	Contrôle.	Kleur.
III	19 g p/kg	grijs	27 g p/kg	zwart
IV	25 „ „	grijs	31 „ „	rood
V	30 „ „	grijs	40 „ „	zwart
VII	25,6 „ „	zwart	34,4 „ „	grijs
IX	29 „ „	grijs	30 „ „	grijs
X	28 „ „	grijs	22 „ „	grijs
XI	33 „ „	grijs	45 „ „	grijs
XIII	23 „ „	zwart	36 „ „	grijs
XIV	22 „ „	grijs	35 „ „	lapjes

We zien dus een duidelijk verschil ten gunste van de behandelde dieren en wel de nos. III, IV, V, VII, XI, XIII en XIV. Ook natuurlijk bij de dieren, die hersteld zijn, de nos. II, VIII en XII. Bij no. IX is het longgewicht nagenoeg gelijk en bij no. X hebben we het tegenovergestelde. Dit berust waarschijnlijk op een toevallig groot individueel verschil in gevoeligheid tusschen deze beide dieren. Ook zien we, terwijl bekend is dat zwarte katten meestal iets minder gevoelig zijn, dat de kleur van de dieren in deze tabel geen rol speelt, daar er zoowel bij de behandelde dieren als bij de contrôle-dieren evenveel zwarte als lichter gekleurde zijn. Het gemiddelde longgewicht van de behandelde dieren is 26 gram p/kg en van de contrôledieren ruim 33 gram p/kg. We zien dus dat de longen der dieren, die behandeld zijn met calciumgluconaat, beduidend minder wegen dan die van de niet behandelde dieren.

Een goed voorbeeld hiervan is proef no. XI.

Hoewel het gewicht van het behandelde dier 1880 g en van het contrôle-dier 1760 g is, zijn de longen van het zwaardere dier kleiner dan van het contrôle-dier n.l. 60 en 80 g; of per kg 33 g en ruim 45 g (zie fig. no. 3 en no. 4 blz. 32 en 33).

Röntgenologisch zijn de volgende proeven gecontrôleerd:

de nos. I, II, III, IV, V, VIII, XII en XIII.

Bij de andere hebben we geen foto's gemaakt, omdat òf de dieren dood waren en dus sectie een goed overzicht gaf, óf een van beide dood was en de andere onmiddellijk doodgenarcotiseerd werd.

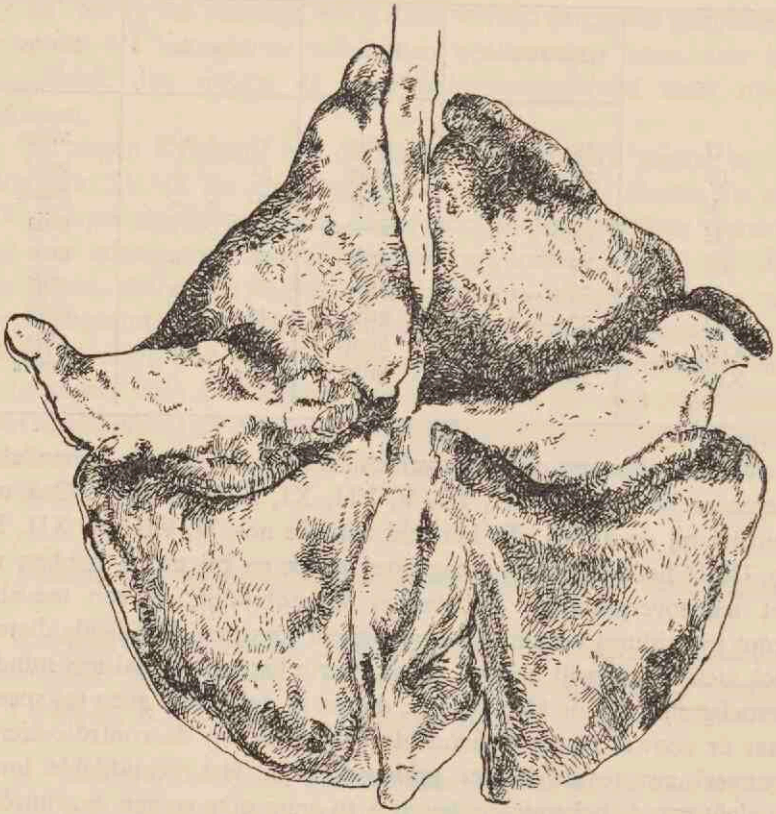

FIG. 3.

Bij deze röntgenfoto's vonden we een duidelijk verschil bij de nos. I, II, III, IV en XIII, terwijl bij de andere het verschil niet zoo groot was. Van deze 14 proeven zijn er dus 11 proeven duidelijk positief ten voordeele van de behandelde dieren. Bij no. IX is er geen verschil en no. X is ten gunste van het contrôle-dier. No. VI laten we buiten beschouwing, daar het dier heeft rondgeloopen.

Daarna zijn we overgegaan tot een geringere hoeveelheid calciumgluconaat en wel 2,5 cm^3 per kg dier, proef no. XV en no. XVI. Bij proef no. XV zien we, dat het contrôle-dier de volgende dag dood was. We hebben het behandelde dier toen nog dezelfde hoeveelheid calciumgluconaat gegeven. Daarna hebben we een dag later het dier

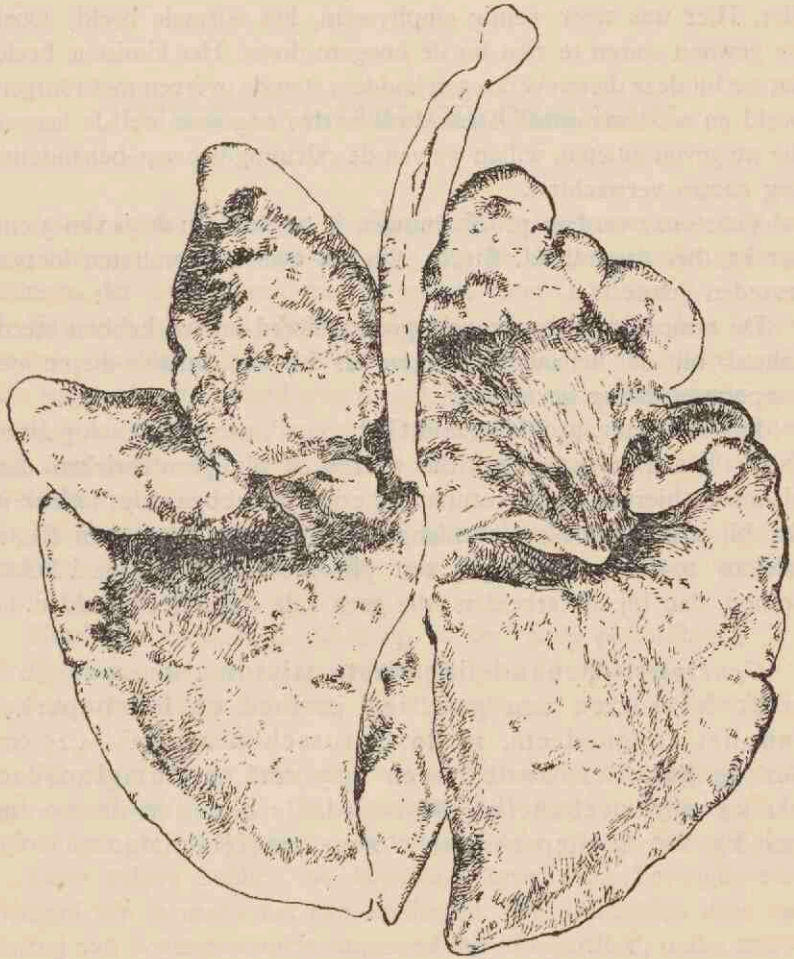

FIG. 4.

dood genarcotiseerd. We vonden een longgewicht van 140 g, dat is 35 g p/kg, met veel emphyseem, zeker meer dan we gewoon waren bij de obductie te zien bij dieren behandeld met een hoogere dosis calciumgluconaat.

Bij proef no. XVI zien we dat het contrôle-dier eveneens de volgende dag dood was. Longgewicht per kg dier 30 g. Het behandelde dier is gedood door chloroform. Longgewicht bedroeg 18 g per kg

dier. Hier was weer weinig emphyseem, het normale beeld, zooals we gewoon waren te zien bij de hoogere doses. Het klinische beeld, dat we bij deze dieren verkregen hadden, stemde overeen met röntgenbeeld en sectiemateriaal. Deze dosis is dus ongeveer wel de laagste, die we geven moeten, willen we van de calciumgluconaat-behandeling nog succes verwachten.

Voor onze verdere proefnemingen is telkens een dosis van 3 cm^3 per kg dier toegediend. Steeds zijn we over de resultaten hiervan tevreden geweest.

De temperatuur is geregeld gecontrôleerd en we hebben steeds zoowel bij de behandelde dieren als bij de contrôle-dieren een temperatuurdaling gevonden.

Büscher raadt, in „Grün und Gelbkreuz", prophylactisch gebruik van kalk aan bij arbeiders, die werken in phosgeenfabrieken, daar hij meent hiervan goede resultaten gezien te hebben. Zijn indruk is, dat bij arbeiders, die wekenlang regelmatig kalk innemen (lactas calcicus 0,500 4 × daags), een phosgeenvergiftiging veel lichter verliep, dan bij die arbeiders, die geen kalk ingenomen hadden.

Conclusie: Behandeling met calciumgluconaat 10 % heeft bij katten een gunstige invloed op het beperken van het longoedeem, in doses tusschen 2,5 cm^3—4,25 cm^3 per kg kat. Een dosis boven 4,25 cm^3 calciumgluconaat per kg werkt schadelijk. Bij een dosis beneden de 2,5 cm^3 per kg kat is het resultaat zeer twijfelachtig.

HYPERTONISCHE OPLOSSINGEN.

Zooals reeds bekend is, geeft adrenaline, intraveneus ingespoten bij konijnen in een dosis van 0,35 mg per kg een dusdanig longoedeem, dat deze dieren snel te gronde gaan (Luisada).

Freund nu vond, dat men deze dieren kon redden door hypertonische acetaat-oplossingen na de adrenaline in te spuiten. Hij kon hiermede alle proefdieren in het leven houden. Verhoogde men de dosis adrenaline, dan had het inspuiten van hypertonische acetaten ook zeer goede resultaten, echter nu niet meer in 100 % van de gevallen.

Na talrijke proefnemingen kwam Freund tot een bepaalde samenstelling van oplossingen, welke zijns inziens de voorkeur verdient n.l.:

Natriumacetaat, 3 aq. 4,8 g op 10 cm^3 aqua bidestillata,
Calciumacetaat, 6 aq. 4 cm^3 van een 10 % oplossing,
Magnesiumchloride, 6 aq. 1,5 cm^3 van een 10 % oplossing.

Op grond van de resultaten van Freund zijn we overgegaan tot een onderzoek van de therapeutische werking van hypertonische oplossingen bij longoedeem, veroorzaakt door phosgeenvergiftiging.

Eerst echter hebben we bepaald, hoeveel van bovengenoemd mengsel een normale kat kan verdragen. We injiceerden deze oplossing van bovengenoemde samenstelling intracardiaal, onder nauwlettende contrôle van het hart. Werd de hartslag frequenter tijdens de injectie, dan wachtten we even, totdat deze weer normaal was, alvorens de inspuiting te vervolgen. Zoodoende duurde deze injectie vrij lang, en wel 3—5 minuten. Het bleek ons, dat normale katten deze injectie slecht verdroegen, en we wijzigden dan ook de samenstelling van het mengsel.

We gaven, teneinde de schadelijke werking van het calcium te neutraliseeren, inplaats van 1,5 cm^3 magnesiumchloride, 2 cm^3 magnesiumchloride.

Na een aantal experimenten met normale dieren kwamen we tot de conclusie, dat een hoeveelheid van 4—5 cm^3 per kg kat, intracardiaal toegediend, uitstekend werd verdragen; subcutaan geinjiceerd bleek het zeer pijnlijk te zijn. Hierna zijn we overgegaan tot het experimenteeren met katten, vergiftigd met phosgeen. We hebben het door ons gewijzigde mengsel steeds intracardiaal ingespoten en wel ½—1 uur na de vergiftiging. Waren de behandelde dieren de volgende dag nog in leven, dan werd de injectie met de helft van de vorige dosis herhaald, maar dan intraveneus in de vena saphena. Het was n.l. door het reeds opgetreden longoedeem, onmogelijk geworden intracardiaal in te spuiten, daar men, om het hart te bereiken, de long zou moeten doorboren. Echter bleek zeer spoedig, dat deze herhaling nutteloos was. Immers de röntgenfoto's voor en na deze tweede injectie genomen, wezen geen verbetering aan.

Hier volgt een overzicht van de proefnemingen.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	4,5 cm^3	27-2-'36 Gew. 2100 g	† 28-2-'36 Gew. long p/kg 31 g	27-2-'36 Gew. 2000 g	† 27-2-'26 Gew. long p/kg 32 g
II	4,4 cm^3	2-3-'36 Gew. 2500 g	† 2-3-'36 Gew. long p/kg 30 g	2-3-'36 Gew. 2000 g	† 3-3-'36 Gew. long p/kg 30 g
III	4,2 cm^3	3-3-'36 Gew. 2800 g	Hersteld.	3-3-'36 Gew. 1600 g	† 3-3-'36 Gew. long p/kg 34 g
IV	3,2 cm^3	4-3-'36 Gew. 2200 g	† 5-3-'36 Gew. long p/kg 28 g	4-3-'36 Gew. 2000 g	† 5-3-'36 Gew. long p/kg 30 g
V	4 cm^3 6 uur later	10-9-'36 Gew. 2800 g	† 11-9-'36 Gew. long p/kg 25 g	10-9-'36 Gew. 2900 g	† 11-9-'36 Gew. long p/kg 26 g

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
VI	4,1 cm³ 5 uur later	13-10-'36 Gew. 2700 g	† 14-10-'36 Gew. long p/kg 24 g	13-10-'36 Gew. 2600 g	† 14-10-'36 Gew. long p/kg 30 g
VII	4,1 cm³ 4 uur later	14-10-'36 Gew. 2700 g	† 15-10-'36 Gew. long p/kg 26 g	14-10-'36 Gew. 2400 g	† 15-10-'36 Gew. long p/kg 24 g

X = Intracardiaal per kg kat.

Aan de hand van deze tabel merken we op, dat er over het geheel genomen,bijna geen verschil is tusschen de longgewichten van de behandelde en van de contrôle-dieren. Tevens bleek, dat er ook röntgenologisch geen verschil was. Bij het nemen van de röntgenfoto's hebben we er speciale aandacht aan geschonken, dat na injectie van hypertonische oplossingen, het bloed maar gedurende een zeer korten tijd hypertonisch blijft.

