



Intraveneuze koolinjecties bij experimenteele vergiftigingen

<https://hdl.handle.net/1874/323983>

A. qu. 192, 1938.

**INTRAVENEUZE KOOLINJECTIES BIJ
EXPERIMENTEELE VERGIFTIGINGEN**

J. E. EMMELOT

**BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.**

INTRA-VEENEUSE KOOLINJECTIES BIJ EXPERIMENTEELE VERGIFTIGINGEN

INTRAVENEUZE KOOLINJECTIES BIJ EXPERIMENTEELE VERGIFTIGINGEN

Duss Utrecht, 1930

INTRAVENEUZE KOOLINJECTIES BIJ EXPERIMENTEELE VERGIFTIGINGEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR. TH. M. VAN LEEUWEN,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP DINSDAG 15 NOVEMBER 1938, DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR

DOOR

JOHANNES EGBERTUS EMMELOT

GEBOREN TE UTRECHT



1938

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS, UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

*Aan mijn Ouders.
Aan mijn Verloofde.*

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteit van de Utrechtsche Universiteit, te danken voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde *Bijlsma*, Hooggeachte Promotor, mijn dank geldt in bijzondere mate U. Ten zeerste stel ik het op prijs, dat Gij me in de gelegenheid hebt willen stellen, onder Uw deskundige en beproefde leiding, in Uw laboratorium zulk kostbaar materiaal te bewerken. Ik ondervond bij dit onderzoek de invloed van Uw helderen en critischen geest, terwijl Uw enthousiasme vaak een aansporing voor mij is geweest. Dank zij Uw persoon en mede door de prettige verhoudingen, die steeds in Uw laboratorium heerschen, is deze tijd voor mij tot een onvergetelijke geworden.

Hooggeleerde *Hijmans van den Bergh*, met zeer veel vreugde denk ik terug aan den tijd, dat ik als assistent in Uw kliniek werkzaam mocht zijn. Uw groote gaven als medicus, hebben deze tijd voor mij van onschatbare waarde gemaakt en hiervoor kan ik U niet genoeg dankbaar zijn.

U, Zeergeleerde *Le Heux*, dank ik voor de wijze waarop Gij mij steeds met raad en daad terzijde gestaan hebt.

Zeergeleerde *Ernst*, zonder Uw deskundige hulp, zou het mij zeker niet altijd mogelijk geweest zijn, de proefnemingen naar behooren te verrichten. Ik betuig U daarvoor mijn groote erkentelijkheid.

Zeergeleerde *Timmerman*, ook U mijn dank voor Uw adviezen die voor mij van zooveel waarde geweest zijn.

Een woord van dank aan het personeel van het pharmacologisch laboratorium, dat steeds bereid was mij te helpen, is hier zeker op zijn plaats.

Tenslotte gaat mijn dank uit naar allen, die op eenigerlei wijze hebben medegewerkt bij de totstandkoming van dit proefschrift.

INLEIDING.

Kool, zoowel van plantaardigen als van dierlijken aard, vindt in de geneeskunde door het adsorptievermogen van oudsher toepassing bij vergiftigingen en enteritische processen en wordt dan meestal in den vorm van een fijn verdeeld poeder per os toegediend.

Minder bekend is het dat kool in een waterige suspensie ook voor intraveneuze injecties gebruikt kan worden. Deze behandelingsmethode was in het buitenland reeds lang bekend en werd door verschillende onderzoekers op ruime schaal bij mensch en dier toegepast.

Voor zoover nagegaan kon worden is het in ons land Willemsse (1936) geweest, die voor het eerst intraveneuze koolinjecties bij den mensch toegediend heeft.

Bij de toepassing van het middel doen zich vele belangwekkende vragen voor op physiologisch-chemisch en pathologisch-anatomisch gebied.

Bij mijn onderzoek heb ik mij in hoofdzaak tot de pharmacologie beperkt en in dierexperimenten de werking van intraveneuze koolinjecties bij verschillende vergiftigingen onderzocht.

HOOFDSTUK I.

LITTERATUUR-OVERZICHT.

W e d e k i n d paste reeds in 1929 bij de behandeling van longtuberculose intraveneuze koolinjecties toe. In een uitvoerige publicatie deelt hij mede, dat door toediening van kleine hoeveelheden kool zware exsudatieve en proliferatieve vormen van de longtuberculose bij den mensch in korten tijd tot induratie gebracht konden worden. Als voorwaarde werd hierbij gesteld dat de longen niet te veel ulcerceus veranderd mochten zijn en het lichaam nog over voldoende afweerkrachten kon beschikken. Verslechtingen en intoxicatieverschijnselen werden door hem niet waargenomen.

W e d e k i n d meende de gunstige werking van de kool toe te mogen schrijven aan een activeering van het reticulo-endotheliale systeem en in het bijzonder door mobiliseering van de bindweefselhistiocyten van de longen.

S o m m e r l a d (1932) paste gedurende twee jaren de koolbehandeling eveneens toe bij patienten met longtuberculose. Hij vond bij 58 patienten, die leden aan een zwaren vorm van longtuberculose, in 37 gevallen een duidelijke verbetering, terwijl nadeelige gevolgen van de injecties niet werden waargenomen. Ook deze onderzoeker was van meening dat de werking zou berusten op een prikkeling van het reticulo-endotheliale systeem.

Lijnrecht tegenover deze publicaties staat de mededeeling van B i n g e l, die intraveneuze koolinjectie reeds in 1922 toegepast heeft bij de behandeling van longtuberculose. Hij spoot *carbo animalis pulv.* (M e r c k) in een 5—10 % suspensie van physiologische keukenzoutoplossing in hoeveelheden van 1 tot 5 en 10 cm³ bij patienten met longtuberculose in en zag hierbij geen enkele verbetering. Wel trad in een geval na de koolinjectie plotselinge dood in door koolphooping in de hersenvaten.

Conklin (1928) in Canada is het geweest, die deze therapie toegepast heeft bij de meest verschillende infecties bij dieren. Hij gaf de kool in een dosis van 1 mg per kg lichaamsgewicht en verkreeg hiermede goede resultaten.

Saint-Jacques (1934) heeft talrijke patienten met ontstekingsprocessen als endometritis, salpingitis, puerperaalinfectie, phlebitis, cholecystitis, pyelitis, pneumonie, polyarticulair rheuma enz. enz. behandeld met intraveneuze injecties van zoo fijn mogelijk verdeelde dierlijke kool in een 2 % suspensie. Per keer werd 3—4 cm³ ingespoten en in totaal werden bij de ernstige gevallen zes injecties gegeven. Saint-Jacques noemt die resultaten bewijzend, waarbij de koorts binnen 48 uur of minder daalde en de genezing snel verliep. Goed worden de resultaten genoemd in die gevallen, waarbij de temperatuur trapvormig daalde en na eenigen tijd volledige genezing intrad. Niet bewijzend noemt schrijver die gevallen, waarbij naast de kool nog andere medicamenten toegediend werden. Meer dan 100 patienten werden door hem met intraveneuze koolinjecties behandeld. Naar zijn meening zouden veel bewijzende resultaten gezien zijn.

Gaudier, Demarez, Touraine en Ménétrel (1934—1935) hebben, in navolging van Saint-Jacques, intraveneuze koolinjecties in de therapie gebruikt.

In zijn dissertatie doet Ménétrel mededeeling van de bevindingen met intraveneuze koolinjecties bij infecties en intoxicaties, zoowel in het dierexperiment als in de kliniek. De koolsoort, die hierbij gebruikt werd, was een geactiveerde kool van plantaardigen aard. Volgens Ménétrel zou deze koolsoort meer actief zijn en minder gefixeerd worden dan een dierlijke koolsoort. Bij zijn proeven met dierinfecties, waarbij konijnen geïnfecteerd werden met staphylococcencultures, werden in enkele gevallen goede resultaten gezien met intraveneuze koolinjecties, echter niet in de meerderheid van de gevallen.

Wat de antitoxische werking betreft werd aan konijnen een doodelijke dosis barbituurzuurderivaten toegediend.

In deze gevallen werd door Ménétrel duidelijk succes gezien met intraveneuze koolinjecties, toegediend samen met het gift of wel daarna.

In 162 gevallen werd kool ingespoten bij patienten (infecties

en intoxicaties) en in 58 % der gevallen werd een duidelijk resultaat waargenomen. *Ménétrel* beveelt intraveneuze koolinjecties in het bijzonder aan bij acute infecties met hooge temperatuur.

In geen der gevallen werd door hem een onaangename bijwerking gezien.

Davis (1936), die 123 patienten (bronchitis, bronchopneumonie, lobaire pneumonie, endocarditis, acuut rheuma, tonsillitis, pyelitis, septische abortus, puerperalsepsis, vergevorderde longtuberculose) met intraveneuze koolinjecties behandelde, komt tot een geheel andere conclusie. Zijn patienten kregen intraveneus kool gewoonlijk in een dosis van 4—5 cm³ van een 2 % suspensie.

In de meeste gevallen werd deze kool gegeven naast de gewone therapie. De resultaten werden vergeleken met gelijksoortige gevallen, die niet met kool waren behandeld en er werden geen verschillen van beteekenis gevonden. In tegenstelling met *Saint-Jacques* en *Ménétrel* werden door hem wel onaangename bijwerkingen gezien als temperatuursverhoging, polsversnelling, versnelling van de ademhaling en meermalen koude rillingen.

Zorn en *Labourgade* (1935) verkregen bij de behandeling van enkele huidinfecties met intraveneuze koolinjecties eveneens geen goede resultaten. In 9 gevallen werd door hen deze methode toegepast. Daarbij traden veelvuldige bijverschijnselen op als shock, koude rillingen, temperatuursverhoging. Men heeft gemeend deze shockverschijnselen aan de mate van fijnheid van de kool toe te moeten schrijven, en *Demarez* waarschuwt tegen het gebruik van zeer fijn verdeelde preparaten in tegenstelling met *Saint-Jacques*, die aanbeveelt om zoo fijn mogelijk verdeelde suspensies te gebruiken.

Demarez beschrijft een ziektegeval, waarbij na toediening van 3 cm³ van een 2 % zeer fijn verdeelde suspensie 45 sec. na de injectie, plotseling de dood intrad; deze koolsoort gaf, bij het konijn ingespoten, dezelfde verschijnselen.

Bij de obductie werd in deze gevallen in de longen capillaire embolie gevonden. *Demarez* is van meening, dat die suspensies de meeste kans op onaangename nevenverschijnselen geven, waarvan de gemiddelde dichtheid 1 μ of minder bedraagt en naar zijn meening zouden koolsuspensies met een gemiddelde korrelgrootte van ongeveer 5 μ het minst gevaarlijk zijn.

Ménétriel stelt als voorwaarde, dat de korrels in afmeting ongeveer overeen moeten komen met die van een rood bloedlichaampje. Volgens hem zouden te grove korrels aanleiding kunnen geven tot capillaire embolie en te hoekige korrels tot laesie van de vaatwand-intima.

Lumière (1935) en zijn medewerkers (Meyer, Thibaudet, Vergne, Violet, Sonnéry) rekenen de behandeling met intraveneuze koolinjecties tot „La Granulothérapie” en zij hebben in het bijzonder de reacties bestudeerd, die de inbrenging van vaste deeltjes in de bloedbaan te voorschijn roepen.

Bij mijn latere uiteenzetting zal ik op deze proeven terugkomen.

Voor zoover bekend, is in ons land Willemse (1936) de eerste geweest, die intraveneuze koolinjecties toegepast heeft. Aanvankelijk heeft hij kool ingespoten bij sepsis en bloedziekten en later in enkele gevallen van acute methylalcoholvergiftiging. In deze gevallen van acute methylalcoholvergiftiging werd Carbo Ligni B 50 en ten deele Norit in een betrekkelijk hoge dosis ingespoten en Willemse zag hiervan veel succes.

In de latere litteratuur vindt men nog enkele op zich zelf staande mededeelingen van schrijvers, die intraveneuze koolinjecties toegepast hebben.

Lémétayer en Uhry vonden bij konijnen, die met tetanus-toxine ingespoten waren, dat intraveneuze koolinjecties de werking van het antitetanusserum versterkten. Dat het hierbij niet ging om een adsorptie van de toxinen door de kool, bleek uit enkele proeven, waarbij kool en toxine tezamen toegediend, dezelfde vergiftigingsverschijnselen veroorzaakten als wanneer het toxine alleen ingespoten werd.

Liégeois en Térache dienden bij honden intraveneus kool toe en zagen vooral goede resultaten in verschillende gevallen van septichaemie, puerperaalinfecties en postoperatieve infecties.

Overzien we de litteratuur, die over de behandeling met intraveneuze koolinjecties verschenen is, dan blijkt het, dat het middel vooral toegepast is bij septische processen. Tevens treft het hierbij, dat de verschillende schrijvers niet een eenparig oordeel hebben over de therapeutische werking en sommigen zelfs het middel ontraden wegens de kans op zeer onaangename bijwerkingen.

Over de behandeling van vergiftigingen met intraveneuze koolinjecties zijn slechts enkele mededeelingen verschenen.

Ménétrel paste het toe bij barbituurzuurvergiftigingen en Willemse bij acute methylalcoholvergiftigingen en deze schrijvers zagen in hun gevallen een duidelijk heilzame werking van de kool.

In mijn onderzoek heb ik met verschillende dierexperimenten nagegaan in hoeverre de toepassing van intraveneuze koolinjecties bij vergiftigingen therapeutische waarde zou kunnen hebben. Bij de verschillende proefnemingen heb ik naast andere koolsoorten in hoofdzaak gebruik gemaakt van „Le Carbone Théraplix”, een geactiveerde dierlijke koolsoort in een 2% suspensie van gedestilleerd water. Volgens mededeelingen van den fabrikant is Theraplix volkomen identiek met het „Carbonactyl”, de met zooveel succes door Saint-Jacques in Canada gebruikte koolsoort.

HOOFDSTUK II.

ONDERZOEK NAAR DE GIFTIGHEID VAN VERSCHILLENDE KOOLSOORTEN.

Saint-Jacques wijst vooral op de noodzakelijkheid om bij de behandeling met intraveneuze koolinjecties zoo fijn mogelijk verdeelde suspensies te gebruiken. Hij geeft de voorkeur aan dierlijke kool in een 2% suspensie van gedestilleerd water.

Demarez (4) daarentegen zag onaangename bijwerking bij het gebruik van zeer fijn verdeelde kool en waarschuwt tegen het gebruik van koolsuspensies, waarvan de gemiddelde dichtheid 1μ of minder bedraagt. Volgens hem zou het gebruik van koolsuspensies, waarvan de gemiddelde korrelgrootte 5μ bedraagt, het minst gevaarlijk zijn.

Lumière (18) meent, dat de werkzaamheid niet afhankelijk is van de soort kool die men inspuit en het geen verschil maakt of men plantaardige, dierlijke, dan wel chemisch verkregen kool gebruikt. Volgens hem zou echter plantaardige kool door de meer onregelmatige en hoekige partikeltjes grootere kans geven op onaangename nevenverschijnselen, die het gevolg zijn van prikkeling van de zenuwuiteinden in de vaatwandintima. Naar het oordeel van Lumière moet aan dierlijke kool de voorkeur worden gegeven. De deeltjes van dierlijke kool zijn volgens hem minder hoekig en meer rond van vorm. Hierdoor zou de kans op shockverschijnselen bij intraveneuze toediening veel geringer zijn.

Ménétreel (30) heeft bij mensch en dier een geactiveerde plantaardige koolsoort gebruikt in een 2% waterige suspensie. Volgens hem zou plantaardige kool minder diep in de weefsels doordringen, minder gefixeerd worden en dientengevolge werk-

zamer zijn. Hij meent dat voor het gebruik van een dergelijke koolsoort geen enkele contra-indicatie aanwezig is. Onaangename nevenwerkingen zouden alleen ontstaan bij toediening van slecht bereide onzuivere koolsoorten.

Lémétayer en Uhry gaven bij de behandeling van tetanusintoxicatie bij het konijn subcutane injecties van het specifieke antiserum gecombineerd met intraveneuze koolinjecties. Zij gebruikten dierlijke zowel als plantaardige kool en geen verschillen werden waargenomen. In plaats van kool werd in enkele gevallen door hen kaolien toegediend. De resultaten waren dezelfde. De gunstige werking zou niet alleen specifiek voor kool zijn. In het algemeen zouden suspensies van vaste deeltjes zich op dezelfde wijze gedragen.

In mijn proeven heb ik bij een reeks konijnen verschillende koolsoorten in stijgende dosis intraveneus ingespoten tot een dosis bereikt werd, waarbij shockverschijnselen met een doodelijken afloop zich voordeden. Deze shockverschijnselen uiteten zich meestal op deze wijze, dat het dier na de injectie zeer dyspnoïsch wordt, op de zijde gaat liggen, krampen krijgt met aansluitende ademstilstand en hartstilstand.

Evenals andere onderzoekers heb ik als proefdier het konijn genomen, aangezien de oorvena van dit dier zich bijzonder goed leent voor het geven van intraveneuze injecties. Bij het inspuiten heb ik gebruik gemaakt van een metalen injectiespuit. Het verdient aanbeveling voor de injectie den zuiger goed in te vetten, aangezien anders de kans op vastzitten van den zuiger door koolpartikeltjes zeer groot is.

De koolsoorten, die door mij op deze wijze onderzocht werden, waren: Carbo Animalis Dep. Hum., Medicinaal Norit, Afgeslibde Medicinaal Supra Norit en Theraplix. Uitgezonderd Theraplix, dat reeds in den handel in ampullen van 5 cm³ verkrijgbaar is, werden de andere genoemde koolsoorten door mij gebracht in een 2 % suspensie van physiologische keukenzoutoplossing. In enkele gevallen voegde ik 1 % Arabische Gom toe, waardoor een suspensie die minder snel uitzakte, verkregen werd.

In onderstaande tabel heb ik de resultaten van dit onderzoek weergegeven.

