

5. Er bestaat tussen individuen van één soort grote gelijkheid in anatomische bouw en fysiologische functie; er bestaat ook wetmatigheid in het verloop van ziekteprocessen. Dit zijn factoren die de herhaalbaarheid bevorderen.

6. De „raadgevingen” van de fysicus mogen voor de ervaren wetenschappelijk onderzoeker overbodig zijn; toch zijn ze niet uitsluitend tot de clinicus gericht: ik zou ze mutatis mutandis ook aan mijn eigen jonge medewerkers willen voorhouden. Ik wijs o.a. op het gevaar voor schijntheorieën en op het gevaar, statistisch niet significante waarnemingen als ervaring te verslijten.

7. Tenslotte tracht ik mijn waardering uit te spreken voor het werk van de clinicus. Daarbij wijs ik op het belang van ervaringen die gedeeltelijk onbewust blijven; in de techniek is dit bekend en ik ben ervan overtuigd, dat deze factor nog meer betekenis heeft in het werk van de clinicus die ik — als leek op medisch gebied — blijkbaar hoger aansla dan de heer DEN HARTOG JAGER.

Eindhoven, 4 november 1960 H. B. G. CASIMIR

VERLENGDE CURARE WERKING TEN GEVOLGE VAN SHOCK

De door VAN LEEUWEN en DE SWART (1960) meegedeelde gegevens over de narcose, van groot belang voor de beoordeling van de toestand van de patiënt na operatie, zijn vrij summier. Men zou gaarne willen weten: 1. of de patiënt een premedicatie ontving, 2. of hij endotracheaal geïntubeerd werd bij de narcose-inleiding dan wel pas bij overdracht aan de beademingsafdeling, 3. welke hulpmiddelen bij de intubatie werden gebruikt, 4. welke verschijnselen als leidraad dienden voor de kleine giften curare, 5. welk curaremiddel werd gebruikt, 6. of de patiënt op latente myasthenie is onderzocht, 7. wat voor systeem er werd toegepast.

Verder heb ik bezwaar tegen de gevolgtrekkingen. Hypoxie kan niet geheel of ten dele oorzaak zijn geweest van het syndroom met apnoe: de patiënt heeft niet aan hypoxie geleden, gezien zijn geruisloze ontwaken en de mogelijkheid van de patiënt om zijn werk weer te doen.

Nu hypoxie uitgesloten is, blijft er geen andere mogelijkheid over dan het syndroom als gevolg van curare te verklaren. Hiervoor moet een overgevoeligheid, veroorzaakt door de shock, aangenomen worden. Ongetwijfeld zal hier veel waars in schuilen, doch principieel wordt hier de verleidelijke denkfout van het bewijs uit het ongerijmde gemaakt. Men kan immers oorzaken waarvan men geen notie heeft, niet betrekken bij de uitsluiting, en dus ook niet, zoals hier, de sinds kort vermoede curare-achtige werking van antibiotica — waarover echter alle gegevens ontbreken.

Literatuur: LEEUWEN, P. VAN en E. DE SWART (1960) *Ned. T. Geneesk.* 104, 2123.

Amsterdam, 26 oktober 1960

J. J. DE LANGE

Naar aanleiding van het artikel van VAN LEEUWEN en DE SWART (1960) zij het ons vergund enige opmerkingen te maken.

1. Bij de diagnostiek ante operationem werd een gedempte percussietoon gehoord boven de rechter thoraxhelft, die niet geïnterpreteerd is.

2. De schrijvers komen tot de conclusie, dat de diepe shock, waarin de patiënt zich vóór de operatie bevond, veroorzaakt werd door de inwendige bloeding.

3. De neussonde werd ingebracht, toen de patiënt door de ingestelde therapie met een periston-infusie uit de shocktoestand was bijgekomen; hij maakte toen hevige wurgbewegingen, waarbij hij in een diepe shock terugviel.