Ruding geeft aan, dat het bloed, wanneer 2 cm³ van een 20 % Na Cl oplossing intraveneus was ingespoten, na ongeveer 20 minuten weer zijn normale chloridegehalte aangenomen had. Daarom hebben we, omdat dus na 20 minuten geen osmotisch effect meer te verwachten was, 15—30 minuten na de injectie röntgenfoto's gemaakt. Voor de injectie werd eveneens een foto genomen. Steeds maakten we ook foto's 3 uur na de inspuiting, zonder, zooals te verwachten was, een verbetering te constateeren.

Daar, zooals bekend, natriumthiosulfaat een zeer weinig giftige verbinding is, hebben we ook een hypertonische oplossing van dit zout onderzocht. De injecties geschiedden weer intracardiaal. De concentratie van de gebruikte oplossing was 2½ maal die van een isotonische oplossing. Hiervan gaven we 2—4 cm³ per kg kat, bij sommige proefdieren ½—1 uur na de vergiftiging, bij andere 6—7 uur na de vergiftiging. In het laatste geval moesten we deze oplossing weer in de vena saphena inspuiten.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	4 cm³ 7 uur later	9-3-'36 Gew. 2100 g	† 12-3-'36 Pneumonie.	9-3-'36 Gew. 2200 g	Hersteld.
II	3,6 cm³ 7 uur later	10-3-'36 Gew. 2300 g	† 11-3-'36 Gew. long p/kg 26 g	10-3-'36 Gew. 2500 g	† 11-3-'36 Gew. long p/kg 28 g
III	2,2 cm³ 6 uur later	11-3-'36 Gew. 2800 g	† 12-3-'36 Gew. long p/kg 16 g	11-3-'36 Gew. 1700 g	† 12-3-'36 Gew. long p/kg 38 g
IV	2 cm³ 6 uur later	16-3-'36 Gew. 2240 g	† 17-3-'36 Gew. long p/kg 20 g Status thymicus	16-3-'36 Gew. 2200 g	Hersteld.
V	3 cm³ ½ uur later	17-3-'36 Gew. 2000 g	† 17-3-'36 Gew. long p/kg 30 g	17-3-'36 Gew. 2100 g	† 17-3-'36 Gew. long p/kg 21 g

X = Intracardiaal of- veneus natriumthiosulfaat oplossing, per kg kat.

Wanneer men deze tabel nagaat, ziet men bij no. IV, dat er bij sectie een status thymicus gevonden is. Tevens blijkt duidelijk, dat individueele verschillen een rol spelen, want, terwijl in proef no. II de longgewichten per kg kat ongeveer gelijk zijn, is bij proef no. III het longgewicht vooral ten gunste van het behandelde dier en in proef no. V is het ten gunste van het contrôle-dier.

	Behandeld.	Kleur.	Contrôle.	Kleur.
Proef N°. II	26 g p/kg	lapjes	28 g p/kg	grijs
„ N°. III	16 „ „	wit	38 „ „	grijs
„ N°. V	30 „ „	grijs	21 „ „	zwart

Uit het geheel blijkt, dat de behandelde dieren gemiddeld een iets kleiner longgewicht hebben. Röntgenologisch echter is er geen verschil aan te toonen, terwijl het klinische beeld ook geen verbetering vertoonde. Bovendien is experimenteel gebleken, dat wanneer er een zeer erngstig longoedeem en indikking van het bloed aanwezig is, hypertonische oplossingen zeer schadelijk kunnen werken en de dood spoedig na de inspuiting kan volgen.

Ruding geeft aan, dat er na inspuiting van een hypertonische oplossing een plotselinge bloeddrukdaling optreedt. Deze kan de oorzaak van de dood van het proefdier zijn, vooral indien dit in slechte conditie verkeert. Deze slechte conditie hebben we hier ook, immers de ernstige dyspnoe, de indikking van het bloed en de duidelijke cyanose zijn een aanwijzing voor een slechte toestand, waardoor aan het hart zeer zware eischen gesteld worden. Het gevolg is dus, dat bijna alle dieren, die op dit tijdstip met hypertonische oplossingen ingespoten worden, snel doodgaan.

Conclusie: Men heeft dus met de hypertonische oplossingen van acetaten of natriumthiosulfaat weinig of geen succes bij katten, vergiftigd met phosgeen. Deze inspuitingen kunnen zelfs zeer gevaarlijk zijn.

AVERTINE NARCOSE EN EVIPAN-NATRIUM NARCOSE.

Koontz en Moulton hebben proeven genomen met avertine (tribroomaethanol) narcose bij honden, vergiftigd met phosgeen. Zij dienden rectaal, 15 minuten na de vergiftiging, 0,1 g avertine per kg hond toe.

Er werden de volgende resultaten verkregen: de mortaliteit bij 30 behandelde dieren was $33^1/_3$ %, terwijl deze bij 30 niet behandelde honden $66^2/_3$ % was. Dus het aantal dieren dat te gronde ging door phosgeenvergiftiging, was door de avertine narcose gehalveerd. Bij verder onderzoek bleek, dat, wanneer zij de honden op verschillende tijden na de vergassing door intracardiale injecties met magnesiumsulfaat in de linker ventrikel doodden en de longen pathologisch anatomisch nauwkeurig macro- en microscopisch onderzochten, het longoedeem bij de honden, die onder narcose gebracht waren met avertine, in alle gevallen duidelijk minder was dan bij de niet behandelde dieren. Deze onderzoekers nemen aan, dat dit komt door de bloeddrukdaling (!) en de rustiger ademhaling. Daar de resultaten zoo gunstig waren, hebben we gemeend deze behandelingsmethode ook te moeten beproeven bij katten.

Allereerst hebben we proeven genomen met de avertine narcose (rectaal) bij normale dieren. Hiervoor werd een dosis van 100—150 mg per kg kat gebruikt. Over het algemeen voldeed deze narcose niet, daar er verschillende dieren waren, die zeer moeilijk in narcose kwamen en vele dan nog pas na een heftige excitatie. Ook gaat er bij deze wijze van toediening nog al wat avertine verloren, daar het niet te voorkomen is, dat er nu en dan wat van de oplossing uit het rectum loopt. Al spoedig gingen we dan ook over tot een andere methode, nl. de avertine toediening per maagsonde. Op deze wijze toegediend, komen de dieren na 1—15 minuten (afhankelijk van de vullingstoestand van de maag) in narcose.

Daar het ons uit eigen ervaring bekend was, dat men bij phosgeenkatten meestal een geringere hoeveelheid medicamenten noodig heeft om hetzelfde effect te bereiken dan bij normale dieren, gebruikten we als dosis 100 mg avertine per kg kat, per os, ½ uur na de vergiftiging toegediend. Al onze met phosgeen vergiftigde katten hebben we hiermee in narcose kunnen brengen.

De resultaten waren als volgt:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	100 mg	11-3-'37 Gew. 2820 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 28 g	11-3-'37 Gew. 2600 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 25 g
II	100 mg	11-3-'37 Gew. 1840 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 27 g	11-3-'37 Gew. 2200 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 26 g
III	100 mg	16-3-'37 Gew. 2400 g	† 17-3-'37 Gew. long p/kg 28 g	16-3-'37 Gew. 3100 g	† 17-3-'37 Gew. long p/kg 29 g
IV	100 mg	16-3-'37 Gew. 2760 g	† 17-3-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 27 g	16-3-'37 Gew. 2800 g	† 17-3-'37 Gew. long p/kg 25 g
V	100 mg	17-3-'37 Gew. 3100 g	† 18-3-'37 Gew. long p/kg 34 g	17-3-'37 Gew. 2900 g	† 18-3-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 30 g

X = mg avertine per maagsonde toegediend.

Uit deze tabel blijkt dus duidelijk, dat avertine narcose bij katten met phosgeenvergiftiging niet die gunstige resultaten geeft, welke Koontz meedeelt bij honden te hebben bereikt. Nu meende deze onderzoeker ook, dat zijn gunstig resultaat o. a. te danken zou zijn aan de rustiger ademhaling van de honden. Bij de katten zagen we

juist nog al eens een zeer onrustige en krampachtige ademhaling bij de avertine narcose. Dit bracht ons op het idee om met een ander narcoticum de experimenten voort te zetten en wel met evipan -natrium, waarmee men bij katten een rustiger ademhaling verkrijgt.

Bij normale katten, krijgen we bij intraperitoneale toediening van 80 mg per kg kat, een goede diepe narcose, die 1—1 ½ uur duurt. De ademhaling is, volgens Ojemann, in het begin van de narcose frequent, wordt echter spoedig rustig en wordt bij het ontwaken dikwijls weer frequenter. Het ontwaken uit de narcose is vrij rustig, er treden geringe spiertrillingen, een enkele maal een geringe psychische onrust, doch steeds een enkele uren durende ataxie en spierslapte op. Daardoor bewegen de dieren zich gedurende verscheidene uren niet en zijn zeer rustig. De lichaamstemperatuur daalt tijdens de narcose 1 tot 1 ½° C.

Bij gebruik van 100 mg evipan-natrium per kg kat heeft men hetzelfde effect als bij 80 mg, echter de duur der narcose is veel langer, terwijl de ataxie na de narcose ook veel langer aanhoudt.

De katten die met phosgeen vergiftigd zijn, hebben evenals dit het geval is met avertine, minder evipan-natrium noodig voor een goede narcose dan normale dieren. Uit eigen ervaring bleek, dat reeds met een hoeveelheid van 40 mg per kg kat een uitstekende narcose werd bereikt, waarvoor bij normale katten 80 mg evipan-natrium per kg kat noodig is. Verder, dat 50 mg per kg kat ongeveer overeenkwam met 100 mg evipan-natrium per kg bij normale dieren.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	48 mg	31-3-'36 Gew. 2100 g	† 1-4-'36 Gew. long p/kg 28 g	31-3-'36 Gew. 1600 g	† 1-4-'36 Gew. long p/kg 37 g
II	40 mg	1-4-'36 Gew. 2080 g	Hersteld.	1-4-'36. Gew. 2080 g	Hersteld.
III	40 mg	2-4-'36 Gew. 2560 g	† 4-4-'36 Gew. long p/kg 25 g	2-4-'36 Gew. 2200 g	† 4-4-'36 Gew. long p/kg 21 g

	X.	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
IV	47 mg	6-4-'36 Gew. 2120 g	† 7-4-'36 Gew. long p/kg 38 g	6-4-'36 Gew. 2440 g	† 7-4-'36 Gew. long p/kg 27 g
V	62 mg	7-4-'36 Gew. 2000 g	† 9-4-'36 Chloroform Gew. long p/kg 30 g	7-4-'36 Gew. 2560 g	† 9-4-'36 Chloroform. Gew. long p/kg 31 g
VI	60 mg	8-4-'36 Gew. 2660 g	† 9-4-'36 Gew. long p/kg 30 g	8-4-'36 Gew. 3300 g	† 9-4-'36 Chloroform. Gew. long p/kg 28 g

X = mg evipan-natrium per kg kat, intraperitoneaal.

We vinden bij proef no. I een duidelijk verschil in de longgewichten ten gunste van het behandelde dier, terwijl er op de röntgenfoto's ook een verschil merkbaar was, ten gunste van het behandelde dier.

Bij proef no. II zijn beide dieren hersteld, er was geen verschil in de röntgenfoto's te constateeren.

Bij proef no. III is het longgewicht ten gunste van het contrôle -dier, evenals bij proef no. IV, waar het verschil duidelijk is. Hier waren de röntgenfoto's dan ook in tegenstelling met no. I, duidelijk ten gunste van het contrôle-dier.

Bij de proeven no. V en no. VI waren er weinig verschillen zoowel in de x-foto's als bij de longgewichten. Ook bij de evipan-natrium narcose zagen we dus, ondanks de rustiger ademhaling, individueele verschillen in aanmerking genomen, hoegenaamd geen verschil tusschen de behandelde en de contrôle-dieren. Daar er echter gedurende de narcose een duidelijke temperatuurdaling optreedt, en er bij katten na de phosgeenvergiftiging ook al een langzame temperatuurdaling plaats vindt, hebben we getracht, deze te ondervangen door warmtetoediening. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van een infra-roode lamp.

Bij proeven met normale katten bleek inderdaad, dat men de temperatuur, die tijdens de evipan-natrium narcose daalde, door infra-roode stralen weer zeer langzaam kon doen stijgen. Ook wanneer men reeds van af het begin der narcose bestraalde, trad er toch een temperatuurdaling op, echter van kortere duur.

Daarom hebben we een aantal experimenten gedaan met evipan -natrium narcose, waarbij de met phosgeen vergiftigde proefdieren voortdurend bestraald werden met infra-roode stralen.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	50 mg	11-3-'37 Gew. 3100 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 28 g	11-3-'37 Gew. 2600 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 25 g
II	55 mg	11-3-'37 Gew. 2140 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 26 g	11-3-'37 Gew. 2200 g	† 12-3-'37 Gew. long p/kg 26 g
III	50 mg	16-3-'37 Gew. 2600 g	Hersteld.	16-3-'37 Gew. 3100 g	† 17-3-'37 Gew. long p/kg 29 g
IV	50 mg	18-3-'37 Gew. 2300 g	† 19-3-'37 Gew. long p/kg 28 g	18-3-'37 Gew. 2600 g	Hersteld. Behandeld met Calc. gluc.
V	50 mg	22-3-'37 Gew. 2100 g	† 23-3-'37 Gew. long p/kg 24 g	22-3-'37 Gew. 1900	† 23-3-'37 Behandeld met Calc. gluc. broncho pneumonie.
VI	50 mg	24-3-'37 Gew. 2800 g	† 24-3-'37 Gew. long p/kg 27 g	24-3-'37 Gew. 3600 g	Hersteld. Behandeld met Calc. gluc.

X = mg evipan-natrium per kg kat intraperitoneaal + infra-roode stralen.

Uit deze laatste tabel blijkt dus wel, dat ook de behandeling met evipan-natrium, gecombineerd met infra-roode stralen, weinig of geen verschil maakt met die, zonder infra-roode bestraling (zie voorafgaande tabel). Dat in ieder geval de behandeling met evipan-natrium, al of niet gecombineerd met warmtebestraling, achter staat bij die met calciumgluconaat-toediening, blijkt duidelijk uit de laatste 3 proeven in deze tabel, waarbij de contrôle-dieren behandeld zijn met calciumgluconaat.

Van de 3 dieren, behandeld met calciumgluconaat, zijn er 2 hersteld, terwijl de derde bij sectie een bronchopneumonie bleek te hebben. De 3 dieren behandeld met evipan-natrium, gecombineerd met warmte stralen, zijn alle gestorven.