TABEL I.

| Gebruikte koolsoort | Dosis Aantal cm ³ per kg l.g. | Verschijselen |
|---|---|----------------------------------|
| Carb. Anim. Dep. Hum. | 0,5 cm ³ | Geen |
| " | 1 " | Geen |
| " | 2 " | Geen |
| " | 4 " | Iets geprikkelde ademhaling |
| " | 8 " | Geprikkelde ademhaling |
| Medicinaal Norit | 0,5 cm ³ | Geen |
| " " | 1 " | Geprikkelde ademhaling |
| " " | 2 " | 1 uur na de injectie dood |
| " " | 4 " | Onmiddellijk na de injectie dood |
| Medicinaal Norit in suspensie met 1% gumm. arab. | 1 cm ³ | Geen |
| " | 2 " | Geprikkelde ademhaling |
| " | 4 " | Onmiddellijk na de injectie dood |
| Afgeslibde deeltjes van Medicinaal Supra Norit | 0,5 cm ³ | 1 uur na de injectie dood |
| " | 1 " | Onmiddellijk dood |
| Theraplix | 1 cm ³ | Geen |
| " | 2 " | Geen |
| " | 4 " | Geprikkelde ademhaling |
| " | 5 " | Onmiddellijk na de injectie dood |

Vergelijkt men deze uitkomsten, dan valt het op dat Carbo Anim. Dep. Hum. 't best van alle gebruikte koolsoorten verdragen wordt. In een aanzienlijke dosis van 8 cm³ per kg lich. gew. geeft deze kool nauwelijks merkbare verschijnselen.

De suspensie van een monster afgeslibde deeltjes van Medicinaal Supra Norit blijkt het meest giftig te zijn. De dood treedt reeds in bij een dosis van 0,5 cm³ per kg l.g.

Theraplix wordt minder goed verdragen dan Carbo Anim. Dep. Hum.

Bij mijn verdere proeven heb ik toch van Theraplix gebruik gemaakt, aangezien door andere onderzoekers met deze koolsoort

zooveel succes gezien zou zijn. Een dosis van 4 cm³ per kg l.g. mag toch aanzienlijk genoemd worden.

Bekijkt men een druppel van de Theraplix suspensie onder het microscoop, dan blijkt deze koolsoort allerm minst homogeen te zijn. Naast zeer kleine, meer ronde partikeltjes, die voortdurend een levendige beweging vertoonen, ziet men andere veel grotere, onregelmatige en onbewegelijke deeltjes.

Carbo Anim. Dep. Hum. en Medicinaal Norit geven nagenoeg hetzelfde microscopische beeld als Theraplix. Ik kan wat de vorm betreft geen duidelijke verschillen waarnemen tusschen plantaardige en dierlijke kool.

Op het geïsoleerde hart van *Rana Esculenta* (Straubsche canule) heb ik de giftigheid van verschillende koolsoorten eveneens onderzocht. Hierbij werd als volgt te werk gegaan. Het geïsoleerde kikkerhart werd aan de Straubsche canule bevestigd en eerst werden de normale bewegingen van het hart geregistreerd. Daarna werd de kikkerring weggezogen en in plaats hiervan toegevoegd een kikkerring met de te onderzoeken koolsoort in een suspensie van 2%. Bij deze onderzoeken bleken alle koolsoorten op den duur voor het kikkerhart giftig te zijn. Meestal zag men hierbij een minder worden van de frequentie, kleiner worden van de uitslagen, dikwijls het optreden van Lucianische perioden en ten slotte stilstand. Het hart was dan door adsorptie van de kool aan de wand geheel zwart verkleurd. In alle proeven werd tevens nog nagegaan in hoeverre verbetering optrad, wanneer de kool uitgewassen werd met normale kikkerring. Carbo. Anim. Dep. Hum. liet zich alleen uitwassen. Het was mogelijk de veranderingen, die deze koolsoort in de hartactie veroorzaakt had, weer te niet te doen door overgang op normale kikkerring. Dat de afname van de hartactie niet het gevolg is van een adsorptie door de kool van de noodzakelijke bestanddeelen in de kikkerring, blijkt hieruit, dat de hartcontracties normaal blijven, indien men kikkerring gebruikt die vooraf met kool geschud en gefiltreerd is.

Waarom Carb. Anim. Dep. Hum. zich wel en de andere koolsoorten zich niet laten uitwassen, vindt wellicht hierin zijn oorzaak, dat Carb. Anim. Dep. Hum. zich minder vast aan den hartwand hecht en dit minder mechanisch beschadigt.

In enkele proeven heb ik bovendien nog nagegaan de werking van koolsuspensies op het geïsoleerde zoogdierhart. In deze gevallen zag men zeer spoedig na het toestroomen van de koolsuspensie verstopping van de art. coronariae met aansluitende hartstilstand.

HOOFDSTUK III.

DE VERANDERINGEN IN DE BLOEDSAMENSTELLING NA TOEDIENING VAN INTRAVENEUZE KOOL- INJECTIES.

Conklin en Saint-Jacques vonden een vermeerdering van het aantal leucocyten na het intraveneus inspuiten van kool.

Lumière en Sonnéry (20) hebben deze bloedveranderingen in een serie proeven nader bestudeerd. Zij komen op grond van hun waarnemingen tot de volgende conclusies:

- 1e. Intraveneuze koolinjecties veroorzaken een leucocytose, die nagenoeg overeenkomt met een verdubbeling van het aantal witte cellen.
- 2e. De leucocytose treedt eenige uren na de injectie op. Zij bereikt in het algemeen haar maximum 6 tot 10 uur na de toediening van de kool.
- 3e. De toename van het aantal leucocyten is niet afhankelijk van de hoeveelheid kool die men toedient. Na het gebruik van een kleine dosis schijnt in sommige gevallen echter de toename van het aantal leucocyten minder uitgesproken te zijn en later op te treden.
- 4e. De leucocytose blijft vaak langer bestaan, indien men gebruik maakt van een fijn-gekorreld preparaat.

Bij het konijn heb ik eenige koolsoorten (Carb. Anim. Dep. Hum., Medicinaal Norit, Carbo Medicinalis Merck en Theraplix) in verschillende doses intraveneus ingespoten en het aantal leucocyten per mm^3 vlak voor de injectie en 6 uur en 24 uur na de injectie bepaald.

In de volgende tabellen heb ik de uitkomsten van dit onderzoek weergegeven.

TABEL II.

Carb. Anim. Dep. Hum. in 2 0/0 suspensie van physiol. water.

| Dosis | Aantal leucoc. per mm ³ voor de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 6 uur na de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 24 uur na C. inj. |
|---------------------------|--|---|---|
| 0,5 cm ³ p. kg | 14000 | 3000 | 5300 |
| 1 " " " | 15300 | 13500 | 11750 |
| 2 " " " | 6400 | 3750 | 7350 |
| 4 " " " | 7200 | 11000 | 7400 |
| 8 " " " | 9400 | 5350 | 15700 |

TABEL III.

Medicinaal Norit in 2 0/0 suspensie van physiol. water.

| Dosis | Aantal leucoc. per mm ³ voor de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 6 uur na de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 24 uur na C. inj. |
|----------------------------|--|---|---|
| 0,5 cm ³ p. kg | 10850 | 10900 | 10400 |
| 1 " " " intra-arterieel | 7000 | 5500 | 4300 |

TABEL IV.

Medicinaal Norit in 2 0/0 suspensie van physiol. water met 1 0/0 **pulv. gumm. arab.**

| Dosis | Aantal leucoc. per mm ³ voor de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 6 uur na de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 24 uur na C. inj. |
|-------------------------|--|---|---|
| 1 cm ³ p. kg | 8200 | 7500 | 8500 |
| 2 " " " | 15600 | 10600 | 17400 |

TABEL V.

Carbo Medicinalis „Merck” in 2 0/0 suspensie van physiol. water.

| Dosis | Aantal leucoc. per mm ³ voor de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 6 uur na de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 24 uur na C. inj. |
|-------------------------|--|---|---|
| 1 cm ³ p. kg | 10500 | 7500 | 9000 |

TABEL VI.

Carbone „Theraplix” in 2 0/0 suspensie van aq. dest.

| Dosis | Aantal leucoc. per mm ³ voor de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 6 uur na de C. inj. | Aantal leucocyten per mm ³ 24 uur na C. inj. |
|-------------------------|--|---|---|
| 1 cm ³ p. kg | 9500 | 5700 | 6600 |
| 2 " " " | 14700 | 17800 | 12600 |
| 2 " " " | 8400 | 10500 | 11300 |
| 4 " " " | 17200 | 8500 | 15100 |

Zooals uit de tabellen blijkt, heb ik in mijn proeven de waarnemingen van Lumière en Sonnéry niet kunnen bevestigen. Ik zag in de meeste gevallen 6 uur na de injectie in plaats van een leucocytose een leucopenie optreden.

Ménétriel bepaalde eveneens op verschillende tijdstippen na de koolinjecties het aantal leucocyten. Hij nam, behoudens enkele lichte schommelingen, geen duidelijke veranderingen waar.

Lumière en Sonnéry bepaalden in hun proeven tevens de bloedformule en vonden daarbij, dat de toename van het aantal leucocyten berustte op een vermeerdering van het aantal polynucleaire cellen.

In mijn proeven heb ik, naast de telling van het aantal leucocyten, eveneens het bloedbeeld gedifferentieerd. In de volgende tabellen heb ik percentsgewijs weergegeven het aantal polymorphkernige

leucocyten, vlak voor de koolinjectie, respectievelijk 6 uur en 24 uur na de injectie.

TABEL VII.

Carb. Anim. Dep. Hum. in 2 0/0 suspensie van physiol. water.

| Dosis | 0/0 Polymorph. k. leucocyten voor de C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 6 uur na C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 24 uur na C. inj. |
|---------------------------|--|---|--|
| 0,5 cm ³ p. kg | 30 | 35 | 32 |
| 1 " " " | 46 | 76 | 51 |
| 2 " " " | 15 | 74 | 49 |
| 4 " " " | 23 | 72 | 49 |
| 8 " " " | 22 | 59 | 30 |

TABEL VIII.

Medicinaal Norit in 2 0/0 suspensie van physiol. water.

| Dosis | 0/0 Polymorph. k. leucocyten voor de C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 6 uur na C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 24 uur na C. inj. |
|------------------------------|--|---|--|
| 0,5 cm ³ p. kg | 22 | 51 | 12 |
| 1 " p " (intra-arterieel) | 13 | 57 | 69 |

TABEL IX.

Medicinaal Norit in 2 0/0 suspensie van physiol. water met 1 0/0 **gumm. arab.**

| Dosis | 0/0 Polymorph. k. leucocyten voor de C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 6 uur na C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 24 uur na C. inj. |
|-------------------------|--|---|--|
| 1 cm ³ p. kg | 40 | 64 | 44 |
| 2 " " " | 47 | 91 | 58 |

TABEL X.

Carbo Medicinalis „Merck” in 2 0/0 suspensie van physiol. water.

| Dosis | 0/0 Polymorph. k. leucocyten voor de C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 6 uur na C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 24 uur na C. inj. |
|-------------------------|--|---|--|
| 1 cm ³ p. kg | 10 | 51 | 30 |

TABEL XI.

Carbone „Theraplix” in 2 0/0 suspensie van aq. dest.

| Dosis | 0/0 Polymorph. k. leucocyten voor de C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 6 uur na C. inj. | 0/0 Polymorph. k. leucocyten 24 uur na C. inj. |
|-------------------------|--|---|--|
| 1 cm ³ p. kg | 50 | 63 | 58 |
| 2 „ „ „ | 62 | 78 | 69 |
| 2 „ „ „ | 6 | 57 | 59 |

Zooals in de tabellen is weergegeven, kon ik bij dit onderzoek een duidelijke verschuiving in het bloedbeeld waarnemen. Het aantal lymphocyten verminderde sterk, terwijl de toename van het aantal polymorphkernige leucocyten dikwijls zeer aanzienlijk was. Naast deze toename van het aantal polymorphkernige leucocyten steeg het totaal aantal leucocyten niet, maar verminderde zelfs in de meeste gevallen. De aangetoonde bloedverandering was dus een relatieve.

In dit opzicht verschillen de uitkomsten met die van Lumière, die naast de verandering in het aantal polynucleaire leucocyten een evenredige vermeerdering van het totaal aantal witte cellen vond. Lumière vergeleek zijn uitkomsten met die, welke bij bacterieele infecties waargenomen worden en meende op grond daarvan aan de kool een anti-infectieuze eigenschap toe te mogen kennen.

Bij mijn onderzoek heb ik niet waargenomen dat de soort kool een groote rol speelt bij het ontstaan van veranderingen in de bloedsamenstelling.

HOOFDSTUK IV.

VERANDERINGEN IN HET ORGANISME NA INJECTIES VAN KOOLSUSPENSIES EN SUSPENSIES VAN ANDERE VASTE DEELTJES.

Ménétréel vond een lichte en voorbijgaande toename van de reserve-alkali na intraveneuze injectie van plantaardige kool. Na injectie van dierlijke kool werd door hem een vermindering van de reserve-alkali waargenomen.

Lumière, Meyer en Thibaudet (23) vonden bij konijnen na intraveneuze injecties van dierlijke kool een duidelijke vermindering van de bloedeiwitten en een toename van het quotient albuminen-globulinen. Deze veranderingen bereikten hun maximum ongeveer 4—6 uur na de koolinjecties. 24 uur na de koolinjecties werden de normale uitgangswaarden weer bereikt. Zij toonden eveneens aan, dat de vermindering van de bloedeiwitten niet kon berusten op een adsorptie van deze eiwitten door de kool.

Lumière en Meyer (22) vonden bovendien na intraveneuze of intracardiale koolinjecties een hyperglycaemie gevolgd door een lichte hypoglycaemie. Indien tevoren atropine gegeven werd, was de reactie versterkt. Tevoren toegediende ergotamine verhinderde het optreden van glycaemische veranderingen.

Volgens deze onderzoekers zouden de glycaemische veranderingen berusten op een werking op het adrenergisch-sympathische systeem.

Dezelfde konijnen, die een hyperglycaemie vertoonden na intraveneuze koolinjecties, werden door hen ingespoten met suspensies van „Blanc de Troyes” en „Rouge à polir”. Van deze stoffen werd 1 cm³ per kg van een 2 % suspensie toegediend. Soortgelijke

reacties als met kool werden waargenomen en ook in deze gevallen versterking door atropine en opheffing door ergotamine.

Lumière en Meyer concludeeren hieruit, dat suspensies van vaste deeltjes in het algemeen dezelfde reactie veroorzaken. Deze reacties berusten op een prikkeling van het adrenergisch-sympathische systeem.

Lumière, Meyer en Vergne (24) bepaalden bovendien het chloorgehalte van het bloed (micromethode vlg. Claudius) na intraveneuze injecties van kool, „Rouge à polir” en „Blanc de Troyes”. Door hen werd een duidelijke toename van het chloorgehalte waargenomen. Het maximum werd meestal 5—8 uur na de koolinjecties bereikt. Tevoren toegediende atropine gaf geen verandering, terwijl ergotamine het effect van de injectie op de stijging van het chloorgehalte totaal verhinderde.

Lipschitz (1936) zag soortgelijke verschijnselen na ligatuur, sectie of laesie van de wand van een periphere arterie. Het schijnt dat de reactie uitgaat van zenuwuiteinden in de intima van de arteriewand.

Lumière en Meyer (25) vonden bovendien, dat intraveneuze injecties van vaste deeltjes (kool, „Rouge à polir” en „Blanc de Troyes”) een hyperthermie geven. Ook dit verschijnsel, dat versterkt wordt door atropine en onderdrukt door ergotamine, schrijven zij toe aan een werking op het adrenergisch-sympathische systeem.

Lumière, Meyer en Violet (26) extirpeerden bij konijnen de bijnieren en dienden hierna intraveneus kool toe. Deze dieren vertoonden dan shockverschijnselen, zich uitende in plotselinge temperatuursdaling, versnelde moeilijke ademhaling en bloedleeg worden van de perifere vaten. De meeste konijnen stierven aan de shock in een tijd van 45 min. tot 6 uur. Gedurende de eerste 2 uur na de koolinjectie werd een sterke daling van de glycaemie waargenomen. De chlooraemie vertoonde dezelfde stijging als bij normale dieren. De stijging hiervan begon 2 uur na de injectie om na 5—8 uur een maximum te bereiken.

Lumière, Meyer en Vergne (27) deden dezelfde proeven op konijnen, waarbij de innervatie van de bijnieren doorsneden was. Deze dieren vertoonden dezelfde shockverschijnselen na intraveneuze koolinjecties als optraden bij dieren, waarvan de

bijnieren geëxtirpeerd waren; alleen waren zij soms minder intensief.

Op grond van hun waarnemingen komen Lumière en zijn medewerkers tot de conclusie, dat suspensies van vaste deeltjes in de circulatie twee reacties te voorschijn roepen:

- 1e. van parasymphathischen aard. Deze uit zich in temperatuursdaling, daling van den bloeddruk en daling van het bloedsuikergehalte. Dergelijke shockverschijnselen treden op bij dieren, waarvan de bijnieren weggenomen zijn, of welke voorbehandeld zijn met ergotamine;
- 2e. van symphathischen aard. Deze beschermingsreactie treedt op bij normale dieren. Door prikkeling van het bijniersysteem met daarmede samengaande adrenalineafgifte zou hyperglycaemie en hyperthermie ontstaan. Deze adrenalineafgifte zou langs nerveuzen weg tot stand komen.

Zij veronderstellen, dat prikkeling van de zenuwuiteinden in de vaatwandintima deze reacties tot stand kan brengen.

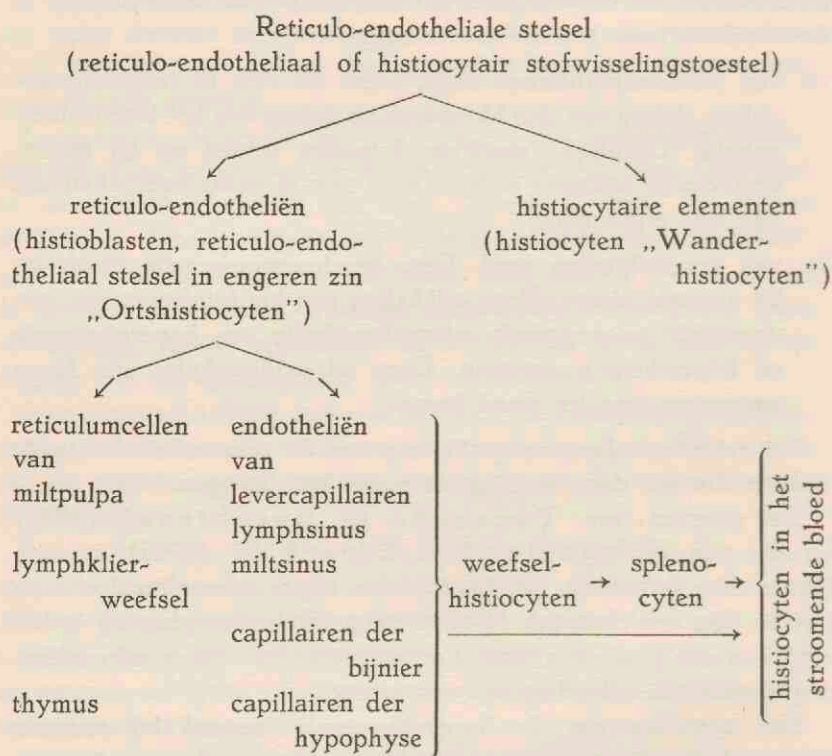
De proeven van Tournade en Rocchisani (1934) en die van Hungerland en Lipschitz (1935) steunen hen in deze opvatting. Eerstgenoemden zagen adrenalineafgifte na injectie van een chemisch of physisch prikkelende oplossing in het eind van een perifere arterie. Laatstgenoemden namen adrenalineafgifte waar bij afbinding van een arterie.

