



Proeven over de werking van convallamarine

<https://hdl.handle.net/1874/241877>

4^{vo}
192

31^{me}
1887

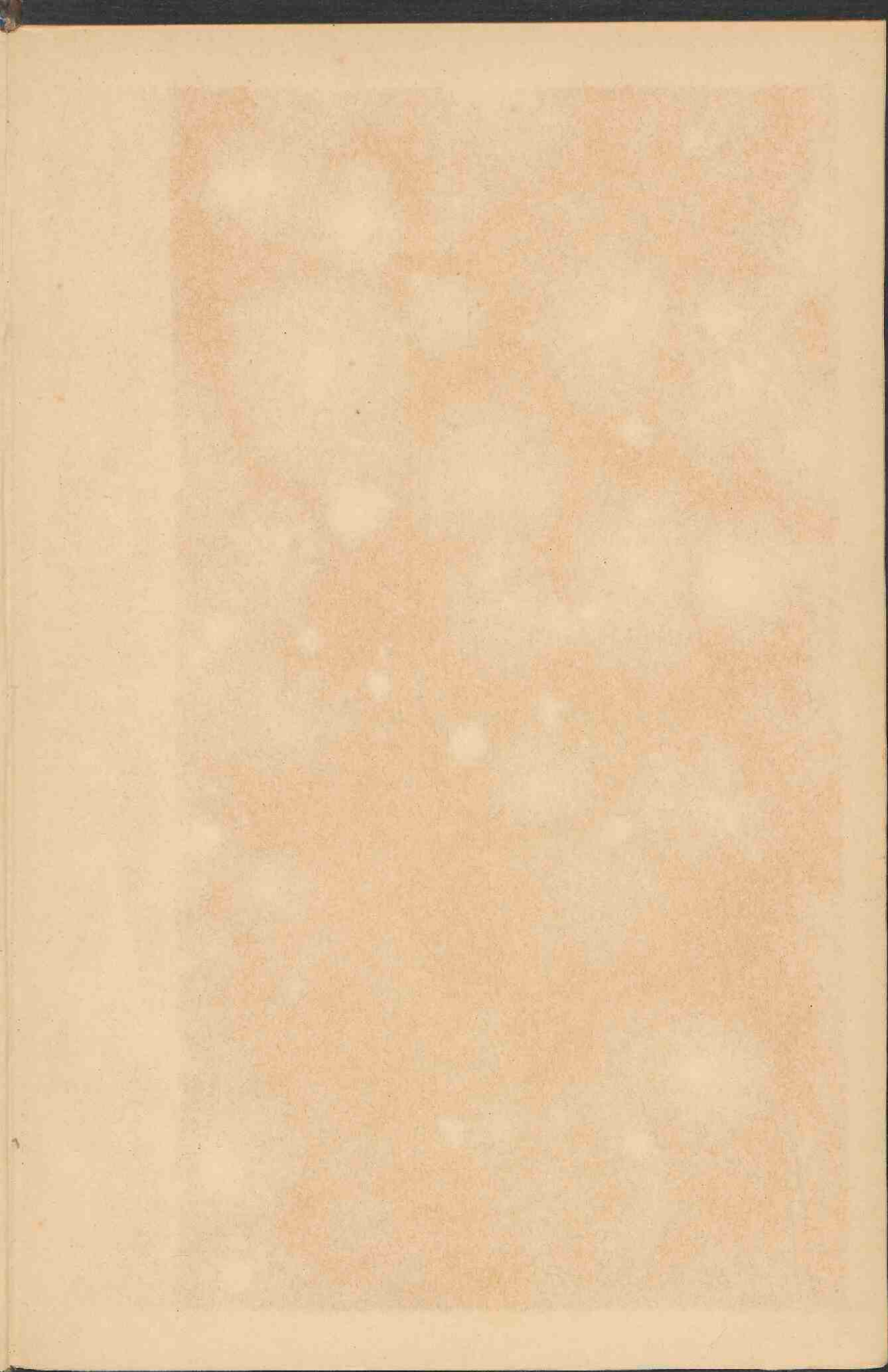
N. P. VAN SPANJE.

PROEVEN

OVER DE

WERKING VAN CONVALLAMARINE.

es.
echt



PROEVEN
OVER DE
WERKING VAN CONVALLAMARINE.

PROEVEN

OVER DE

WERKING VAN CONVALLAMARINE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

PR. G. VAN OVERBEEK DE MEIJER,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

volgens besluit van den Senaat der Universiteit,

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

TE VERDEDIGEN

op DONDERDAG, den 31 MAART 1887, des middags ten 6½ ure,

DOOR

NICOLAAS PETRUS VAN SPANJE, Arts,

geboren te Utrecht.



UTRECHT,

P. W. VAN DE WEIJER.

1887.



AAN MIJNEN VADER.

Bij het eindigen van dit proefschrift breng ik mijn oprechten dank aan allen, die tot mijne opleiding hebben bijgedragen.

In het bijzonder ben ik veel verplicht aan U, Hooggeleerden en Docenten der Medische Faculteit, voor het van U ontvangen onderwijs.

De gelegenheid tot verdere bekwaming mij door U, Hooggeleerde Talma, Hooggeachte Promotor geschonken, wordt door mij zeer gewaardeerd. Den tijd, dien ik als Uw assistent eerst bij de kliniek later bij de polycliniek heb doorgebracht, zal mij door Uw leerrijken en vriendschappelijken omgang, steeds in dankbare en aangename herinnering blijven.

Ook betuig ik U mijne erkentelijkheid voor den welwillenden steun, dien ik bij het vervaardigen van dit proefschrift zoo ruimschoots van U heb mogen ontvangen.

Wil mij Uw raad en voorlichting, waar ik die in het vervolg mocht noodig hebben niet onthouden.

INHOUD.

INLEIDING	Bladz.	1.
HOOFDSTUK I. Historisch overzicht		2.
HOOFDSTUK II. Beschrijving van proeven.		16.
A. De physiologische werking.		
1°. Algemeene werking.		
<i>a.</i> Koudbloedige dieren; kikvorschen		17.
<i>b.</i> Warmbloedige dieren; konijnen		18.
2°. Onderzoek der werking op het hart.		
<i>a.</i> Koudbloedige dieren; kikvorschen		19.
<i>b.</i> Warmbloedige dieren; konijnen		35.
3°. Onderzoek naar de werking op de vaten.		
<i>a.</i> Koudbloedige dieren; kikvorschen		60.
<i>b.</i> Warmbloedige dieren; konijnen		64.
B. Onderzoekingen naar de werking op het zieke hart		
Verklaring van de plaat		79.
Stellingen		83.

INLEIDING.

De heilzame werking, die men bij lijders aan hartziekten zoo dikwijls van de folia digitalis kan waarnemen, doet ons onophoudelijk zoeken naar andere middelen, die nuttig kunnen werken, waar de beroemde bladen in den steek laten. In de laatste jaren wordt, vooral van Fransche zijde, de convallaria majalis hoog geroemd; men heeft zich zelfs voorgesteld, dat zij de digitalis geheel verdringen zou. Later is gebleken, dat de verwachtingen te hoog gespannen waren; wat men van de zaak te denken heeft is tot dusverre niet met voldoende zekerheid aangetoond.

Ik heb mij voorgesteld in de volgende bladzijden een kort overzicht te geven van de ontwikkeling onzer kennis en daarna mede te deelen, wat ik meen dat niet onbelangrijk is voor de eindbeslissing en ten deele voortgevloeid is uit mijn eigen onderzoekingen. Deze bepaalden zich tot de werking op het hart en op de vaten, bij kikvorschen en konijnen.

DEEDS

THE STATE OF NEW YORK, County of [illegible]
I, [illegible], Clerk of the County of [illegible], do hereby certify
that the within and foregoing is a true and correct copy
of the original of the same, as the same appears from the
records of the County of [illegible], and that the same is
correctly and truly translated into the English language.
In testimony whereof, I have hereunto set my hand and
the seal of the County of [illegible], at the City of [illegible],
this [illegible] day of [illegible], 18[illegible].

CLERK OF THE COUNTY OF [illegible]

HOOFDSTUK I.

HISTORISCH OVERZICHT.

Ik zal niet trachten uitvoerig op te sommen door wie, wanneer en in welken vorm de convallaria majalis, dit reeds voor eeuwen bekende en gebruikte vegetabel¹⁾, is toegepast, maar mij slechts met de vernieuwde onderzoekingen der laatste jaren bezig houden.

Het zijn voornamelijk Botkin en na hem Bogojawlensky²⁾, die de in Rusland lang als volksmiddel gebruikte convallaria weder in de geneeskunde invoerden.

Het onderzoek van Bogojawlensky bevat:

1°. Clinische proeven bij patienten met niet gecompenseerde hartgebreken. Hij gebruikte een infusum der flores electae, 4—8 : 200 m. m. d. l. l. Het resultaat was eene meer langzame, regelmatige en versterkte hartswerking. De versnelde respiratie werd normaal; zonder

¹⁾ Stöcker, de waarde van het klinisch experiment met vegetabilien enz. Tijdschrift van Geneesk. 1883.

²⁾ Dissertatie in 't Russisch. Ref. in Deutsch. Med. W. 1881, pag. 599; van Dr. Kobert.

uitzondering nam de diurese toe en verbeterde de algemeene toestand. Nooit zag hij eene cumulatieve werking.

2°. Proeven op kikvorschen: hij vond na subcutane injectie vóór alles eene duidelijke verlangzaming en versterking der hartswerking, die ten slotte in schijnbaren tetanus overging.

3°. Proeven op honden. Ook hier was eene nooit ontbrekende verlangzaming der hartswerking, door centrale vagusprikkeling, het hoofdverschijnsel. In latere stadia nam, ten gevolge van vagusverlamming, de frequentie der hartslagen toe, die door atropinisatie of doorsnijding der nn. vagi kon worden opgeheven. De bloedsdrukking was reeds verhoogd in de periode der polsverlangzaming, maar nam nog toe tijdens de polsversnelling. De verhooging der bloedsdrukking volgde ook nog na doorsnijding van ruggemerg en van nn. vagi en zou haren grond hebben in eene contractie der vaten, welke onafhankelijk van het vasomotorisch centrum volgt.

Troitzky ¹⁾, wiens resultaten in hoofdzaak met die van Bogojawlensky overeenkomen, geeft aan convallaria de voorkeur boven digitalis.

Een der grootste lofredenaars der convallaria is Germain Séé. ²⁾

Hij gebruikte een extract „hydro-alcoolique” der convallaria, dat, zooals wij later zullen zien, convallarine en convallamarine bevat.

Bij honden vond hij na subcutane injectie dadelijk polsverlangzaming en stijging der bloedsdrukking.

Verder gaf hij het aan 20 patienten met verschillende

¹⁾ J. W. Troitzky, Ueber d. Pharmakol. d. Blüthen d. Maiblümchen. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1883.

²⁾ Semaine medic., 1882; n°. 27. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 197; 1883.

hartgebreken en vond bij onregelmatige hartswerking, voornamelijk als deze niet van een klapvliesgebrek afhankelijk was, binnen 24 uur absolute regelmatigheid. De polsvermindering bedroeg 12—15 slagen, terwijl de arteriële drukking, zooals uit sphygmographische curven bleek, toenam. De hoeveelheid urine steeg zeer belangrijk, soms van 500 tot 3500 Ccm.!