Conclusie: Avertine narcose en evipan-natrium narcose, de laatste al of niet gecombineerd met infra-roode bestraling, geven hoegenaamd geen verschil in het ziekteverloop van katten, die met phosgeen vergiftigd zijn.

UREASE EN EMETINE.

Vedder beschrijft in zijn boek de behandeling van phosgeen-patienten gedurende de wereldoorlog, o. a. ook het gebruik van urease. Van Amerikaansche zijde is de volgende theorie opgebouwd. Wanneer men urease-injecties intraveneus geeft, dan krijgt men een verhoogd ammoniakgehalte van het bloed en waarschijnlijk ook ammoniak in de long. De volgende reactie zou zich dan kunnen afspelen: $COCl_2 + 4\ NH_3 = CON_2H_4 + 2\ NH_4Cl$.

Op deze wijze dacht men het phosgeen in de longen onschadelijk te kunnen maken, om aldus het gevaar te verminderen. Al spoedig bleek, dat deze theorie niet voldeed, daar er tijdens de therapeutische behandeling met urease geen phosgeen meer in de longen aanwezig was, daar phosgeen snel in de long wordt omgezet.

Volgens Laqueur en Magnus wordt ook het giftige ontledingsproduct van het phosgeen, nl. zoutzuur, zóó snel door het lichaamsvocht en de weefsels gebonden, dat een neutralisatie door ammoniak praktisch van geen beteekenis kan zijn. Zij vonden het probleem belangrijk genoeg om ondanks allerlei theoretische bedenkingen, toch nog proefnemingen te doen, om aldus te bewijzen dat deze theoretische beschouwingen inderdaad juist waren. Zij pasten inhalaties toe, met dampen van een oplossing van ammoniak en alcohol. Zij kwamen tot de conclusie, dat inhalaties van ammoniakdampen bij vergiftiging met phosgeen, hetzij in hooge, hetzij in lage concentraties bij katten volkomen nutteloos zijn. Toch zag men bij de behandeling met urease-injecties succes bij patienten. Vedder zegt in zijn boek, dat de ervaring geleerd heeft, dat urease het ontstaan van het longoedeem verscheidene uren uitstelt, en dat daardoor de patient een betere kans verschaft wordt, om op tijd een andere behandeling te ondergaan.

Men heeft dan ook een andere theorie opgebouwd: na de urease-injectie zou er een contractie ontstaan van de longcapillairen, waardoor

het uittreden van vocht uit de bloedbaan naar de longalveolen bemoeilijkt wordt.

Over de werking van een groote dosis urease geeft Aggazzotti nog enkele mededeelingen. Bij een te hooge dosis wordt de dood veroorzaakt door vergiftiging met ammoniak en andere stoffen, welke een aminogroep bevatten. Dit komt overeen met de onderzoekingen van Rigoni. Deze vond bij een doodelijke intraveneuze injectie van urease een zeer hoog ammoniakgehalte in de verschillende organen. Het ureum is volkomen uit het bloed verdwenen. Bloed en lever vertoonen een sterk ureum-splitsend vermogen. De doodsoorzaak is dan ook hoofdzakelijk terug te brengen tot de ammoniakvergiftiging.

Heffter geeft de volgende beschrijving van de ammoniakvergiftiging bij zoogdieren. De speekselsecretie is vermeerderd. De dieren braken en vertoonen klonische trekkingen. De ademhaling is versneld. Eerst is bij de dieren de bloeddruk verlaagd, later verhoogd boven de normale. Er treedt een spierzwakte op, ook van het diaphragma en van de thoraxmusculatuur. De dood is het gevolg van stikking. Daar de resultaten in de wereldoorlog volgens Vedder zoo gunstig waren, hebben ook wij urease beproefd als therapeuticum tegen longoedeem, veroorzaakt door phosgeenvergiftiging.

Muntsch stelt als eisch voor een actieve urease oplossing, dat deze binnen 1 minuut een ureum-phenolphthaleïneoplossing rood kleurt. Het door ons gebruikte praeparaat Arlco Urease uit Jackbean meal voldeed uitstekend aan deze eisch (0,4 mg arlco urease opgelost in 1 cm^3 aqua destillata, gaf zeer vlug een roodkleuring van 5 cm^3 ureumoplossing 1 %, waaraan phenolphthaleïne was toegevoegd). Van dit poeder maakten we een zoodanige oplossing, dat 1 cm^3 50 mg urease bevatte.

Allereerst hebben we een dosis bepaald, die door gezonde, niet gegaste katten goed werd verdragen en waarbij de ademhaling normaal bleef. Het bleek ons, dat de hoeveelheid van 10 mg urease per kg kat aan deze eisch voldeed.

In wisselende doses hebben we de urease intraveneus ingespoten bij katten in de vena saphena, ½ uur na de vergiftiging met phosgeen.

De resultaten waren als volgt:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	5 mg	7-7'36 Gew. 2650 g	† 7-7-'36 Gew. long p/kg 20 g	7-7-'36 Gew. 2100 g	† 8-7-'36 Gew. long p/kg 38 g
II	5 mg	8-7-'36 Gew. 2210 g	† 9-7-'36 Gew. long p/kg 27 g	8-7-'36 Gew. 3400 g	† 9-7-'36 Gew. long p/kg 29 g
III	4 mg	9-7-'36 Gew. 2400 g	Hersteld.	9-7-'36 Gew. 1900 g	Hersteld.
IV	2 mg	9-7-'36 Gew. 2100 g	† 10-7-'36 Gew. long p/kh 28 g	9-7-'36 Gew. 2460 g	† 10-7-'36 Gew. long p/kg 27 g

X = Urease per kg kat, intraveneus.

Opmerkingen: Bij de proeven no. I en no. II vertoonden de behandelde dieren een sterke speekselsecretie en hun toestand werd klinisch spoedig slechter dan die van de contrôle-dieren. Het behandelde dier in proef no. I was te snel doodgegaan (na 5 uur), zoodat het longoedeem nog geen gelegenheid had gehad om tot volle ontwikkeling te komen.

Bij no. II was de toestand van het behandelde dier ook slechter dan van het contrôle-dier. Het eerste was dan ook eerder dood.

No. III en no. IV. Bij deze proeven was er hoegenaamd geen verschil in het ziekteproces van behandelde en contrôle-dieren. De regelmatige röntgencontrôle bij deze beide reeksen proeven toonde dan ook geen verschil aan tusschen de longbeelden.

We hebben ook niet kunnen constateeren, dat urease het longoedeem uitstelt, zooals van Amerikaansche zijde werd medegedeeld, hoewel we hier nauwkeurig acht opgeslagen hebben.

Van Amerikaansche zijde werd ook aanbevolen, hydrochloras emetini als therapeuticum toe te passen bij menschen, vergiftigd met phosgeen.

Aanvankelijk werd deze stof tesamen met urease gegeven. Hierbij bleek hun echter, dat emetine alleen toegediend, dezelfde werking vertoonde als deze combinatie.

Om deze reden zijn we overgegaan tot de behandeling met hydrochloras emetini. Buitendien heeft men het voordeel, dat emetine inplaats van intraveneus, subcutaan toegediend kan worden; ook is het beter houdbaar dan urease.

Heffter deelt mede, dat hydrochloras emetini verslappend werkt op de gladde musculatuur. Het verwijdt de bronchi en heft de bronchiaalkramp op. Het werkt in grootere doses dilateerend op de bloedvaten en doet dan ook de bloeddruk dalen. Geeft men dagelijks 5 mg emetine per kg, dan gaan de dieren na ± 23 dagen dood. Emetine heeft dan ook een cumulatieve werking. Het heeft o. a. ook invloed op de slijm- en speekselklieren. Calvert geeft aan, dat een dosis van 4 mg emetine per kg kat verhoogde slijmsecretie van de trachea geeft. Zijn mededeelingen worden door Rossbach, Henderson en Taylor volkomen bevestigd.

Emetine is tevens een braakmiddel; voor katten is de hiervoor vereischte dosis vrij hoog.

Walters, Eckler en Koch vonden hiervoor ongeveer 12 mg per os per kg kat.

Verder moeten we natuurlijk ook niet vergeten, dat emetine een bekend expectorans is. Buitendien is het nog een middel tegen amoebendysenterie.

Emetine heeft ook een werking op het hart. In een dosis van 1½ mg per kg kat gaat emetine het woelen, nawoelen en andere heterotope rhythmen tegen, onafhankelijk van de extracardiale zenuwen.

In een hoogere dosis (3 mg en meer per kg) verlengt het de refractaire periode en de geleiding, en voert tot bradycardie, blok en lage bloeddruk (van Dongen).

Voor onze proeven moest het optreden van braken vermeden worden, daar het dier dan de zoo hoognoodige rust ontbeert.

Het is natuurlijk ook zeer de vraag of hier de expectoreerende werking van de emetine van voordeel is, daar we bij phosgeenvergiftiging niet te doen hebben met taai slijm, maar met oedeemvloeistof, welke een dunne, schuimige vloeistof is en zeer gemakkelijk opge-

hoest kan worden. Daar over het algemeen phosgeenkatten zelf al een verhoogde speekselsecretie vertoonen is het zeer moeilijk te beoordeelen, of er een verhoogde speekselsecretie ontstaan is door de emetine.

Sporadisch echter zien we katten waarbij geen verhoogde speekselsecretie optreedt na de phosgeenvergiftiging. Bij toediening van meer dan 1 mg emetine per kg kat zien we bij de met phosgeen vergiftigde katten altijd een verhoogde speekselsecretie optreden.

We zijn begonnen met een hooge dosis hydrochloras emetini subcutaan ½ uur na de vergiftiging in te spuiten.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	5 mg	13-7-'36 Gew. 2100 g	† 14-7-'36 Gew. long p/kg 33 g	13-7-'36 Gew. 2700 g	Hersteld.
II	2,5 mg	19-10-'36 Gew. 1700 g	† na 7 uur Gew. long p/kg 35 g	19-10-'36 Gew. 1640 g	† 20-10-'36 Gew. long p/kg 33 g
III	1,5 mg	20-10-'36 Gew. 2500 g	† 21-10-'36 Gew. long p/kg 24 g	20-10-'36 Gew. 2400 g	Hersteld.
IV	3,5 mg	21-10-'36 Gew. 2100 g	† na 6½ uur Gew. long p/kg 28 g	21-10-'36 Gew. 2700 g	† 22-10-'36 Gew. long p/kg 35 g

X = hydrochloras emetini subcutaan per kg kat.

Deze tabel is zonder meer duidelijk. We zien hier de emetine, toegediend in doses van 1,5—5 mg per kg kat, het ziekteproces aanmerkelijk nadeelig beïnvloeden.

De behandelde dieren bij proef no. II en no. IV hebben slechts 7 en 6½ uur geleefd. Hun toestand werd spoedig slechter dan die van de contrôle-dieren. Al spoedig vertoonden ze een zeer sterke speekselvloed; tot braken is het niet gekomen, wel kregen ze braakneigingen en hoestten ze veel vloeistof op. Bij de röntgencontrôle

bleek, dat het longoedeem, dat anders pas 7 uur na de vergiftiging is aan te toonen, nu zelfs eerder te zien was. De foto's van de contrôledieren gaven op hetzelfde tijdstip geen duidelijk longoedeem te zien. Op grond van deze zoo teleurstellende resultaten hebben we ervan af gezien, met een dusdanige dosis de proefnemingen met emetine voort te zetten. We hebben het experiment voortgezet met een geringere dosis emetine, die we ook nu weer subcutaan toegediend hebben en wel 1 mg hydrochloras emetini per kg kat, ½ uur na de vergiftiging.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	1 mg	13-12-'36 Gew. 2000 g	† 14-12-'36 Gew. long p/kg 30 g	13-12-'36 Gew. 2200 g	† 14-12-'36 Gew. long p/kg 28 g
II	1 mg	13-12-'36 Gew. 2500 g	† 14-12-'36 Gew. long p/kg 26 g	13-12-'36 Gew. 2800 g	† 14-12-'36 Gew. long p/kg 36 g
III	1 mg	15-12-'36 Gew. 2860 g	† 16-12-'36 Gew. long p/kg 32 g	15-12-'36 Gew. 3000 g	† 16-12-'36 Chloroform. Gew. long p/kg 27 g
IV	1 mg	15-12-'36 Gew. 1800 g	† 16-12-'36 Chloroform. Gew. long p/kg 33 g	15-12-'36 Gew. 1700 g	† 16-12-'36 Gew. long p/kg 35 g
V	1 mg	16-12-'36 Gew. 3000 g.	† 18-12-'36 Gew. long p/kg 22 g	16-12-'36 Gew. 2500 g.	† 18-12-'36 Gew. long p/kg 20 g
VI	1 mg	16-12-'36 Gew. 1860 g	† 17-12-'36 Gew. long p/kg 32 g	16-12-'36 Gew. 1700 g	† 17-12-'36 Gew. long p/kg 30 g

X = hydrochloras emetini subcutaan per kg kat.

Hier zien we dus niet zulke teleurstellende resultaten als bij de proeven met grootere doses. Toch blijkt uit deze tabel, dat we ook niet kunnen spreken van gunstige resultaten. De gemiddelde longgewichten van de behandelde dieren geven hoegenaamd geen verschil met die van de contrôle-dieren, n.l. 29,16 g per kg en 29,83 g per kg. Röntgenologisch hebben we dan ook geen verschil kunnen aantoonen ten gunste van de behandelde dieren. Evenmin als bij de urease-behandeling hebben we hier eenig uitstel van het longoedeem naar een later tijdstip kunnen vaststellen.

Conclusie: We kunnen zeggen dat noch hydrochloras emetini, subcutaan toegediend in een dosis van 1 mg per kg kat, noch urease, intraveneus toegediend in een dosis van 2—4 mg per kg kat, eenige verbetering of uitstel geeft in het ziekteverloop van de met phosgeen vergiftigde katten.

Hydrochloras emetini en urease werken in hoogere doses (1,5—5 mg per kg kat resp. 5 mg per kg kat) zeer zeker nadeelig.

METHYLEENBLAUW.

Methyleenblauw is gebruikt als therapeuticum bij cyaan-, lichtgas- en andere vergiftigingen, d. w. z. bij die vergiftigingen, waarbij de zuurstofademhaling onvoldoende is.

Schlungbaum heeft medegedeeld, dat methyleenblauw een gunstige invloed heeft bij die toestanden, waarbij zuurstofverarming in het organisme een rol speelt. Dit heeft hij klinisch vastgesteld bij menschen.

Methyleenblauw werd toegepast in gevallen van cyanose en dyspnoe, zooals bij de dubbelzijdige bronchopneumonie, bij croupeuze pneumonie en bij circulatiestoornissen. Men stelde klinisch vast, dat de cyanose en de dyspnoe na één intraveneuze injectie met 10 cm^3 van een 1 % methyleenblauwoplossing verbeterde en tevens, dat voor de duur van 24 uur, één injectie voldoende was.