4. Een daarop volgende transfusie met 800 ml bloed bracht de systolische bloeddruk weer op 100 mm Hg, doch ondanks het toedienen van 4 liter bloed tijdens de operatie gelukte het niet, de bloeddruk durante operatione op een hoger peil te brengen dan 100 mg Hg, ook niet toen de bloedende vaten waren afgebonden, hoewel de patiënt aan het einde van de operatie duidelijk overgetransfundeerd bleek, zodat het noodzakelijk was een halve liter bloed te doen aflopen.

Hieruit is de conclusie te trekken, dat de shock niet alleen veroorzaakt was door het bloedverlies. Andere zeer belangrijke factoren hebben hierbij betekenis gehad. Er bestond hier namelijk een haematothorax (zie punt 1) waardoor het mediastinum naar links werd verdrongen. Nu heeft het verdringen van het mediastinum tot gevolg, dat de grote vaten in de thorax worden afgeknikt. Hierdoor wordt vooral de veneuze toevoer naar het rechter hartgedeelte belemmerd. Dit maakt, dat het minuutvolume van het rechter hartgedeelte sterk vermindert, hetgeen zich uit in een daling van de druk in de arteria pulmonalis en dus ook in een daling van de druk in de aorta (wet van Starling). Door het afnemen van het verminderde minuutvolume van het rechter hartgedeelte stroomt er te weinig bloed naar de longen, zodat de hoeveelheid bloed, die per tijdseenheid aan de gaswisseling deelneemt, te klein wordt. Hierdoor vermindert de hoeveelheid zuurstof die per tijdseenheid wordt opgenomen, evenals de hoeveelheid koolzuur die per tijdseenheid wordt afgestaan.

De vermindering van het minuutvolume van de linker harthelft heeft dan tot gevolg, dat er per tijdseenheid te weinig bloed aan de gaswisseling in de weefsels deelneemt. Het is duidelijk, dat de hypotensie, die in de grote circulatie ontstaat als gevolg van de belemmering van de veneuze toevoer naar het hart, niet doelmatig te bestrijden is met bloedtransfusie, ook niet als daarbij een overvulling veroorzaakt wordt van het veneuze systeem. Er ontstaat in zo'n geval hypoxie van de weefsels, hetgeen ook bij deze patiënt het geval was, getuige de donkere kleur van het bloed tijdens de operatie.

Dat deze patiënt een en ander niet zonder schade heeft doorgemaakt, blijkt uit:

a. het consult van de neuroloog, die op grond van de wijde, niet op licht reagerende pupillen, het diepe coma waarin de patiënt verkeerde en de areflexie, de diagnose stelde op hersenbeschadiging door hypoxie;

b. de postoperatieve lower nephron nephrosis, die in dit geval ook zijn oorzaak vindt in de ontstane hypoxie.

Gezien het reversibele karakter van de afwijking bij deze patiënt geloven wij niet, dat hier sprake is geweest van een rechtstreekse decerebratie, doch van hersenoedeem op basis van een hersenhypoxie. De snikkende („gaspings”) ademhaling, zoals in dit artikel beschreven is, past zeer wel in het beeld van hersenoedeem, evenals de hypotensie, die na de operatie gedurende geruime tijd met noradrenaline-infusies bestreden moest worden. Dit gehele beeld werd zeer zeker niet veroorzaakt door een eventuele overdosering van curare: er is immers maar 35 mg gedurende de 3 uur gegeven.