Door enkele Fransche onderzoekers werden deze gunstige resultaten bevestigd, die door anderen niet of slechts ten deele werden waargenomen.

De meest tegenstrijdige uitkomsten vindt men overal medegedeeld. STILLER ¹⁾ zag slechts in 2 zijner 21 gevallen eene zeer goede werking, terwijl in 't meerendeel der gevallen digitalis uitstekend werkte, somtijds echter ook geene verbetering bracht.

Hij gebruikte, evenals de Russische artsen, een infusum 5—10 : 180.

Goede resultaten werden waargenomen door HURDT ²⁾ bij eene insuff. valv. aortae met aanvallen van angina pectoris, en in een geval van insuff. valv. aortae et mitralis met belangrijke uitzetting van 't hart, oedemen enz. Hij gebruikte extr. conv. 4 × d. 5—12 dr. De aanvallen van angina pectoris namen in hevigheid af en in 't 2^{de} geval werd de pols regelmatig en de hoeveelheid urine verzevenvoudigd.

HILLER ³⁾, die in de kliniek van *Leyden* de werking van convallaria onderzocht, gaf bij vele hartziekten met compensatie-stoornissen een infusum convallariae zonder eenig succes, terwijl een infusum digitalis goed werkte.

1) Wien. Med. Wochenschr. 1882. XXXII.

2) E. P. Hurdt. Ueber Convallaria maj. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1883.

3) Protokolle des Vereins für innere Med. in Zeitschr. f. klin. Med. VI; 1883.

Ook van het door Germain Seé aanbevolen en hooggeroemde extract zag hij geene werking.

Hiller, die de mogelijkheid onderstelde dat hij een minder werkzame plantenspecie gebruikte dan de Russen, zeide, dat hij later om 't gewicht der zaak de proeven in de clinic zou herhalen met convallamarine en met extracten der Russische en Fransche convallaria. Daarom is evenwel nog niets gepubliceerd.

In den „Verein für innere Medicin“, waar Hiller zijne mededeelingen deed, heerschte bij de daarop volgende discussie alles behalve eenstemmigheid. Lublinski bijv. deelde mede, dat hij in een geval van sten. et insuff. mitralis met sterke oedemen en dyspnoe, waar een infusum digitalis geen verbetering bracht, na toediening van extract. convallariae (*Gehe*), 1 : 4 spiritus dil., 4 m. d. 20 dr., voorafgegaan door eene indifferente therapie, eene uitstekende werking zag op pols en diurese; na gebruik van 5 gram van het extract steeg de hoeveelheid urine van $\frac{3}{4}$ tot $2\frac{1}{2}$ liter, verdween de dyspnoe en verminderde de polsfrequentie van 124 tot 80.

In andere gevallen liet de werking op zich wachten. Behalve een lichten darmcatarrh zag hij echter nooit slechte gevolgen van de toediening van zijn praeparaat, en vond dus voortgezet onderzoek aanbevelenswaard.

Op dezelfde vergadering werd eene mededeeling gedaan van Jacobson, die bij hydrops na insufficiëntia mitralis geen hulp zag van het uit Parijs ontboden extract.

Pel¹⁾ experimenteerde met het waterige extract, bereid volgens de Brunswijksche Pharmacopaea van 1777.

¹⁾ P. K. Pel. Over de aanwending van *Convallaria majalis* bij hartziekten. Nederl. Tijdsch. voor Geneesk. 1883. N^o. 10.

Zijne conclusies zijn:

1°. Het extr. convall. maj. aquosum heeft, zelfs in groote giften genomen, geen schadelijke werkingen; in enkele gevallen schijnt het de darmontlasting te bevorderen.

2°. Als tonicum voor de hartspier en als diureticum schijnt het onwerkzaam bij zwaktetoestanden van den linker ventrikel, zooals deze speciaal bij chronische nier-ziekten voorkomen; daarentegen kan het als zoodanig eene gunstige werking ontvouwen bij insuff. mitralis in de periode der zoogenaamde compensatie-stoornissen.

3°. Hoewel het geene schadelijke werking heeft, in tegenstelling van de digitalis, is toch aan eene concurrentie met dit laatste geneesmiddel niet te denken; zoodat zelfs bij dringende indicaties eene proefneming met het extr. convall. maj. (als ongeoorloofd) moet worden ontraden.

In tegenstelling met al de andere onderzoekers, die geen nadeelige gevolgen zagen, publiceerde Herschel²⁾, dat eens telkens na 15 dr. van tinct. convall. maj. de pols onvoelbaar werd en nausea, collapsus en vertigo zich vertoonden, terwijl digitalis geen onaangenaam effect had.

Deze waarneming staat echter geheel op zich zelf.

Volledigheidshalve mogen hier ook de vergelijkende proeven van Coze en Simon³⁾ met tinct. convall. maj. en tinct. digitalis vermeld worden. Met beide middelen verkregen zij verlangzaming van den pols en verhooging der golf gedurende een gelijken tijd, maar na de toediening der tinct. convallariae was de golf iets grooter; nooit was de werking van convallaria eene gevaarlijke zooals die van digitalis kan zijn.

¹⁾ Leyden. Deutsch. Med. W. 1881.

²⁾ Herschel in Centralbl. f. klin. Med. 1884, pag. 134.

³⁾ Bulletin de Therapie Dec. 1883 Ref. in Centralbl. f. klin. Med. 1884, n°. 26.

Eene andere reeks van clinische waarnemingen is bekend gemaakt door Falkenheim.¹⁾

Deze waarnemer verklaart de zeer uiteenlopende resultaten der talrijke onderzoekers, terecht, deels uit de verschillende praeparaten die gebruikt werden, als infusa, waterige en alcoholische extracten, dan eens uit de geheele plant, dan weer uit de bloemen alleen, deels uit de verschillende doses. Ook de tijd wanneer, en de plaats waar de bladen geplukt werden, zou, evenals bij de digitalis, van groot belang kunnen zijn.

Zoo vond hij, dat de in Rusland gebruikte bloemen, door tusschenkomst van Botkin uit Petersburg ontvangen, een infusum leverden, dat op kikvorschen veel sterker werkte dan een infusum der Duitsche bloemen. De oorzaak lag hierin, dat het Duitsche praeparaat bestond uit bloemen en stengels; de stengels hadden zelfs ongeveer $\frac{2}{3}$ van 't geheele gewicht. De flores electae gaven een zelfde resultaat als de Russische.

Falkenheim gebruikte meestal een infusum 10 : 200, a. 2. u. 1 l.; eene geringe bijvoeging van mucilago gummi arabici was voldoende om de somtijds volgende diarrhoe te bestrijden. Nooit zag hij cumulatieve werking of eenig ander nadeel van beteekenis.

In de Charité te Berlijn werd volgens hem een infusum gebruikt uit bloemen, waarbij ook stengels waren: 1—1.5 : 200. Het was dus ongeveer $\frac{1}{20}$ der dosis van de flores electae, die hij gebruikte in zijne 8 gevallen van klapvliesgebreken.

In 5 daarvan zag hij eene gunstige werking der con-

¹⁾ Falkenheim, Ueber Ersatzmittel der Digitalis; Deutsch Arch. f. klin. Med. Bd. 36; bl. 85. Zie ook verdere litteratuur opgaven aldaar.

vallaria op polsfrequentie en diuresc; zoo steeg in een geval van insuff. mitralis et sten. ostii venosi sin, met secundaire degeneratie, anasarca en ascites, de hoeveelheid urine na toediening van het infusum van 1200 tot 3000 Ccm.

Falkenheim wil om zijn gering aantal waarnemingen geen oordeel vellen over de therapeutische waarde der convallaria; ook komt hem het voorschrijven van het infusum ongeschikt voor wegens de onmogelijkheid om juist te doseeren. Zijne resultaten bevestigen dus eenigszins die der eerste Russische en Fransche onderzoekers, daar het volgens hem zeker is, dat de convallaria majalis naar gelang der in haar bevatte convallamarine eene regulatorische werking op hart en bloedsomloop kan uitoefenen, zonder verder nadeel voor den patient.

Ten slotte vermeld ik twee waarnemingen van Pinkhof ¹⁾. Extractum convallariae had in een geval van insuff. valv. aortae, evenals infusum digitalis, geen succes; terwijl in een geval van insufficientia cordis met oedemen en hydrothorax, waar digitalis geen verlichting bracht, het extractum convallariae gunstig werkte op pols en diuresc.

Zooals uit dit overzicht blijkt, mag het een onbegonnen werk heeten nogmaals met de flores convallariae majales onderzoekingen te doen; het lag voor de hand het werkzame bestanddeel, de convallamarine, nader te onderzoeken.

Ofschoon ook reeds vroeger alcoholische extracten der convallaria werden bereid, verrichte eerst WALZ in 1858 daaromtrent de eerste goede chemische onder-

¹⁾ H. Pinkhof. Over de werking van eenige hartgiften. Diss. Leiden 1886.

zoekingen; hij extraheerde 2 glycosiden de convallarine ($C_{31} H_{63} O_{11}$) en de convallamarine ($C_{23} H_{41} O_{12}$). Om deze stoffen te bereiden kookt men de gedurende of na den bloei met den wortel verzamelde, gedroogde en grof gestampte plant met water en trekt ze daarna met alcohol uit.

Het waterige extract, dat de convallamarine bevat, wordt met loodazijn gepraecipiteerd ter bevrijding van plantenzuren enz., het filtraat door zwavelwaterstof van 't lood ontdaan en met looizuur behandeld; het zich nu vormende praecipitaat wordt verzameld, uitgewasschen, met alcohol van de daarin oplosbare bestanddeelen bevrijd en na nog herhaalde zuivering ingedampt ter kristallisatie. Uit de kristallijne massa wordt door aether de convallarine geïsoleerd. ¹⁾

Convallamarine splitst zich door koken met verdunde zuren in suiker en convallamaretin, is oplosbaar in water en alcohol, niet in aether. Convallarine kristalliseert in rechtehoekige zuilen, die niet in water of aether, gemakkelijk in alcohol oplosbaar zijn. Door inwerking van zuren splitst het zich in glycose en het kristallijne convallaretin.

Marmé ²⁾ deed de eerste onderzoekingen met deze glycosiden in het physiologisch laboratorium te Göttingen; hij kwam tot de volgende resultaten:

1°. Convallarine, in water bijna onoplosbaar, werkt in doses van 3—4 gram als purgans.

2°. Het in water oplosbare convallamarine wekt braking op.

3°. Convallamarine heeft voornamelijk invloed op de hartswerking.

¹⁾ Schmidt. Pharm chemie. Bd 2 1882. pag. 1117.

²⁾ Ref. van Winter in Schmidt's Jahrb. Bd. 134, 1867. S. 166.

In kleine giften vermindert het het aantal hartslagen, na toediening van groote giften volgt op deze vermindering eene belangrijke vermeerdering, waarop na eenige onregelmatige, als het ware peristaltische bewegingen het hart spoedig stilstaat.

De lethale doses bij injectie in het vaatsysteem zijn volgens hem:

Voor honden van 7—14 Kgr. 15—30 milligram.

„ katten „ 2—3 „ 5 „

„ konijnen „ 1—1.2 „ 5—8 „

Bij subcutane injectie voor kikvorschen 0.3—0.6 mgr.

4°. De dood volgt meest eenige minuten na injectie van bovengenoemde doses.