Schlungbaum komt dan tot de volgende conclusie: bij zuurstofvermindering van het organisme, tengevolge van het uitschakelen van groote longgedeelten, kan door methyleenblauw in een aantal gevallen een gunstige invloed worden uitgeoefend op de cyanose en de hierdoor optredende subjectieve bezwaren. Een verklaring van de gunstige werking van de methyleenblauw behandeling geeft Schlungbaum niet.

Op grond van bovenstaande ervaring hebben we methyleenblauwinjecties toegepast bij katten, vergiftigd met phosgeen, daar deze dieren in het verloop van het ziekteproces, ook met cyanose en dyspnoe te kampen hebben.

Allereerst hebben we nagegaan, welke doses methyleenblauw door normale katten werden verdragen. Als praeparaat werd gebruikt methyleenblauw Merck, chloorzinkvrij.

Het bleek, dat 2—3 cm^3 van een 2½ % methyleenblauwoplossing per kg kat subcutaan toegediend uitstekend werden verdragen. De katten vertoonden, behalve een blauwkleuring van het speeksel, geen afwijkingen. De indruk was, dat deze inspuitingen geen pijn ver-

oorzaakten. Daarna zijn we overgegaan tot experimenten met phosgeenkatten. Het methyleenblauw werd steeds een ½ uur na de vergiftiging met phosgeen subcutaan toegediend.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	1 cm³	22-3-'37 Gew. 2000 g	† 23-3-'37 Gew. long p/kg 32 g	22-3-'37 Gew. 2100 g	† 23-3-'37 Gew. long p/kg 24 g
II	2 cm³	22-3-'37 Gew. 2200 g	† 23-3-'37 Gew. long p/kg 36 g	22-3-'37 Gew. 2100 g	† 23-3-'37 Gew. long p/kg 24 g

X = Methyleenblauw 1% subcutaan per kg.

Daar deze resultaten slecht waren, zooals bleek uit de respectievelijke longgewichten, röntgenfoto's en bovendien ook uit de objectieve verschijnselen, zijn we met deze dosis methyleenblauw niet doorgegaan, doch hebben we de experimenten voortgezet met een methyleenblauwoplossing van een hoogere concentratie (n.l. 2 ½ %), subcutaan ½ uur na de vergiftiging.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	1,3 cm³	29-4-'36 Gew. 2300 g	† 30-4-'36 Gew. long p/kg 22 g	29-4-'36 Gew. 2900 g	† 30-4-'36 Gew. long p/kg 32 g
II	1,2 cm³	4-5-'36 Gew. 2500 g	† 5-5-'36 Gew. long p/kg 20 g	4-5-'36 Gew. 2200 g	Hersteld.
III	2 cm³	6-5-'36 Gew. 2440 g	† 7-5-'36 Gew. long p/kg 9 g	6-5-'36 Gew. 2240 g	† 7-5-'36 Gew. long p/kg 20 g

	X	Proef,	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
IV	2 cm^3	11-5-'36 Gew. 3000 g	† na 10 uur Gew. long p/kg 13 g		Geen.
V	1,6 cm^3	11-5-'36 Gew. 1280 g	Hersteld.		Geen.
VI	1,75 cm^3	12-5-'36 Gew. 2000 g	† 13-5-'36 Gew. long p/kg 27 g	12-5-'36 Gew. 1900 g	† 13-5-'36 Gew. long p/kg 32 g

X = Methyleenblauw 2½ % subcutaan per kg kat.

We zien in deze tabel eenige merkwaardige uitkomsten en wel bij de proeven no. III en no. IV, n.l. de zeer lage longgewichten. Bij het behandelde dier van proef no. III is dit zelfs zoo laag, dat men het als een normaal longgewicht kan beschouwen. Van longoedeem was geen sprake. De longen en andere organen waren blauw gekleurd. De behandelde kat gaf tijdens het ziekteproces, (evenals de andere behandelde dieren) blauw gekleurd speeksel op, terwijl de lichaamstemperatuur geleidelijk daalde. 17 Uur na de vergiftiging was het dier dood. No. IV ging 10 uur na de vergiftiging dood. Deze kat lag tijdens het ziekteproces, evenals de behandelde van no. III, doodstil en haalde moeilijk adem.

Uit deze twee proeven, n.l. no. III en no. IV blijkt duidelijk, dat deze behandelde dieren niet tengevolge van het longoedeem zijn te gronde gegaan. We hebben ons toen afgevraagd, of de bemoeilijkte ademhaling veroorzaakt zou kunnen zijn door een kramp in de bronchi, welke mede als de oorzaak van de dood kan bijdragen. Hiertoe hebben we een aantal proefnemingen gedaan volgens de methode van Jackson.

Deze onderzoeker ging uit van het feit, dat als de bronchi nauwer worden, de passage der luchtwegen vertraagd zal zijn, en de longen zich dus moeilijker zullen ontplooien. De negatieve drukschommelin-

gen in de thoraxholte zullen dus bij de ademhaling grooter worden, terwijl de drukschommelingen in de trachea kleiner zullen worden.

We gingen nu als volgt te werk. Allereerst werd een kat vergast met phosgeen. Ongeveer een half uur na de vergassing werd het dier genarcotiseerd met chloroform, werd een trachea-canule ingebracht en het dier gedecerebreerd.

Om nu de drukschommelingen in de thoraxholte te bepalen, maakten we gebruik van de canule volgens Jackson. Deze canule bestaat uit een metalen buis, waarin in het midden over een afstand van enkele centimeters perforatie-openingen zijn aangebracht. In de buis past precies een metalen stift, welke aan het eene uiteinde zeer scherp is geslepen en aan het andere uiteinde stomp is.

Deze stift dient alleen om de borstkas te kunnen doorboren. Deze canule werd ingestoken vlak onder het sternum, zoo dicht mogelijk bij het diaphragma, zóó dat beide einden uit de borstkas staken. Aan het spitse einde werd een korte gummislang met klem aangebracht. De stift werd aan het stompe einde uit de mantel getrokken, en aan dit einde van de buis werd nu een lange gummislang bevestigd, welke in verbinding stond met een tambour van Marey.

We moesten hierbij nauwkeurig opletten, dat het gedeelte van de mantel, dat geperforeerd was, niet buiten de borstkas uitstak. Daarna werd de druk in de borstkas, door even aan de korte gummislang te zuigen en deze weer dicht te klemmen, negatief gemaakt. Nu werd de toediening van de chloroform gestaakt en gewacht, tot het dier spontaan regelmatig ademde, waarna de tracheaal canule verbonden werd met een tambour van Marey. De grootte van de uitslagen van de tambour werden geregeld door de zijbuis van de tracheaal canule meer of minder te vernauwen. Aldus werden de drukschommelingen zoowel in de trachea als in de thorax geregistreerd en in een curve vastgelegd. Vervolgens werd methyleenblauw in verschillende doses (0,01 cm^3—3 cm^3 2½ %) intraveneus ingespoten.

Een tiental proeven zijn op deze wijze genomen, alleen onderling met dit verschil, dat de tijd tusschen de vergiftiging en de ademhalingsproef telkens werd verlengd. Als langste tijd hier tusschen werd genomen 9 uur.

In de laatste 5 proeven lieten we het dier ademen uit een gummizak, welke voortdurend voldoende gevuld werd met zuivere zuurstof.

Ook zijn hierna nog 2 proeven gedaan op dezelfde wijze, echter waren deze dieren niet vergast (contrôle's).

Uit geen van deze proefnemingen is gebleken, dat methyleenblauw een duidelijke werking op de wijdte van de bronchi uitoefende, noch bij inademing van lucht, noch van zuivere zuurstof.

Het is bekend, dat na toediening van methyleenblauw de stofwisseling stijgt. Als voorbeeld daarvan worden hier enkele cijfers van Möller aangehaald. Deze ging het zuurstofverbruik na van konijnen, na intraveneuze injectie met methyleenblauw.

Möller kwam tot de volgende resultaten:

Na een injectie met 3 mg per kg constateerde hij een verhoogd zuurstofverbruik. Hij stelde het normale zuurstofverbruik van elk konijn op 100 %.

Bij 10 mg per kg konijn werd het verbruik 150 % en daalde daarna tot 115 %;

Bij 20 mg per kg konijn werd het verbruik 160 % en daalde daarna tot 120 %;

Bij 30 mg per kg konijn werd het verbruik 180 % en daalde daarna tot 125 %;

Bij 40 mg per kg konijn werd het verbruik 180 % en daarna gingen de dieren dood.

Hieruit blijkt, dat er bij konijnen na toediening van methyleenblauw een verhoogd zuurstofverbruik is. Misschien sterven de katten na methyleenblauwtoediening aan een zuurstofgebrek, nog voordat het longoedeem sterk ontwikkeld is. Het zou dus mogelijk zijn, dat methyleenblauw een gunstig effect zou kunnen hebben, wanneer er een overmaat zuurstof aanwezig was. Wil men de eventueele werking van methyleenblauw op de vorming van het longoedeem nagaan, dan moet men deze bijkomstige schadelijke werking uitschakelen.

De hoeveelheid zuurstof werd ongeveer gemeten, doordat we een waschfleschje, gevuld met water, tusschen de zuurstofcylinder en de

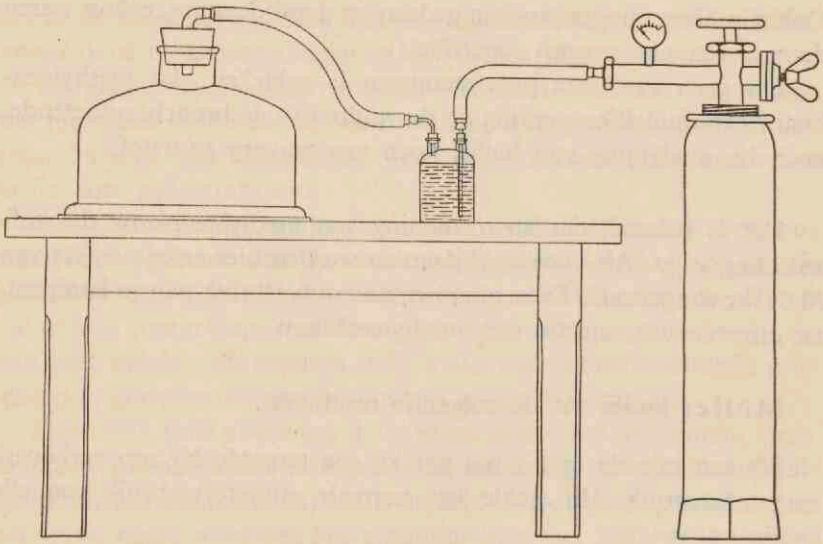

FIG. 5.

klok (inh. 7 l) schakelden (zie fig. n°. 5). De zuurstof treedt in het waschfleschje binnen door een koperen buisje, waarvan de doorsnede 3 mm is; 1½ cm onder de oppervlakte van het water is er in de koperen buis een opening met een doorsnede van ½ mm. Met tusschenruimte van 1½ cm bevindt zich lager weer een opening met dezelfde doorsnede. Zoo zijn er vervolgens 5 openingen, echter de doorsnede van de 5de opening is 1 mm (constructie lachgastoestel Firma Loos en Co.). Bij de ijking bleek, dat, wanneer de zuurstof

uit de 1e opening stroomt, er ongeveer 300 cm^3 zuurstof per minuut toegevoerd wordt;

uit 2 openingen stroomt, er ongeveer 750 cm^3 zuurstof per minuut toegevoerd wordt;

uit 3 openingen stroomt, er ongeveer 1½ liter zuurstof per minuut toegevoerd wordt;

uit 4 openingen stroomt, er ongeveer 2½ liter zuurstof per minuut toegevoerd wordt;

uit 5 openingen stroomt, er ongeveer 3 liter zuurstof per minuut toegevoerd wordt.

Voor een kat is 300 cm^3 zuurstof per minuut meer dan voldoende. Een normale kat verbruikt in rust, ongeveer 6 cm^3 zuurstof per minuut per kg lichaamsgewicht (Lips). Om er voor te zorgen, dat er in de klok geen overdruk ontstond, rustte de klok niet in z'n geheel op de tafel, maar was er aan één kant een klein stukje gummi onder geschoven.

We kunnen het zuurstof- en het koolzuurgehalte in de klok berekenen, volgens de formule, hiervoor opgesteld door Noyons. De eindtoestand in de klok zal ± 96 % zuurstof en ± 4 % koolzuur zijn. De formule luidt als volgt: $T = 2{,}3 \frac{V}{a} \log \frac{100}{X}$.

Na 45 minuten zal het zuurstofgehalte in de klok 90 % zijn, om na ruim een uur de 96 % bereikt te hebben.

De resultaten van de proeven met methyleenblauw, ½ uur na de vergiftiging ingespoten, gecombineerd met zuurstoftoediening, zijn als volgt:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	1 cm^3	22-3-'37 Gew. 3800 g	† 23-3-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 22 g	22-3-'37 Gew. 2600 g	† 23-3-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 32 g
II	2 cm^3	22-3-'37 Gew. 3300 g	† 23-3-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 21 g	22-3-'37 Gew. 2600 g	† 23-3-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 32 g
III	1 cm^3	24-3-'37 Gew. 1900 g	† 25-3-'37 Gew. long p/kg 34 g	24-3-'37 Gew. 1760 g	† 25-3-'37 alleen zuurstof. Gew. long p/kg 28 g

X = Methyleenblauw 1%, subcutaan ingespoten per kg kat, met voortdurende zuurstoftoediening.

Bij de proeven no. I en no. II hebben we de behandelde dieren gedood door chloroform. Bij de sectie werd bij beide dieren longoedeem geconstateerd, hetgeen overeenstemde met de röntgencontrôle.

Bij proef no. III vonden we de behandelde kat, zoowel als het contrôle-dier de volgende dag dood. De behandelde kat had meer longoedeem dan het contrôle-dier, dat alleen zuurstof werd gegeven.

We zien dus hier, dat enkel zuurstof bij katten, vergiftigd met phosgeen, niet helpt tegen het longoedeem. Toch zien we van de zuurstoftherapie voordeelen. Wanneer men longoedeemkatten, die onrustig zijn en door de kooi kruipen, onder de zuurstofklok zet, worden ze vrij spoedig rustig, zoo zelfs, dat ze een slaaphouding aannemen.

De koolzuurspanning stijgt in het bloed weinig, daarentegen neemt de zuurstofspanning sterk af. Het maakt de indruk of de long hoe langer hoe meer impermeabel wordt voor zuurstof, echter niet voor koolzuur. De sterke afname van de zuurstofspanning in het bloed is begrijpelijk, daar zuurstof zooveel slechter in water oplosbaar is dan koolzuur.