Het optreden van de hyperchloraemie, zoowel bij normale dieren als bij dieren waarvan de bijnieren weggenomen zijn, zou er op wijzen, dat de prikkel hiervoor ontstaat in een systeem buiten het symphathische bijniersysteem.

Lumière en zijn medewerkers meenen, dat behalve genoemde reacties van symphathischen en parasymphathischen aard er nog andere reacties zijn buiten de reeds genoemden. Daarom zijn zij dan ook van oordeel, dat de onderzoekingen in deze richting voortgezet moeten worden.

Bij het intraveneus toedienen van kool en van andere vaste deeltjes speelt het reticulo-endotheliale systeem zeker een groote rol. Immers, zooals algemeen aangenomen wordt, is de beschuttende werking van dit stelsel voor het organisme van groote betekenis.

Aschoff (1926) heeft voor het reticulo-endotheliale stelsel het volgende schema aangegeven:



Bij de toepassing van intraveneuze koolinjecties is het van groot belang na te gaan, waar de ingespoten kool blijft en in hoeverre door de cellen van het reticulo-endotheliale systeem aan de koolopname deelgenomen wordt.

Ménétreil (29) kon in longen, lever en milt steeds de kool terugvinden. In de longen werd de kool steeds in groote hoeveelheid in het parenchym maar nooit in de alveolairruimten aangetroffen. In de lever werd de kool, buiten de levercellen, in de Kupffersche cellen gevonden. Bij konijnen met leverabsces bevonden zich om de amorphe abscesmassa migreerende cellen en macrophagen en daaromheen de kool. Binnen het ontstoken weefsel werden geen koolpartikeltjes aangetroffen.

M é n é t r e l beschrijft een geval, waarbij een patient behandeld werd met koolinjecties en bij de obductie kool gevonden werd in lever, milt, longen, pancreas, mucosa en muscularis van de appendix en bindweefsel van de hartspier.

L u m i è r e en zijn medewerkers vonden fijne kooldeeltjes voornamelijk terug in het longweefsel, de Kuppfersche levercellen, de macrophagen van de milt (in het bijzonder in de splenocyten van de roode pulpa), in de nierglomeruli en soms in de luminae van de niertubuli. Door hen werden in de meeste praeparaten capillaire embolieën waargenomen. Zij constateerden, dat de meer grove koolpartikels zich vooral ophoopten in de intercellulaire ruimten van alle organen. Volgens hen zou deze koolophooping in de weefsels blijvend zijn en te vergelijken zijn met de definitieve toestand bij longanthracosis en tattooages met O.I. inkt.

S a b r a z è s en M a r t o n (1936) vonden bij konijnen in de longen, 3 weken tot 14 dagen na de koolinjecties, een uitzaaiing van anthracotische pseudotubercels, gescheiden door breede strooken pneumonisch longweefsel. Volgens hen zou door de opgenomen kool de elasticiteit van het longweefsel zeer verminderen. Dit zou zelfs tot sclerose kunnen leiden.

In mijn proeven kon ik in alle gevallen een duidelijke koolophooping in de longen waarnemen. Het longweefsel was grijs tot grijszwart verkleurd naar gelang de hoeveelheid ingespoten kool. Macroscopisch was de kool in lever en milt minder duidelijk waar te nemen. Alleen een iets grauwe verkleuring van deze organen wees op de aanwezigheid van kool. Evenwel waren in enkele gemaakte microscopische praeparaten van lever en milt de koolpartikels zeer duidelijk te zien. In een enkel geval bleken, na injectie van afgeslibde deeltjes van Medicinaal Supra Norit, de hersenvaten en de nieren ook duidelijk koolstof te bevatten.

De lever en de milt nemen in het reticulo-endotheliale systeem een belangrijke plaats in.

D e r W e d u w e n (1931) spoot bij honden Oost-Indische Inkt in en vond hoofdzakelijk afzetting van de inktdeeltjes in de reticulo-endotheliale elementen van lever en milt. Hij onderzocht de urine van honden op het gehalte van indican en estersulfaten voor en na de blokkade van het reticulo-endotheliale systeem met O.I. inkt.

Bij deze proeven werd door hem een versterkte uitscheiding van rottingsproducten met de urine waargenomen na blokkade van het reticulo-endotheliale systeem.

Elvidge (1930) spoot bij konijnen een kwartssuspensie intraveneus in. Hij vond een sterke afname in het vermogen van de polynucleaire leucocyten om staphylococcus pyogenes aureus in vitro in tegenwoordigheid van het eigen serum te phagocyteeren. Werd serum van een normaal konijn er voor in de plaats gesteld, dan kregen de cellen hun phagocyteerend vermogen terug. Omgekeerd neigden cellen van een normaal konijn hun phagocyteerend vermogen te verliezen na incubatie met serum van konijnen, die met een kwartssuspensie ingespoten waren.

Elvidge schrijft dit verschijnsel toe aan het ontbreken van opsonine in het serum van de behandelde dieren. Compensatie treedt op indien, een normaal contrôleserum toegevoegd wordt.

Elvidge veronderstelt in een latere publicatie, dat het ontbreken van opsonine bij dieren, die met intraveneuze kwartsinjecties behandeld zijn, niet berust op een adsorptieproces of op een directe werking op het bloedplasma of bloedleucocyten, maar toegeschreven moet worden aan een directe werking op de cellen van het reticulo-endotheliale systeem. De reticulo-endotheliale elementen van lever, milt en beenmerg zouden in het bijzonder getroffen worden.

Elvidge komt tot de slotconclusie, dat opsonine een chemische substantie is en geproduceerd wordt door de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

Op grond van hetgeen door Elvidge waargenomen werd zou men dus van intraveneuze koolinjecties bij infecties weinig nuttig effect kunnen verwachten. Het blijkt echter niet zoo eenvoudig te zijn. Alhoewel als vaststaand aangenomen mag worden, dat de kool voor een deel opgenomen wordt in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem en dit zelfs leiden kan tot een gedeeltelijke blokkade van het stelsel, mag men hieruit nog niet besluiten, dat de functie van deze cellen opgeheven of verminderd wordt. Integendeel namen sommige onderzoekers zelfs waar, dat na blokkade de reticulo-endotheliale elementen meer kleurstoffen op konden nemen. Ook is waargenomen dat cellen, die voor de blokkade niet in staat waren kleurstoffen op te nemen, dit wel konden na blokkade. Dit is dus een compensatorische reactie.

Saint-Jacques, Ménétrel en andere onderzoekers, die met koolinjecties zoo'n nuttig effect zagen bij de behandeling van de meest uiteenlopende infecties, schrijven dit toe aan een prikkeling van de cellen van het reticulo-endotheliale systeem. Indien men aanneemt, dat de reticulo-endotheliale cellen in staat zijn microorganismen en toxinen onschadelijk te maken en zij waarschijnlijk ook nog een groote rol spelen bij de vorming van afweerstoffen, is het zeer aannemelijk dat prikkeling van dit stelsel bij infecties een toename van de afweerkrachten van het organisme tot gevolg heeft.

Door mij is niet nagegaan een eventueel nuttig effect van koolinjecties bij bacterieele infecties.

Hetgeen ik waarnam bij de behandeling van vergiftigingen (alkoholen, barbituurzuurderivaten, alkaloiden, glucosiden, hormonen, histamine en diphtherietoxine) met intraveneuze koolinjecties, wordt in de volgende hoofdstukken beschreven.

HOOFDSTUK V.

VERGIFTIGING MET ALKOHOLEN.

A. Methylalkoholvergiftiging.

Willemse zag bij enkele patienten, die leden aan acute methylalkoholvergiftiging, gunstige resultaten van intraveneuze koolinjecties. Naast de gewone behandeling als maagspoelen met dierlijke kool, laxeren, venasectie van 300 cm³, subcutaan infuus van 1½ l physiologische zoutoplossing, cardiotonica en warmtetoevoer, werd door hem elk uur 10 cm³ van een 7½ % suspensie van kool in physiologische zoutoplossing intraveneus ingespoten. De gebruikte koolsoort was een mengsel van carbo ligni B 50 en Norit. In totaal werd 30—50 cm³ ingespoten.

Willemse nam reeds na enkele inspuitingen bij zijn patienten een duidelijke verbetering waar. De pijnen verdwenen, de circulatie herstelde zich, het gezichtsvermogen keerde terug en de tensie van den oogbol nam toe.

Bij een serie konijnen heb ik per os en parenteraal zuivere methylalkohol toegediend en op verschillende tijdstippen na deze toediening het stadium van de intoxicatie bepaald met behulp van de reflexproeven van Magnus en de Kleijn.

Bij de helft der gevallen paste ik intraveneuze koolinjecties toe en bepaalde dan eveneens met de reflexproeven het stadium van de intoxicatie.

In onderstaande tabel is weergegeven de volgorde waarin de reflexproeven uitgevoerd werden en de verdeling van de verschillende stadia van intoxicatie.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2 kg. Datum 22/4/37, 23/4/37, 24/4/37.

| Stadium | Tijd | 22/4/37 | | | | | | 23/4/37 | 24/4/37 | |
|---------|----------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|
| | | 10.15 | 10.45 | 11.40 | 11.45 | 12.— | 14.45 | 16.15 | 11.10 | 11.30 |
| 0 | zitten | + | | + | | - | - | - | - | - |
| | lopen | + | | + | | - | - | - | - | - |
| | kippen snel | + | | + | | - | - | - | - | + - |
| | id. langzaam | + | | + | | - | - | - | - | + - |
| | liftreactie | + | | + | | - | - | - | - | + |
| | sprongreactie | + | | + | | - | - | - | - | + |
| | halsr. op acht. | + | | + | | - | - | - | - | + - |
| I | lich. r. r. o. lich. | + | | + | | - | - | - | - + | + |
| II | rotat. oognyst. | + | | + | | + - | - | - | + | + |
| | vert. oognyst. | + | | + | | + - | - | - | + | + |
| | halsrefl. o. vl. | + | | + | | - | - | - | + | + |
| | kopdraaireact. | + | | + | | - | - | - | + | + |
| | lich. r. r. o. kop. | + | | + | | - | - | - | - | + |
| III | horiz. oognyst. | + | | + | | + | - | - | + | + |
| | lab. r. r. o. kop | + | | + | | - | - | - | - | + |
| | horiz. oog | + | | + | | + | - | - | + - | + |
| | rotat. draai | + | | + | | + | - | - | + | + |
| | vertic. reactie | + | | + | | + | - | - | + | + |
| IV | vertic. compens. | + | | + | | + | - | - | + | + |
| | rotat. oogstand | + | | + | | + | - | - | + | + |
| V | corneareflex | + | | + | | + | + | - | + | + |
| | patellareff. | + | | + | | + | + | - + | + | + |
| VI | | | | | | | | | | |
| | Stadium | 0 | | 0 | | III + | V | VI | II-III | I - |
| | spont. nystagm. | - | | - | | + | - | - | - | - |

Bij de beschrijving van de volgende proeven heb ik alleen het stadium van de intoxicatie aangegeven.

Konijn No. 2. Datum 22/4/37. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

10.15 stadium 0.

10.40 methylalcohol 5 cm³ per kg l.g. per os.

11.35 stadium 0.

11.40 methylalcohol 5 cm³ per kg l.g. per os.

11.55 stadium III+.

12.10 5 cm³ Theraplix intraveneus.

14.50 stadium III—IV.

16.15 stadium VI.

Datum 23/4/37.

11.15 stadium II—III.

11.30 5 cm³ Theraplix intraveneus.

Onmiddellijk na de injectie kreeg het dier krampen met aansluitende ademstilstand en hartstilstand.

Sectie: de longen waren grauwgrijs verkleurd; stolsels in de beide hartkamers; stuwing in de darm en mesenteriaalvaten; de hersenvaten bevatten duidelijk kool.

Konijn No. 3. Datum 20/4/37. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

10.45 stadium 0.

11.— methylalcohol 4 cm³ per kg l.g. in 25 % oplossing van physiologische zoutoplossing intraveneus.

11.05 stadium V.

11.10 stadium V.

11.30 stadium III—IV.

11.50 stadium I.

12.10 stadium I.

14.— stadium 0—I.

Konijn No. 4. Datum 20/4/37. Lichaamsgewicht 2 kg.

11.— stadium 0.

11.12 methylalkohol 4 cm³ per kg l.g. in 25 % oplossing van physiologische zoutoplossing intraveneus.

11.15 stadium V.

11.20 5 cm³ Theraplix intraveneus.

11.22 stadium V.

11.35 wegens zeer kleine, nauwelijks voelbare hartslag 2,5 cm³ Cardiazol intraperitoneaal.

11.50 stadium III—IV.

14.— dood.

Sectie: longen donkergrijs, hart: stolsels in beide kamers; hersenen en overige organen: geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 5. Datum 21/4/37. Lichaamsgewicht 3,6 kg.

14.30 stadium 0.

15.— methylalkohol 3,5 cm³ per kg l.g. in 25 % oplossing van physiologische zoutoplossing intraveneus.

15.20 stadium I.

16.30 stadium I.

17.20 stadium 0—I.

Konijn No. 6. Datum 21/4/37. Lichaamsgewicht 2,8 kg.

14.30 stadium 0.

15.15 methylalkohol 3,5 cm³ per kg l.g. in 25 % oplossing van physiologische zoutoplossing intraveneus.

15.25 stadium I.

15.30 5 cm³ Theraplix intraveneus.

16.35 stadium I.

17.30 stadium 0—I.

Zoals uit de tabellen blijkt, kon ik bij de met methylalkohol vergiftigde dieren geen nuttig effect van koolinjecties waarnemen.

Bij konijn No. 2 namen na de eerste Theraplixinjectie de intoxicatieverschijnselen in dezelfde mate toe als bij konijn No. 1, dat niet met kool behandeld was. Konijn No. 2 stierf spoedig na de tweede theraplixinjectie onder verschijnselen van hevige ademnood. Het was opmerkelijk, dat bij dit dier, dat vóór de koolinjectie in stadium II—III verkeerde, dus onder een oppervlakkige narcose, bij de sectie duidelijke koolophooping in de hersenvaten waargenomen werd.

Sternberg en Tamari (1928) hebben in aansluiting op de waarnemingen van Luisada, Mautner en Pick, door middel van de „Tuschemethode” de invloed van narcose en mechanische hersenuitschakeling op de longcapillairen nagegaan.

Zij spoten bij konijnen en caviae Pelikan-Perltusche intraveneus in. Zij konden met macroscopische en microscopische praeparaten

aantoonen, dat bij diepe narcose de longcapillairen doorgankelijk bleven.

Diep-genarcotiseerde dieren zouden een veel grootere hoeveelheid van intraveneus toegediende „Tusche” kunnen verdragen. Werd eenzelfde dosis „Tusche” ingespoten bij dieren, die niet of slechts oppervlakkig genarcotiseerd waren, dan gingen deze gedurende de injectie onder krampen en stikkingsverschijnselen ten gronde. De longen van deze dieren waren veel zwarter en diffuzer verkleurd dan die van de diep-genarcotiseerde dieren. Bij de oppervlakkig genarcotiseerde dieren was het geheele arterieele longvatensysteem met „Tusche” opgevuld; de longcapillairen waren meestal afgesloten en het grootste deel van de naar het hart toevoerende longvaten was bloedledig en vrij van O.I. inkt.

Deze onderzoekers meenen, dat van gedeelten van de middenhersen, tusschenhersen en misschien ook van een klein deel van het verlengde merg, reflexen uitgaan, die het alveolaire capillairnet van de longen doen contraheeren.

Door de aanwezigheid van kool in de hersenen bij konijn no. 2 bleek dus, dat — ondanks de lichte narcose — de passage van het met kool beladen bloed door het capillair systeem van de longen geen hindernis ondervonden had.

Deze waarneming is dus in tegenspraak met de bevindingen van Sternberg en Tamarì.

Vervolgens heb ik twee konijnen binnen een tijdsverloop van 10 dagen vier maal methylalkohol per os toegediend, telkens in een dosis van 5 cm³ per kg. Eén dezer konijnen kreeg gelijktijdig met de methylalkohol een intraveneuze injectie van Theraplix in een dosis van 1 cm³ per kg. Deze twee konijnen gedroegen zich geheel verschillend. Het met kool behandelde dier verkeerde in een veel minder goede toestand. Dit konijn lag voortdurend in zijligging en was nagenoeg niet in de normale zittende houding te krijgen. Het onbehandelde dier was niet actief in zijn bewegingen, maar vertoonde bij zitten en lopen slechts geringe afwijkingen van het normale.

Volgens Keeser (1931) zou bij methylalkoholvergiftiging de omzetting tot formaldehyd een groote rol spelen.

Hij kon dit afbraakproduct aantoonen in het glasvocht en de

liquor cerebrospinalis van konijnen, die met methylalkohol vergiftigd waren.

Bij het onderzoek naar de aanwezigheid van formaldehyd in liquor cerebrospinalis volgens de methode van Keeser wordt als volgt te werk gegaan.

Aan de liquor wordt zooveel sulfosalicylzuur 20 % toegevoegd tot maximale troebeling optreedt. De vloeistof wordt nu gecentrifugeerd en aan 1 cm³ van het centrifugaat wordt 50 mg resorcine en 1 cm³ natronloog 50 % toegevoegd. Door te koken ontstaat nu een gele verkleuring, die bij aanwezigheid van formaldehyd na voorzichtig afkoelen in rood omslaat.

Zes honden diende ik eenige dagen achtereen methylalkohol per os toe, telkens in een dosis van 5 cm³ per kg. Drie honden van deze reeks werden behandeld met Theraplix. Bij allen werd de door suboccipitaalpunctie verkregen liquor cerebrospinalis onderzocht op de aanwezigheid van formaldehyd.

De bij dit onderzoek verkregen uitkomsten laat ik hieronder volgen.

Hond No. 1. Lichaamsgewicht 12 kg.

Datum.

1/6/37 60 cm³ methylalkohol per os.