5°. De werking op het hart geschiedt niet door tusschenkomst der nn. vagi. De vermindering, de daarop volgende vermeerdering der frequentie en de stilstand van het hart volgen bij intacte en bij doorsneden nn. vagi; na doorsnijding volgt de stilstand zelfs nog sneller.

6°. De bloedsdrukking daalt niet tijdens de verlangzaming, stijgt belangrijk tijdens de versnelling.

7°. De respiratie is gedurende de verlangzaming meest versneld of onveranderd, gedurende de versnelling der hartswerking zeer sterk verlangzaamd; ze duurt langer dan de hartswerking.

8°. Constante werking op de nieren is niet waar te nemen.

9°. Langen tijd na den stilstand van het hart reageeren maag, darmen en blaas nog op electrische prikkels.

10°. Convallamarine is zonder twijfel een krachtig werkend hartgift, dat in zijne physiologische werking zowel quantitatief als kwalitatief met digitaline, hellebo-reïne enz., overeenkomstige werking bezit.

Geruimen tijd later, in 1884, zijn de onderzoekingen met

convallamarine herhaald door Leubuscher ¹⁾, met een praeparaat van Trommsdorf.

Dit onderzoek wordt in 3 deelen gesplitst:

1°. KOUDBLOEDIGE DIEREN.

a. Algemeene werking.

De rana temporaria is zeer gevoelig. Werd bij dit dier 0.0005 gram onder de huidgespoten, dan viel er in de eerste 3 à 6 minuten niets bijzonders op te merken; later werd het dier onrustiger, maar reageerde normaal op prikkels. Na circa 10 minuten ontstonden er verlamningsverschijnselen, afwisselend met clonische trekkingen; de reflectorische prikkelbaarheid nam af en verdween, tot dat in $\frac{1}{2}$ of $\frac{3}{4}$ uur de dood volgde. Het hart stond steeds stil in systole. De krampen zijn volgens hem afhankelijk van den hartstilstand.

b. Werking op de afzonderlijke organen.

Hart. Bij een opgebonden kikvorsch werd het hart vrijgelegd. In evenredigheid der doses 0.0002—0.005, die subcutaan of in de buikvena werden geïnjecteerd, ontstonden 5—6—10 minuten na de injectie, zonder voorafgaande onregelmatigheid, peristaltische contracties van de kamer; dit duurde 4 à 5 minuten en ten slotte stond het orgaan stil in systole. De voorkamers klopten langer.

Meestal zag hij eene zeer geringe vermindering van de frequentie der contracties, soms echter nam de frequentie zelfs toe.

Vóór het ontstaan der peristaltische contracties gaf prikkeling van den sinus stilstand in diastole;

¹⁾ Leubuscher. Physiol. u. therap. Wirkungen des Convallamarins, Zeitsch. f. klin. Med. VII, 1884. p. 581.

tijdens de peristaltische contracties verdween dit verschijnsel geheel. Het systolisch gecontraheerde hart reageerde noch op prikkeling van den sinus, noch op directe spierprikkeling.

Ook onderzocht hij de prikkelbaarheid van het rugge-
merg na injectie, van convallamarine, door verdunde
zuren en den faradischen stroom.

De resultaten waren negatief.

Bij gelijktijdige injectie van convallamarine en blauw-
zuur (dat diastolischen stilstand geeft), zag hij eerst
de werking van het blauwzuur en later den systolischen
stilstand, werking van convallamarine. Injicieerde hij
convallamarine na blauwzuur, dan kon hij stilstand in
systole zien; omgekeerd kon blauwzuur niet den
systolischen stilstand door convallamarine opheffen.

Hetzelfde zag hij, als hij atropine in plaats van
blauwzuur nam.

2°. WARMBLOEDIGE DIEREN.

Bij katten was 0.008, bij konijnen 0.0075, bij
caviae 0.004 gram steeds voldoende om binnen
 $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ uur hartstilstand en den dood te veroorzaken.

a. Algemeene werking.

Na injectie van bovengenoemde doses was in
't eerste $\frac{1}{4}$ uur niets op te merken; dan werd het
dier onrustig, begonnen de achterste extremiteiten te
beven, werden algemeene trekkingen waargenomen,
viel het dier om en stierf.

b. Werking op afzonderlijke organen.

Hart. Bij zeer kleine giften, subcutaan geïn-
jicied, zag hij geen werking op het hart.

Op de injectie van grootere giften zag hij na $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ uur wel de frequentie afnemen, maar nooit, behoudens zeer enkele uitzonderingen, weer stijgen.

De dieren stierven, terwijl de zeldzaam geworden hartcontracties onregelmatig werden. Dezelfde verschijnselen zag hij na de toediening van nog grootere giften.

De bloedsdrukking vond hij in den eersten tijd na de toediening der convallamarine onveranderd, dan daalde de drukking tegelijk met de vermindering der polsfrequentie en bleef eenigen tijd op dezelfde hoogte. Als de hartswerking onregelmatig werd, daalde de bloedsdrukking geleidelijk tot aan den dood.

De respiratie veranderde niet belangrijk, ook zag hij haar niet voortbestaan na het eindigen der hartswerking.

Invloed op de nn. vagi. Of de nn. vagi waren doorgesneden of onaangeroerd gelaten — op gelijke wijze volgden vermindering van de frequentie der slagen en eindelijk de stilstand van het hart.

De prikkelbaarheid der vaguseinden in 't hart was eenigen tijd na de injectie van convallamarine in geringe mate verhoogd, maar verdween plotseling geheel als 't hart onregelmatig ging werken.

Het tot stilstand gekomen hart was, in tegenstelling met dat der koudbloedige dieren, nooit saamgetrokken, maar altijd slap.

3°. THERAPEUTISCHE PROEVEN.

De doses, die hij gebruikte bij verschillende (7 gevallen) hartlijders, waren ten slotte 50 à 60 milligr., om de 2 uur toegediend; zoodat een patient in 24 uur zelfs 1 gram gebruikte. Zijne resultaten

waren steeds negatief; in enkele gevallen werd de pols, die vóór de toediening nog tamelijk regelmatig was, zeer onregelmatig.

Daarentegen had digitalis, als de convallamarine niet meer werd toegediend, bijna steeds de verlangde werking.

Maragliano, ¹⁾ die in 1883 zijne uitsluitend clinische proeven publiceerde, komt tot andere resultaten, nl. dat de praeparaten van convallaria, al hebben zij niet die superioriteit en zekerheid van werking welke hun door Seé wordt toegeschreven, toch werkzaam zijn bij hartgebreken en tot de plaatsvervangers der digitalis kunnen worden gerekend, waarvan zij de voordeelen bezitten, terwijl ze de nadeelen en de cumulatieve werking missen.

Maragliano, die de convallaria majalis en hare verschillende praeparaten, alle uit de fabriek van Merck, gebruikte, geeft de voorkeur aan de convallamarine.

¹⁾ Maragliano. Therapeutische Mitteilungen. Centralbl. für die Med. Wis. 1883. p. 769.

HOOFDSTUK II.

BESCHRIJVING VAN PROEVEN.

De convallamarine, zooals zij door Gehe, Merck en Trommsdorf in den handel wordt gebracht, is een geel, amorph poeder van een zeer aangename reuk; — het is gemakkelijk oplosbaar in NaCl. solutie van 0.6%, ofschoon het praeparaat van Merck een minder heldere oplossing geeft, in tegenstelling met de convallamarine van Gehe en Trommsdorf die zeer snel en volkomen oplossen.

De bereidingswijze is hiervoor in algemeene trekken aangegeven.

Voor dit onderzoek is voornamelijk gebruikt de convallamarine Merck, daar deze zich bij een voorloopig onderzoek het meest werkzaam toonde.

Onderzoek naar:

A. DE PHYSIOLOGISCHE WERKING.

1°. ALGEMEENE WERKING.

a. *Koudbloedige dieren.*

P R O E F I.

Gebruikt worden een vrij groote rana esculenta en eene gefiltreerde oplossing van convallamarine ter sterkte van 1: 1000 NaCl solutie van 0.65%.

- 3 u. 28'. 1 Ccm. van de oplossing onder de huid gespoten; er gaat iets van de injectie verloren.
- „ 33'. Geen verandering waar te nemen. De kikvorsch springt weg.
- „ 35'. 1 Ccm. onder de huid gespoten.
- „ 37'. Het dier, op den rug gelegd, keert zich niet om.
- „ 38'. Het dier ligt nog op den rug. Vernieling van nagelleden heeft geen wegtrekken der extremiteiten ten gevolge.
- „ 39'. Het dier maakt eenige normale sprongbewegingen.
- „ 43'. Op den rug gelegd, keert het zich vrij goed om.
- „ 49'. 1 Ccm. wordt onder de huid gespoten en het dier op den rug gelegd.
- „ 50'. Keert zich met eenige moeite om, blijft tot
- „ 52'. onbeweeglijk op den rug liggen met over elkaar geslagen onder-extremiteiten.
- „ 55'. Geen reflectorisch optrekken der extremiteiten na vernieling van nagelleden. Keelrespiratie 1 of 2 maal per minuut en enkele buikrespiraties. Later weer voor een paar minuten geheele stilstand van de ademhaling.
- 4 u 1'. Het dier, met spelden door de zwemvliezen op een plankje vastgestoken, maakt geen beweging;
- „ 3'. de buik opengeknipen het sternum weggenomen. De kamer staat stil in systole, de voorkamers zijn gevuld.

Hier blijkt dus, zooals trouwens reeds bekend was, voornamelijk van eene werking op het hart. De gebruikte dosis is groot geweest, zoodat spoedig een duidelijke werking verkregen wordt; na kleinere doses zou de werking later gevolgd zijn.

b. *Warmbloedige dieren.*

Wanneer men bij een konijn een kleine dosis convallamarine, bijv. 2 of 3 mgrm., onder de huid spuit, is er aan het dier na eenige uren niets abnormaals op te merken; het eet misschien iets minder, maar is overigens wel.

Als men een grootere dosis heeft ingespoten, bijv. 6 à 7 mgrm., valt er gewoonlijk in het eerste uur niets bijzonders op te merken; later wordt het dier plotseling onrustig, valt ter zijde en sterft onder clonische krampen.

P R O E F II.

Bij een klein grijs konijn van 900 grm., met 240 polsslagen en 115 respiraties in 1', wordt te 4 u. 30', 6 mgrm. convallamarine in NaCl.solutie van 0.65% onder de huid van den rug gespoten.

4 u. 43'. $\pm$ 50 hartslagen in $\frac{1}{4}'$. Het konijn springt lustig rond.

„ 47'. Niets bijzonders; 't konijn eet van een stuk koolblad.

5 uur. 50 hartslagen in $\frac{1}{4}'$, 30 respiraties in $\frac{1}{4}'$. Op den grond gezet springt het dier weg. Subcutane injectie van 2 mgrm. op dezelfde plaats.

5 u. 37'. 69 sterke hartslagen in $\frac{1}{4}'$. Het konijn springt van de stoel af, waarop het geplaatst was. 33 ademhalingen in $\frac{1}{4}'$; wanneer men het dier aan de ooren opvat, spartelt het zeer sterk.

- 5 u. 49'. Bij de ooren opgevat spartelt het konijn sterk.
 „ 54'. Het konijn zit steeds zeer stil; de respiratiefrequentie is nog 32 in $\frac{1}{4}'$, daarna wordt zij zeldzamer. Het konijn springt op, valt ter zijde en sterft onder heftige clonische krampen.