De zuurstof toch, moet eerst door de oedeemvloeistof heen, voordat ze in de longcapillairen komt (Mayer, Magne en Plantefol). Verhoogen we nu de concentratie van de zuurstof in de inademingslucht, dan zal er dus meer zuurstof in de oedeemvloeistof oplossen en het bloed kan dan daaruit dus meer zuurstof opnemen. Hierdoor vermindert het zuurstofgebrek van het lichaam. Ook de asphyktische bloeddrukstijging bij zeer ernstig longoedeem wordt door zuurstof geringer (Laqueur en Magnus). Toch redt de zuurstof de dieren niet van de dood, maar zij blijven rustig tot zeer kort voor de dood; dan komt de onrust terug en volgt de stikking, daar er tenslotte toch te weinig zuurstof in het bloed komt om het leven in stand te houden.

Daar bij deze concentratie van methyleenblauw toch ook het longoedeem optreedt, zijn we overgegaan tot een nog hoogere concentratie, n.l. 2½ %. Bij toediening van methyleenblauw zonder zuurstof, in deze concentratie, hebben we zeer lage longgewichten geconstateerd. Hier volgt een overzicht:

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	2 cm³	1-4-'37 Gew. 2400 g	† 2-4-'37 Gew. long p/kg 18 g	1-4-'37 Gew. 2100 g	† 2-4-'37 Gew. long p/kg 27 g
II	2 cm³	1-4-'37 Gew. 2800 g	† 2-4-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 28 g	1-4-'37 Gew. 2100 g	† 2-4-'37 Gew. long p/kg 27 g
III	2 cm³ 2 ×	5-4-'37 Gew. 2500 g	† 6-4-'37 Gew. long p/kg 18 g	5-4-'37 Gew. 2200 g	† 6-4-'37 Gew. long p/kg 34 g
IV	2 cm³	6-4-'37 Gew. 2500 g	† 7-4-'37 Gew. long p/kg 17 g	6-4-'37 Gew. 4000 g	† 7-4-'37 Chloroform Gew. long p/kg 24 g
V	2 cm³ 2 ×	8-4-'37 Gew. 2340 g	† 9-4-'37 Gew. long p/kg 28 g	8-4-'37 Gew. 1800 g	† 9-4-'37 Gew. long p/kg 27 g
VI	2 cm³	14-4-'37 Gew. 2700 g	14-4-'37 Gew. long p/kg 13 g	14-4-'37 Gew. 4300 g	† 15-4-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 22 g
VII	2 cm³ 2 ×	14-4-'37 Gew. 2500 g	† 15-4-'37 Gew. long p/kg 16 g	14-4-'37 Gew. 4300 g	† 15-4-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 22 g
VIII	2,5 cm³	15-4-'37 Gew. 2700 g	† 16-4-'37 Gew. long p/kg 16½ g	15-4-'37 Gew. 3000 g	† 16-4-'37 Chloroform. Gew. long p/kg 25 g
IX	3 cm³	15-4-'37 Gew. 2400 g	† 16-4-'37 Gew. long p/kg 26 g	15-4-'37 Gew. 3000 g	† 16-4-'37 Gew. long p/kg 25 g

X = Methyleenblauw 2½ %, subcutaan ingespoten per kg kat, met voortdurende zuurstoftoediening.

We hebben hier eenige zeer merkwaardige uitkomsten gekregen. Bij proef no. III hebben we van beide dieren 8 uur na de vergiftiging een röntgenfoto gemaakt. Hierbij bleek, dat de contrôle-kat een duidelijk longoedeem had, terwijl bij het behandelde dier röntgenologisch geen longoedeem aan te toonen was. Na 20 uur hebben we van het behandelde dier weer een röntgenfoto gemaakt. Hierop was een beginnend longoedeem te constateeren. De toestand van de kat, welke nog vrij goed was, verergerde later echter snel. Er trad een ernstige dyspnoe op, ondanks de voortdurende zuurstoftoediening. Na 26 uur was er ook röntgenologisch een duidelijk longoedeem te constateeren. We constateerden hierbij dus wel uitstel van het optreden van het longoedeem. In plaats dat het longoedeem röntgenologisch na 7 uur aantoonbaar was, hebben we het hier pas na 20 uur kunnen vaststellen. Zie röntgenfoto's no. 6—no. 10. De toestand was na 26 uur slecht. We hebben toen nog een keer methyleenblauw toegediend, echter nu 1 cm^3 per kg. We zagen hierdoor echter geen verbetering optreden. Anderhalf uur later was het dier dood.

Bij proef no. IV heeft het behandelde dier nog 16 uur na de vergiftiging geleefd; ook hier was er uitstel van het optreden van het longoedeem (n.l. tot 12 uur na de vergiftiging), waarna de toestand snel verergerde.

Dit later optreden van het longoedeem hebben we kunnen vaststellen bij alle behandelde dieren, behalve bij no. IX. Echter was de duur van het uitstel bij de verschillende behandelde dieren, met dezelfde hoeveelheid methyleenblauw per kg kat ingespoten, verschillend. Proef no. IX kunnen we wel buiten beschouwing laten, daar hier de dosis methyleenblauw te hoog was.

Toch gingen alle behandelde dieren ondanks de lage longgewichten dood (zie de proeven nos. I, III, IV, VI, VII en VIII), terwijl de contrôle-dieren met een gemiddeld veel hooger longgewicht vermoedelijk in leven zouden gebleven zijn. (Zie contrôle-dieren van proef no. IV tot en met IX).

Laten we proef no. IX buiten beschouwing, dan is het gemiddelde longgewicht van de behandelde dieren 19,25 g per kg en dat van de contrôle-dieren 27,25 g per kg kat.

Verder hebben we geconstateerd, dat een 2e injectie methyleen-

blauw bij hetzelfde dier, in een dosis gelijk aan de helft van de 1e injectie nutteloos was.

Bij de sectie bleek, dat alle organen aan de lucht blauw werden gekleurd.

Als regel waren de longen bij het uitnemen uit het dier blauw verkleurd. Het viel op, dat in enkele gevallen deze verkleuring eerst optrad, nadat de longen gedurende eenige uren aan de lucht waren blootgesteld.

Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek werd het volgende gevonden:

De longen van de behandelde en van de contrôle-kat (proef no. VIII) gaven zeer duidelijke verschillen te zien. Die van de behandelde kat waren slechts in geringe mate oedemateus, terwijl in trachea en bronchi geen oedeemvloeistof viel waar te nemen. Bij het uitoefenen van een geringe druk kwam op de sneevlakte slechts een kleine hoeveelheid schuimige vloeistof uit het longparenchym tevoorschijn. Er werd geen subpleuraal oedeem gezien. De longen van de contrôle-kat daarentegen waren in hevige mate oedemateus en zagen er als gevolg van het aanwezige subpleurale oedeem als gelakt uit. Zoowel in de bronchi als in de trachea was veel schuimige oedeemvloeistof aanwezig, terwijl, ook zonder het uitoefenen van druk, een groote hoeveelheid waterige fijnschuimige vloeistof van de sneevlakte stroomde.

Daar deze resultaten zeer belangrijk zijn, hopen we hierover nog uitgebreide experimenten te doen. Vermoedelijk wordt de dood veroorzaakt door de giftigheid van het methyleenblauw in deze hoeveelheid, n.l. 50 mg methyleenblauw per kg kat. Immers phosgeenkatten kunnen over het algemeen geringere hoeveelheden medicamenten verdragen, dan normale katten.

Conclusie: Methyleenblauw, in een dosis van 10—20 mg per kg kat, ½ uur na de vergiftiging subcutaan toegediend, werkt schadelijk; gecombineerd met voortdurende zuurstoftoediening geeft het weinig of geen verschil met de contrôle-dieren.

Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 30—42,5 mg per kg kat ½ uur na de vergiftiging

met phosgeen, heeft als resultaat een kleiner longgewicht. De katten gaan desondanks dood.

Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 50 mg per kg kat, geeft een zéér laag longgewicht (bijna geen oedeem), terwijl de katten toch te gronde gaan.

Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 50—62,5 mg per kg kat, gecombineerd met voortdurende zuurstoftoediening, stelt het optreden van longoedeem gedurende eenige uren uit. De dieren gaan, ondanks de lage longgewichten, te gronde.

Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 75 mg per kg kat, gecombineerd met voortdurende zuurstoftoediening, geeft een slecht resultaat.

CALCIUMGLUCONAAT GECOMBINEERD MET ANDERE GENEESMIDDELEN.

We zijn bij de behandeling met calciumgluconaat tot de conclusie gekomen, dat dit geneesmiddel, ½ uur na de phosgeenvergiftiging toegediend in een dosis tusschen 2,5—4,25 cm^3 van een 10 % oplossing per kg kat, een gunstige invloed heeft door het beperken van het longoedeem. We hebben ons toen afgevraagd, of calciumgluconaat in combinatie met een ander geneesmiddel het longoedeem nog meer zou kunnen beperken.

Daar er na de phosgeenvergiftiging een bloeddrukdaling ontstaat, (Laqueur en Magnus) is het begrijpelijk, dat men experimenteel wil nagaan of een medicament, hetwelk gedurende langere tijd een bloeddrukverhooging uitoefent, een gunstige invloed heeft op het longoedeem, veroorzaakt door phosgeenvergiftiging. Men zou dus herhaalde injecties van adrenaline of hypophyse praeparaten kunnen toepassen, doch beter is het, volgens Laqueur en Magnus, gebruik te maken van middelen, die de hartactie aanzetten, zooals digitalisstoffen. Ofschoon strophanthine op het longoedeem weinig of geen invloed uitoefent, hebben we toch om bovengenoemde reden als eerste combinatie die van

Calciumgluconaat en g. strophanthine

experimenteel nagegaan.

We kregen hierbij de volgende resultaten.

	X	XX	Iroef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
I	0,025	3	22-12-'36 Gew. 1900 g	† na 8 uur Gew. long p/kg 29 g	3	22-12-'36 Gew. 1700 g	† na 8 uur Chloroform Gew. long p/kg 18 g
II	0,032	3	22-12-'36 Gew. 2560 g	† na 9 uur Gew. long p/kg 30 g	3	22-12-'36 Gew. 2100 g	† na 9 uur Chloroform Gew. long p/kg 24 g
III	0,01	3	23-12-'36 Gew. 2600 g	† 24-12-'36 Chloroform Gew. long p/kg 26,9 g	3	23-12-'36 Gew. 1500 g	† 24-12-'36 Gew. long p/kg 26,6 g
IV	0,01	2,8	23-12-'36 Gew. 2900 g	† 24-12-'36 Gew. long p/kg 26 g	2,7	23-12-'36 Gew. 3000 g	† 24-12-'36 Gew. long p/kg 25 g
V	0,006	3	5-1-'37 Gew. 2600 g	† 6-1-'37 Gew. long p/kg 23 g	3	5-1-'37 Gew. 2900 g	† 6-1-'37 Chloroform Gew. long p/kg 31 g
VI	0,007	3	6-1-'37 Gew. 2200 g	† 7-1-'37 Chloroform Gew. long p/kg 23 g	3	6-1-'37 Gew. 2500 g	† 7-1-'37 Chloroform Gew. long p/kg 18 g

X = g. strophanthine in mg per kg kat, intraveneus.
XX = Calciumgluconaat 10 % cm^3 per kg kat, subcutaan.

Uit deze tabel blijkt o. a. dat calciumgluconaat (3 cm^3 10 % per kg kat) gecombineerd met g. strophanthine in een dosis van 0,025—0,032 mg per kg kat beslist schadelijk werkt. De combinatie met een lagere dosis g. strophanthine (0,006—0,01 mg per kg kat intraveneus) oefent geen nadeelige werking op het longoedeem uit. Echter

kunnen we ook niet zeggen dat er gunstiger resultaten met deze combinatie bereikt zijn, dan met calciumgluconaat alleen.

We hebben daarom onze proefnemingen voortgezet met een middel, dat nu niet op het hart werkt, maar op het vaatcentrum en wel:

Calciumgluconaat en Pentamethyleentetrazol (cardiazol).

In de litteratuur vonden we vermeld, dat men bij patienten, vergiftigd met phosgeen, o. a. ook cardiazol gebruikte (Hegler).

Deze onderzoeker heeft er geen nadeelige gevolgen van gezien, hoewel zijn meening was, dat men veel betere resultaten bereikte met strophanthine.

Luisada daarentegen zegt, dat cardiazol schadelijk is bij verschillende gevallen van longoedeem. Het werkt het longoedeem in de hand, prikkelt het vaat- en ademhalingscentrum.

Experimenteel hebben we nagegaan hoe nu de combinatie calciumgluconaat en cardiazol werkte op het longoedeem, veroorzaakt door phosgeenvergiftiging.

	X	XX	Proef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
I	20	3	4-2-'37 Gew. 2400 g	† 5-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 33 g	3	4-2-'37 Gew. 3160 g	† 5-2-'37 Gew. long p/kg 24 g
II	20	3	4-2-'37 Gew. 3600 g	† 5-2-'37 Gew. long p/kg 20 g	3	4-2-'37 Gew. 3400 g	† 5-2-'37 Gew. long p/kg 23 g
III	20	3	5-2-'37 Gew. 3100 g	† 6-2-'37 Gew. long p/kg 26 g	3	5-2-'37 Gew. 3400 g	† 6-2-'37 Gew. long p/kg 23 g
IV	20	3	5-2-'37 Gew. 2500 g	† 6-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 26 g	3	5-2-'37 Gew. 1760 g	† 6-2-'37 Gew. long p/kg 29 g

	X	XX	Proef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
V	20	3	11-2-'37 Gew. 2760 g	Hersteld	3	11-2-'37 Gew. 2500 g	Hersteld
VI	20	3	11-2-'37 Gew. 2700 g	† 13-2-'37 Gew. long p/kg 20 g	3	11-2-'37 Gew. 3000 g	† 13-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 17 g
VII	20	3	15-2-'37 Gew. 2500 g	† 17-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 21 g		11-2-'37 Gew. 2500 g	† 13-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 32 g

X = mg cardiazol per kg, subcutaan.
XX = calciumgluconaat 10 % per cm^3 per kg, subcutaan.

Uit deze tabel blijkt duidelijk, dat cardiazol de werking van het calciumgluconaat hoegenaamd niet beïnvloedt. Röntgenologisch waren er dan ook weinig verschillen tusschen de behandelde en de contrôledieren aantoonbaar.

Bij proef no. VII hebben we de contrôle-kat geen calciumgluconaat gegeven. Deze kat is 40 uur na de vergiftiging met phosgeen doodgegaan. Het longgewicht was per kg 32 g. We hebben toen het behandelde dier gedood door chloroform. Dit bleek een longgewicht te hebben van 21 g per kg. Het verschil in grootte tusschen de longen van beide dieren (welke van gelijk gewicht waren, nl. 2500 g) is 40 uur na de vergiftiging zeer duidelijk (zie fig. no. 10 en 11, blz. 69 en 70).