3/6/37 60 cm³ methylalkohol per os.

7/6/37 suboccipitaalpunctie.

Reactie op formaldehyd zeer zwak positief (roode verkleuring minder dan de contrôle-reactie met 1/100 mg formaline).

Hond No. 2. Lichaamsgewicht 11,8 kg.

Datum.

1/6/37 59 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intracardiaal.

3/6/37 59 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intraveneus.

7/6/37 suboccipitaalpunctie.

Reactie op formaldehyd zeer zwak positief (roode verkleuring minder dan de contrôle-reactie met 1/100 mg formaline).

Reactie iets minder sterk dan bij hond No. 1.

Hond No. 3. Lichaamsgewicht 10,5 kg.

Datum.

7/6/37 52,5 cm³ methylalkohol per os.

8/6/37 52,5 cm³ methylalkohol per os.

9/6/37 suboccipitaalpuntie.

Reactie op formaldehyd een weinig positief.
(roode verkleuring ongeveer gelijk aan de
contrôle-reactie met 1/200 mg formaline).

Hond No. 4. Lichaamsgewicht 15 kg.

Datum.

7/6/37 75 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intraveneus.

8/6/37 75 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intraveneus.

9/6/37 suboccipitaalpuntie.

Reactie op formaldehyd negatief.
(Roode verkleuring veel minder sterk dan
contrôle-reactie met 1/200 mg formaline).

Hond No. 5. Lichaamsgewicht 7,5 kg.

Datum.

17/6/37 37,5 cm³ methylalkohol per os.

18/6/37 37,5 cm³ methylalkohol per os.

21/6/37 37,5 cm³ methylalkohol per os.

22/6/37 suboccipitaalpuntie.

Reactie op formaldehyd negatief.

Hond No. 6. Lichaamsgewicht 6 kg.

Datum.

17/6/37 30 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intraveneus.

18/6/37 30 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intraveneus.

21/6/37 30 cm³ methylalkohol per os.

5 cm³ Theraplix intraveneus.

22/6/37 suboccipitaalpuntie.

Reactie op formaldehyd negatief.

Bij eenige gevallen was het dus mogelijk in de liquor cerebrospinalis sporen formaldehyd aan te toonen.

De reactie was nog minder duidelijk bij de dieren die met kool behandeld waren. Het is niet onmogelijk, dat koolinjecties de afbraak van methylalkohol tot formaldehyd remmen en tengevolge hiervan de reactie op formaldehyd in de liquor cerebrospinalis minder sterk is.

Tevens was het zeer opvallend, dat de met kool behandelde honden zich in veel slechtere conditie bevonden dan de onbehandelde dieren. Terwijl deze laatsten nog recht op konden staan en, alhoewel atactisch, toch nog loopen konden, lagen de met kool behandelde honden voortdurend in zijligging en waren niet tot eenige beweging in staat.

Ook hierbij kan men veronderstellen, dat koolinjecties de omzetting van methylalkohol remmen en de dieren dus langer aan de intoxicatie blootgesteld zijn.

Samenvatting:

Ik kan bij mijn proeven over methylalcoholvergiftiging bij konijnen en honden geen verbetering waarnemen wanneer intraveneuze koolinjecties worden toegepast.

De mogelijkheid moet worden opengelaten, al is hiervan in mijn proeven niet overtuigend gebleken, dat de omzetting van methylalkohol door de koolinjecties wordt geremd, waardoor de narcose langer zou duren, doch de naverschijselen geringer zouden kunnen zijn.

B. Aethylalkoholvergiftiging.

Bij alle proeven over aethylalkoholvergiftiging ging ik op dezelfde wijze te werk als bij die over vergiftiging met methylalkohol.

Een aantal konijnen werd aethylalkohol per os of parenteraal toegediend en met behulp van de reflexproeven het stadium van de intoxicatie bepaald. Van dit aantal dieren werd een gedeelte behandeld met intraveneuze koolinjecties.

Bij dit onderzoek werden de navolgende resultaten verkregen.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

Datum 16/4/37.

10.— u. stadium 0.

10.15 „ aethylalkohol 96 % 5 cm³ per kg l.g. per os.

11.20 „ stadium I.

14.50 „ stadium I.

15.15 „ aethylalkohol 96 % 5 cm³ per kg l.g. per os.

15.45 „ stadium III—IV.

16.— „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

Het dier stierf onmiddellijk na de injectie.

Sectie: longen: donkergrijs verkleurd.

hart: zwart stolsel in de rechter voor-kamer.

De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

Datum 16/4/37.

10.— u. stadium 0.

10.20 „ aethylalkohol 96 % 5 cm³ per kg l.g. per os.

11.25 „ stadium I.

14.25 „ stadium I.

16.— „ aethylalkohol 96 % 5 cm³ per kg l.g. per os.

16.20 „ stadium VI.

16.25 „ stadium VI.

16.30 „ 5 cm³ Medicinaal Norit 2 % in physiologische zoutoplossing intraveneus.

Het dier stierf onmiddellijk na de injectie.

Sectie: Longen: lichtgrijs verkleurd.

Hart: donker gekleurd stolsel in de rechter kamer. De linkerkamer bevatte lichter gekleurd vloeibaar bloed.

De coronairvaten bevatten duidelijk kool.

Hersenen: in de hersenvaten van beide hemisferen was kool aanwezig.

Lever en milt: iets grauw verkleurd.

Nieren: infarct van de linker nier.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 1,6 kg.

Datum 19/4/37.

10.15 u. stadium 0.

10.35 „ aethylalkohol 96 % 8 cm³ per kg l.g. per os.

11.10 „ stadium VI.

15.15 „ stadium VI.

15.45 „ dood.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 1,8 kg.

Datum 19/4/37.

10.15 u. stadium 0.

10.30 „ aethylalkohol 96 % 8 cm³ per kg l.g. per os.

11.— „ stadium VI.

11.30 „ 5 cm³ Carbo Anim. Dep. Hum. 2 % in
physiologische zoutoplossing intraveneus.

15.10 „ stadium VI.

17.30 „ dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd.

Hart: stolsels in beide kamers.

De overige organen vertoonden geen
macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2 kg.

Datum 20/4/37.

15.— u. stadium 0.

15.15 „ aethylalkohol 96 % 5 cm³ per kg l.g. per os.

16.05 „ stadium I.

17.— „ stadium I.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

Datum 20/4/37.

15.— u. stadium 0.

15.05 „ aethylalkohol 96 % 5 cm³ per kg l.g. per os.

16.— „ stadium II.

16.15 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

16.20 „ dood.

Sectie: Longen: grijszwart.

De overige organen vertoonden geen
duidelijke macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

Datum 21/4/37.

10.— u. stadium 0.

10.10 „ aethylalkohol 96 % 6 cm³ per kg l.g. per os.

11.— „ stadium II.

12.— „ stadium III—IV.

15.— „ stadium III.

17.— „ stadium III.

Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

Datum 21/4/37.

10.— u. stadium 0.

10.15 „ aethylalkohol 96 % 6 cm³ per kg l.g. per os.

11.15 „ stadium II.

12.15 „ stadium III—IV.

12.20 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

12.30 „ dood.

Sectie: Longen: donkergrijs verkleurd.

Hart: stolsel in rechter kamer.

De overige organen vertoonden geen duidelijke macroscopische afwijkingen.

Het was opvallend, dat bij alle dieren, die behandeld werden met intraveneuze koolinjecties, de dood spoedig intrad.

Het is niet waarschijnlijk, dat de dood het gevolg was van de hoeveelheid toegediende kool. Er werd immers in deze gevallen een dosis gebruikt, die, zooals eerder vastgesteld werd, geen schadelijke gevolgen kon hebben voor normale konijnen.

De konijnen No. 1, 6 en 8 waren op het moment dat de kool ingespoten werd, in een oppervlakkige narcose. De konijnen No. 2 en 4 waren in diepe narcose tijdens de koolinjectie.

Konijn No. 4 stierf eerst 6 uur na de koolinjectie. In dit geval was de dood waarschijnlijk toe te schrijven aan een te hoge doseering van de aethylalkohol. Immers, eenzelfde hoeveelheid aethylalkohol veroorzaakte bij het niet met kool behandelde konijn No. 3 eveneens den dood.

Bij konijn No. 2, dat zich vóór de intraveneuze injectie met Medicinaal Norit in diepe narcose bevond, werd tijdens de sectie

kool in de hersenvaten gevonden. Het is mogelijk, dat in dit geval de longcapillairen door de invloed van de diepe narcose geen hindernis veroorzaakten bij de passage van het met kool beladen bloed. Deze bevinding zou dan wel in overeenstemming zijn met de waarnemingen van Sternberg en Tamari.

Konijn No. 4 bevond zich voor de intraveneuze injectie met Theraplix eveneens in diepe narcose. Bij de sectie van dit dier werd in de organen, uitgezonderd de longen, macroscopisch geen kool waargenomen. Het is dan ook niet zeker, dat de koolophooping in de hersenen bij konijn No. 2 alleen aan de diepe narcose toegeschreven moet worden. Wellicht speelt een fijnere verdeling van de ingespoten Medicinaal Norit ook een rol.

Samenvatting:

Bij de proeven over aethylalkoholvergiftiging bleken intraveneuze koolinjecties ongunstig te werken. Zoowel bij de oppervlakkig- als bij de diepgenarcotiseerde dieren trad in alle gevallen na de intraveneuze koolinjecties de dood in.

HOOFDSTUK VI.

VERGIFTIGING MET BARBITUURZUURDERIVATEN.

A. Veronal-Natrium-vergiftiging.

Veronal-Natrium (diaethylbarbituras natricus) is een veelgebruikt slaapmiddel.

Bij mijn onderzoek naar de therapeutische waarde van intraveneuze koolinjecties bij vergiftigingen met deze stof ging ik op dezelfde wijze te werk als bij mijn proeven over vergiftiging met alcoholen.

Een aantal konijnen werd Veronal-Natrium per os of parenteraal toegediend. Met het onderzoek van de reflexen werd het stadium van de intoxicatie bepaald. Dit onderzoek werd eveneens verricht bij konijnen, die eenzelfde hoeveelheid Veronal-Natrium gekregen hadden en behandeld werden met intraveneuze koolinjecties.

Met deze proeven werden de navolgende uitkomsten verkregen.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

- 10.— u. stadium 0.
- 10.15 „ Veronal-Natrium 250 mg per kg l.g. per os.
- 11.15 „ stadium I.
- 11.50 „ stadium III.
- 12.20 „ stadium III+.
- 14.25 „ stadium III—IV.
- 15.15 „ stadium III—IV.
- 16.10 „ stadium III—IV.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

- 10.—u. stadium 0.
- 10.45 „ Veronal-Natrium 250 mg per kg l.g. per os.
- 11.07 „ 5,2 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.10 „ stadium 0.
- 11.25 „ stadium 0—I.
- 11.45 „ stadium 0—I.
- 12.15 „ stadium II+.
- 14.20 „ stadium III.
- 15.10 „ stadium III+.
- 16.20 „ stadium III+.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 2,8 kg.

- 9.— u. stadium 0.
- 10.05 „ Veronal-Natrium 250 mg per kg l.g. per os.
- 11.10 „ stadium II.
- 12.40 „ stadium II—III.
- 16.15 „ stadium III—.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

- 9.— u. stadium 0.
- 10.— „ Veronal-Natrium 250 mg per kg l.g. per os.
- 11.— „ stadium I.
- 11.25 „ stadium III+.
- 12.— „ 4,8 cm³ Theraplix intraveneus.
- 12.30 „ stadium III+.
- 16.25 „ stadium III+.

Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 10.30 u. stadium 0.
- 10.45 „ Veronal-Natrium 150 mg per kg l.g.
intraperitoneaal.
- 11.40 „ stadium III—.
- 15.10 „ stadium II—III.
- 16.45 „ stadium I.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,4 kg.

10.30 u. stadium 0.

10.50 „ Veronal-Natrium 150 mg per kg l.g.
intraperitoneaal.

11.40 „ stadium III-.

15.10 „ stadium II—III.

16.45 „ stadium I.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,4 kg.

10.30 u. stadium 0.

10.50 „ Veronal-Natrium 150 mg per kg l.g.
intraperitoneaal.

11.45 „ stadium III.

12.10 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

15.20 „ stadium II—III.

17.— „ stadium I.

Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

15.45 u. stadium 0.

16.— „ Veronal-Natrium 150 mg per kg l.g.
intraveneus.

17.— „ stadium II.

17.30 „ stadium II-.

Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

15.45 u. stadium 0.

16.10 „ Veronal-Natrium 150 mg per kg l.g. samen
met 5 cm³ Theraplix intraveneus.

17.10 „ stadium II—III.

17.40 „ stadium II+.

Konijn No. 9. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

10.30 u. stadium 0.

10.40 „ Veronal-Natrium 250 mg per kg l.g.
intraveneus.

10.55 „ stadium III+.

11.35 „ stadium III+.

Konijn No. 10. Lichaamsgewicht 1,8 kg.

- 10.30 u. stadium 0.
- 10.45 „ Veronal-Natrium 250 mg per kg l.g.
intraveneus.
- 11.— „ stadium III.
- 11.12 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.50 „ stadium III+.

Zooals uit de bovenstaande tabellen blijkt, werd met intraveneuze Theraplix-injecties geen enkel gunstig resultaat bij vergiftiging met Veronal-Natrium verkregen.

Er waren tusschen de met kool behandelde en de niet met kool behandelde dieren geen duidelijke verschillen waar te nemen.

Bij konijn No. 8, waarbij Veronal-Natrium en Theraplix tezamen werden toegediend, werd nagenoeg hetzelfde stadium van intoxicatie bereikt als bij konijn No. 7, dat alleen met Veronal-Natrium was ingespoten.

B. Vergiftiging met Numal „Roche”.

Numal „Roche” is een 10 % oplossing van het diaethylaminozout van het isopropylallylbarbituurzuur.

Deze oplossing wordt parenteraal toegediend en uitsluitend gebruikt voor narcose bij dieren.

Op dezelfde wijze als bij de vorige onderzoeken heb ik met behulp van de reflexproeven de invloed van intraveneuze kool-injecties nagegaan bij met Numal vergiftigde konijnen.

De volgende uitkomsten werden verkregen.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

- 10.— u. stadium 0.
- 10.10 „ Numal 1 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 10.15 „ stadium VI.
- 10.45 „ dood.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 2,1 kg.

- 10.— u. stadium 0.
- 10.15 „ 2,1 cm³ Theraplix intraveneus.
- 10.20 „ Numal 1 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 10.25 „ stadium VI.
- 10.48 „ dood.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 10.35 u. stadium 0.
- 11.— „ Numal 0,5 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 11.13 „ stadium III⁺.
- 12.05 „ stadium III⁻.
- 15.30 „ stadium 0.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 10.35 u. stadium 0.
- 10.55 „ Numal 0,5 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 11.10 „ stadium III⁺.
- 11.20 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
- 12.— „ stadium III.
- 15.40 „ stadium 0—I.

Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

- 10.20 u. stadium 0.
- 10.30 „ Numal 0,7 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 11.— „ stadium I⁻.
- 15.10 „ stadium 0—I.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,56 kg.

- 16.30 u. stadium 0.
- 16.58 „ Numal 0,7 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 17.42 „ stadium V—VI.
- 20.10 „ stadium III⁺.
- 23.— „ stadium II—III.

Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

- 11.— u. stadium 0.
- 11.05 „ Numal 0,7 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 11.48 „ stadium III—IV.
- 16.15 „ stadium 0—I.
- 17.20 „ stadium 0—I.
- 20.— „ stadium 0.

Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 3 kg.

- 10.15 u. stadium 0.
- 10.25 „ Numal 0,7 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 10.55 „ stadium V—VI.
- 11.15 „ 3 cm³ Theraplix intraveneus.
- 15.05 „ stadium I—.

Konijn No. 9. Lichaamsgewicht 2,85 kg.

- 11.— u. stadium 0.
- 11.10 „ Numal 0,7 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 11.35 „ stadium V—VI.
- 11.45 „ 3 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.55 „ stadium V—VI.
- 16.25 „ stadium II—III.
- 17.25 „ stadium II.
- 20.— „ stadium 0.

Konijn No. 10. Lichaamsgewicht 2,75 kg.

- 16.30 u. stadium 0.
- 16.35 „ 3 cm³ Theraplix intraveneus.
- 16.50 „ stadium 0.
- 16.55 „ Numal 0,7 cm³ per kg l.g. intraveneus.
- 17.35 „ stadium VI.
- 20.— „ stadium III.
- 23.— „ stadium II—III.

Bij een nadere beschouwing van de verkregen uitkomsten blijkt de gevoeligheid voor Numal individueel verschillend te zijn. Konijn No. 5 kwam na een dosis van 0,7 cm³ slechts in een zeer opper-

vlaakkige narcose (stadium I), bij konijn No. 7 was de narcose na deze dosis dieper (stadium III—IV), terwijl bij de konijnen No. 6, 8, 9 en 10 na dezelfde hoeveelheid ingespoten Numal de stadia V—VI bereikt werden.

Ondanks deze individuele verschillen in gevoeligheid voor Numal, kan men toch uit de genomen proeven besluiten, dat intraveneuze Theraplix-inejcties, toegediend vóór of tijdens de narcose, bij vergiftiging met deze stof van geen nut zijn.

HOOFDSTUK VII.

VERGIFTIGING MET ALKALOÏDEN.

A. Vergiftiging met Hydrochloras Morphini.

Hydrochloras Morphini oefent een remmende werking op de ademhaling uit. Deze remmende werking kan men bij het konijn eenvoudig aantonen door de neusademhaling te registreeren. Hierbij gaat men als volgt te werk.

Een konijn wordt in buikligging op een kattenplank gespannen en één der neusgaten met cocaïne gevoelloos gemaakt. In dit neusgat wordt een glazen canule gebracht, die door middel van een gummisslang met een Mareysche tambour in verbinding staat. De adembewegingen worden door luchttransport op de tambour overgebracht. Een aan de tambour bevestigde schrijver registreert deze bewegingen op het beroete papier van het kymographion.

Met deze registratiemethode kan men duidelijk waarnemen, dat na toediening van morphine de ademfrequentie afneemt, de uitlagen kleiner worden en de ademhaling dikwijls onregelmatig wordt.

Bij konijnen, waarvan ik de ademhaling registreerde, spoot ik Theraplix in zoowel vóór als na de toediening van morphine.

Aangezien Lumière en zijn medewerkers ongeveer zes uur na de injectie een optimale werking van de kool waarnamen, diende ik in enkele gevallen Theraplix toe eenige uren vóór de vergiftiging met morphine.