Bij de sectie vertoont het hart nog lichte trekkingen; de linker kamer staat stil in een toestand, die tot systole nadert; het rechter hart en de voorkamers zijn gevuld.

Bij sommige proeven evenwel bleek het hart stil te staan in sterke diastole, zoodat bij warmbloedige dieren de systolische stilstand geen karakteristiek verschijnsel der vergiftiging met convallamarine is.

2°. ONDERZOEK DER WERKING OP HET HART.

Om den overgang van de normale hartswerking tot systolischen stilstand nauwkeuriger na te gaan, worden de volgende proeven genomen.

a. Koudbloedige dieren.

P R O E F III.

Convallamarine oplossing ter sterkte van 1:2000 NaCl. solutie van 0.65‰.

Een matig groote rana esculenta wordt met spelden door de zwemvliezen op een plankje vastgestoken; in den voorsten borstwand wordt een venster geknipt, zoodat het hart blootligt, zonder dat het pericardium beschadigd is.

- 4 u. 5'. De frequentie der hartslagen is gedurende een paar minuten constant 8 in $\frac{1}{4}'$.
 „ 6'. Inspuiting van 1 Ccm. oplossing onder de huid van den linker poot.

- 4 u. 7'. 8 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- " 8'. 8 " " $\frac{1}{4}'$.
- " 8' 30". 17 " " $\frac{1}{2}'$.
- " 9'. 9 " " $\frac{1}{4}'$. De systole schijnt sneller en meer volkomen.
- " 10'. 9 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- " 14' 30". 9 " " $\frac{1}{4}'$.
- " 15'. 8 " "
- " 16'. Onregelmatige hartswerking.
- " 18'. 5 hartslagen in $\frac{1}{4}'$. De systole duurt lang, houdt soms een oogenblik op, om oogenblikkelijk weer te beginnen; dikwijls komt de diastole eerst op eene weinig uitgebreide plaats, om van daar voort te schrijden; op de eerste plaats volgt na de diastole onmiddellijk systole, terwijl andere plaatsen nog in diastole verkeerren, om daarna ook weer in systole te komen.
- " 20'. 10 hartslagen in $\frac{1}{4}'$. De diastole is zeer gering.
- " 23'. De diastole komt alléén aan de basis van de kamer, niet aan de punt; overigens volgt deze diastole regelmatig na iedere voorkamer-contractie.
- " 24'. 10 hartslagen in $\frac{1}{4}'$. De diastole van de kamer is nog geringer.
- " 30'. Inspuiting van 1 Ccm. oplossing onder de huid. Nog gedurende deze injectie is er bijna continuee systole van de kamer met nauwelijks waarneembare diastole. 6 Voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$.
- " 34'. De kikvorsch spartelt nog veel.
- " 35'. 5 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. Nauwelijks zichtbare diastole der kamer.
- " 41'. 5 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. De voorkamers blijven steeds gevuld.

5 u. 7'. De kikvorsch leeft nog.

De voorkamers staan stil in diastole, de kamer in systole. De voorkamer is nog mechanisch prikkelbaar.

5 u. 23'. Het hart reageert niet meer op mechanische prikkels.

Bij vernietiging van hersenen en ruggemerg ontstaan er nog krampen.

P R O E F IV.

Bij een matig groote rana esculenta worden hersenen en ruggemerg vernietigd en een venster geknipt in den voorsten borstwand, zonder beschadiging van het pericardium. Convallamarine-oplossing ter sterkte van 1: 2000 NaCl. solutie van 0.65 ‰.

4 u. 10'.	11 contracties in $\frac{1}{2}'$.	
" 13'.	12 " " $\frac{1}{2}'$.	
" 14'.	12 " " $\frac{1}{2}'$.	Onder de huid van den rechter poot 0.5 Ccm. van de oplossing gespoten.
" 17'.	13 contracties in $\frac{1}{2}'$.	
" 18'.	12 " " $\frac{1}{2}'$.	
" 19' 30''.	12 " " $\frac{1}{2}'$.	0.5 Ccm. der oplossing ingespoten.
" 22'.	13 contracties in $\frac{1}{2}'$.	De diastole van de kamer is minder sterk.
" 31' 30''.	13 contracties in $\frac{1}{2}'$.	0.5 Ccm. der oplossing ingespoten.
" 32' 30''.	14 contracties in $\frac{1}{2}'$.	
" 34'.		0.5 Ccm. der oplossing ingespoten.
" 43'.	14 contracties in $\frac{1}{2}'$.	Na de systole verslapt de kamer aan de basis en wordt daar een weinig rood; na de contractie der voorkamers

wordt het hart geheel rood, hoewel de diastole der kamer gering blijft.

- 4 u. 49'. 11 contracties in $\frac{1}{2}'$.
 „ 53'. 8 „ „ $\frac{1}{2}'$. De diastole gaat slechts over de linkerhelft der kamer. Om de 2 of 3 contracties eene pauze van den duur eener contractie.
 „ 55'. Een ongelijkmatige, zeer lang durende systole der kamer, soms van 5''; de diastole is onvolkomen en ontstaat slechts over dat gedeelte der kamer, dat aan de linker voorkamer grenst.
 „ 59'. 6 kamer-contracties in $\frac{1}{2}'$; slechts aanduiding van diastole.
 5 u. 7'. 5 contracties in $\frac{1}{2}'$.
 „ 12'. Stilstand der kamer in systole; de voorkamers zijn overvuld.

Daar de convallamarinewerking zoo lang op zich laat wachten, wordt herhaaldelijk ingespoten om het effect te verhaasten. De reactie volgt namelijk zeer laat, hetgeen waarschijnlijk is toe te schrijven aan de vernieling van hersenen en ruggemerg en de daarvan afhankelijke verandering in de circulatie van bloed en lympe.

Daarom beloofden proeven op het uitgesneden hart spoediger eene werking te zullen vertoonen.

P R O E F V en VI.

Convallamarine-oplossing ter sterkte van 1:2000 NaCl. solutie van 0.65%.

Bij twee vrij groote ranae esculentae hersenen en ruggemerg vernietigd; pericardium geopend en het hart blootgelegd.

De kamer met de voorkamers bij beide dieren uitgeknipt en in een deel derzelfde solutie gelegd, die gebruikt werd voor de oplossing der convallamarine.

Het eene hart, A, heeft een bleeke kleur, terwijl het andere, B, nog vrij rood ziet door daarin gebleven bloed.

Beide harten met een serre-fine aan de kamerpunt gevat en opgehangen met de voorkamers naar omlaag.

A. 3 u. 30'. 9 contracties in $\frac{1}{4}$, terwijl het hart in de lucht hangt.	B. 9 contracties in $\frac{1}{4}$, terwijl het hart in de lucht hangt.
„ 31'. Geheel in de convallamarine-oplossing gedompeld.	Tot aan de atrioventriculaire grens in de convallamarine-oplossing.
„ 34'. 9 contracties in $\frac{1}{4}$.	12 contracties in $\frac{1}{4}$.
„ 35'. Om de 2 voorkamercontracties één kamercontractie.	11 „ „
„ 37'. 5 voorkamercontracties; de kamer staat stil.	10 „ „

Beide harten uit de solutie genomen.

A. 3 u. 38'. Kamers en voorkamer staan stil.	B. 5 contracties in $\frac{1}{4}$. Onberispelijke hartswerking.
--	--

Beide harten in NaCl.solutie voorzichtig afgespoeld.

A. 3 u. 41'. Mechanische prikkeling der voorkamer heeft geen contractie tengevolge. De voorkamer op de atrioven-	B. 3 u. 44'. 5 regelmatige contracties in $\frac{1}{4}$. „ 45'. Weer in de convallamarine-solutie.
--	--

triculair grens afge-		3 u. 46'. 6 in $\frac{1}{4}'$.
knipt; er volgt geen		
kamercontractie.		

Hart B. 3 u. 47'. 7 contracties in $\frac{1}{4}'$.

„ 47'45''. Het hart geheel ingedompeld.

3 u. 49'. 30' 6 contracties in $\frac{1}{4}'$.

„ 51'. 10 contracties in $\frac{1}{2}'$.

„ 52'. 10 in $\frac{1}{2}'$.

„ 55'. Uit de convallamarine-solutie genomen: 7 contracties in $\frac{1}{2}'$. Om de 3 contracties eene pauze van den duur eener contractie.

„ 56'. 't Hart weer geheel ingedompeld. 7 contracties in 1'.

Lange pauzen, maar regelmatig verloop der contracties.

3 u. 60' Uit de solutie genomen. 5 contracties in 1'; meestal 2 na elkaar, dan $\pm 20''$ pauze.

4 u. 2' Mechanische prikkeling van de voorkamer, 3 maal herhaald, heeft 3 maal volkomen regelmatige voorkamer- en kamer-contractie tengevolge.

„ 5'. Weer geheel ingedompeld; 10 contracties in 1'.

„ 7'. Uit de solutie genomen. 10 contracties in 1'. De kamer-contractie gaat aan die der voorkamer vooraf.

„ 10'. In NaCl. solutie uitgespoeld. 4 contracties in 1'. De voorkamer-contracties gaan weer vooraf.

„ 15'. Bij mechanische prikkeling der voorkamer, volgt geen kamer-contractie; de kamer contractie komt, zonder zich merkbaar aan deze prikkeling te storen.

„ 21'. 't Hart in de convallamarine-oplossing teruggebracht.

„ 27'. 't Hart heeft opgehouden te kloppen.

P R O E F VII.

Convallamarine oplossing ter sterkte van 1 : 2000 NaCl.
 solutie van 0.65 ‰

Bij een groote rana esculenta, hersenen en ruggemerg vernietigd; het hart blootgelegd; pericardium geopend; kamer met voorkamers uitgesneden en te:

- 3 uur. Het uitgesneden hart in NaCl. solutie van 0.65 ‰ gebracht.
- „ 5'. De kamerpunt met de serre-fine gevat en het geheele hart in de NaCl. solutie: 5 regelmatige hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 7'. 5 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 8'. In de lucht opgehangen 5 in $\frac{1}{4}'$.
- „ 9'. Het hart geheel in de convallamarine-solutie.
- „ 10'. 7 slagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 11'. 8 „ „ $\frac{1}{4}'$. In de lucht 14 slagen in $\frac{1}{2}'$; weer ingedompeld.
- „ 13'. 6 slagen in $\frac{1}{4}'$. 3 u. 15'. 6 slagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 16' 30''. 5 „ „
- „ 18'. 6 voorkamer en 3 kamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. De kamer-contractie is onvolkomen.
- „ 21'. De kamer-contracties zijn zonder bekende reden weer veel beter; 6 voorkamer- en evenveel kamer-contracties in $\frac{1}{4}'$; daarna worden ze weer minder.
- „ 23'. Het hart uit de solutie genomen; 5 voorkamer- en 3 kamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. Weer ingedompeld.
- „ 25'. Het hart uit de solutie genomen.
- „ 26'. 3 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. De kamer klopt niet.
- „ 27'. 3 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. De kamer klopt niet.

Op mechanische prikkeling der voorkamer volgt geen contractie.

- 3 u. 28'. Het hart in de NaCl. solutie gebracht en zacht afgespoeld.
- „ 33'. Het hart in de lucht opgehangen vertoont nog een spoor van kamer-contractie, waarbij de atrioventriculaire grens zich nagenoeg niet verplaatst.
- „ 37'. 't Hart tot aan de atrioventriculaire grens in de convallamarine-oplossing.
- „ 40'. 't Hart staat stil en is eenigzins uitgerekt. Mechanische prikkeling van de kamer heeft geen contractie tengevolge.