Ofschoon de vorige combinaties geen voordeelen opleverden bij de beperking van het longoedeem, hebben we alsnog de combinatie calciumgluconaat met een bloeddrukverhoogend middel, met een peripheer aangrijpingspunt, nagegaan en wel die van

Calciumgluconaat en hypophysisachterkwabextract.

Pituitrine (gestandariseerd extract van de achterkwab van de hypophyse) veroorzaakt een bloeddrukverhooging, welke langer aan-

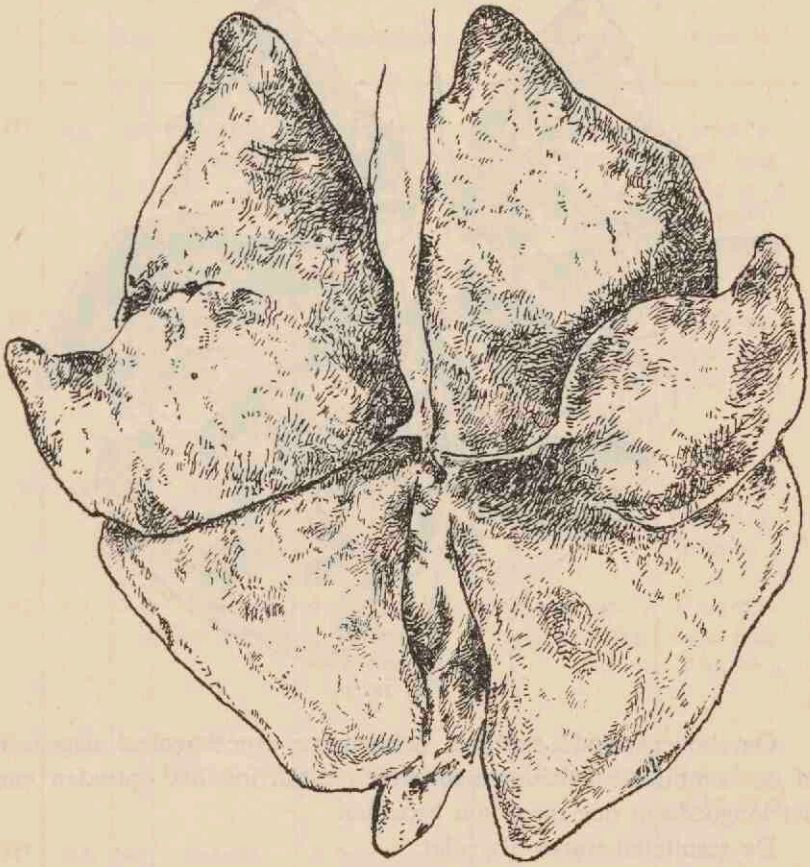

FIG. 10.

houdt dan die van adrenaline. Het extract uit de hypophyse achterkwab bevat bovendien een stof die reguleerend op de zoutstofwisseling van het lichaam werkt (Broers). Het is bekend, dat er gemakkelijk oedeem op kan treden in die weefsels, waarvan het zoutgehalte hoog is en als zoutdepôt functionneeren. Het hoogste percentage NaCl vindt men in de huid, dan volgen de longen en daarna de hersenen (Padtberg).

Het zou dus mogelijk zijn, dat er door inspuiting met pituitrine een verlaging in het zoutgehalte van de long zou kunnen ontstaan, waardoor minder oedeemvloeistof in de long zou komen.

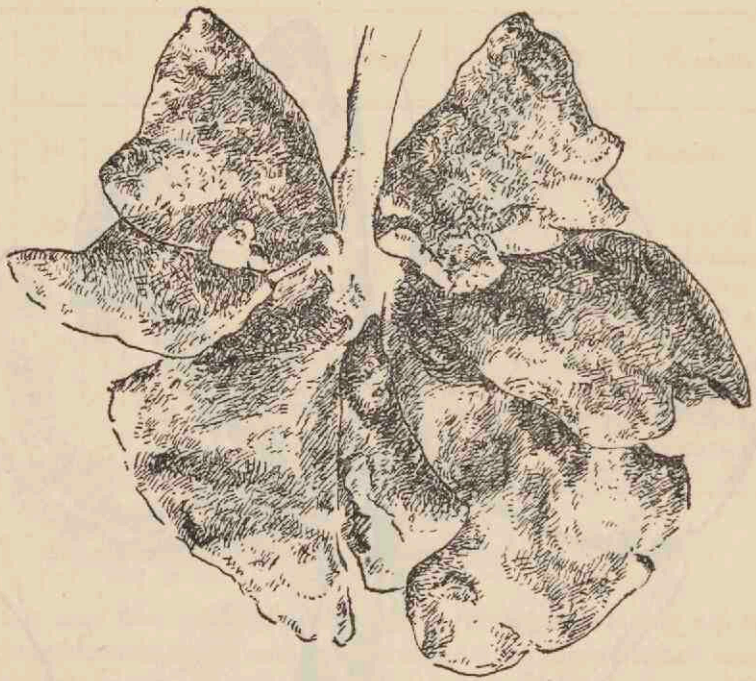

FIG. 11.

Om bovenstaande redenen, hebben we experimenteel nagegaan of de combinatie calciumgluconaat en pituitrine het optreden van het longoedeem nog meer zou beperken.

De resultaten waren als volgt:

	X	XX	Proef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
I	2	3	25-2-'37 Gew. 2360 g	† 26-2-'37 Gew. long p/kg 30 g	3	25-2-'37 Gew. 2240 g	† 26-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 27 g
II	1	2,7	26-2-'37 Gew. 3300 g	† 27-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 18 g	2,8	26-2-'37 Gew. 2500 g	† 26-2-'37 Gew. long p/kg 22 g

	X	XX	Proef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
III	0,5	2,8	26-2-'37 Gew. 2860 g	† 27-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 16 g	2,8	26-2-'37 Gew. 2200 g	† 27-2-'37 Gew. long p/kg 37 g Broncho- pneumonie
IV	0,9	2,5	1-3-'37 Gew. 2000 g	† 2-3-'37 Gew. long p/kg 40 g Broncho- pneumonie	2,5	1-3-'37 Gew. 3100 g	† 2-3-'37 Gew. long p/kg 27 g
V	0,8	2,5	1-3-'37 Gew. 2400 g	† 2-3-'37 Gew. long p/kg 33 g	2,5	1-3-'37 Gew. 2200 g	† 2-3-'37 Gew. long p/kg 36 g
VI	1,1	2	4-3-'37 Gew. 3300 g	† 5-3-'37 Chloroform Gew. long p/kg 21 g	3	4-3-'37 Gew. 2700 g	† 5-3-'37 Gew. long p/kg 26 g
VII	0,8	2,5	4-3-'37 Gew. 2200 g	† 5-3-'37 Gew. long p/kg 23 g	3	4-3-'37 Gew. 2700 g	† 5-3-'37 Gew. long p/kg 26 g
VIII	1,5	2,5	5-3-'37 Gew. 2700 g	† 6-3-'37 Chloroform Gew. long p/kg 25 g	3	5-3-'37 Gew. 2200 g	† 6-3-'37 Gew. long p/kg 38 g Bronchitis
IX	2	2,5	8-3-'37 Gew. 2640 g	† 9-3-'37 Chloroform Gew. long p/kg 21 g		8-3-'37 Gew. 2700 g	† 9-3-'37 Gew. long p/kg 30 g
X	2	3	8-3-'37 Gew. 2500 g	† 9-3-'37 Chloroform Gew. long p/kg 24 g		8-3-'37 Gew. 2700 g	† 9-3-'37 Gew. long p/kg 30 g

	X	XX	Proef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
XI	1,3	2,5	8-3-'37 Gew. 2900 g	† 9-3-'37 Gew. long p/kg 22 g		8-3-'37 Gew. 2900 g	† 9-3-'37 Gew. long p/kg 28 g
XII	1,8	3	8-3-'37 Gew. 2900 g	† 9-3-'37 Gew. long p/kg 26 g		8-3-'37 Gew. 2900 g	† 9-3-'37 Gew. long p/kg 28 g
XIII	2,5	2,5	17-3-'37 Gew. 2000 g	† 18-3-'37 Gew. long p/kg 22 g	2,5	17-3-'37 Gew. 2250 g	† 18-3-'37 Gew. long p/kg 32 g
XIV	2,5	2	18-3-'37 Gew. 2000 g	Hersteld	2,5	18-3-'37 Gew. 2100 g	† 19-3-'37 Gew. long p/kg 29 g
XV	2,5	2	18-3-'37 Gew. 1900 g	† 19-3-'37 Gew. long p/kg 38 g Broncho-pneumonie	2,8	18-3-'37 Gew. 2600 g	Hersteld

X = Eenheden pituitrine per kg kat, intramusculair.
XX = Calciumgluconaat 10 % per cm^3 per kg kat, subcutaan.

Bij de proeven no. IX tot no. XIII hebben we de contrôle-dieren geen calciumgluconaat toegediend. Bij de proeven no. IX en no. X hebben we de behandelde dieren gedood door chloroform. Ze waren vermoedelijk in leven gebleven; de contrôle-dieren waren gestorven.

Het gemiddelde longgewicht der behandelde dieren is per kg lichaamsgewicht 23,25 g en van de contrôle-dieren 29 g per kg; dit pleit dus voor de behandeling.

Gaan we nu deze tabel verder na, dan blijkt, dat pituitrine wel invloed heeft op de behandeling met calciumgluconaat.

Het groote verschil is nl.: geeft men calciumgluconaat alléén, dan moet men een dosis geven van minstens 2½ cm^3 per kg kat.

Geeft men er daarentegen pituitrine bij, dan krijgt men al resultaten met calciumgluconaat in een dosis van 2 cm^3 per kg kat (zie

proeven no. VI en no. XIV). Vergelijken we de resultaten van de laagste dosis calciumgluconaat (2,5 cm^3 per kg kat) met dezelfde dosis calciumgluconaat gecombineerd met pituitrine dan zien we het volgende:

	Calciumgluconaat	Calciumgluconaat en pituitrine
No. V Longgewicht	36 g p/kg kat	33 g p/kg kat
No. XIII „	32 „ „ „	22 „ „ „

Deze resultaten wijzen er dus wel op, dat toevoeging van pituitrine bij deze dosis calciumgluconaat gunstiger werkt.

Bij katten, die bij sectie een bronchitis of een bronchopneumonie bleken te bezitten bleek echter, dat calciumgluconaat met of zonder pituitrine, in welke dosis ook toegediend, geen merkbaar gunstige invloed op het longoedeem uitoefende.

We constateerden dan ook hooge longgewichten.

Proef no. III	longgewicht per kg kat	37 g
„ no. IV	„ „ „ „	40 „
„ no. VIII	„ „ „ „	38 „
„ no. XV	„ „ „ „	38 „

Dit stemde volkomen overeen met onze vroegere bevindingen. Verder hebben we de dieren gelegenheid gegeven zich te warmen, door middel van infra-roode stralen, daar bekend is, dat in de loop van het ziekteproces een merkbare temperatuurdaling optreedt. Een gunstig effect hiervan hebben we niet kunnen vaststellen. Opmerkelijk was het, dat, wanneer de helft van de kooi werd bestraald en de andere helft niet, alle katten, hoewel in het verwarmde gedeelte gezet na de vergiftiging, spoedig naar dat gedeelte van de kooi gingen dat niet bestraald werd; een uitzondering echter maakten hierop die katten, welke later bij de sectie bleken een bronchitis te hebben. Deze katten zochten de warmte op.

Calciumgluconaat gecombineerd met hydrochloras emetini.

Als laatste combinatie hebben we die van calciumgluconaat en hydrochloras emetini toegepast. Van Amerikaansche zijde wordt dit middel bij phosgeenvergiftiging aanbevolen.

Uit onze vroegere experimenten was reeds gebleken dat een dosis van 1 mg hydrochloras emetini per kg kat, bij phosgeenvergiftiging, geen schadelijke werking uitoefende. De resultaten van toediening van calciumgluconaat gecombineerd met hydrochloras emetini waren:

	X	XX	Proef.	Behandeld.	XX	Proef.	Contrôle.
I	1	3	11-1-'37 Gew. 3000 g	† 12-1-'37 Chloroform Gew. long p/kg 30 g	3	11-1-'37 Gew. 3200 g	† 12-1-'37 Chloroform Gew. long p/kg 30 g
II	1	3	11-1-'37 Gew. 2500 g	† 12-1-'37 Gew. long p/kg 28 g	3	11-1'-37 Gew. 2000 g	† 12-1-'37 Gew. long p/kg 26 g
III	1	3	26-1-'37 Gew. 2600 g	† 27-1-'37 Gew. long p/kg 23 g	3	26-1-'37 Gew. 2500 g	† 27-1-'37 Gew. long p/kg 24 g
IV	1	3	26-1-'37 Gew. 2600 g	† 27-1-'37 Gew. long p/kg 21 g	3	26-1-'37 Gew. 3000 g	† 27-1-'37 Gew. long p/kg 33 g Bronchitis
V	1	3	2-2-'37 Gew. 3000 g	† 3-2-'37 Gew. long p/kg 17 g	3	2-2-'37 Gew. 2500 g	† 3-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 24 g
VI	1	3	2-2-'37 Gew. 3600 g	† 3-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 28 g	3	2-2-'37 Gew. 3600 g	† 3-2-'37 Chloroform Gew. long p/kg 28 g

X = mg hydrochloras emetini per kg kat, subcutaan.
XX = cm^3 calciumgluconaat 10 % subcutaan per kg kat.

Vergelijken we de uitkomsten van deze tabel, dan zien we, individueele verschillen in aanmerking genomen, weinig onderscheid tusschen de katten, behandeld met calciumgluconaat, met die, waarbij hydrochloras emetini er aan was toegevoegd.

Conclusie: Toediening van calciumgluconaat, gecombineerd met g. strophanthine (0,006—0,01 mg per kg kat), aan katten vergiftigd met phosgeen, heeft geen voordeelen boven de toediening van calciumgluconaat alleen. In combinatie met g. strophanthine in een dosis van 0,025—0,032 mg per kg kat heeft het zelfs nadeelige gevolgen.

De werking van calciumgluconaat wordt hoegenaamd niet beïnvloed door combinatie met pentamethyleentetrazol (cardiazol).

De combinatie van calciumgluconaat met hypophysisachterkwabextract heeft het voordeel, dat een kleinere dosis calciumgluconaat (n.l. 2 cm^3 per kg kat) nog goede resultaten geeft.

Het is zonder nader onderzoek niet te zeggen, of de bloeddrukverhoogende werking of wel de werking, die de zoutbeweging beïnvloedt, de oorzaak van het waargenomen verschijnsel is.