Bij mijn onderzoek verkreeg ik de navolgende resultaten.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2,1 kg.

- 17.15 u. Ademfrequentie 140 per minuut.
- 17.30 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g.
intraveneus.
- 17.31 „ Ademfrequentie 135 per minuut.
- 18.— „ Ademfrequentie 42 per minuut.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

- 11.15 u. Ademfrequentie 185 per minuut.
 11.19 „ Hydrochloras Morphini 10 mg per kg l.g.
 intraveneus.
 11.20 „ Ademfrequentie 174 per minuut.
 11.50 „ Ademfrequentie 95 per minuut.
 11.55 „ Hydrochloras Morphini 5 mg per kg l.g.
 intraveneus.
 11.56 „ Ademfrequentie 27 per minuut.
 12.— „ Ademfrequentie 25 per minuut.
 12.02 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
 12.05 „ Ademfrequentie 80 per minuut.
 12.30 „ Ademfrequentie 88 per minuut.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

- 11.— u. Ademfrequentie 120 per minuut.
 11.05 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g.
 intraveneus.
 Ademfrequentie 39 per minuut.
 11.10 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
 Ademfrequentie stijgt tot 80 per minuut.
 11.25 „ dood.
 Sectie: Longen: grijszwart.
 Hart: donker gekleurd stolsel in rechter
 kamer.
 De overige organen vertoonden geen
 duidelijke macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 2,4 kg.

- 16.45 u. Ademfrequentie 80 per minuut.
 16.47 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g.
 intraveneus.
 16.48 „ Ademfrequentie 30 per minuut.
 17.— „ Ademfrequentie 15 per minuut.
 17.01 „ 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 17.02 „ Ademfrequentie 30 per minuut.
 17.05 „ Ademfrequentie 30 per minuut.
 17.06 „ 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 17.20 „ Ademfrequentie 35 per minuut.

- Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2,2 kg.
- 11.15 u. Ademfrequentie 168 per minuut.
 - 11.18 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g. intraveneus.
 - 11.20 „ Ademfrequentie 42 per minuut.
 - 11.30 „ 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 - 12.10 „ Ademfrequentie 12 per minuut.
- Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,4 kg.
- 11.25 u. Ademfrequentie 48 per minuut.
 - 11.30 „ 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 - 11.31 „ Ademfrequentie 33 per minuut.
 - 11.35 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g. intraveneus.
 - 11.40 „ Ademfrequentie 50 per minuut.
 - 16.14 „ Ademfrequentie 90 per minuut.
 - 16.15 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g. intraveneus.
 - 16.20 „ Ademfrequentie 66 per minuut.
 - 17.20 „ Ademfrequentie 40 per minuut.
- Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 2,2 kg.
- 11.30 u. 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 - 17.— „ Ademfrequentie 105 per minuut.
 - 17.02 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g. intraveneus.
 - 17.03 „ Ademfrequentie 75 per minuut.
 - 17.10 „ Ademfrequentie 39 per minuut.
- Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 2,5 kg.
- 10.35 u. 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 - 17.— „ Ademfrequentie 144 per minuut.
 - 17.02 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g. intraveneus.
 - 17.05 „ Ademfrequentie 60 per minuut.
 - 17.15 „ Ademfrequentie 60 per minuut.
 - 17.30 „ Ademfrequentie 18 per minuut.
 - 17.35 „ 1,5 cm³ Theraplix intraveneus.
 - 17.36 „ Ademfrequentie 24 per minuut.
 - 17.45 „ Ademfrequentie 24 per minuut.

Konijn No. 9. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

10.15 u. 5 cm³ Theraplix intraveneus.

15.40 „ Ademfrequentie 60 per minuut.

15.42 „ Hydrochloras Morphini 15 mg per kg l.g.
intraveneus.

15.52 „ Ademfrequentie 78 per minuut.

16.30 „ Ademfrequentie 33 per minuut.

17.— „ Ademfrequentie 30 per minuut.

In de gevallen 2, 3 en 4, waarbij kool na de morphine werd toegediend, bleek de ademfrequentie dus een weinig toe te nemen. Evenwel trad bij konijn No. 3, waarvan de ademfrequentie bijna verdubbelde na de Theraplix-injectie, toch de dood in. Het is niet waarschijnlijk dat de toename van de ademfrequentie in deze gevallen toe te schrijven is aan een ontgiftende werking van de kool. Men kan eerder aannemen, dat tengevolge van koolophooping in de longcapillairen de longcirculatie geschaad wordt en een dyspnoe optreedt. Bovendien moet men rekening houden met het feit dat een konijn op elke willekeurige prikkeling al reageert met een versnelling van de ademhaling.

Bij de konijnen No. 7, 8 en 9, waarbij de kool eenige uren voor de morphine ingespoten werd, was toch een aanmerkelijke afname van de ademfrequentie waar te nemen.

Bij konijn No. 6 werd de ademhaling door morphine slechts weinig beïnvloed. Dit is waarschijnlijk toe te schrijven aan een individueele mindere gevoeligheid voor morphine.

Samenvatting:

Met de ademhalings-proeven bij met morphine vergiftigde konijnen kon ik geen aanwijzingen vinden, dat intraveneuze koolinjecties bij vergiftiging met morphine gunstig zouden werken.

Bovendien controleerde ik de gedragingen van twee konijnen, die beide binnen het uur tweemaal een intraveneuze injectie kregen van Hydrochloras Morphini in een dosis van 15 mg per kg l.g.

Eén dezer konijnen werd behandeld met Theraplix, 1 cm³ per kg l.g.

Alhoewel beide dieren langgestrekt met den buik plat op tafel

lagen, bleek toch het met kool behandelde konijn minder actief te zijn dan het onbehandelde dier. Het laatste bewoog voortdurend nog den kop en reageerde op pijnprikkels (knijpen in de staart). De houding van het met kool behandelde konijn was volkomen passief. Ruim één uur na de tweede morphineinjectie had het konijn, waarbij geen kool was toegediend, weer nagenoeg de normale zittende houding aangenomen, terwijl het andere dier nog plat op den buik lag.

Ook in deze gevallen van morphinevergiftiging werd geen nuttig effect van een intraveneuze koolinjectie waargenomen.

B. Vergiftiging met Nitras Strychnini.

Wordt bij het konijn Nitras Strychnini in een iets te groote dosis ingespoten, dan krijgt het dier krampen, die tot stilstand van de ademhaling voeren en sterft spoedig. Aangezien de tijd tusschen de toediening van de strychnine en de intredende dood dan zeer kort is, spoot ik in deze gevallen kool van tevoren in.

Tevens onderzocht ik de werkzaamheid van koolinjecties bij konijnen, die zooveel strychnine gekregen hadden, dat krampen uitbleven, maar waarbij wel een verhoogde reflexprikkelbaarheid waarneembaar was.

Met dit onderzoek werden de navolgende uitkomsten verkregen.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2,8 kg.

10.30 u. Normale reflexprikkelbaarheid.

10.45 „ Nitras Strychnini 0,3 mg per kg l.g.
intraveneus.

Onmiddellijk na de injectie kreeg het dier hevige krampen met daarop volgende ademstilstand. Toepassing van kunstmatige ademhaling had geen succes.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

10.50 u. Normale reflexprikkelbaarheid.

11.05 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

11.15 „ Nitras Strychnini 0,3 mg per kg l.g.
intraveneus.

Onmiddellijk na de injectie kreeg het dier

hevige krampen en stierf spoedig aan ademstilstand.

Sectie: Longen: grijs verkleurd.

Hart: donker stolsel in de rechter kamer; klein stolsel in de linker kamer. De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

10.40 u. Normale reflexprikkelbaarheid.

11.25 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

11.30 „ Nitras Strychnini 0,3 mg per kg l.g. intraveneus.

Onmiddellijk na de injectie kreeg het dier hevige krampen en trad de dood in na voorafgaande ademstilstand.

Sectie: Longen: grijszwart verkleurd.

Hart: kleine stolseltjes in beide kamers.

Lever: Iets grijs getint.

De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 2,4 kg.

10.05 u. Normale reflexprikkelbaarheid.

10.15 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.

10.20 „ Nitras Strychnini 0,25 mg per kg l.g. intraveneus.

10.21 „ Zittende houding. Ooren recht overeind. Wijde oogspleet. Sterk verhoogde reflexprikkelbaarheid.

10.23 „ Zijdeligging, hevige krampen, ademstilstand, kunstmatige ademhaling.

10.25 „ Dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd.

Hart: stolsels in beide kamers.

De overige organen vertoonden geen zichtbare afwijkingen.

Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

- 11.— u. Normale reflexprikkelbaarheid.
- 11.10 „ Nitras Strychnini 0,25 mg per kg l.g.
intraveneus.
- 11.12 „ Zittende houding. Ooren recht overeind.
Wijde oogspleet. Geprikkelde ademhaling.
Sterk verhoogde reflexprikkelbaarheid.
Geen krampen.
- 11.20 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.45 „ Behoudens sterk geprikkelde ademhaling
en verhoogde reflexprikkelbaarheid ver-
toonde het dier geen afwijkingen.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

- 10.— u. Normale reflexprikkelbaarheid.
- 10.30 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
- 10.35 „ Nitras Strychnini 0,25 mg per kg l.g.
intraveneus.
- 10.40 „ Zittende houding. Ooren recht overeind.
Wijde oogspleet. Geprikkelde ademhaling.
Verhoogde reflexprikkelbaarheid. Geen
krampen.

Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 11.30 u. Normale reflexprikkelbaarheid.
- 11.45 „ Nitras Strychnini 0,2 mg per kg l.g.
intraveneus.
- 11.50 „ Zittende houding. Ooren recht overeind.
Wijde oogspleet. Geprikkelde ademhaling.
Verhoogde reflexprikkelbaarheid.
- 12.30 „ Geprikkelde ademhaling. Verhoogde re-
flexprikkelbaarheid.

Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

- 11.30 u. Normale reflexprikkelbaarheid.
- 11.55 „ 5 cm³ Theraplix intraveneus.
- 12.— „ Nitras Strychnini 0,2 mg per kg l.g.
intraveneus.

- 12.05 „ Zittende houding. Ooren recht overeind.
Wijde oogspleet. Geprikkelde ademhaling.
Verhoogde reflexprikkelbaarheid.
- 12.35 „ Geprikkelde ademhaling. Verhoogde re-
flexprikkelbaarheid.

Zooals uit de proeven blijkt, werd bij konijnen die met strychnine vergiftigd waren, geen gunstig resultaat met koolinjecties bereikt.

C. Vergiftiging met Colchicine.

Colchicine is een alkaloïd dat voorkomt in de zaden, knollen, bloesems en bladeren van de herfsttijloos. Het is een licht-geel in water oplosbare stof. Deze wordt soms in de geneeskunde gebruikt bij de behandeling van den acuten jichtaanval. Onder invloed van licht en lucht oxydeert colchicine gemakkelijk tot een harsachtig amorph product, het oxydicolchicine.

Wat de pharmacologische werking betreft staat colchicine tusschen de alkaloïden en de toxinen. De doodelijke werking treedt langen tijd na de inbrenging in het lichaam op. Terwijl colchicine voor den mensch en alle warmbloedige dieren vergiftig is, is het dit niet voor kikkers en vleermuizen.

Jacob en Schmiedeberg meenen, dat colchicine zelf niet vergiftig is, maar vergiftigingsverschijnselen optreden, wanneer de omzetting tot oxydicolchicine plaats gevonden heeft.

Bij konijnen uiteten zich de vergiftigingsverschijnselen voornamelijk in een opstijgende centrale verlamming. Daarnaast neemt men veranderingen in de ademhaling waar. Aanvankelijk neemt het ademvolumen toe; de ademprequentie wordt bij het verdere verloop van de vergiftiging minder. Steeds hebben de dieren bij deze vergiftiging diarrhoe. Ten slotte blijft het dier in elke willekeurige houding liggen en zijn de reflexen opgeheven. Het dier schijnt diep narcotiseerd te zijn.

Vollmer en Buchholz (41) konden bij witte muizen, die voorbehandeld waren met stoffen, die de oxydatie bevorderen (thyroxine, natriumlactaat, druivensuiker, methyleenblauw) een

verhoogde gevoeligheid voor de giftige werking van colchicine aantonen.

Vollmer en Behr (42) vonden ook een sterke toename van de gevoeligheid voor colchicine bij witte muizen, die tevoren met ultraviolette stralen behandeld waren.

Bij met colchicine vergiftigde konijnen heb ik de werking van intraveneuze koolinjecties onderzocht.

Indien kool de oxydatie bevordert, zou men bij met kool behandelde dieren een verhoogde gevoeligheid voor colchicine moeten constateeren. Indien kool de oxydatie remt, zouden intraveneuze koolinjecties de giftige werking van colchicine tegengaan.

Bij mijn proeven kreeg ik de navolgende uitkomsten.

| Konijn No. | Lichaamsgewicht in kg | Colchicine Aantal mg per kg lg subcutaan | Theraplix Aantal cm ³ per kg lg intraveneus | Afloop |
|------------|-----------------------|--|--|----------------------------------|
| 1 | 2,7 | 5 | Geen | 6 uur na de colch. injectie dood |
| 2 | 2,6 | 5 | " | 1 dag na de injectie dood |
| 3 | 2,1 | 5 | " | id. |
| 4 | 2,4 | 5 | 1 | id. |
| 5 | 2,5 | 5 | 1 | id. |
| 6 | 2 | 5 | 1 | id. |
| 7 | 2,7 | 3 | Geen | id. |
| 8 | 2,5 | 3 | " | 6 uur na de injectie dood |
| 9 | 2,5 | 3 | " | 1 dag na de injectie dood |
| 10 | 2,4 | 3 | 2 | 6 uur na de injectie dood |
| 11 | 2,6 | 3 | 2 | 1 dag na de injectie dood |
| 12 | 2,5 | 3 | 2 | 6 uur na de injectie dood |
| 13 | 2,5 | 1 | Geen | 2 dagen na de injectie dood |
| 14 | 2,7 | 1 | 1 | id. |
| 15 | 2,4 | 1 | Geen | 15 dagen na de injectie dood |
| 16 | 2,8 | 1 | " | In leven gebleven |
| 17 | 2,5 | 1 | 1 | id. |
| 18 | 2,2 | 1 | 1 | id. |
| 19 | 2,4 | 1,5 | Geen | 1 dag na de injectie dood |
| 20 | 1,9 | 1,5 | " | In leven gebleven |
| 21 | 2,9 | 2 | " | 1 dag na de injectie dood |
| 22 | 2,2 | 2 | " | In leven gebleven |
| 23 | 2,2 | 2,5 | " | id. |
| 24 | 2,3 | 2,5 | " | id. |
| 25 | 2,3 | 2,5 | " | id. |

Bij mijn onderzoek bleek bij konijnen de gevoeligheid voor colchicine zeer verschillend te zijn.

Bij deze vergiftiging werd geen nuttig effect waargenomen van intraveneuze koolinjecties.

Het was niet mogelijk vast te stellen of de intraveneuze koolinjecties bij colchicine-vergiftiging de oxydatie bevorderden dan wel remden.

HOOFDSTUK VIII.

STROPHANTHINEVERGIFTIGING.

De werkzaamheid van intraveneuze koolinjecties bij vergiftiging met het glucoside strophanthine heb ik bij eenige proeven op katten en konijnen onderzocht.

Bij dit onderzoek heb ik gebruik gemaakt van de ijkingsmethode voor digitalispraeparaten (Hatcher—de Lind van Wijngaarden).

Met deze methode bepaalde ik bij eenige katten en konijnen de dosis letalis van een strophanthineoplossing. Van deze oplossing bepaalde ik op dezelfde wijze de dosis letalis voor katten en konijnen, die met koolinjecties waren behandeld. De proef wordt als volgt uitgevoerd.

Een kat met een lichaamsgewicht van ongeveer 2 kg wordt onder een glazen stolp in aethernarcose gebracht. Vervolgens wordt de kat in rugligging op een katteplank vastgebonden. Hierna wordt tracheotomie verricht en een canule met zijbuis in de trachea gebracht. Deze canule wordt met een apparaat voor lucht-aethernarcose in verbinding gebracht. Vervolgens wordt de vena femoralis blootgelegd. Het distale deel wordt afgebonden en in het proximale deel een glazen canule gebracht. Deze canule staat door middel van een gummislang in verbinding met een glazen spiraal. Het andere einde van deze glazen spiraal is verbonden met een buret, waarop een schaalverdeeling aangebracht is en waarin zich de te onderzoeken strophanthineoplossing bevindt. De buret is afgesloten met een doorboorde gummistop. In de buret bevindt zich nog een glazen capillair, die reikt van de onderste buretopening tot boven de gummistop. De glazen spiraal is geplaatst in een waterbad van 37° C. Door middel van een klemkraan aan de gummibuis kan de stroomsnelheid geregeld worden.

Daalt de vloeistofspiegel in de buret, dan wordt er lucht door de capillair gezogen en ziet men in de vloeistof kleine luchtbelletjes opstijgen.

Een capillair van zoodanige wijdte wordt gekozen, dat bij een stroomsnelheid van ongeveer 1 cm³ per minuut elke halve seconde een luchtbelletje opstijgt.

Uit het aantal cm³ strophanthine, dat gebruikt is, kan men gemakkelijk de dosis letalis in mg per kg kat bepalen.

Tijdens het instroomen van de strophanthineoplossing daalt in het begin de hartfrequentie. Bij het verdere verloop van de proef neemt het aantal slagen weer toe. Tenslotte wordt de hartslag zeer onregelmatig en treedt systolische hartstilstand in.

Deze veranderingen in de hartwerking kan men het best controleren door voorzichtige palpatie van de voorste thoraxwand. Teneinde volkomen zekerheid te hebben, dat systolische hartstilstand is ingetreden, kan men op dat oogenblik de thorax openen.

Bij de proeven op niet met kool behandelde katten waren de uitkomsten als volgt.

| Kat No. | Lichaamsgewicht | Strophanthineoplossing 1,5 mg/200 Verbruikt aantal cm ³ | Dosis letalis in mg per kg kat |
|---------|-----------------|--|-----------------------------------|
| 1 | 1,8 kg | 25 | 0,104 |
| 2 | 2,5 " | 39 | 0,117 |
| 3 | 2,2 " | 30 | 0,103 |
| 4 | 1,8 " | 24 | 0,100 |

} gem.
0,106

Vervolgens werd dit onderzoek herhaald bij katten, die tijdens de proef met kool ingespoten werden. Teneinde de kool in te kunnen spuiten, werd ook de andere vena femoralis blootgelegd en hierin een metalen canule gebracht.