P R O E F VIII.

Convallamarine-oplossing ter sterkte van 1: 2000 NaCl. solutie van 0.65‰.

Bij een vrij groote rana esculenta hersenen en rugmerg vernietigd en het hart als in de vorige proef behandeld.

In de NaCl. solutie 7 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.

- 3 u. 55'. De kamerpunt met een serre-fine gevat.
- „ 56'. 7 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 57'. 7 in $\frac{1}{4}'$.
- „ 57'. Het hart in de convallamarine-solutie gedompeld tot op ongeveer 3 m.m. afstand van de atrioventriculaire grens.
- „ 58'. 10 hartslagen in $\frac{1}{4}'$. De systole is sneller en meer volkomen.
- „ 58' 30''. 10 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 59'. 10 in $\frac{1}{4}'$. Het hart uit de solutie genomen, de voorkamer op de helft doorgeknipt.

- 4 uur 8 hartslagen in $\frac{1}{4}'$; de sneevlakte weer in de oplossing gedompeld; het afgesneden gedeelte zet zijne contracties voort.
- „ 1'. 6 hartslagen in $\frac{1}{4}'$.
- „ 1' 30". „ „ „ Om de 2 contracties eene pauze van den duur eener contractie.
- „ 2'. 5 in $\frac{1}{4}'$. Om de 2 contracties eene langere pauze. Het hart in NaCl. solutie gebracht en afgespoeld.
- „ 6'. 11 contracties in 1'.
- „ 9' 30". De rest der voorkamer weer in de convallamarine gedompeld tot iets over de atrioventriculairgrens.
- „ 11'. 10 contracties in 1'.
- „ 12' 30". 7 „ „ „ Regelmatige en krachtige systole.
- „ 13'. 8 contracties in 1'. Uit de oplossing genomen.
- „ 14'. 8 contracties in 1'. Nog een gedeelte der voorkamer weggeknipt.
- „ 15'. 8 contracties in 1'.
- „ 17'. 't Hart in NaCl. solutie afgespoeld en de rest der voorkamer in de convallamarine gedompeld.
- „ 19'. 8 contractie in $\frac{1}{2}'$.
- „ 20'. 5 „ „ „ 't Hart in NaCl solutie afgespoeld, en ten
- „ 22'. daaruit genomen. 7 contractie in $\frac{1}{2}'$.
- „ 23'. 3 contracties in $\frac{1}{4}'$. 't Hart in de convallamarine-oplossing gedompeld.
- „ 24'. 8 contracties in $\frac{1}{2}'$. 't Hart uitgenomen en de voorkamer nagenoeg geheel weggeknipt; eene duidelijke kamer contractie is daarbij niet waar te nemen.
- „ 26'. 11 contracties in $\frac{1}{2}'$. Weer ingedompeld na

afspoeling in NaCl. solutie waarin de contracties ophouden.

4 u. 27' 30''. Enkele malen eene aanduiding van contractie der kamer. Mechanische prikkeling geeft geen contractie.

„ 33'. Stilstand der kamer in systole.

P R O E F IX.

Convallamarine-oplossing ter sterkte van 1 : 2000 NaCl. van 0.65‰; een matig groot rana esculenta geprepareerd als de vorige; het hart in NaCl. solutie gebracht.

4 u. 3. De frequentie der hartslagen is 11 in $\frac{1}{4}'$.

„ 4'. 't Hart geheel in de oplossing der convallamarine gelegd (zonder serre-fine).

„ 4' en eenige secunden. 12 contracties in $\frac{1}{4}'$.

„ 5'. 12 in $\frac{1}{4}'$.

„ 5' 20''. 11 in $\frac{1}{4}'$.

„ 7'. 10 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. De kamer contraheert zich niet.

„ 8'. 't Hart in NaCl. solutie.

„ 9'. 17. voorkamer-contracties in $\frac{1}{2}'$. Een spoor van contractie aan de kamerpunt.

„ 11'. Mechanische prikkeling der voorkamer heeft wel contractie van deze, maar geen kamer-contractie ten gevolge. 8 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$.

De kamer heeft nog een licht roode kleur; na mechanische prikkeling met stomp pincet verbleekt door contractie alléén de plaats die geprikkeld wordt en blijft bleek, zich daardoor van het overige nog roode deel der kamer onderscheidend.

4 u. 16'. 5 voorkamer-contracties in $\frac{1}{4}'$. Na mechanische prikkeling van de kamer alleen de gemelde plaatselijke contractie.

Wanneer we in 't kort samenvatten hetgeen de proeven op kikvorschen ons leeren, dan blijkt daaruit voornamelijk de werking der convallamarine op het hart. In voldoende hoeveelheid toegediend, veroorzaakt dit glycoside steeds stilstand der kamer in systole. Bij de rana temporaria, die sterker op giften reageert dan de hier uitsluitend gebruikte rana esculenta, ontstaat die stilstand veel sneller. Tonische of clonische krampen worden bij rana esculenta niet waargenomen.

In Proef III vertoont de kikvorsch bij vernietiging van hersenen en ruggemerg 15' na stilstand van het hart nog duidelijke reactie.

Den stilstand van 't hart zien wij zich vertoonen bij onbeschadigd zijn van hersenen en ruggemerg en ook als beide zijn vernietigd, zooals in Proef III en IV blijkt.

Gaan we de verschillende fasen van de verandering in de hartswerking na, dan vindt men hier, zooals in tal van andere proeven, dat nagenoeg constant eene, zij het ook geringe, vermeerdering der frequentie valt op te merken; dan volgt eene vermindering die bij de hier gebruikte doses reeds een begin van onregelmatige hartswerking is.

Het effect op het hart is in hoofdzaak eerst eene versnelling, daarna eene versterking en eene verlenging van de systole; de systole duurt langer en langer met aanvankelijk onregelmatige, eindelijk slechts gedeeltelijke diastole, die steeds geringer wordt om nu eens aan de basis, dan weer aan de kamerpunt slechts als aanduiding op te treden. De voorkamers kunnen daardoor, als eindelijk de kamer in systole stilstaat, hunnen inhoud niet meer ontlasten.

Bij de proeven op het uitgesneden hart (Proef V—IX) vinden wij eveneens deze aanvankelijke versnelling en wel reeds eenige seconden nadat het geheele hart of alleen de voorkamers met de convallamarine-oplossing in aanraking is gekomen. Men zou hier kunnen denken aan eene prikkeling der excitomotorische (verlamming der stremmende) centra, daar zenuwelementen spoediger schijnen geprikkeld te worden dan spierelementen.

Het zou gewaagd zijn het verminderen der frequentie in Proef VIII toe te schrijven aan het wegknippen dezer mogelijk geprikkelde centra, daar het doorsnijden door vagusprikkeling of op eenige andere wijze stremmend zou kunnen werken.

Deze aanvankelijke versnelling der hartswerking, op welke wijze dan ook ontstaan, is slechts van korten duur, daar spoedig verlamming of vermindering van de prikkelbaarheid dezer centra volgt en ook door imbibitie de werking op de kamerspier zich doet gelden, getuige de onregelmatige, zoo men wil, peristaltische diastole en systole; daarna ziet men op mechanische prikkeling der kamer (Proef IX) nog slechts plaatselijke contratie volgen: opheffing van de geleiding der irritatie door de spier. Vervolgens verdwijnt ook deze mechanische prikkelbaarheid en de hartspier is dood.

Dat er bij deze indompeling van het uitgesneden hart geen opzuigen in de kamerholte plaats heeft, maar deze slechts door imbibitie dus langzamerhand met de opgeloste stoffen in aanraking komt, blijkt uit proeven daaromtrent, met gekleurde vloeistoffen in het Physiologisch laboratorium te Utrecht gedaan (¹).

¹) C. ten Bosch, de physiologische werking van Chinamine. Onderzoekingen gedaan in 't Physiol. laborat der Utrechtsche Hoogeschool. 3de Reeks V. 3de Aflevering.

Ten overvloede heb ik deze proeven ook nog in zoo verre veranderd, dat niet de kamerpunt met de serre fine werd gevat, maar eene der aortae. Slechts de kamer werd met de convallamarine-solutie in aanraking gebracht; na korteren of langeren tijd, gemiddeld 15', stond de kamer stil in systole, terwijl de voorkamers nog regelmatig klopten.

Sommige niet of moeilijk te verklaren onregelmatigheden zien we in enkele proeven optreden. Zoo bijv. komen hart B in proef V en VI en het hart in proef VIII, terwijl zij beide in de convallamarine-solutie nog bevredigend werken, in de NaCl-solutie bijna tot stilstand, om in de eerste solutie teruggebracht hunne contracties weer te beginnen.

Het uitblijven van kamer-contractie na contractie der voorkamer, zooals in bijna alle proeven voorkomt, nadat de convallamarine reeds eenige minuten heeft kunnen inwerken, zou men ook hier kunnen verklaren door aan te nemen, dat de prikkelbaarheid der kamer zoodanig is afgenomen, dat de aanstoot ter contractie die van de voorkamers uitgaat, niet sterk genoeg is, om de nog door een voorafgaande systole uitgeputte kamer weer tot contractie te brengen.

Proeven op uitgesneden harten verdienen echter niet altijd onbegrensd vertrouwen, daar het bijna niet mogelijk is, deze steeds op dezelfde wijze te praepareren; kleine afwijkingen hierin zouden lichtdeelen kunnen kwetsen, die van groot gewicht zijn voor de hartswerking. Wij zullen dus verder geene onderstellingen wagen.

Ook wordt het indompelen van eene spier in eene gif-solutie door sommigen voor een zeer bedenkelijk experiment gehouden (¹), daar de meeste oplossingsmiddelen

¹) Hermann. Toxicologie 1874, pg. 13.

geen indifferente vloeistoffen zijn. Verder wordt er op gewezen, dat, voor proeven en waarnemingen op het hart, het uitsnijden van dit orgaan geen bekende voordeelen heeft.

Waar evenwel, zooals in deze proeven, de uitgesneden harten steeds eerst in het oplossingsmiddel alléén, daarna in het oplossingsmiddel waaraan het glycoside is toegevoegd worden gebracht en zich daarbij nagenoeg altijd hetzelfde effect vertoont, mag met groote mate van waarschijnlijkheid de verandering in de werking aan de bijgevoegde stof worden toegeschreven.

Ook met kunstmatige circulatie werden op het kikvorschenshart proeven genomen; men heeft dan het voordeel verschillende hoeveelheden van de te onderzoeken stof vrij spoedig op het hart te laten inwerken.

P R O E F X.

Bij een matig groote rana esculenta hersenen en rugmerg vernietigd, het sternum weggeknipt en het pericardium geopend.

In de vena cava inf. wordt een buisje gebracht, dat in verbinding staat met een reservoir waarin NaCl.solutie van 0.65‰.

De beide aortae opengeknipt.

Convallamarine-oplossing ter sterkte van 1:2000 NaCl.solutie van 0.65‰.

4 u. 57'. Doorstroomen der NaCl.solutie; het niveau in het reservoir op constante hoogte. 8 regelmatige hartslagen in $\frac{1}{4}'$.

„ 58'. 8 regelmatige hartslagen in $\frac{1}{4}'$.

„ 59'. 8 in $\frac{1}{4}'$.