De combinatie van calciumgluconaat met hydrochloras emetini heeft geen voordeelen boven calciumgluconaattoediening alleen.

TANNINE.

Phosgeenvergiftiging geeft desquamatie en exsudatie van het alveolair epitheel van de long (Businco Armando).

Het alveolair epitheel sterft spoedig af en de cellen ervan komen dan in de alveolair ruimten te liggen. Dit proces vindt reeds drie uren na de vergiftiging plaats (Laqueur en Magnus).

We hebben getracht, dit proces tegen te gaan, door toepassing van inhalaties van een zeer fijn verstoven tannineoplossing. Over het algemeen werkt tannine adstringeerend, dus verdichtend en samentrekkend op de weefsels. Wanneer de tannineoplossing in zeer fijn verdeelde toestand over de alveolair ruimten verspreid zou kunnen worden, dan zou het mogelijk zijn, dat door de adstringeerende eigenschap, de exsudatie en de desquamatie van de longalveolen tegengegaan werd. Daardoor zou het longproces gunstig beinvloed kunnen worden.

We maakten hiervoor gebruik van een glazen klok, waaronder de kat werd gezet, die met phosgeen vergiftigd was. Door middel van een verstuiver (oud model Dräger) op de persluchtleiding (1½ atm. druk) werd de tannineoplossing zeer fijn verstoven en in de klok geblazen. De nevels waren zeer duidelijk te zien, ook nog in de lucht, die uit de klok ontweek. Hiermede werd begonnen ½ uur na de vergiftiging met phosgeen. De concentratie van de tannineoplossing wisselde van 1½— 10 %. Ook de tijdsduur van de verstuiving werd gevarieerd.

We kregen hierbij de volgende uitkomsten:

	X	XX	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	1½	3½	5-4-'37 Gew. 1840 g	† na 10 uur Gew. long p/kg 35 g	5-4-'37 Gew. 1600 g	† 6-4-'37 Gew. long p/kg 34 g
II	5	½	6-4-'37 Gew. 3700 g	† 7-4-'37 Gew. long p/kg 27 g	6-4-'37 Gew. 4000 g	† 7-4-'37 Chloroform Gew. long p/kg 24 g
III	10	¼	8-4-'37 Gew. 2540 g	† 9-4-'37 Gew. long p/kg 24 g	8-4-'37 Gew. 1800 g	† 9-4-'37 Gew. long p/kg 27 g
IV	10	½	12-4-'37 Gew. 2100 g	† na 9 uur Gew. long p/kg 33 g	12-4-'37 Gew. 2000 g	† 13-4-'37 Gew. long p/kg 25 g
V	10	1	13-4-'37 Gew. 2160 g	† 14-4-'37 Gew. long p/kg 31 g	13-4-'37 Gew. 2160 g	† 14-4-'37 Chloroform Gew. long p/kg 25 g

X = concentratie van de tannineoplossing, uitgedrukt in procenten.
XX = tijdsduur van de verstuiving, uitgedrukt in uren.

Van de vijf behandelde dieren, hebben de nos. I en IV slechts 10 en 9 uren geleefd. De nos. II, III en V zijn de volgende dag gestorven.

Van de vijf contrôle-dieren zijn er drie doodgegaan. De twee andere hebben we gedood door chloroform. Deze zouden waarschijnlijk in het leven gebleven zijn. De toestand van de behandelde dieren was spoedig slechter dan van de contrôle-dieren. Er trad eerder dyspnoe en cyanose op. Het gemiddelde longgewicht der behandelde dieren was hooger dan dat van de contrôle-dieren, n.l. resp. 30 en 27 g per kg.

Conclusie: Inhalaties van een zeer fijn verstoven tannineoplossing werken nadeelig op het ziekteproces van katten, vergiftigd met phosgeen.

LENTINE.

Koontz en Moulton zijn tot de conclusie gekomen, dat de gunstige werking van avertine narcose bij honden, vergiftigd met phosgeen, zou berusten op de rustiger ademhaling en de bloeddrukdaling.

Daar wij bij katten een rustiger worden van de ademhaling bij avertine narcose niet altijd hebben kunnen vaststellen, hebben wij intraperitoneale injecties met evipan-natrium toegepast.

Evipan-natrium gaf ondanks de rustiger ademhaling evenmin gunstige resultaten bij katten. Echter constateerden we, bij de intraperitoneale injecties van evipan-natrium bij katten, geen duidelijke bloeddrukdaling. We hebben ons toen afgevraagd of de gunstige werking van de avertine narcose, volgens Koontz en Moulton, zou kunnen berusten op de bloeddrukdaling. Zeer waarschijnlijk was dit echter niet, daar phosgeenvergiftiging op zichzelf reeds, in het verloop van het ziekteproces, een bloeddrukdaling veroorzaakt. Daarom hebben we nog een paar proeven gedaan met lentine, om aldus de werking van een bloeddrukverlagende stof op het longoedeem na te gaan.

Kreitmair heeft proeven genomen bij normale katten met lentine. Lentine heeft dezelfde pharmacologische eigenschappen als acetylcholine. Het voordeel van lentine boven acetylcholine is wel, dat de werking ervan langer duurt, dat het houdbaar is, bestand is tegen koken en ook goed werkzaam is bij onderhuidsche toediening en per os.

We hebben bij onze proeven gebruik gemaakt van een dosis van 0,02—0,04 mg subcutaan per kg kat, ½ uur na de vergiftiging toegediend.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	0,02	21-2-'37 Gew. 2400 g	† 22-2-'37 Gew. long p/kg 29 g	21-2-'37 Gew. 2100 g	Hersteld
II	0,03	22-2-'37 Gew. 2500 g	† 23-2-'37 Gew. long p/kg 26 g	22-2-'37 Gew. 2600 g	† 23-2-'37 Gew. long p/kg 33 g
III	0,03	22-2-'37 Gew. 2200 g	† 23-2-'37 Gew. long p/kg 25 g	22-2-'37 Gew. 3200 g	† 25-2-'37 Gew. long p/kg 26 g
IV	0,04	23-2-'37 Gew. 2600 g	† 24-2-'37 Gew. long p/kg 28 g	23-2-'37 Gew. 2200 g	† 24-2-'37 Gew. long p/kg 25 g

X = mg lentine, subcutaan toegediend per kg kat.

Uit deze tabel blijkt, dat er, wanneer we de individueele ververschillen in aanmerking nemen, bijna geen onderscheid is tusschen de behandelde en de contrôle-dieren.

Röntgenologisch waren er evenmin merkbare verschillen.

Conclusie: Lentine, een half uur na de phosgeenvergiftiging subcutaan toegediend, in een dosis van 0,02—0,04 mg per kg kat, heeft weinig of geen invloed op de ontwikkeling van het longoedeem.

IS VOCHTTOEDIENING SCHADELIJK?

Het is wel zeer merkwaardig, dat katten, die met phosgeen vergiftigd zijn, gedurende de eerste twee dagen niet drinken. Later, wanneer het hoogtepunt van het longoedeem voorbij is, drinken ze veel. We hebben ons afgevraagd, of dit soms van beteekenis was voor de afloop van het ziekteproces. Om dit nu na te kunnen gaan, hebben we de dieren een half uur na de vergiftiging met phosgeen subcutaan vloeistof toegediend.

Allereerst hebben we een physiologische keukenzoutoplossing ingespoten.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	10	18-6-'36 Gew. 2700 g	† 19-6-'36 Gew. long p/kg 24 g	18-6-'36 Gew. 2100 g	Hersteld
II	15	18-6-'36 Gew. 2400 g	† 19-6-'36 Gew. long p/kg 25 g	18-6-'36 Gew. 1700 g	† 19-6-'36 Gew. long p/kg 32 g

X = cm^3 physiologische keukenzoutoplossing per kg kat, subcutaan.

Bij deze proeven bleek, dat de behandelde katten er spoedig slechter aan toe waren dan de contrôle-dieren.

De dyspnoe trad eerder op en verergerde snel. Daar keukenzout een nadeelige werking op het longoedeem kan hebben (zie hoofdstuk: calciumgluconaat gecombineerd met pituitrine), zijn we overgegaan tot subcutane injecties van een isotonische oplossing, ½ uur na de phosgeenvergiftiging.

	X	Proef.	Behandeld.	Proef.	Contrôle.
I	10	19-6-'36 Gew. 2900 g	† na 12 uur Gew. long p/kg 31 g	19-6-'36 Gew. 1500 g	† 20-6-'36 Gew. long p/kg 26 g
II	15	19-6-'36 Gew. 2900 g	† 20-6-'36 Gew. long p/kg 33 g	19-6-'36 Gew. 2700 g	† 20-6-'36 Gew. long p/kg 26 g

X = cm^3 isotonische glucoseoplossing per kg kat, subcutaan.

Bij proef no. I was het behandelde dier 12 uur na de vergiftiging dood, met een hoog longgewicht. Het contrôle-dier is 28 uur na de vergiftiging gestorven. Bij proef no. II was de toestand van het behandelde dier ook spoedig slechter dan die van het contrôle-dier. Ook het longgewicht bleek bij sectie beduidend hooger te zijn, dan dat van het contrôle-dier.

Conclusie: Het subcutaan toedienen van vocht in de vorm van isotonische keukenzout- of glucoseoplossing aan katten, een half uur na de vergiftiging met phosgeen, werkt schadelijk.

SAMENVATTING.

De directe werking van g. strophanthine in een dosis van 0,02—0,07 mg per kg kat intraveneus, op het longoedeem tengevolge van phosgeengas, is van weinig beteekenis.

Digitoxine, in een dosis van 0,027—0,05 mg per kg kat intraveneus, heeft, evenals g. strophanthine, weinig of geen invloed.

Behandeling met calciumgluconaat 10 %, heeft bij katten een gunstige invloed op het beperken van het longoedeem, in een dosis tusschen 2,5—4,25 cm^3 per kg kat. In een dosis boven de 4,25 cm^3 calciumgluconaat per kg, werkt het schadelijk. Bij een dosis beneden de 2,5 cm^3 per kg kat, is het resultaat zeer twijfelachtig.

Men heeft met de hypertonische oplossingen van acetaten of natriumthiosulfaat weinig of geen succes bij katten, vergiftigd met phosgeen. Deze inspuiting kan zelfs zeer gevaarlijk zijn.

Avertine narcose en evipan-natrium narcose, de laatste al of niet gecombineerd met infra-roode bestraling, geeft bij katten vergiftigd met phosgeen, hoegenaamd geen verschil in het ziekteverloop met de niet behandelde dieren.

We kunnen zeggen, dat noch hydrochloras emetini, subcutaan toegediend in een dosis van 1 mg per kg kat, noch urease, intraveneus toegediend in een dosis van 2—4 mg per kg kat, eenige verbetering of uitstel geeft in het ziekteverloop van de met phosgeen vergiftigde katten. Hydrochloras emetini en urease werken in hoogere doses (1,5—5 mg per kg kat resp. 5 mg per kg kat) zeer zeker nadeelig.

Methyleenblauw, in een dosis van 10—20 mg per kg kat, ½ uur na de vergiftiging subcutaan toegediend, werkt schadelijk; gecombineerd met voortdurende zuurstoftoediening geeft het weinig of geen verschil met de contrôle-dieren. Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 30—42,5 mg per kg kat, heeft als resultaat een kleiner longgewicht. De dieren gaan desondanks dood. Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 50 mg per kg kat,

geeft een zéér laag longgewicht (bijna geen oedeem), terwijl de katten toch te gronde gaan.

Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 50—62,5 mg per kg kat, gecombineerd met voortdurende zuurstoftoediening, stelt het optreden van het longoedeem gedurende eenige uren uit. De dieren gaan ondanks de lage longgewichten te gronde.

Methyleenblauw, subcutaan toegediend in een dosis van 75 mg per kg kat, gecombineerd met voortdurende zuurstoftoediening, geeft een slecht resultaat.

Toediening van calciumgluconaat, gecombineerd met g. strophanthine (0,006—0,01 mg per kg kat), heeft geen voordeelen boven de toediening van calciumgluconaat alleen. In combinatie met g. strophanthine in een dosis van 0,025—0,032 mg per kg kat heeft het zelfs nadeelige gevolgen.

De werking van calciumgluconaat wordt hoegenaamd niet beinvloed door combinatie met pentamethyleentetrazol (cardiazol).

De combinatie van calciumgluconaat met hypophysis-achterkwabextract heeft het voordeel dat een kleinere dosis calciumgluconaat (n.l. 2 cm^3 per kg kat) nog goede resultaten geeft.

Inhalaties van een zeer fijn verstoven tannineoplossing werken nadeelig op het ziekteproces van katten, vergiftigd met phosgeen.

Lentine, ½ uur na de vergiftiging subcutaan toegediend in een dosis van 0,02—0,04 mg per kg kat, heeft weinig of geen invloed op de ontwikkeling van het longoedeem.

Het subcutaan toedienen van vocht in de vorm van isotonische keukenzout- of glucose-oplossing aan katten, ½ uur na de vergiftiging met phosgeen, werkt schadelijk.

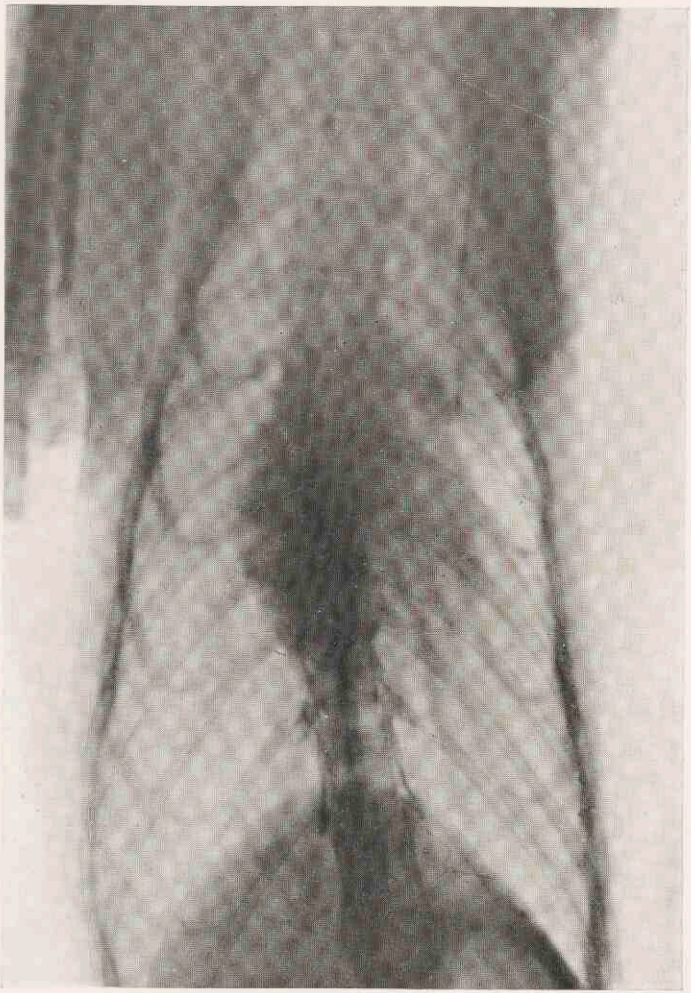

FIG. 6.