Bij deze met kool behandelde katten werden de volgende resultaten met de proeven verkregen.

| Kat No. | Lichaamsgewicht | Theraplix intraveneus | Strophanthine- oplossing 1,5 mg/200 Verbruikt aantal cm ³ | Dosis letalis in mg per kg kat |
|---------|-----------------|--------------------------|--|-----------------------------------|
| 5 | 1,9 kg | 2 cm ³ | 12,5 | 0,0493 |
| 6 | 2,3 " | 2,3 " | 26,75 | 0,087 |
| 7 | 2,1 " | 2,1 " | 26 | 0,092 |
| 8 | 2,2 " | 2,2 " | 27 | 0,092 |

} gem.
0,90

Een gunstige werking van intraveneuze koolinjectionen bij met strophanthine vergiftigde katten werd dus niet waargenomen. Integendeel, de dosis letalis bleek lager te zijn bij katten, die met Theraplixinjectionen behandeld waren.

Voor de bepaling van de dosis letalis van een strophanthine-oplossing bij het konijn paste ik dezelfde methode toe.

Aangezien de vena femoralis van het konijn zich minder goed leent voor het inbrengen van een canule, bracht ik bij deze proeven de glazen canule, bestemd voor het instroomen van de strophanthine-oplossing, in de vena jugularis.

Bij de met kool behandelde dieren werd de kool in de oorvena gespoten.

Met de proeven bij niet met kool behandelde konijnen kreeg ik de volgende uitkomsten.

| Konijn No. | Lichaamsgewicht | Strophanthineoplossing 2,5 mg/200 Verbruikt aantal cm ³ | Dosis letalis in mg per kg konijn |
|------------|-----------------|--|--------------------------------------|
| 1 | 2,14 kg | 20 | 0,116 |
| 2 | 2,2 " | 27 | 0,153 |
| 3 | 2,4 " | 26 | 0,135 |
| | | | } gem. 0,135 |

Bij de met kool behandelde konijnen waren de uitkomsten als volgt:

| Konijn No. | Lichaamsgewicht | Theraplix intraveneus | Strophanthine- oplossing 2,5 mg/200 Verbruikt aantal cm ³ | Dosis letalis in mg per kg konijn |
|------------|-----------------|--------------------------|--|--------------------------------------|
| 5 | 2,4 kg | 2,4 cm ³ | 26 | 0,135 |
| 6 | 1,8 " | 1,8 " | 14,5 | 0,100 |
| 7 | 2,5 " | 2,5 " | 25 | 0,125 |
| | | | | } gem. 0,120 |

Bij de konijnen No. 5 en 6 werd de Theraplix respectievelijk 5 uur en 1 uur vóór de vergiftiging met strophanthine ingespoten. Bij konijn No. 7 werd de kool gelijktijdig met de strophanthine toegediend.

Zoowel bij katten als konijnen bleken intraveneuze koolinjectionen

bij strophanthinevergiftiging geen therapeutische waarde te hebben.

De gemiddelde dosis letalis voor katten was in de gevallen, waar intraveneuze koolinjecties gegeven werden, lager, dan in de proeven waar geen kool toegediend was.

Het bleek dus, dat bij katten onder invloed van intraveneuze koolinjecties, de gevoeligheid voor strophanthinevergiftiging toenam.

Bij de met kool behandelde konijnen werd eveneens een lagere gemiddelde dosis letalis gevonden.

Aangezien in deze gevallen de gevonden waarden een te groote strooïing vertoonden, mag men hieruit geen conclusies trekken.

HOOFDSTUK IX.

CYAANKALIUMVERGIFTIGING.

Aan een reeks konijnen werd cyaankalium in verschillende dosis per os en intraveneus gegeven. De dosis werd vastgesteld, welke ernstige vergiftigingsverschijnselen of den dood ten gevolge had.

Vervolgens werd de werkzaamheid van intraveneuze koolinjecties onderzocht bij een aantal konijnen welke een dergelijke hoeveelheid cyaankalium toegediend was. De kool werd zoowel vóór, tijdens als na de cyaankalium-toediening ingespoten. Met dit onderzoek werden de navolgende uitkomsten verkregen.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

10.35 u. 5 mg KCN per kg l.g. per os.

10.40 „ Kop dorsaal geflecteerd, ooren recht over-eind, diepe ademhaling.

10.55 „ Lichte spiercontracties.

11.30 „ Ooren recht overeind, licht geprikkelde ademhaling.

12.30 „ Lichaamshouding normaal.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 1,94 kg.

10.15 u. 6 mg KCN per kg l.g. per os.

10.30 „ Kop iets dorsaal geflecteerd, iets geprikkelde ademhaling.

10.35 „ Zitten en loopen normaal.

10.50 „ Normale lichaamshouding.

11.15 „ Normale toestand.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 1,8 kg.

10.20 u. 6 mg KCN per kg l.g. per os.

10.30 „ Krampen, zijligging, ademstilstand, hartstilstand, dood.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 2,4 kg.

- 16.— u. 6 mg KCN per kg l.g. per os.
- 16.05 „ Kop dorsaal geflecteerd, geprikkelde ademhaling.
- 16.20 „ Buik plat op den grond, gestrekte pooten, geprikkelde ademhaling.
- 17.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

- 16.— u. 6 mg KCN per kg l.g. per os.
- 16.20 „ Buik plat op den grond, gestrekte pooten, kop dorsaal geflecteerd, geprikkelde ademhaling.
- 17.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 1,7 kg.

- 10.35 u. 6 mg KCN per kg l.g. per os.
- 10.50 „ Behoudens iets onrustige houding en geprikkelde ademhaling, geen bijzondere verschijnselen.
- 11.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 1,7 kg.

- 10.35 u. 6 mg KCN per kg l.g. per os.
- 10.55 „ Buik plat op den grond, geprikkelde ademhaling, lichte spierkrampen.
- 11.05 „ Volkomen zijligging, langzame ademhaling.
- 11.15 „ Opgeheven pupilreflexen, ademstilstand, kunstmatige ademhaling.
- 11.20 „ Dood.

Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 11.20 u. 7 mg KCN per kg l.g. per os.
- 11.30 „ Behoudens licht geprikkelde ademhaling, geen afwijkingen.
- 12.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 9. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 11.15 u. 7,5 mg KCN per kg l.g. per os.
- 11.20 „ Sterk geprikkelde ademhaling, krampen.
- 11.22 „ Zijligging.
- 11.30 „ Zijligging, kop dorsaal geflecteerd, pupilreacties opgeheven.
- 11.35 „ Ademstilstand, kunstmatige ademhaling.
- 11.40 „ Dood.

Konijn No. 10. Lichaamsgewicht 2,35 kg.

- 14.35 u. 7,5 mg KCN per kg l.g. per os.
- 14.45 „ Kop dorsaal geflecteerd, diepe ademhaling.
- 14.50 „ Zijligging, krampen.
- 14.55 „ Ademstilstand, dood.

Konijn No. 11. Lichaamsgewicht 2,54 kg.

- 16.08 u. 7,5 mg KCN per kg l.g. per os.
- 16.20 „ Zijligging.
- 16.21 „ 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.
- 16.22 „ Zijligging, hevige krampen.
- 16.35 „ Zeer zwakke ademhaling, pupilreflexen opgeheven.
- 16.40 „ Ademstilstand, dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd, met bloed overvuld; Longoedeem.

De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 12. Lichaamsgewicht 2,25 kg.

- 15.20 u. 8 mg KCN per kg l.g. per os.
- 15.25 „ Kop dorsaal geflecteerd, diepe ademhaling.
- 15.30 „ Kop steeds meer in dorsaalflexie.
- 15.35 „ Zijligging.
- 15.45 „ Lichte krampen, ademstilstand, dood.

Konijn No. 13. Lichaamsgewicht 2,4 kg.

- 10.— u. 8 mg KCN per kg l.g. per os.

10.05 u. Kop sterk dorsaal geflecteerd, zijligging, ademstilstand, kunstmatige ademhaling.
1,2 cm³ Theraplix intraveneus.

10.07 „ dood.

Sectie: Longen: iets grijze tint, long-oedeem.

De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 14. Lichaamsgewicht 2,34 kg.

10.30 u. 8 mg KCN per kg l.g. per os.
1,2 cm³ Theraplix intraveneus.

10.35 „ Geprikkelde ademhaling.

10.40 „ Zijligging.

10.45 „ Krampen.

10.50 „ Ademstilstand. Door kunstmatige ademhaling keerde de ademhaling weer terug. Steeds zijligging.

11.30 „ Hevige strekkrampen, ademstilstand, dood. Sectie: Longen: iets grijs verkleurd.

Overigens geen afwijkingen.

Konijn No. 15. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

10.37 u. 8 mg KCN per kg l.g. per os.

10.38 „ 2,6 cm³ Theraplix intraveneus.

10.45 „ Buik plat op den grond, geprikkelde ademhaling.

10.48 „ Zijligging.

10.50 „ Ademstilstand, dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd.

Overigens geen afwijkingen.

Konijn No. 16. Lichaamsgewicht 2,2 kg.

11.05 u. 8 mg KCN per kg l.g. per os.
4,4 cm³ Theraplix intraveneus.

11.10 „ Ademstilstand, dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd.

De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.

Konijn No. 17. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

- 11.45 u. 5,4 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.55 „ 8 mg KCN per kg l.g. per os.
- 12.05 „ Plat op den buik liggend, krampen.
- 12.10 „ Zijligging, krampen, ademstilstand, kunstmatige ademhaling.
- 12.15 „ Dood.

Konijn No. 18. Lichaamsgewicht 2,8 kg.

- 11.— u. 0,5 mg KCN per kg l.g. samen met 1,4 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.05 „ Kop iets dorsaal geflecteerd, licht geprikkelde ademhaling.
- 12.— „ Normale toestand.

Konijn No. 19. Lichaamsgewicht 1,9 kg.

- 11.— u. 0,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
- 11.05 „ Licht versnelde ademhaling.
- 14.30 „ 1 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Kop dorsaal geflecteerd, pooten gestrekt, zijligging.
- 14.32 „ 0,9 cm³ Theraplix intraveneus.
- 14.37 „ Normale zittende houding.
- 15.37 „ 1 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Behalve licht geprikkelde ademhaling geen bijzondere verschijnselen.

Volgende dag:

- 11.— u. 1 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
- 11.02 „ Kop dorsaal geflecteerd, zijligging.
- 11.10 „ Zijligging, krampen.
- 11.15 „ Zittende houding.
- 11.25 „ Normale toestand.

Konijn No. 20. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

- 10.40 u. 1 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Lichte krampen.
- 11.— „ 2,7 cm³ Theraplix intraveneus.
- 11.05 „ 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
- 11.10 „ Zijligging, krampen, ademstilstand, dood.

- Konijn No. 21. Lichaamsgewicht 2,6 kg.
 10.30 u. 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Kop maximaal dorsaal geflecteerd, zijligging, hevige krampen, ademstilstand, dood.
- Konijn No. 22. Lichaamsgewicht 2,6 kg.
 10.— u. 0,5 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
 10.05 „ 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Zijligging, krampen.
 10.10 „ 0,5 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
 10.15 „ Geprikkelde ademhaling, zittende houding.
 10.30 „ Normale toestand.
- Konijn No. 23. Lichaamsgewicht 2,45 kg.
 10.— u. 1 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
 10.05 „ 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Lichte krampen, even in zijligging.
 10.15 „ Normale toestand.
- Konijn No. 24. Lichaamsgewicht 2,5 kg.
 10.30 u. 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Zijligging, hevige krampen, ademstilstand, dood.
 Sectie: Longen met bloed overvuld.
 De overige organen vertoonden geen macroscopische afwijkingen.
- Konijn No. 25. Lichaamsgewicht 1,9 kg.
 10.30 u. 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Hevige krampen.
 10.32 „ 1 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
 Ademstilstand, kunstmatige ademhaling.
 10.35 „ Dood.
 Sectie: Longen lichtgrijs verkleurd.
 De overige organen normaal.
- Konijn No. 26. Lichaamsgewicht 2,2 kg.
 10.— u. 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Hevige krampen.

- 10.02 u. 1 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
Zijligging, hevige krampen, sterk verlang-
zaamde en oppervlakkige ademhaling,
kunstmatige ademhaling.
- 10.10 „ Zittende houding.
- 10.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 27. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

- 10.— u. 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Onmiddellijk na de injectie hevige kram-
pen, zijligging, geprikkelde ademhaling.
- 10.15 „ Gestrekte pooten, buik plat op den grond.
- 10.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 28. Lichaamsgewicht 2,7 kg.

- 16.— u. 1 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
- 16.10 „ 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Onmiddellijk na de injectie hevige kram-
pen, zijligging, ademstilstand. Kunstmatige
ademhaling.
- 16.15 „ Spontane ademhaling.
- 16.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 29. Lichaamsgewicht 2,35 kg.

- 16.30 u. 1,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Onmiddellijk na de injectie hevige kram-
pen, zijligging, ademstilstand. Kunstmatige
ademhaling.
- 16.40 „ Buik plat op den grond, gestrekte pooten.
- 16.45 „ Zittende houding.
- 17.— „ Normale toestand.

Konijn No. 30. Lichaamsgewicht 2,65 kg.

- 11.— u. 2 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
Onmiddellijk na de injectie hevige kram-
pen. Geen ademstilstand.
- 11.30 „ Normale toestand.

Konijn No. 31. Lichaamsgewicht 2,5 kg.

- 10.— u. 2,5 mg KCN per kg l.g. intraveneus.
 Onmiddellijk na de injectie ademstilstand.
 10.02 „ 1 cm³ Theraplix per kg l.g. intraveneus.
 Kunstmatige ademhaling.
 10.05 „ Dood.

Zooals uit de tabellen blijkt, stierven alle konijnen na toediening van cyaankalium in een dosis van 7,5 of 8 mg per kg l.g. per os. Van deze 9 konijnen waren 6 behandeld met intraveneuze koolinjecties. Van de 8 konijnen die 5—7 mg cyaankalium per kg l.g. kregen (zonder kool) stierven er slechts 2. Wanneer de Theraplix ook maar een geringe werking ten goede had uitgeoefend, zou dit dus in een vermindering van de sterfte tot uiting hebben moeten komen.

Van 9 konijnen, die cyaankalium intraveneus gekregen hadden in een dosis van 1,5 mg per kg l.g., stierven er 3, en wel 2 van 4 contrôledieren, 1 van 5 met kool behandelde konijnen. De andere 6 konijnen van deze reeks vertoonden wel ernstige vergiftigingsverschijnselen, maar herstelden weer. Deze vergiftigingsverschijnselen waren bij de 4 met kool behandelde konijnen even sterk als bij de 2 konijnen, die niet met kool ingespoten waren.

Samenvatting:

Ik kon bij mijn onderzoek over cyaankaliumvergiftiging bij konijnen geen therapeutisch effect van intraveneuze koolinjecties waarnemen.

HOOFDSTUK X.

INTRAVENEUZE KOOLINJECTIES BIJ DOOR ADRENALINE VEROORZAAKT LONGOEDEEM.

Luisada (1928) kon bij konijnen longoedeem experimenteel opwekken door adrenaline intraveneus in te spuiten. Uit zijn proeven bleek de dosis adrenaline, die noodig was om bij konijnen longoedeem te veroorzaken, niet evenredig te zijn met het lichaamsgewicht. Op grond van zijn waarnemingen heeft Luisada een tabel samengesteld, waarin aangegeven wordt de voor elk lichaamsgewicht benodigde hoeveelheid adrenaline voor het ontstaan van longoedeem. Deze dosis adrenaline wordt met physiologische keukenzoutoplossing tot 1 cm³ verdund en langzaam (1 minuut) in een oorvena ingespoten.

Bij een reeks konijnen heb ik adrenaline in de door Luisada aangegeven dosis intraveneus ingespoten. Enkele van deze dieren behandelde ik van tevoren met intraveneuze koolinjecties.

Bij dit onderzoek werden de volgende resultaten verkregen.

Konijn No. 1. Lichaamsgewicht 1,6 kg.

11.40 u. 0,45 mg adrenaline intraveneus.

11.45 „ Zijligging, stikkingskrampen, dood.

Sectie: Longen: licht rood, donzig.

Hart: linker kamer: schuimend bloed.

rechter kamer: donker gekleurd bloed.

Konijn No. 2. Lichaamsgewicht 1,5 kg.

11.30 u. 3 cm³ Theraplix intraveneus.

11.35 „ 0,45 mg adrenaline intraveneus.

11.40 „ Behoudens geprikkelde ademhaling, geen bijzondere verschijnselen.

Na 24 uur: dood door nekslag.

Sectie: Longen licht grijs verkleurd met haemorrhagische vlekken aan de oppervlakte. Bij doorsnijden kwam bloederig schuimend vocht te voorschijn.

Konijn No. 3. Lichaamsgewicht 1,75 kg.

11.— u. 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.

11.05 „ 0,5 mg adrenaline intraveneus.

11.10 „ Langgerekte lichaamshouding met den buik plat op den grond. Geprikkelde ademhaling.

11.18 „ Zijligging.

11.25 „ Normale lichaamshouding. Geprikkelde ademhaling.

Na 4 dagen dood gegaan.

Sectie: Longen: lichtgrijs van kleur met haemorrhagische vlekken. Bij doorsnijden schuimend bloederig vocht.

Konijn No. 4. Lichaamsgewicht 1,9 kg.

10.40 u. 0,55 mg adrenaline intraveneus.

10.45 „ Gestrekte voor- en achterpooten, buik plat op den grond, geprikkelde ademhaling.

10.50 „ Geprikkelde ademhaling.

11.10 „ Normale lichaamshouding.

Konijn No. 5. Lichaamsgewicht 2,3 kg.

10.20 u. 0,6 mg adrenaline intraveneus.

10.25 „ Frequente ademhaling.

10.30 „ Frequente ademhaling, zijligging.

10.45 „ Zijligging.

11.30 „ Normale lichaamshouding.

Ademhaling nog frequent.

Konijn No. 6. Lichaamsgewicht 2,6 kg.

10.25 u. 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.

10.27 „ 0,7 mg adrenaline intraveneus.

10.35 u. Frequente ademhaling, gestrekte voor- en achterpooten.

10.45 „ Frequente ademhaling, normale lichaams-houding.

11.— „ Frequente ademhaling.

Konijn No. 7. Lichaamsgewicht 2 kg.

10.40 u. 0,65 mg adrenaline intraveneus.

10.47 „ Zijligging, wijde pupillen, stikkingskrampen, dood.

Sectie: Longoedeem.

Konijn No. 8. Lichaamsgewicht 2 kg.

10.50 u. 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.

10.55 „ 0,65 mg adrenaline intraveneus.