5 u. en 5 u. 1'. 8 contracties in $\frac{1}{4}'$. Injectie van 1 Ccm.

oplossing in de verbindingsbuis van reservoir
en vena cava inf.

- 5 u. 2'. 9 in $\frac{1}{4}'$.
 „ 2' 30''. 5 in $\frac{1}{4}'$.
 „ 3'. 4 in $\frac{1}{4}'$. De kamersystole duurt zóó lang,
 dat de systole der voorkamer valt op het
 einde der kamer systole.
 „ 3' 30''. 5 in $\frac{1}{4}'$. De kamerpunt richt zich dikwijls op
 tijdens de systole. Dit oprichten is het gevolg
 van voorkamer-contractie tijdens de kamer-
 contractie. Na de verslapping van de kamer
 volgt dan weer op eene voorkamer-contractie
 sterke vulling en daarna systole der kamer.
 „ 6'. 4 in $\frac{1}{4}'$. Injectie van 1 Ccm. oplossing.
 „ 7'. 3 in $\frac{1}{4}'$. 5 u. 8'. 2 in $\frac{1}{4}'$.
 „ 10'. 2 in $\frac{1}{4}'$. De systole van de kamer duurt
 langer en langer; de voorkamer-contractie als
 boven tijdens de kamer-contractie.
 „ 13'. 3 kamer-contracties in $\frac{1}{2}'$. 2 voorkamer-con-
 tracties op 1 kamer-contractie.
 „ 15'. 3 kamer-contracties in $\frac{1}{2}'$; er verlopen eenige
 voorkamer-contracties, eer een kamer-contractie
 volgt.
 „ 18'. 3 kamer-contracties in $\frac{1}{2}'$; overigens als voren.
 Na de sterke systole is ook de diastole zeer
 sterk; slechts na de kamer-contractie zakt de
 vloeistof in het reservoir.
 „ 25'. Zeer zeldzame contracties van voorkamer en
 kamer, met pauzen van minuten. Verhooging
 van drukking geeft geen contractie, maar slechts
 uitrekking van het geheele hart; mechanische
 prikkeling der voorkamer wekt contractie der

voorkamer op, niet zeer snel door die van de kamer gevolgd.

5 u. 27'. Na knijpen in de voorkamer dezelfde loop der contracties met zeer lange pauzen tusschen voorkamer- en kamer-contracties: beider contracties zijn echter onberispelijk.

Wordt het hart niet geprikkeld, dan staan voorkamer en kamer stil in diastole. Proef onderbroken.

Ook in deze proef zien we eene aanvankelijke vermeerdering der frequentie en daarna eene groote versterking en verlenging der systole optreden, zoodat de kamer-contractie gedurende 2 voorkamer contracties blijft voortbestaan.

Hier is dus door de convallamarine de verslapping der kamer onvolkomen geworden en wel waarschijnlijk door werking op de hartspier zelve.

In deze proef bleef steeds de convallamarine slechts kort in het hart aanwezig, daar ze telkens door de navolgende NaCl. solutie werd voortgespoeld.

Er werden ook verscheidene proeven op zwak gecurarieerde kikvorschen genomen om na te gaan, welken invloed de vagus heeft op het door convallamarine vergiftigde hart. Hiertoe werd nagegaan of het „Klopfversuch” gelukte of niet. Duidelijke resultaten leverden deze proeven niet op; wel scheen somtijds nog tijdens de reeds langdurige systole door kloppen op den buik de diastole sterker te worden.

Ook bij het nog niet door convallamarine vergiftigde dier gelukte het „Klopfversuch” niet bijzonder; of dit aan de kikvorschen of aan eenige bijkomende oorzaak lag, bleek niet duidelijk. Daarom worden deze proeven hier niet medegedeeld.

Uit de werking, in deze proeven op het kikvorsschen hart verkregen, blijkt dus, dat de convallamarine behoort tot de digitalinegroep, daar het de 3 stadia vertoont, die men als kenteekenen voor deze groep aanneemt.

b. Warmbloedige dieren; konijnen.

Bij subcutane injectie der convallamarine, verkrijgt men, zooals reeds is medegedeeld, geen directe duidelijke werking. In de volgende proeven is daarom de convallamarine steeds in de vena jugularis externa gebracht, daar men het op deze wijze in zijne macht heeft terstond zooveel van de te onderzoeken stof in het bloed te brengen als wenschelijk schijnt.

Bij de volgende proeven werd de drukking bepaald met den manometer en den tonometer: de uitslagen van den laatste werden gemakshalve gereduceerd tot mm. Hg., na vergelijking met den manometer.

PROEF XI.

Grijsbont konijn van 3650 gram gewicht, volgens de gebruikelijke wijze op een plank gebonden.

Linker carotis in tonometer; de rechter vena jugularis is door een buisje verbonden met een buret waarin eene convallamarine-oplossing ter sterkte van 1: 2000 dln. NaCl. solutie van 0,65%. De oplossing is gefiltreerd. De nn. vagi zijn ongeschonden.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
11 u 3'.	81 in $\frac{1}{4}$ '.	± 100 mm. Hg.	
" 4'.	82 "		
" 5'.	82 "		
" 6'.	80 "		

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
11 u. 7'.	28 in 5'' vóór injectie.	± 105 mm. Hg.	Inspuiting van 1 Ccm. oplossing.
	13 in 3'' na injectie.		De dicrotische golf ligt hooger zie fig. I.
„ 7'. 45''.	76 in 1/4'.	Als vóór de injectie.	
„ 8'. 30''.	80 „		
„ 10'.	81 „	105 mm. Hg.	1 Ccm. ingespoten.
	16 in 6 1/2'' tijdens injectie.		De dicrotische golf ligt hooger.
	74 in 1/4' na injectie.	100 mm. Hg.	
„ 11'. 30''.	74 in 1/4'.		
„ 13'.	74 „	110 mm. Hg.	Inspuiting van 1 Ccm.; vermindering der polsfrequentie en stijging der drukking als hiervoor.
	70 in 1/4' na injectie.		
„ 14'. 50''.	17 in 1/4' tijdens injectie.		Inspuiting van 1 Ccm. oplossing.
	69 in 1/4' na injectie.		Vermindering van frequentie, stijging der drukking.
„ 15'.	71 in 1/4'.		
„ 15'. 30''.	65 in 1/4' na injectie.		11 u. 15' 30''. 1 Ccm. oplossing.
„ 16'.	63 in 1/4'.	100 mm. Hg.	11 u. 15' 50''. 1 Ccm. oplossing.
„ 18'.	60 „		11 u. 18' 30''. 1 Ccm. oplossing.
	59 „		Bij iedere injectie vermindert de frequentie en stijgt de drukking voorbijgaand.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
11 u. 19'.	58 "	± 95 mm. Hg.	1 Ccm. oplossing.
" 20'.	57 "		
" 21'.	59 "	95 mm. Hg.	1 Ccm. ingespoten
" 21' 20''.	58 "		
" 22'.	62 in $\frac{1}{4}'$.	90 mm. Hg.	
" 22' 45''.	62 "		1 Ccm. ingespoten.
" 23'.	61 "	90 "	
" 25'.			" "
" 25' 15''	58 "		
" 25' 45''.		85 "	" " Bij iedere injectie nog eene vermindering der hartsfrequentie en eene voorbijgaande stijging der drukking, maar niet zoo duidelijk als in het begin der proef.
" 26'.	59 "		
	58 "		
" 28'.	60 "	schommelt tusschen 100 en 80 mm. Hg.	De curve vertoont langzame stijgingen en dalingen; de diastolische golf ligt laag; de pols is klein.
" 29'.	60 "	80 mm. Hg.	
" 31'.			1 Ccm. ingespoten.
" 31' 25''			
" 34'.			" "
" 35'.			" "
" 35' 15''.	58 "	85 "	
" 36'.	55 "	tusschen 95 en 80 mm. Hg.	De polsuitslagen zijn onregelmatig; maar vrij groot.
" 37'.	55 "		

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
11 u. 40'.	61 in $\frac{1}{4}$ '.	tusschen 80 en 50 mm. Hg.	Bij de daling der bloedsdrukking zijn de polsen klein.
" 41'.	61 "		1 Ccm. geïnjicieerd.
" 42'.	57 "		
" 43'.	58 "	sterke schommelingen	Het konijn heeft sterke spiertrekkingen; (begin van krampen?)
" 45'.	60 "	$\pm$ 60 mm. Hg.	1 Ccm. geïnjicieerd.
" 45' 45''.			" "

11 uur 46'. De pols is verdwenen, het hart slaat niet meer.

Het konijn doet nog enkele diepe inspiraties en sterft onder heftige clonische krampen.

Bij de sectie blijkt het linker hart in een toestand te zijn die tot systole nadert; het rechter hart en de voorkamers zijn volkomen slap.

De dosis convallamarine, bij het dier ingespoten is 9 mgrm.

Het duidelijkst blijkt in deze proef eene vermindering der polsfrequentie en wel van 82 in $\frac{1}{4}$ ' tot 55 in $\frac{1}{4}$ '.

In het begin der proef is de bloedsdrukking na inspuiting van ongeveer 2 mgrm. convallamarine in geringe mate toegenomen, maar daalt later met de vermindering der polsfrequentie voortdurend tot 0.

Ten 11 uur 26' vertoont de polscurve eene geringe onregelmatigheid der hartswerking, die echter slechts voorbijgaande is. Na herhaalde injecties van het vergift daalt de bloedsdrukking voortdurend, de polsuitslagen

worden zeer ongelijk van grootte en te 11 uur 46' volgt stilstand van het hart.

De ademhaling duurt in deze proef langer voort dan de hartswerking.

De vermindering der polsfrequentie en het klimmen van de drukking, dikwijls kort na eene injectie waargenomen, moeten vaatvernauwing doen aannemen.

P R O E F XII.

Grijs konijn van 2900 grm. gewicht. De proef is ingericht als de voorgaande; eene convallamarine oplossing van dezelfde sterkte. De nn. vagi blootgelegd.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u. 28'.	56 in $\frac{1}{4}$ '.		
" 29'.	56 "		
" 30'.	56 "		3 u 30' rechter vagus, 3 u. 31' linker vagus doorgeknipt; snorkende inspiratie.
" 35'.	65 "		Het konijn is zeer onrustig.
" 40'.			Tracheotomie en buisje in de trachea.
" 42'.	71 "		
" 46'.	69 "	100 mm. Hg.	De polsuitslag is zeer gering.
" 46' 30''.			1 Ccm. der oplos- sing ingespoten.
" 46' 40''.			1 Ccm. der oplos- sing ingespoten.
" 47'.	69 "	105 "	Tijdens de injecties eene geringe vermin- dering der polsfre- quentie en stijging der drukking.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u. 48'.			1 Ccm. der oplossing.
" 48' 45".	66 in $\frac{1}{4}'$.		1 Ccm. der oplossing.
" 48' 50".	64 "		
" 49' 30".			1 Ccm. der oplossing.
	Niet zeker te tellen.	110 mm. Hg.	De polscurve is onregelmatig.
" 50'.	65 in $\frac{1}{4}'$.	110 "	1 Ccm. der oplossing.
" 50' 30".			1 Ccm. der oplossing.
" 51'.	69 in $\frac{1}{4}'$ niet, zeker te tellen.	120 mm. Hg.	De polsuitslagen zijn zeer klein.
" 52'.	onregelmatig: niet te tellen	tusschen 135 en 110 mm. Hg.	Aan de curve is bijna geen pols te zien; bij de daling schijnen de pols uitslagen het kleinst.
" 55'.	Niet te tellen	$\pm$ 140 mm. Hg.	De curve is zeer onregelmatig, onduidelijke polsverheffingen.
" 59' 45".			1 Ccm. der oplossing ingespoten, de drukking verandert aanvankelijk niet.
" 60' 30".			De drukking daalt plotseling.