Uit het feit, dat de patiënt geen onrustverschijnselen heeft gehad en geen psychische afwijkingen heeft getoond toen hij na 2 etmalen als uit een diepe slaap ontwaakte, mag niet de conclusie getrokken worden, dat er geen hersenhypoxie heeft bestaan. Bovendien is het niet juist, het afwezig zijn van deze verschijnselen te gebruiken als argument om de centrale verschijnselen als gevolg van de inwerking van curare op het centrale zenuwstelsel te beschouwen. Op grond van de moleculaire structuur mogen wij van d-tubocurarine evenals van andere curariforme stoffen, die een of

meer quaternaire stikstofgroepen bevatten, bij de gebruikelijke klinische doseringen geen centrale werking verwachten, vooropgesteld, dat ze intraveneus of intramusculair zijn toegediend, omdat deze quaternaire ammoniumverbindingen, evenals andere oniumverbindingen zeer moeilijk passeren door lypofiele barrières, zoals de bloed-hersenbarrière (BRODIE en HOGBEN 1957).

Op grond van proeven op dieren (FEITELBERG en PICK 1942; PICK en KLAUS 1945; McINTYRE 1947) alsmede door waarnemingen aan patiënten van o.a. WHITACRE en FISHER (1945) heeft men gemeend te moeten concluderen, dat curare, wanneer het intraveneus of intramusculair wordt toegediend ook een werking op het centrale zenuwstelsel zou hebben.

Door SMITH e.a. (1947) is duidelijk aangetoond, dat zelfs zeer hoge curaredoses geen veranderingen geven op het elektro-encefalogram, indien de patiënten goed geoxygeerd worden.

Merkwaardig is echter, dat ondanks dit onderzoek van SMITH en andere onderzoekers het sprookje over de centrale werking van intraveneus of intramusculair ingespoten curariforme stoffen nog steeds opgang maakt.

Literatuur: BRODIE, B. B. en C. A. M. HOGBEN (1957) Some physicochemical factors in drug action. *J. Pharm. (Lond.)* **9**, 345. — FEITELBERG, S. en E. P. PICK (1942) *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* **49**, 654. — LEEUWEN, P. VAN en E. DE SWART (1960) Verlengde curarewerking ten gevolge van shock. *Ned. T. Geneesk.* **104**, 2123. — McINTYRE, A. R. (1947) *Curare*. Chicago University Press. — PICK, E. P. en U. KLAUS (1945) *J. Pharmacol. exp. Ther.* **83**, 59. — SMITH, S. M., H. O. BROWN, J. E. P. TORMAN en L. S. GOODMAN (1947) The lack of cerebral effects of d-tubocurarine. *Anesthesiology* **8**, 1. — WHITACRE, R. J. en A. J. FISHER (1945) Clinical observations on the use of curare. *Anesthesiology* **6**, 124.

Nijmegen, oktober 1960

P. P. C. MAAS,
G. H. LINSSEN

Naar aanleiding van bovenstaande ingezonden stukken zouden wij het volgende willen opmerken. De patiënt ontving als premedicatie 0,5 mg atropini sulfas; hij werd geintubeerd aan het begin van de operatie, nadat hem 60 mg succinylcholine was toegediend, waarna de narcose werd onderhouden met lachgas, zuurstof, en ether in een halfgesloten systeem. Het door ons gebruikte curare-preparaat was d-tubocurarine.

Op latente myasthenie werd de patiënt niet onderzocht. Aanvankelijk dachten ook wij aan een op decerebratie gelijkend syndroom, te meer daar wij hierin werden gesteund door de uitslag van het consult van de neuroloog. Gezien de wijze van ontwaken van patiënt en het reversibel zijn der symptomen leek deze opvatting niet te handhaven.

Dat de patiënt een hypoxie heeft doorgemaakt, lijkt toch wel waarschijnlijk, aangezien het bleek, dat hij toen hij was overgeplaatst naar de beademingsafdeling, capnografisch bepaald een CO₂-gehalte van de eindexpiratie lucht had van 8 pct. Waarschijnlijk was ook de pO₂ van het arteriële bloed verlaagd; dit is echter niet nagegaan door middel van een arteriepunctie.