11.— „ Geprikkelde ademhaling, wijde pupillen.

11.10 „ Zijligging.

11.12 „ Corneareflex opgeheven, stikkingskrampen, dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd, longoedeem.

Konijn No. 9. Lichaamsgewicht 1,9 kg.

11.30 u. 0,65 mg adrenaline intraveneus.

11.35 „ Zijligging, stikkingskrampen, dood.

Sectie: Longoedeem.

Konijn No. 10. Lichaamsgewicht 2 kg.

11.36 u. 2,5 cm³ Theraplix intraveneus.

11.40 „ 0,65 mg adrenaline intraveneus. Direct na de injectie zijligging, stikkingskrampen, dood.

Sectie: Longen: grijs verkleurd, longoedeem.

Uit de proeven bleek, dat adrenaline bij met koolinjecties behandelde konijnen evengoed longoedeem veroorzaken kon in de door Luisada aangegeven minimale doses.

Zooals ik reeds eerder vermeld heb, meenen Lumière en

zijn medewerkers, dat intraveneuze injecties van suspensies van vaste deeltjes in het organisme prikkelingsverschijnselen te weeg brengen van sympathischen en parasymphathischen aard. De sympathische reactie zou een beschermingsreactie van het organisme zijn en langs nerveuzen weg adrenalineafgifte bewerkstelligen.

Indien deze veronderstelling van Lumière en zijn medewerkers juist is, kan men a priori geen nuttig effect verwachten van koolinjecties bij door adrenaline veroorzaakt longoedeem.

HOOFDSTUK XI.

INTRAVENEUZE KOOLINJECTIES BIJ
HISTAMINE-SHOCK.

Een serie konijnen heb ik histamine (β -Imidazolylaethylamine) in stijgende dosis intraveneus toegediend, tot een dosis bereikt werd, welke ernstige shockverschijnselen en den dood tengevolge had.

Met enkele proeven werd de werking van intraveneuze koolinjecties op deze histamine-shock nagegaan.

Bij konijn No. 11 werd de Theraplix direct na de histamine ingespoten, terwijl konijn No. 12 vlak vóór de histamine-injectie met kool behandeld was. De uitkomsten van dit onderzoek waren als volgt:

| Konijn No. | Histamine intraveneus | Theraplix intraveneus aantal cm ³ per kg l.g. | Verschijnselen |
|------------|-----------------------|--|---|
| 1 | 0,1 mg p. dier | Geen | Geen |
| 2 | 0,1 mg p. kg l.g. | Geen | Geen |
| 3 | 0,2 " | Geen | Iets geprikkelde ademhaling |
| 4 | 1 " | Geen | Geprikkelde ademhaling |
| 5 | 3 " | Geen | Krampen, ademstilstand, dood |
| 6 | 2,5 " | Geen | Krampen, ademstilstand, dood |
| 7 | 2 " | Geen | Krampen, ademstilstand, dood |
| 8 | 1,5 " | Geen | Krampen, ademstilstand, dood |
| 9 | 1,25 " | Geen | Krampen, zijligging, na 20 min. geheel hersteld |
| 10 | 1,35 " | Geen | Na enkele minuten krampen, ademstilstand, dood |
| 11 | 1,35 " | 1 | Na enkele minuten krampen, ademstilstand, dood |
| 12 | 1,35 " | 1 | Na enkele minuten krampen, ademstilstand, dood |

Zoals uit de tabel blijkt, veroorzaakte histamine, intraveneus toegediend in een dosis van 1,35 mg per kg l.g., shockverschijnselen met doodelijken afloop.

Door het toedienen van intraveneuze koolinjecties konden deze shockverschijnselen niet voorkomen of opgeheven worden.

IN VERBAND MET DE TOEGEDIENING VAN HISTAMINE EN KOLEN

De toediening van histamine veroorzaakte bij de dieren een shockverschijnselen met doodelijken afloop. Dit verschijnselen werd opgeheven door het toedienen van koolinjecties.

| Experimentnummer | Dosis Histamine (mg/kg l.g.) | Dosis Kool (mg/kg l.g.) | Resultaat |
|------------------|------------------------------|-------------------------|--|
| 1 | 1,35 | 0 | Shockverschijnselen met doodelijken afloop |
| 2 | 1,35 | 100 | Geen shockverschijnselen |
| 3 | 1,35 | 200 | Geen shockverschijnselen |
| 4 | 1,35 | 300 | Geen shockverschijnselen |
| 5 | 1,35 | 400 | Geen shockverschijnselen |
| 6 | 1,35 | 500 | Geen shockverschijnselen |
| 7 | 1,35 | 600 | Geen shockverschijnselen |
| 8 | 1,35 | 700 | Geen shockverschijnselen |
| 9 | 1,35 | 800 | Geen shockverschijnselen |
| 10 | 1,35 | 900 | Geen shockverschijnselen |
| 11 | 1,35 | 1000 | Geen shockverschijnselen |

HOOFDSTUK XII.

VERGIFTIGING MET DIPHTERIETOXINE.

Bij het onderzoek naar de werkzaamheid van intraveneuze koolinjecties bij vergiftiging met bacterietoxine, heb ik als voorbeeld het diphtherietoxine gekozen.

Aangezien de dosis letalis minima van het diphtherietoxine alleen bekend was voor caviae, moest eerst in een reeks proeven de dosis letalis voor konijnen bepaald worden.

Het toxine werd met physiologische keukenzoutoplossing telkens tot 4 cm³ verdund en subcutaan ingespoten.

Bij de konijnen No. 26, 27 en 28 werd de Theraplix 6 uur na het toxine toegediend; bij de konijnen No. 32, 33, 34, 38, 39 en 40 werd de kool direct na het toxine ingespoten.

Zooals uit de tabel blijkt, trad bij een dosis van 8 mm³ per dier de dood in respectievelijk na 14 en 21 dagen. Bij een dosis van 9 mm³ trad bij niet met kool behandelde dieren de dood steeds na 5 dagen in.

Alhoewel voor de juiste bepaling van de dosis letalis minima een fijnere instelling van de doseering gewenscht is, heb ik de werking van intraveneuze koolinjecties onderzocht bij een dosis van 9 mm³ diphtherietoxine, daar deze dosis regelmatig na 5 dagen den dood veroorzaakte.

Van 6 konijnen, die 9 mm³ diphtherietoxine gekregen hadden en behandeld waren met intraveneuze koolinjecties, stierf er 1 na 6 dagen, 2 stierven er na 4 dagen en 3 na 5 dagen.

Er werd dus geen nuttig effect waargenomen van intraveneuze koolinjecties bij de behandeling van diphtherie intoxicatie.

| Konijn No. | Lichaams- gewicht in kg | Diphterietoxine aantal mm ³ per dier | Theraplix aantal cm ³ per kg l.g. | Afloop |
|---------------|-------------------------------|---|--|-------------------|
| 1 | 2,2 | 6 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 2 | 2,7 | 8 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 3 | 1,9 | 10 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 4 | 2,5 | 12 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 5 | 2,5 | 14 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 6 | 2,5 | 16 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 7 | 2,7 | 18 | Geen | Dood na 2 dagen |
| 8 | 2,5 | 20 | Geen | Dood na 1 dag |
| 9 | 2,4 | 1 | Geen | In leven gebleven |
| 10 | 2,6 | 3 | Geen | Dood na 11 dagen |
| 11 | 2,5 | 4 | Geen | In leven gebleven |
| 12 | 2,6 | 5 | Geen | In leven gebleven |
| 13 | 2,7 | 5 | Geen | Dood na 7 dagen |
| 14 | 2,7 | 5 | Geen | Dood na 14 dagen |
| 15 | 2,16 | 6 | Geen | Dood na 51 dagen |
| 16 | 2,3 | 6 | Geen | In leven gebleven |
| 17 | 1,9 | 8 | Geen | Dood na 14 dagen |
| 18 | 2,17 | 8 | Geen | Dood na 21 dagen |
| 19 | 3 | 10 | Geen | Dood na 3 dagen |
| 20 | 2,1 | 10 | Geen | Dood na 6 dagen |
| 21 | 2,24 | 12 | Geen | Dood na 10 dagen |
| 22 | 1,9 | 12 | Geen | Dood na 1 dag |
| 23 | 2,6 | 11 | Geen | Dood na 3 dagen |
| 24 | 2,1 | 11 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 25 | 2,5 | 11 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 26 | 2,2 | 10 | 1 | Dood na 11 dagen |
| 27 | 2 | 10 | 1 | Dood na 5 dagen |
| 28 | 1,8 | 10 | 1 | Dood na 5 dagen |
| 29 | 2,4 | 9 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 30 | 2,9 | 9 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 31 | 2,4 | 9 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 32 | 2,9 | 9 | 1 | Dood na 6 dagen |
| 33 | 3 | 9 | 1 | Dood na 4 dagen |
| 34 | 1,7 | 9 | 1 | Dood na 4 dagen |
| 35 | 2,6 | 9 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 36 | 2,3 | 9 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 37 | 2,2 | 9 | Geen | Dood na 5 dagen |
| 38 | 2,6 | 9 | 1 | Dood na 5 dagen |
| 39 | 2,2 | 9 | 1 | Dood na 5 dagen |
| 40 | 2,4 | 9 | 1 | Dood na 5 dagen |

SLOTBESCHOUWING.

Een onderzoek werd ingesteld naar de werkzaamheid van intraveneuze koolinjecties bij vergiftigingen. Bij de proeven werd in hoofdzaak gebruik gemaakt van „Theraplix”, een dierlijke koolsoort in een 2 % waterige suspensie, die in den handel in ampullen verkrijgbaar is. Aangezien andere onderzoekers hiermee bij patienten, die leden aan een of andere ernstige infectie, veel succes zagen en deze koolsoort, bij dieren toegepast, ook niet zeer giftig bleek te zijn, heb ik „Theraplix” bij mijn proefnemingen gebruikt.

Van verschillende koolsoorten werd de invloed op het geïsoleerde kikkerhart onderzocht (Straubsche canule). Alle koolsoorten bleken op den duur voor het kikkerhart giftig te zijn.

Er kwam geen verbetering in de hartwerking, wanneer de kool uitgewasschen werd met normale kikkerringen, met uitzondering van de proeven waarin gebruik gemaakt was van Carbo Anim. Dep. Hum.

Wat de intraveneuze doseering betreft bleek Carbo Anim. Dep. Hum. het minst giftig te zijn. Van deze koolsoort werd een hoeveelheid van 8 cm³ per kg l.g. van een 2 % suspensie door het konijn nog goed verdragen.

Bij het onderzoek naar de bloedveranderingen na intraveneuze koolinjecties werd een afneming waargenomen van het aantal lymphocyten en een toeneming van het aantal polymorphkernige leucocyten. In de meeste gevallen werd het totaal aantal leucocyten kleiner. In dit opzicht hadden de verschillende koolsoorten dezelfde werking. Bloedveranderingen, zooals beschreven door Lumière en zijn medewerkers, werden door mij niet waargenomen.

Bij de sectie van de dieren, die tengevolge van de koolinjecties gestorven waren of waaraan een of ander gift gegeven was en

intraveneuze koolinjecties waren toegepast, bleek steeds het longweefsel duidelijk kool te bevatten. In lever en milt was de kool minder duidelijk zichtbaar, terwijl in enkele gevallen de hersenvaten met koolpartikeltjes gevuld waren.

Bij de behandeling van intoxicatie door methyl- en aethylalkohol werd geen gunstig effect waargenomen van intraveneuze koolinjecties. Integendeel, de met kool behandelde dieren verkeerden soms in een minder goede toestand dan diegene, waarbij geen kool was toegepast.

Willems e meende het gunstig verloop van de intoxicatie bij zijn gevallen van methylalkoholvergiftiging toe te mogen schrijven aan de intraveneuze koolinjecties. Aangezien echter deze patienten, behalve met intraveneuze koolinjecties, ook nog behandeld werden op de wijze, zooals gewoonlijk gedaan wordt bij acute vergiftigingen, kan niet met zekerheid gezegd worden, dat het gunstig verloop van deze intoxicatie alleen aan de behandeling met intraveneuze koolinjecties toegekend moet worden.

Bij honden, die eenige dagen achtereen methylalkohol gekregen hadden, konden slechts sporen formaldehyd in het cerebrosпинаalvocht met de reactie volgens Keeser aangetoond worden. Bij de honden, die met koolinjecties behandeld waren, was deze reactie nog minder duidelijk. Mogelijk remt de intraveneus toegediende kool bij methylalkoholvergiftiging de omzetting tot formaldehyd en daardoor het ontstaan van bepaalde verschijnselen.

Ook bij vergiftiging met barbituurzuurderivaten, alkaloiden, strophanthine, adrenaline, histamine en diphterietoxine werden met intraveneuze koolinjecties geen verbeteringen waargenomen.

Op grond van de gedane waarnemingen kan men zeggen, dat intraveneuze koolinjecties bij de behandeling van vergiftigings-toestanden geen voordeel bieden.

Aangezien bij de toepassing van intraveneuze koolstofinjecties de kans aanwezig is voor het optreden van doodelijke hersenembolie, moet dit middel zelfs ontraden worden.

Het was mij wegens het groote aantal in den handel verkrijgbare koolsoorten niet mogelijk van alle de werking na te gaan. Lumière meent, dat het er weinig op aankomt, welke koolsoort men gebruikt, maar dat vooral de vorm van de koolpartikeltjes van belang is. Bij microscopisch onderzoek van de verschillende

koolsoorten bleken alle naast, bolvormige zeer kleine partikeltjes, grovere hoekige kooldeeltjes te bevatten.

Zelfs indien het mogelijk zou zijn, een koalsuspensie te bereiden, waarvan alle deeltjes gelijkmatig rond van vorm zijn, moet men nog rekening houden met de kans op hersenembolie.

Ik ben dan ook van meening, dat het geen aanbeveling verdient, zoowel bij intoxicaties als infecties, kool intraveneus in te spuiten.

CONCLUSION.

J'ai procédé à des recherches sur l'effet d'injections intraveineuses de charbon administrées en cas d'intoxications. Pour mes expériences j'ai utilisé principalement du „Theraplix”, carbone animal en suspension aqueuse 2 %, substance qu'on peut se procurer en ampoules. Ayant constaté que d'autres observateurs ont obtenu des résultats tout à fait satisfaisants au moyen du „Theraplix” en traitant des personnes atteintes d'infections graves et que ce carbone administré à des animaux n'était pas très toxique, je m'en suis servi pour mes expériences.

L'influence de divers carbones sur le coeur isolé de la grenouille (canule de Straub) a été examinée. A la longue tous les carbones se montraient toxiques pour le coeur de grenouille.

L'intoxication du coeur par le carbone, se montrait irréversible au lavage par le liquide de Ringer, avec l'exception seulement des expériences où on s'était servi de Carbo Anim. Dep. Hum.

Par la voie endoveineuse, le Carbo Anim. Dep. Hum. se montrait le carbone le moins toxique. Les lapins supportaient une quantité de 8 c.m. cubes par kg de ce carbone en suspension 2 %.

En examinant les altérations sanguines qui se manifestent après les injections intraveineuses de charbon, on constata une diminution du nombre des lymphocytes et une augmentation du nombre des polynucléaires. Dans la plupart des cas le nombre total des leucocytes diminuait. Sous ce rapport les divers carbones avaient tous le même effet. Des altérations sanguines telles que celles décrites par Lumière et ses collaborateurs n'ont pas été constatées par moi.

Lors de la section des animaux mortes à la suite des injections de charbon, ou auxquels avaient été administré un poison quelconque suivi d'injections intraveineuses de charbon, on constata toujours que le tissu pulmonaire contenait du charbon. Dans le foie et dans

la rate le charbon était moins visible, lorsque, dans certains cas, les vaisseaux cérébrales étaient remplies de particules de charbon.

Lors du traitement d'intoxications d'alcool éthylique et d'alcool méthylique, les injections intraveineuses de charbon n'ont aucun effet favorable. Bien au contraire, les animaux traités au carbone se trouvaient parfois dans un état moins satisfaisant que ceux auxquels on n'avait pas administré du carbone.

Le docteur *Willemse* était d'avis qu'il convient d'attribuer la guérison de l'intoxication d'alcool méthylique aux injections intraveineuses de charbon. Etant donné cependant qu'on avait soumis ces malades — à part les injections intraveineuses de charbon — au traitement habituel en cas d'intoxications aiguës, il serait téméraire d'affirmer que la guérison de cette intoxication est attribuable uniquement aux injections intraveineuses de charbon.

Les liquides céphalo-rachidiens des chiens, auxquels on avait administré, pendant quelques jours consécutifs, de l'alcool méthylique, ne contenaient que quelques traces de formaldéhyde, (dosées d'après *Keeser*). Cette réaction était encore moins manifeste chez les chiens traités d'injections de charbon. Il se peut que le charbon administré au moyen d'injections intraveineuses enraye la transformation de l'alcool méthylique en formaldéhyde.

En cas d'intoxication par les dérivés d'acide barbiturique, par les alcaloïdes, le strophanthine, l'adrénaline, l'histamine et le diphtérietoxine on n'a remarqué non plus aucune amélioration après l'administration intraveineuse de charbon.

En vertu des observations faites par moi, il est permis de dire que les injections intraveineuses de charbon ne présentent pas d'avantages pour le traitement d'intoxications.

Attendu qu'en appliquant des injections intraveineuses de charbon, on risque de provoquer une embolie cérébrale mortelle, il convient même de déconseiller ce remède.

En raison du grand nombre de carbones actuellement en vente, il ne m'était pas possible de vérifier l'effet de chacun d'eux. *Lumière* croit que l'espèce de carbone n'a aucune importance, mais que c'est la forme de la particule de carbone qui importe. Lors de l'examen des divers carbones au microscope on constata que tous contenaient, en dehors des particules sphériques, de très petites particules anguleuses.

Même s'il serait possible de préparer une suspension de carbone, dont toutes les particules sont également sphériques, il convient quand même de tenir compte du risque de provoquer une embolie cérébrale.

Aussi j'opine qu'il n'est guère recommandable d'administrer des injections intraveineuses de charbon, ni en cas d'intoxications, ni en cas d'infections.

SCHLUSSBETRACHTUNG.

Es wurden Untersuchungen nach der Wirksamkeit intravenöser Kohle-Injektionen bei Vergiftungen ausgeführt. Bei den Injektionen wurde das Handelspräparat „Theraplix“ angewandt. Es ist eine 2%ige Suspension von Blutkohle in Wasser, das in Ampullen zu haben ist.