4 u. 2'. De pols is verdwenen; na nog enkele diepe inspiraties sterft het dier onder clonische krampen.

Sectie: het linker hart is niet geheel in systole, maar toch eenigzins vast op het aanvoelen; het rechter hart en de voorkamers zijn gevuld.

De totale gift convallamarine in deze proef is 4 mgrm.

De vermindering der polsfrequentie is in deze proef (met doorgesneden nn. vagi) niet meer op de convallamarine-injectie gevolgd. De drukking stijgt belangrijk. Daar echter ook na de tracheotomie, het konijn onrustig blijft, zou deze stijging der bloedsdrukking nog van andere oorzaken, bijv. van de dyspnoe, afhankelijk kunnen zijn.

Evenals in Proef XI komt ook hier na de inspuiting der convallamarine eene vermindering van de frequentie voor, met een hogere ligging van de dicrotische golf en geringe stijging van de drukking.

P R O E F XIII.

Konijn van 2000 grm. gewicht. De linker carotis met den kwikmanometer verbonden en de bewegingen op het kymographion geregistreerd. Tracheotomie. De nn. vagi zijn intact gelaten.

De convallamarine-oplossing ¹⁾ is 1 : 2000 NaCl. solutie van 0.65%.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u. 10'.	41 in 10''.	100 mm. Hg.	Tracheal-canule verplaatst.
	42 "		
" 11'.	41 "		$\frac{1}{3}$ Ccm. ingespoten.
" 15'.	38 in 10 .	Geringe stijging; tus- schen 105 en 110 mm. Hg.	
	39 "		$\frac{1}{2}$ Ccm. in 3'' in. gespoten.

¹⁾ In de nu volgende proeven is een nieuw convallamarine-paeparaat gebruikt, ook van Merck.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u 16'.	39 in 10'' na inj.	105 mm. Hg.	$\frac{1}{2}$ Ccm. in 3'' ingespoten.
" 17'.	39 in 10''. 37 in 10'' na inj. 36 in 10''.	Geringe stijging 110 mm. Hg.	$1\frac{1}{2}$ Ccm. opl. in 4'' ingespoten.
" 18'.	35 " 34 " 33 in 10'' na inj.	110 mm. Hg. 110 en 105 mm. Hg.	$\frac{1}{2}$ Ccm. opl. De pols is grooter.
" 20'.	32 "	105 mm. Hg.	Van 3 u. 19' tot 3 u. 22' bestaat er pulsus bigeminus. Zie fig. IV.
" 23'.	33 " 33 in 10''.	+ 105 mm. Hg.	De pols is zeer regelmatig; enkele malen weer is er pulsus bigeminus maar minder sterk als te 3 u 18'.
" 23' 30''.	tijdens inj. 10 in 3''. na inj. 33 in 10''.		Injectie van $\frac{1}{2}$ Ccm- 10'' na de injectie is er pulsus begiminus; langzamerhand komt de pauze om de 3 of 4 dan weer om de 2 contracties, om ten slotte te 3 u 30' weer schijnbaar normaal te zijn.
" 24'.	32 in 10''.	$\pm$ 100 mm. Hg.	

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u. 26'.	33 in 10''.		
„ 27'.	32 „		
„ 27' 30''.	34 „		
„ 30'.	33 „		Het konijn is zeer rustig. 1½ Ccm. oplossing.
	tijdens inj. 13 in 4''.		
	na inj. 24 in 7''.		7'' na de injectie, terwijl het konijn zeer rustig is, vertoont de curve eene daling der drukkingen eene vermindering der polsfrequentie: zie fig. 2.
„ 31'.	33 in 10''.		
	32 „		150 Respiraties in 1'.
„ 31' 35''.		Daalt tot 85 mm. Hg. stijgt dan tot $\pm$ 108 mm. Hg.	Het konijn heeft lichte spiertrekkingen.
„ 32'.	34 „		De hartswerking is bevredigend; om de 2, 3 of 4 contracties eene iets langere pauze.
„ 33'.	32.	108 mm. Hg.	
„ 33' 25''.	tijdens inj. onregelmatig.		1½ Ccm. oplossing. Reeds tijdens de injectie is er weer pulsus bigeminus.
	Na inj. 32 in 10''.		Op 't einde der injectie daalt de bloedsdrukking plotseling sterk en herstelt zich weer. Zie fig. 2. 1' na de injectie is de adem-

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u. 34'.	32 in 10''.	108 mm. Hg.	haling diep en onregelmatig.
„ 36'.	32 „	100 mm. Hg.	3 u. 37' 2 Ccm. conv. oplossing.
	15 in 5'' tijdens inj.		6'' na de injectie sterke schommelingen in de bloedsdrukking; de curve is zeer onregelmatig.
	30 in 10'' na inj.	110 en 80 mm. Hg.	
„ 37' 20''.	31, 32 in 10''.	Schommelt tusschen 100 en 70 mm. Hg.	Aan de curve ziet men de uitslagen der hartslagen in de opstijgende lijn.
„ 39'.	Niet zeker te tellen, wisselt tusschen 19 en 23 in 10''.	Daalt soms tot 30 mm. om dan weertot ± 120 mm. Hg. te stijgen.	
„ 41'.	Slechts nu en dan een hartslag dan weer	Daalt tot 40 en 20 mm. Hg.	
„ 42' 10''.	10 in 5''.	Stijgt tot 40 mm.	

3 u. 43'. De manometer is gedaald tot 5 mm. Hg. Nog enkele diepe inspiraties nadat de pols is verdwenen.

3 u. 44'. Het konijn sterft onder heftige clonische krampen.

Sectie. Het linker hart is sterk gecontraheerd. De voorkamers en het rechterhart zijn gevuld.

De totale gift convallamarine is hier nagenoeg 4 mgrm.

Ook hier vinden wij, evenals bij de proef met den tonometer, eene vermindering der polsfrequentie tot op zekere grens, waarna het hart na voorafgaande onregelmatige werking tot stilstand komt.

P R O E F XIV.

Zwart konijn van 1600 gram gewicht; mn. vagi blootgelegd.

Oplossing van 1 dl. convallamarine in 3000 dln. NaCl.-solutie van 0.65^o/_o.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
4 u.	50 in $\frac{1}{4}$ '.	Tusschen 110 en 115 mm. Hg.	
„ 4'.	30 „ 10''.	Tusschen 110 en 115 mm. Hg.	
„ 6'.	30 „ „		
„ 6' 30''.	30 „ „	118 mm. Hg.	Linker vagus door geknipt.
„ 10'.		Stijgt tot 124 mm. Hg.	Rechter vagus door geknipt.
„ 11'.	35 „ „	115 mm. Hg.	Snorkende inspiratie.
„ 15'.	39 „ „	110 mm. Hg.	
„ 15' 30''.	40 „ „		De curve is uiterst regelmatig.
„ 16'.	39 „ „	110 mm. Hg.	
„ 18'.	40 „ „	110 mm. Hg.	
„ 18' 50''.	39 in 10'' na injectie.	Stijgt gedurende 50'' geleidelijk tot 136 mm. Hg.	4 u 18' 50''. 2 Ccm. geïnjectieerd.
„ 19' 20''.	40 „ „		Regelmatische curve.
„ 20'.	39 „ „	126 mm. Hg.	
„ 20' 20''.	niet zeker te tellen, 28? in 10'.	Daalt tot 115 mm. Hg. Matige schommelingen.	4 u 20' 20''. De pols wordt onregelmatig; de frequentie der hartslagen schijnt verminderd.
„ 21' 30''	39 in 10''.	118 mm. Hg.	De curve is weer vrij regelmatig.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
4 u. 22'.	39 in 10".	120 mm. Hg.	Injectie van 1 Ccm. oplossing.
„ 22' 50".	40 „	Stijgt in 30" zeer geleidelijk tot 130 mm. Hg.	
„ 23'.	40 „		
„ 23' 30".	40 „		
„ 24'.	41 „	130 mm Hg.	Pulsus bigeminus.
„ 24' 50".		Daalt na injectie tot 110, stijgt dan tot 130 mm. Hg.	1 Ccm. geïnjecteerd.
„ 25' 30".	41 „		
„ 26'.	31 in 10", niet zekertetellen.	Schommelt tusschen 120 en 110 mm. Hg.	De curve is zeer onregelmatig; de drukking daalt als de pols verdwijnt, stijgt als deze terugkomt.
„ 26' 40".	Niet te tellen.	Sterkeschommelingen	
„ 26' 60".		Daalt tot 0.	

Het konijn sterft onder clonische krampen.

Sectie: 't geheele hart is nagenoeg slap, ook de linker kamer is nog met bloed gevuld.

De totale dosis convallamarine is nog niet $1\frac{1}{2}$ mgrm.

Ook in deze proef zien wij in overeenstemming met proef XII, waar ook de nn. vagi waren doorgesneden, geen noemenswaardige vermindering der polsfrequentie, vóór de onregelmatige werking van het hart.

Wel vinden wij ook in overeenstemming met proef XII, eene belangrijke stijging der bloedsdrukking, zonder vermeerdering der polsfrequentie; deze stijging, die slechts van korten duur is, komt weer na eene nieuwe dosis convallamarine.

De lethale gift is in deze proef eene uiterst geringe;

het konijn, hoewel niet groot, scheen volmaakt gezond te zijn.

P R O E F XV.

Bont konijn van 1500 gram gewicht. nn. vagi blootgelegd.

Oplossing van 1 dl. convallamarine in 3000 dln. NaCl. solutie van 0.65‰.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
3 u. 30".	37 in 10".	110 m. m. Hg.	
	39 "		
" 30' 50".	37 "		
" 31'.	37 "	Stijgt tot 116 m. m Hg.	1/3 Ccm. oplossing geïnjecteerd.
" 35'.	na de injectie 36 in 10"	110 m m. Hg.	2 Ccm. oplossing geïnjecteerd.
	vóór de injectie. 39 in 10"	115 "	
	na de injectie.		
" 36'.	36 in 10'.	115 "	
" 38'.	34 "	110 "	3 Ccm. geïnjecteerd.
	vóór de injectie. 34 in 10"	122 "	Ongeveer 40" na de injectie ziet men in de curve den pols verdwijnen en de drukking dien overeenkomstig sterk dalen. Zie fig. 3.
	na de injectie.		Pulsus bigeminus.
" 39'.	35 in 10'; niet zeker te tellen; daar de curve onregelmatig is 32 in 10".	Daalt een enkele maal tot 100 m m. Hg.	