Behandelde kat, 8 uur na de vergiftiging. Geen longoedeem.

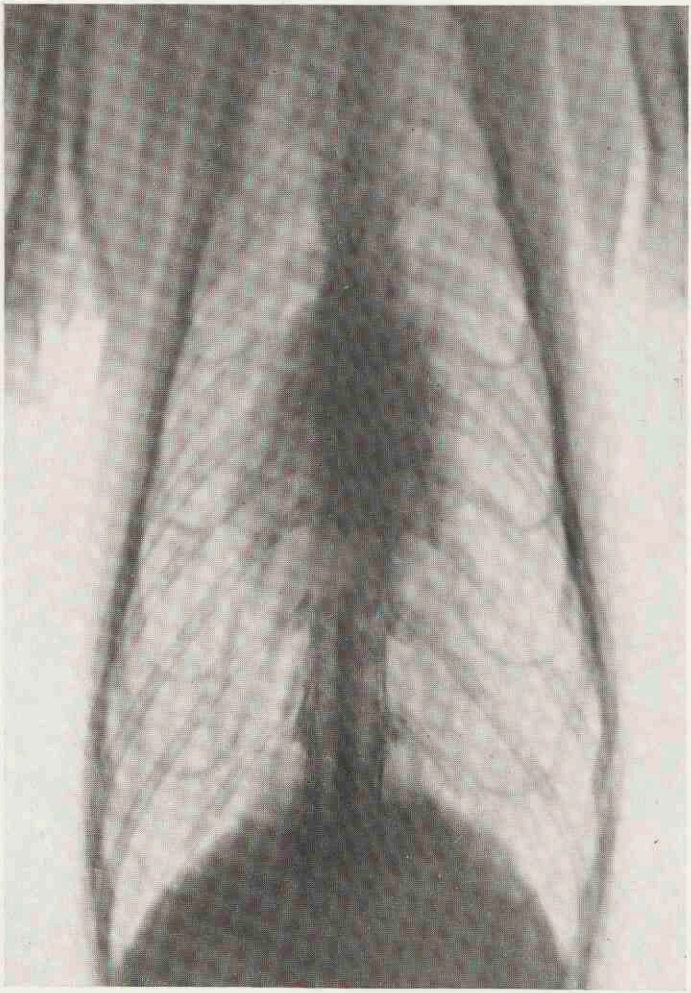

FIG. 7.

Behandelde kat, 20 uur na de vergiftiging. Beginnend longoedeem.

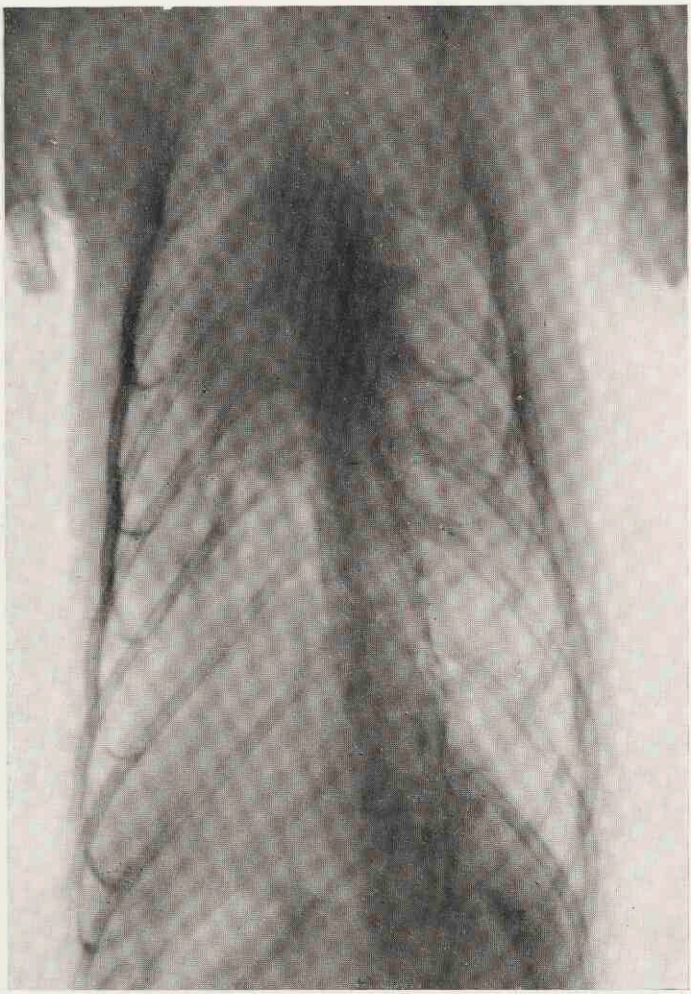

FIG. 8.

Behandelde kat, 26 uur na de vergiftiging. Longoedeem.

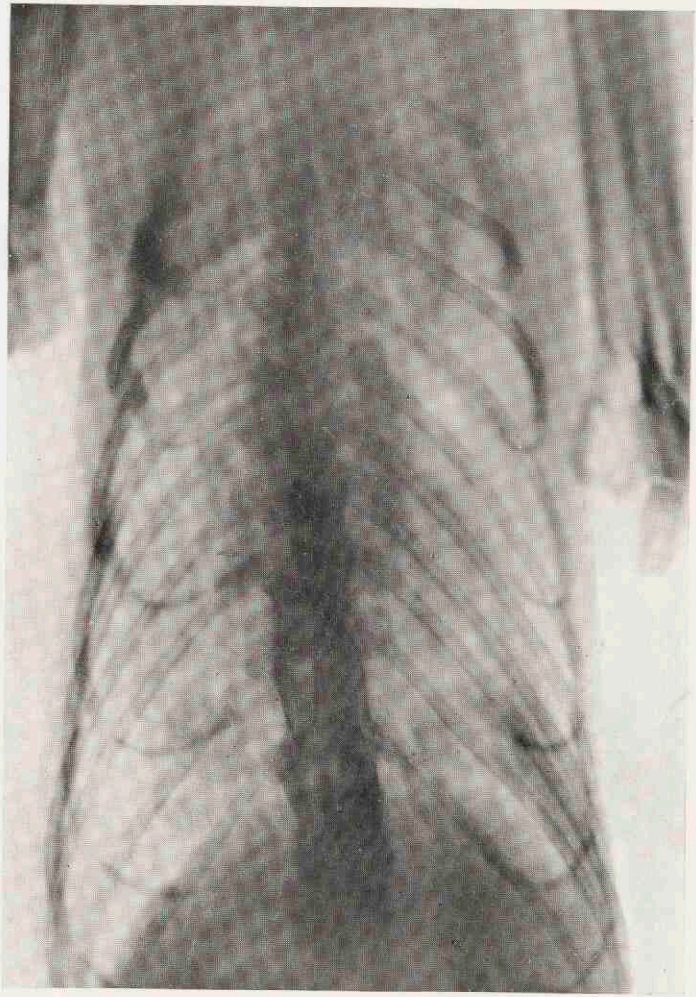

FIG. 9.

Contrôle-kat, 8 uur na de vergiftiging. Longoedeem.

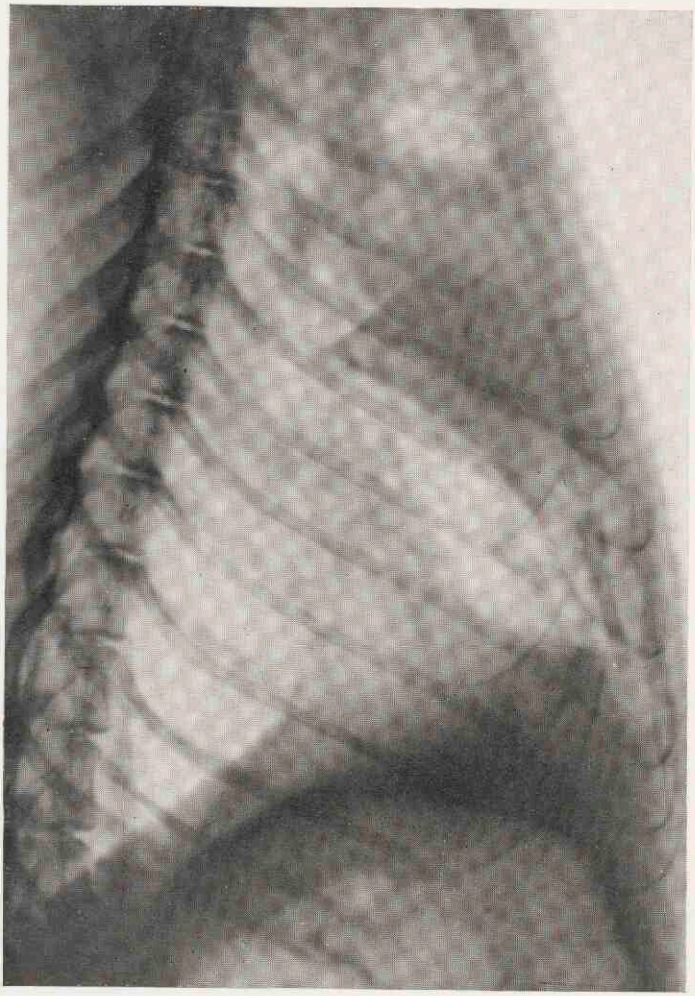

FIG. 10.
Pneumonie (cardiale kwab).

LITTERATUURLIJST.

1. Aggazzotti, A., Bucciardi, G., e Davolio Marani, B. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 6, blz. 597—605 (1931). (Berichte über die gesamte physiol. u. exp. Pharm. Bd. 64, blz. 788, 1932).

2. Bauer, H. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 172, blz. 699, 1933.

3. Broers, H. Experimenteele diabetes insipidus. Diss. Utrecht 1932.

4. Büscher, H. Grün und Gelbkreuz, 1932.

5. Businco, Armando. Giorn. di med. milit. Jg. 69, H. 9. blz. 436—508 1921. (Berichte über die gesamte Physiol. u. Pharm. Bd 12, blz. 319, 1922).

6. Calvert, J. Journal of Physiology. Vol. 20, blz. 158, 1896.

7. van Dongen, K. Archines Intern. de Pharm. Vol 54 No. 2, blz. 252, 1936.

8. Freund, H. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 179, blz. 738, 1935.

9. Heffter, A. Handbuch der Pharmakologie.

10. Hegler, C. Deutsche Medizinische Wochenschrift. No. 37, blz. 1551, 1928.

11. Jackson. Experimental Pharmacology 1926.

12. Koontz, A. R. and Moulton, C. H. Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. Vol. 47, blz. 47, 1933.

13. Kreitmair, H. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 164, blz. 346, 1932.

14. Laqueur, E. u. Magnus, R. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 13, Blz. 200, 1921.

15. Lips. Bijdrage tot de kennis van de specifiek dynamische werking der voedingsstoffen. Diss. Utrecht. 1936.

16. Luisada, A. Archiv. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 132, blz. 313, 1928.

17. Mayer, A., Magne, H. et Plantefol, L. Cpt. rendus hebdom. des seances de l'acad. des sciences. Bd. 170, Nr. 23, blz. 1421, 1920. (Berichte über die gesamte Phys. u. exp. Pharm. Bd. 4, blz. 317, 1921).

18. Möller, K. O. Skand. archiv. für Physiol. Bd. 72. 1935.

19. Muntsch, O. Leitfaden der Path. u. ther. d. Kampfgaserkrankungen 1932.

20. Noyons, A. K. M. Onderz. in het phys. lab. der Rijks-Universiteit te Utrecht. 7e reeks. Deel II blz. 241. 1933.

21. Ojemann, J. G. Tijdsch. v. Diergeneeskunde Bl. 21, Jrg. 1934, Afl. 21.

22. Padtberg, J. H. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, blz. 60, 1910.

23. Rigoni, M. Arch. di Sci. biol. 14, blz. 203, 1929. (Berichte über die gesamte Phys. u. exp. Pharm. Bd. 55, blz. 531, 1930.

24. Rossbach. Berl. Klin. Wochenschr. Blz. 281, 1882.

25. Rühl, A. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 164, blz. 695, 1932.

26. Ruding, R. Keukenzout therapie der darmparalyse. Diss. Utrecht 1933.

27. Schlungbaum, H. Deutsche Medizinische Wochenschrift No. 24, 1935.

28. Vedder, E. B. The medical aspects of chemical Warfare. Baltimore 1925.

29. Walters, Eckler and Koch Journ. of Pharm. and exp. Ther. Vol. 10, blz. 185, 1917—1918.

STELLINGEN.

1.

Lipoidnephrose is een bijzondere vorm van glomerulonephritis.
Ned. Tijdschrift v. Geneeskunde 15 Mei 1937, blz. 2212—2221.

2.

Bij chirurgische ingrepen in de bovenste luchtwegen, onder aether-narcose, is inspuiting van sulfas atropini niet gewenscht.
Acta Brevia Neerl. Vol. VI, No. 7/8, 1936.

3.

Bij Röntgenepilatie, bij uitgebreide trichophytie van de baardstreek, mag men het gevaar voor beschadiging van de smaakzenuwen nooit uit het oog verliezen.

4.

Aan menorrhagie ligt als regel een functioneele stoornis van de uterusmusculatuur ten grondslag. Derhalve behoort de behandeling op de bestrijding dier baarmoederstoornissen gericht te zijn.
Menstruationstörungen hormonalen Ursprungs. Damm.

5.

Bij „zuivering" van voor inspuiting bestemde leverpraeparaten boven zekere grenzen, mag men een vermindering van de therapeutische werking niet uit het oog verliezen.

6.

Bij de bereiding van typhusvaccin bediene men zich van een typhusbacillenstam met een hoog Vi-antigeengehalte.
Ned. Tijdschrift v. Geneeskunde 25 Juli 1936, blz. 3457—3462.

7.

De waarde van de Militaire Geneeskundige Dienst te velde, wordt voor een belangrijk deel bepaald, door de resultaten der maatregelen, genomen om het uitbreken van ziekten te voorkomen.

8.

De juistheid van de opvatting, dat de therapeutische werking van kleine doses arsenicum tot stand komt, via de voorkwab der hypophyse, is nog geenszins bewezen.

Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 184, blz. 139—151, 1937.

9.

Bij de chirurgische behandeling van de longtoptuberculose, verdient het aanbeveling om zich tot apicolysis te beperken.