Da andere Forscher mit diesem Präparat bei Patienten mit gewissen Infektionskrankheiten viel Erfolg sahen und es sich ausserdem herausstellte dass diese Kohle in Tierversuchen nicht sehr giftig war, habe ich „Theraplix“ bei meinen eigenen Untersuchungen verwendet.

Von verschiedenen Kohlesorten wurde der Einfluss auf das isolierte Froschherz untersucht (Straubsche Kanüle).

Es wurde festgestellt, dass auf die Dauer alle Kohlesorten für das Froschherz giftig waren. Man sah keine Verbesserung in der Herzwirkung, wenn man die Kohle mit Ringerlösung auswusch. Nur bei Carbo. Anim. Dep. Hum. konnten diese Erscheinungen nach auswaschen zum Verschwinden gebracht werden.

Bei intravenöser Verabreichung war Carbo. Anim. Dep. Hum. die am wenigsten giftige der untersuchten Kohlesorten. Kaninchen vertrugen noch eine Menge von 8 cm³ einer 2%igen Suspension per Kilogramm Körpergewicht gut.

Bei der Untersuchung der Blutveränderungen nach intravenösen Kohle-injektionen wurde eine Abnahme der Lymphozyten und eine Zunahme der polymorphkernigen Leukozyten wahrgenommen. In den meisten Fällen sank die absolute Zahl der Leukozyten. In dieser Hinsicht zeigten alle Kohlesorten dieselbe Wirkung.

Es glückte mir nicht um Blutveränderungen, wie sie von Lumière und Mitarbeiter beschrieben wurden, zu finden.

Bei der Sektion von Tieren, welche infolge der Kohle-injektionen gestorben waren oder nach Verabreichung von Gift mit Kohle

eingespritzt wurden, zeigte es sich, dass das Lungengewebe deutlich Kohle enthielt.

In der Leber und Milz war die Kohle weniger deutlich sichtbar, während in einigen Fällen die Gehirngefässe mit Kohlepartikeln gefüllt waren. Bei der Behandlung von Methyl- oder Aethylalkoholvergiftung wurde durch intravenöse Kohle-Injektion kein günstiges Resultat erhalten.

Wir kamen sogar zu der Überzeugung, dass sich die mit Kohle behandelten Tiere in schlechterem Zustand befanden, als die Kontroll-Tiere.

Willemsse glaubt, dass der günstige Verlauf der Intoxikation mit Methylalkohol bei seinen Fällen der intravenösen Kohle-injektion zuzuschreiben sei. Da diese Patienten jedoch ausser der intravenösen Kohle-Injektion auch noch auf die Weise behandelt wurden die bei akuter Vergiftung gebräuchlich ist, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob man den günstigen Verlauf den Injektionen zuschreiben darf.

Bei Hunden, welche während einiger Tage Methylalkohol bekamen, konnten wir mit Hilfe der Reaktion von Keeser nur Spuren Formaldehyd in der Zerebrospinalflüssigkeit nachweisen.

Die ebenerwähnte Reaktion war bei Hunden die mit Kohle-Injektionen behandelt wurden, noch schwächer. Vielleicht hemmt die eingespritzte Kohle die Umsetzung in Formaldehyd, und dadurch die Entwicklung bestimmter Symptome.

Auch bei Vergiftungen mit Barbitursäurederivaten, Alkaloïden, Strophanthin, Adrenalin, Histamin und Diphtherie-Toxin wurde nach Kohle-Injektionen keine Besserung wahrgenommen.

Auf Grund unserer Beobachtungen kann man sagen, dass intravenöse Kohle-Injektionen bei der Behandlung von Vergiftungserscheinungen keinen Vorteil bieten.

Da bei der Behandlung mit intravenöser Kohle-Injektion die Gefahr besteht, dass eine tödliche Gehirnembolie auftritt, muss man sogar vor der Anwendung dieser Therapie scharfstens warnen.

Da eine grosse Zahl von Kohle-Präparaten im Handel ist, war es mir nicht möglich, die Wirkungsweise aller Präparate zu untersuchen. Lumière ist der Ansicht, dass es wenig darauf ankommt, welche Kohlart man gebraucht. Von Einfluss soll ausschliesslich die Form der Kohleteilchen sein. Auf Grund mikroskopi-

scher Untersuchungen stellte sich heraus, dass in den verschiedenen Kohle sorten neben kugeligen, auch eckige Kohleteilchen vorkamen. Selbst wenn es möglich wäre, eine Kohlesuspension zu bereiten, in der alle Teilchen gleichmässig rund wären, muss man dennoch mit der Möglichkeit einer Gehirnembolie rechnen.

Ich vertrete daher die Ansicht, dass es nicht anzu empfehlen ist, bei Intoxikationen oder Infektionen Kohle intravenös einzuspritzen.

SUMMARY.

Investigations were carried out into the therapeutic value of intravenous charcoal injections in various intoxications. In the greater part of the experiments a two per cent watery solution of „Theraplix” was used. This preparation can be obtained in ampoules on the market. I used „Theraplix” because other workers claimed much success with this particular charcoal in patients, suffering from serious infections, and also because „Theraplix” proved not very toxic for animals.

The influence of different kinds of charcoal on the isolated frogheart was studied (Straub canule): all proved to be poisonous in the long run.

No improvement in the heart-action was observed, when the charcoal was washed with normal frog-ringer, with the exception of the experiments in which carbo anim. dep. hum. was used. As regards intravenous application carbo. anim. dep. hum. also proved to be least toxic of all. Rabbits survived injections of 8 c.c. of a two percent suspension per kg bodyweight.

After intravenous injection of charcoal a decrease in the number of lymphocytes and an increase in the number of polymorphonuclear leucocytes were noticed.

The total number of leucocytes usually diminished. In this respect the various kinds of charcoal had the same effect. Alterations in the blood, as described by Lumière and collaborators, have not been observed.

The autopsy of animals, died from the charcoal injections, or which had been poisoned previously to intravenous charcoal injections, brought to light that the lung-tissue always contained charcoal.

In the liver and spleen the charcoal was less clearly visible, whereas in a few cases the brain vessels were filled with particles of charcoal.

No favourable effects of intravenous charcoal injections were observed in animals poisoned with methyl- or aethylalcohol. On the contrary, the so treated animals sometimes appeared to be in worse condition.

Willemsse treated his patients, suffering from methyl-alcohol poisoning with intravenous charcoal injections and ascribed the favourable results to this therapy. As these patients were also treated with the usual remedies, it is doubtful whether the favourable course of the intoxication was due to the injections only.

In the cerebrospinal fluid of dogs, which, on consecutive days had received methyl-alcohol, only traces of formaldehyde could be detected (Keeser reaction). When charcoal had been injected, the reaction was even less clear. Possibly the intravenous injections of charcoal in this intoxication inhibits the formation of formaldehyde and thus the occurrence of certain symptoms.

A favourable influence of intravenous charcoalinjections was no more observed in cases of intoxication, caused by derivates of barbituric acid, alkaloids, strophanthin, adrenaline, histamine and diphtheria-toxin.

It may thus be said that intravenous injections of charcoal have no favourable influence on various intoxications.

As, moreover, these injections always imply the danger of fatal cerebral embolism, this therapeutic measure even must be considered contra-indicated.

On account of the many kinds of charcoal on the market, it was impossible to study them all.

Lumière considered it of little importance which kind of charcoal is used, only the shape of the particles being essential in his opinion. Microscopic analysis of the various kinds revealed that, besides very small and globular, also coarse and angular particles were always present.

Even if it were possible to manufacture a charcoal suspension in which all particles have a regularly globular shape, the danger of cerebral embolism must still be taken into account.

I am therefore of opinion that neither in intoxications, nor in infections, intravenous injections of charcoal is advisable.

LITTERATUURLIJST.

1. Bingel, B. Intravenöse Kohleinjektionen zur Behandlung der Lungentuberkulose.
(Dtsch. Arch. Klin. Med. 1929, 165 blz. 123).
2. Davis, E. Intravenous injections of charcoal in the treatment of acute febrile disease.
(The Lancet 28 Nov. 1936).
3. Demarez, R. Emploi du Carbone intraveineux dans le traitement des infections.
(Echo Méd. du Nord No. 35, 2 Sept. 1934).
4. — Le Carbone animal par voie veineuse. Danger de certaines préparations très finement divisées.
(Presse Médicale, 24 Juni 1936).
5. Elvidge, A. R. Non specific changes in the opsonic power of rabbit serum produced physically through the intravascular injection of foreign particles in suspension.
(Quarterly Journ. of Experim. Physiology 1930).
6. — The reticulo-endothelial system and the source of opsonin.
(Journal of Immunology, U. S. No. 1 Jan. 1933).
7. Gaudier, H. en Demarez, R. Note sur le traitement des infections variées par les injections intraveineuses de carbone animal.
(Bulletin de l'Académie de Médecine 1934 T. CXII No. 25).
8. Heffter, A. Handbuch der Pharmakologie. II¹. 1924.
Die Colchicingruppe.
9. Hungerland, H. Über Veränderungen des Blutzuckergehaltes nach Arterienabklemmung.
(Klin. Wochenschr. 1935 blz. 1615).
10. Jacoby, C. Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift.
(Arch. F. Exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 27 blz. 119).
11. Keeser, E. Über die Ursache der Giftigkeit des Methylalkohols.
(Dtsch. Med. Wochenschr. 1931 blz. 398).
12. — Aetiologie und Therapeutische Beeinflussbarkeit der spezifischen toxischen Wirkungen des Methylalkohols.
(Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmakol. 1931 bd. 160 blz. 687).

13. Lémétayer, E. en Uhry, P. Essais de prévention et de traitement de l'intoxication tétanique chez le lapin par le carbone intraveineux et la sérothérapie spécifique.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXV No. 22 blz. 823).
14. Liégeois en Tarache. La Granulotherapie.
(Annales de Med. veter. 1937 No. 10).
15. Lind van Wijngaarden, C. de. De betrouwbaarheid van physiologische ijkingen uitgewerkt voor digitalis benevens een onderzoek over het drogen en bewaren van digitalisbladeren.
(Acad. Proefschrift, Utrecht, 1925).
16. Lipschitz, W. Wirkung des Adrenalins auf Mineralhaushalt.
(Arch. Intern. de Pharmacodyn. 1936 T. LIII blz. 215).
17. Luisada, A. Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Lungenödems und des Asthma cardiale.
(Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmakol. 1928 bd. 132 blz. 313).
18. Lumière, A. Une importante voie nouvelle ouverte à la thérapeutique. La Granulotherapie.
(Presse Méd. No. 91 13 Nov. 1935).
19. — en Sonnery, S. Sur le mode d'action des suspensions de carbone introduites dans la circulation.
(C. R. de l'Acad. des Sciences T. CC 1935 blz. 999).
20. — en Sonnery, S. Variations de la formule leucocytaire provoquées par les injections intraveineuses de carbone.
(C. R. de l'Acad. des Sciences T. CC 1935 blz. 2045).
21. — en Meyer, P. L'action des injections intraveineuses de suspensions de carbone sur la glycémie.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXII 1936 blz. 311).
22. — en Meyer, P. L'action des injections intraveineuses de suspensions de granules solides sur la glycémie.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXIII 1936 blz. 606).
23. — Meyer, P. en Thibaudet, M. L'action des injections intraveineuses de suspensions de carbone sur la protidémie et sur le quotient serine-globuline.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXII 1936 blz. 308).
24. — Meyer, P. en Vergne, H. L'action des injections intraveineuses de suspensions de granules solides sur la chlorurémie.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXII 1936 blz. 506).
25. — en Meyer, P. L'action des injections intraveineuses de suspensions de granules solides sur la calorification.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXII. 21 Dec. 1936).
26. — Meyer, P. en Violet, M. L'action des injections intraveineuses de suspensions de granules solides chez l'animal surrenalectomisé.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXIV 1937 blz. 751).

27. — Meyer, P. en Vergne, H. L'action des injections intraveineuses de suspensions de granules solides après énervation des capsules surrénales.
(C. R. Soc. de Biol. T. CXXIV 1937 blz. 754).
28. Ménétrel, B. Le carbone intraveineux dans le barbiturisme aigu.
(Paris Médical, 23 Febr. 1935 No. 8).
29. — Que devient le carbone injecté par voie intraveineuse?
(Annales d'anatomie pathologique et d'anatomie normale Médico-Chirurgicale, Mei 1935 T. XII No. 5).
30. — Le carbone activé intraveineux en thérapeutique.
(Thèse de Paris 1935).
31. Montel. Le carbone intraveineux dans le traitement des rechutes aiguës fébriles de la lymphangite chronique éléphantiasigène des pays chauds.
(Presse Médicale, Mei 1935 blz. 705).
32. Sabrazès, J. en Marton, J. Danger des réactions histologiques suscitées par le carbone intraveineux.
(Gazette hebdom. des Sciences Médicales de Bordeaux, 14 Juli 1935).
33. — A propos de l'article sur le carbone intraveineux.
(Presse Médicale, 15 Febr. 1936).
34. Saint-Jacques, E. Du carbone intraveineux dans les infections variées.
(Académie de Médecine, séance du 30 Janvier 1934. Bull. CXI, No. 4).
35. — Le traitement des parotidites aiguës par les injections intraveineuses de carbone animal.
(Presse Médicale, 28 Nov. 1934).
36. — Une thérapeutique nouvelle des infections aiguës par le carbone intraveineux.
(Académie de Médecine, 8 Oct. 1935).
37. Sommerlad, G. Zwei Jahre Kohlenstaubbehandlung der Lungentuberkulose.
(Beitrag zur Klinik der Tuberkulose 1932, blz. 414—474).
38. Sternberg, H. en Tamari, M. Über den Einfluss der funktionellen Narkose und mechanischen Hirnausschaltung auf die Lungenkapillaren.
(Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 136, blz. 34).
39. Touraine en Ménétrel, B. Une nouvelle thérapeutique anti-infectieuse: le carbone intraveineux.
(Presse Médicale No. 99, 12 Dec. 1934).
40. Tournade, A. en Rocchisani, L. Où situez les récepteurs des nerfs vaso-sensibles de Heger?
(C. R. de la Soc. de Biol. T. CXV, 1934, blz. 1199).
41. Vollmer, H. en Buchholz. Untersuchungen über die Giftempfindlichkeit weisser Mäuse nach Vorbehandlung mit Oxydationsteigernden Substanzen.
(Arch. F. Exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 155, blz. 185).

42. — en Behr, J. Untersuchungen über die Oxydationsteigerung und die Änderung der Giftempfindlichkeit weisser Mäuse durch Bestrahlung. (Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmacol. Bd. 155, blz. 219).
 43. Wedekind, Th. Anthrakose und Lungentuberkulose. (Klin. Wschr. 1928, No. 19).
 44. — Intravenöse Kohleinjektion zur Behandlung der Lungentuberkulose. (Dtsch. Arch. Klin. Med. 1929 Bd. 163).
 45. — Die Bedeutung des Reticulo-endothels für die Tuberkulotherapie. (Klin. Wschr. 1930, No. 18).
 46. Weduwen, J. d. r. Bijdrage tot de kennis van de beschuttende werking van het reticulo-endotheliale stelsel. (Acad. Proefschrift, Utrecht 1931).
 47. Willemse, A. De acute methylalcoholvergiftigingen in de mijnstreek en de behandeling met intraveneuze koolinspuitingen. (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1936 IV blz. 5118).
 48. Zorn, R. en Labourgade, A. Résultats négatifs obtenus par les injections de charbon dans le traitement de quelques infections cutanées. (Presse Médicale, 20 April 1935).
-

INHOUD

| Hoofdstuk | Bladz. |
|--|--------|
| Inleiding | 9 |
| I. Litteratuuroverzicht | 10 |
| II. Onderzoek naar de giftigheid van verschillende koolsoorten | 15 |
| III. De veranderingen in de bloedsamenstelling na toediening van intraveneuze koolinjecties | 20 |
| IV. Veranderingen in het organisme na injecties van koolsuspensies en suspensies van andere vaste deeltjes | 25 |
| V. Vergiftiging met alcoholen | 32 |
| A. Methylalkoholvergiftiging | 32 |
| B. Aethylalkoholvergiftiging | 39 |
| VI. Vergiftiging met barbituurzuurderivaten | 44 |
| A. Veronal-Natrium-vergiftiging | 44 |
| B. Vergiftiging met Numal „Roche” | 47 |
| VII. Vergiftiging met alkaloiden | 51 |
| A. Vergiftiging met Hydrochloras Morphini | 51 |
| B. Vergiftiging met Nitras Strychnini | 55 |
| C. Vergiftiging met Colchicine | 58 |
| VIII. Strophanthinevergiftiging | 61 |
| IX. Cyaankaliumvergiftiging | 65 |
| X. Intraveneuze koolinjecties bij door adrenaline veroorzaakt longoedeem | 73 |
| XI. Intraveneuze koolinjecties bij histamine-shock | 77 |
| XII. Vergiftiging met diphterietoxine | 79 |
| Slotbeschouwing | 81 |
| Conclusion | 84 |
| Schlussbetrachtung | 87 |
| Summary | 90 |
| Litteratuurlijst | 92 |

L. 2820.

STELLINGEN

I.

Het onderzoek van Zinnitz bewijst niet dat acetylcholine een potentiaalgift is.

F. Zinnitz, Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmacol 189, 697 (1938)

II.

De bevorderende werking van eiwit op de plaatselijk gevoelloosmakende werking van cocaïne en andere lokaal-anaesthetica (Stender en Amsler), berust niet op een binding van het eiwitmolecuul aan deze stoffen.

O. Stender en C. Amsler, Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmacol. 144, 190 (1929)

III.

Het gunstig effect van acetylcholine ter voorkoming van inactiviteits-atrophie bij immobiliseerende verbanden, is nog niet bewezen.

IV.

Het gebruik van volkorenbrood worde van regeeringswege bevorderd.

V.

Het is een ongeoorloofde handeling patienten, die men verdenkt van M. Addisonii, ter wille van diagnostische doeleinden keukenzout te onthouden, zelfs voor korten tijd.

VI.

Het klinische beeld van hyperthyreoidie, zonder karakteristieke veranderingen in de structuur van de schildklier, kan voorkomen bij patienten met actieve longtuberculose.

VII.

De gangbare meening dat actinomyose meestal verband zou houden met besmetting door de zich op gramineeën bevindende actinomyces, is onjuist.

VIII.

Het is niet waarschijnlijk dat bij volwassenen een endogene re-infectie zal optreden vanuit een genezen tuberculeus primair complex.

IX.

De toediening van koper en ijzer bij infectieziekten dient overwogen te worden.

X.

In ernstige gevallen van sepsis diene men naast sulfanilamide, het specifieke anti-serum toe.

U
19