Een werking van curare op het centrale zenuwstelsel is niet waarschijnlijk, aangezien de bloed-hersenbarrière hier niet doorgankelijk zal zijn geweest. Hiervoor toch moet volgens FOSTER (1956) het serumkaliumgehalte verlaagd zijn. Aangezien er bij onze patiënt een groot trauma had plaatsgevonden met veel celfbraak, zal hier eerder het K-gehalte van het bloedserum verhoogd zijn geweest, maar wij hebben dit niet nagegaan.

Mede gezien de slechte circulatie en de slechte nierfunctie menen wij toch, dat hier een samengaan heeft plaatsgevonden van een reversibele hypoxie en een sterk verlengde curarewerking.

Literatuur: FOSTER, P. A. (1956) Potassium depletion and central action of curare. *Brit. J. Anaesth.* **28**, 488.

Rotterdam, 11 oktober 1960

P. VAN LEEUWEN
E. DE SWART

PERUBALSEM

De klinische les van Prof. JANSEN (1960) geeft mij aanleiding tot de volgende opmerkingen:

Perubalsem is altijd op grote schaal vervalst; zelfs is er een synthetisch produkt in de handel geweest, dat onder de naam „Perugen” vaak in verpakte „perubalsem”zalf werd verwerkt en ook naar Peru werd uitgevoerd om als „echte” perubalsem terug te keren.

De prijzen zeggen wel iets (juni 1941):

Bals. peruv. originele, import	f 8,— per kg
„ „ handelswaar	„ 4,70 „ „
Perugen	„ 4,70 „ „

Balsamum peruvianum werd verder vervalst met oleum ricini, dat moeilijk is aan te tonen, en bekend staat om zijn huidirritatie.

In Perugen is verder een paar maal sterk zwavelzuur van de (slordige) bereiding aangetroffen en dit is wel een bijzonder sterke eczeemverwekkende stof. Spécialité-fabrikanten, die deze zwavelzuurbevattende Perugen af en toe in hun produkten verwerkten, hebben daarvan de ruïneuze gevolgen ondervonden. Er bestond tezelfdertijd naast de receptuur een uitgebreide vrije verkoop in de apotheken, die perubalsemzalf in onberispelijke kwaliteit leverden. Aangezien er hierover nimmer klachten zijn binnengekomen, kan de kritiek van Prof. JANSEN alleen gelden voor minderwaardige produkten en surrogaten. Origineel balsamum peruvianum is nog steeds een zeer te waarderen produkt, dat ten onrechte minder wordt voorgeschreven.

Literatuur: JANSEN, L. H. (1960) Perubalsem en huid. *Ned. T. Geneesk.* **104**, 1757.

Dordrecht, 3 november 1960

Ir. J. A. L. BOUMA
apotheker en scheikundig
ingenieur

De inzender van het commentaar op mijn klinische les „Perubalsem en huid” dank ik zeer voor een aantal waardevolle, aanvullende opmerkingen. Het is echter natuurlijk voor een apotheker wel bijzonder moeilijk, de werking van een geneesmiddel en de complicaties die zich kunnen voordoen, te beoordelen, vooral wanneer, zoals in dit geval, de reacties pas verschijnen als de zalf een aantal weken achter elkaar is geapliceerd.

De opmerkingen in mijn klinische les betreffen zeker niet het substituut van perubalsem, maar alleen „de echte” perubalsem.

Ik geef toe, dat zwavelzuur, indien dit aanwezig mocht zijn in de zalf, een irritatie zou kunnen geven. Dit kan echter nimmer een eczeemreactie zijn. Bovendien zou een dergelijke irritatie zich in het algemeen al bij de eerste applicatie manifesteren.

Het gebruik ook van echte perubalsem is ongewenst, in de eerste plaats omdat een sensibilisatie — zoals de dermatologische ervaring dat leert — zeker niet zeldzaam is en in de tweede plaats omdat het curatieve effect verwaarloosd kan worden.

Utrecht, 14 november 1960

L. H. JANSEN