<i>Tijd,</i> 3 u. 40'.	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsarukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
			Deze langzame schommelingen in de bloedsdrukking (2 in 10''), waren reeds ten 3 u. 39' waartoe nemen.
" 41'.	32 "	Meest tusschen 110 en 118 mm. Hg.	
	33 "		
	33 "		
" 45'.	36 "	110 mm. Hg.	De curve is zeer regelmatig.
" 45' 45''.	43 " na doorsnijding der nn. vagi.	Stijgt tot 180 mm. Hg.	3 u. 45' 35''. De beide nn. vagi doorgeknipt; zeer zeldzame en diepe inspiraties. De frequentie der pols is niet zeker te tellen.
" 46' 30''.	45 in 10''.	180 mm. Hg.	
" 49'.	44 "	160 mm. Hg. langzame schommelingen tusschen 160 en 140 mm. Hg.	
" 49' 30''.	39 "		
" 50' 10''.	41 "		
" 51'.	Niet te tellen; schijnt vermeerderd.	145 mm. Hg.	De amplitude der hartslagen is gering en afwisselend van grootte; de curve is onregelmatig.
" 51' 40''.	10'' na de inj. 38 in 10''.	140 "	3 Ccm. der oplossing geïnjecteerd.
" 52' 20''.	Niet te tellen.		De drukking blijft hoog, aan de curve zijn bijna geen polsuitslagen te zien.
		Daalt langzaam tot 0.	

Aan de curve is 40" na de laatste injectie geen polsuitslag meer te zien. Het dier sterft onder clonische krampen.

Sectie: De linker kamer is sterk gecontraheerd.

De totale dosis convallamarine is hier nagenoeg 3 mgrm.

Het opvallende in deze proef is de enorme stijging der bloedsdrukking na doorsnijding der nn. vagi, terwijl het hart waarschijnlijk reeds door de convallamarine is aangedaan.

Deze drukverhooging houdt vrij lang stand, ook nog te 3 u. 51', waar het hart reeds zoo slecht werkte. Bij het einde der proef zijn aan de curve geen polslagen meer waar te nemen en moeten dus zeker de kleine vaten sterk vernauwd zijn geweest gelijk trouwens de hooge bloedsdrukking na de doorsnijding der nn. vagi, bij eene onregelmatige hartswerking de vaatkramp bewijst. Zooals wij later zullen zien, werkt de convallamarine niet op de vaatwanden zelve en zouden we dus eene prikkeling van eene der vasomotorische centra moeten aannemen. Evenwel kunnen we hier, ook eene CO₂ intoxicatie niet geheel uitsluiten, die door de slechte werking van het hart kon zijn opgetreden of bevorderd. Er was geen tracheotomie verricht, zoodat het konijn moeilijk ademde gelijk het snorkend inspireeren bewees.

Ook zien we in deze proef vóór dat de nn. vagi zijn doorgesneden, eene vermindering der polsfrequentie; na doorsnijding is de curve niet duidelijk meer uit te tellen, maar schijnt de polsfrequentie eerst te verminderen als het hart onregelmatig gaat werken.

P R O E F XVI.

Bont konijn van 1900 gram gewicht, de nn. vagi blootgelegd; tracheotomie.

De convallamarine-oplossing is 1 : 2000 NaCl. solutie van 0.65^o/_o.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
12 u. 4'.		± 100 mm. Hg.	Het konijn is onrustig.
" 6' 20".			Herhaaldelijk met het registreeren gewacht.
" 8'.	35 in 10".	100 mm. Hg.	Zeer regelmatige curve.
		Daalt tot 90, stijgt tot 120.	12 u 9' 10". L vagus afgebonden.
" 9' 20".	35 in 10".	blijft ± 120 mm. Hg. Schommelt om ± 120 mm. Hg.	R vagus afgebonden.
" 20'.	35. vóór inj. 35 in 10".	Stijgt 6 mm Hg, schommelt dan tusschen	12 u 20". 1/5 Ccm. oplossing ingespoten
	tijdens inj. 9 in 3".	110 en 118 mm. Hg.	
	na inj. 34 in 10".		
" 21' 50".	vóór inj. 34 in 10".		1/2 Ccm. conv. oplossing.
	tijdens inj. 9 in 3".	Daalt aanvankelijk, stijgt tot 126 mm. Hg. en schommelt dan langzaam tusschen 110 en 120.	
" 22'.	34 in 10".		
" 23'.	35 "		

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
12 u. 24'.	vóór inj. 35 in 10''.	118 mm. Hg., stijgt iets, maar blijft dan dezelfde.	12 u. 24'. $\frac{1}{2}$ Ccm. oplossing geïnjecteerd. De curve is zeer regelmatig, 12 u. 24'50''.
	tijdens inj. 15 in 5''.		
	na inj. 33 in 10''.		Zonder bekende uitwendige oorzaak, blijft de pols uit en daalt de bloedsdruk- king zie fig. 3.
„ 25'.	vóór inj. 35 in 10''.	120 mm. Hg.	$\frac{1}{2}$ Ccm. geïnjecteerd.
	na inj. 34 in 10''.		
„ 25' 40''.	34 in 10''.	Tusschen 124 en 120 mm. Hg.	Sinds 12 u. 26' zeer sterke schommelingen in de bloedsdrukking.
„ 30'.		Schommelt tusschen 120 en 110 mm. Hg.	
„ 33'.	36 in 10'', met de hand ge- teld.	Tusschen 140 en 110 mm. Hg.	De curve is zeer onregelmatig de fre- quentie der hartsla- gen is niet te tellen.
„ 33' 50''.		Stijgt tot 150 mm. Hg. en wisselt dan van 130 tot 120 mm. Hg.	
„ 34'.	38 met de hand geteld.		12 u. 34' stijgt de bloedsdrukking soms tot 146 en daalt dan weer tot 118 mm. Hg.
„ 35'.		130 en 120 mm. Hg.	

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
12 u. 38' 20".	Na inj. 31 in 10".	Daalt tijdens injectie tot 100, stijgt tot 140 en schommelt tusschen 110 en 120 m. m. Hg.	$\frac{1}{2}$ Ccm. oplossing. De curve is uiterst onregelmatig.
„ 40'.	34 in 10", met de hand geteld.		
„ 44'.	Niet te tellen	Tusschen 94 en 90 m. m. Hg.	
„ 46'.	32 in 10".	$\pm$ 85 mm. Hg.	De curve is regelmatig.
		Herhaaldelijk onregelmatige verheffingen en dalingen.	Het konijn is onrustig.
„ 50'.	31 in 10".	95 mm. Hg.	De curve is vrij regelmatig.
„ 51'.	30 „	$\pm$ 120 mm. Hg.	Regelmatige curve.
„ 52'.	30 „	125 mm. Hg.	
„ 55'.		schommelt tusschen 100 en 110 mm. Hg.	
„ 57'.	26 „		De amplitude der polsuitslagen is groot.
	25 „		
„ 58' 20".	26 vóór inj.	Daalt tot 85 en stijgt weer tot 110 mm. Hg.	$\frac{1}{2}$ Ccm. oplossing.
	25 na inj.		

12 u. 58' 50". De bloedsdrukking daalt plotseling met nog enkele verheffingen tot 0. Er volgen nog enkele diepe inspiraties. Het dier sterft om 1 uur, onder heftige clonische krampen.

Sectie: Stilstand van het geheele hart in diastole.

De totale gift convallamarine is nog niet geheel 1.5 mgrm.

In deze proef ontbreekt de geleidelijke stijging der bloedsdrukking, na toediening der convallamarine; wel is er eene dadelijke stijging, maar deze gaat gepaard met onregelmatige hartswerking en is ook slechts van korten duur; ook hier is dus weer aan te nemen een vernauwing der kleine slagaderen ten gevolge van prikkeling der vasomotorisch centra.

Om 12 u. 50' schijnt het hart weer beter te gaan werken, de polsfrequentie is weinig verminderd, de bloedsdrukking is nagenoeg als in het begin der proef; ten 12 u. 57' begint eene vermindering der polsfrequentie gepaard aan daling der bloedsdrukking, toen de laatste gift convallamarine aan de hartswerking een einde maakte.

P R O E F XVII.

Grijs konijn van 2500 gram. Eene canule zorgvuldig in de trachea vastgebonden. De nn. vagi blootgelegd. Voor zenuwprikkeling een inductie-exparaat met chroom-zuur-element. Couvallamarine-oplossing 1 : 2000 Nacl. solutie van 0,05 %.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
12 u. 10'.	36 in 10".	105 mm. Hg.	
	36 "		
" 11' 10".	38 "	stijgt tot 130.	
" 16'.	42 "	110 mm. Hg.	L. vagus afgebonden en doorgeknipt.
" 16'.	tijdens prikkeling 9 in 4".	Daalt tot 90, stijgt tot 120, blijft 110 mm. Hg.	Vagusprikkeling gedurende 4".
	na prikkeling 40 in 10".		

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
12 u. 17'.	tijdens prik kel. 10 in 4". na prikkeling 40 in 10".	Daalt tot 90 en blijft daarna 120 mm. Hg.	L. vagus geprik- keld, maar zwakker.
" 19' 20".	vóór injectie 42 in 10". na injectie 43 in 10".		1/2 Ccm. conv. geïn- jicieerd.
" 20'.	43 in 10". tijdens inject 26 in 6".	118 mm Hg. Onveranderd.	1 Ccm. oplossing geïnjecteerd.
" 21' 50".	44 in 10".	Stijgt direct na de injectie met onregel- matige schommelin- gen tot 145 mm. Hg. ± 128 mm. Hg.	Het konijn is zeer onrustig. De schom- melingen in de druk- king duren 20" lang.
" 24'.	45 "	118 mm. Hg.	De curve is weer regelmatig.
" 24' 30".	44 "		
" 24' 30".	vóór injectie 44 in 10". tijdens inject. 36 in 8". na injectie 44 in 10".	Onveranderd.	1 Ccm. geïnjecteerd.
" 26'.	vóór injectie 28 in 6". tijdens inject. 35 in 8". na injectie 45 in 10".	Zeer geringe daling; blijft op 118 mm. Hg.	De curve is zeer regelmatig.
			1 Ccm. oplossing.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
12 u. 26' 50".	44 in 10".	118 mm. Hg.	De curve vertoont uiterst regelmatige pols- en ademhalings-schommelingen.
" 30'.	vóór injectie 45 in 10". tijdens inject : 44 in 10". na injectie 45 in 10".	Geen verandering.	8 ademh. schommelingen in 10". 1 Ccm. oplossing.
" 31'.	tijdens inject : 44 in 10". na injectie 44 in 10".	Onveranderd.	1 Ccm. oplossing.
" 31' 12".	32 in 10".	Schommelt tusschen 120 en 80 mm. Hg.	De curve is zeer onregelmatig.

Ongeveer 15" na de laatste injectie, terwijl het hart schijnbaar volkomen normaal werkt, ontstaat er plotseling onregelmatige hartswerking met sterke wisselingen in de bloedsdrukking. (Zie fig. 6). Eerst nadat de drukking tot 0 is gedaald, ontstaan er, alhoewel het dier reeds tijdens de onregelmatige hartswerking onrustig werd, sterke clonische krampen. 2' na de krampen werd kunstmatige ademhalingen verricht; er volgden spontaan nog 2 respiraties.

Sectie: de linker kamer is sterk gecontraheerd; het rechterhart en de voorkamers zijn gevuld.

De totale giftconvallamarine is bijna 3 mgrm.

In deze proef blijkt de polsfrequentie na doorsnijding van den linker vagus (de rechter was nog intact), niet te verminderen door de convallamarine. De prikkelbaarheid

van den vagus was vooraf vastgesteld, maar daar de curven zoo regelmatig bleven, werd nog niet tot prikkeling na de injecties overgegaan.

Deze plotselinge vergiftiging van het hart, vindt waarschijnlijk hare verklaring in het spoedig na elkaar inspuiten der convallamarine.

P R O E F XVIII.

Grijs konijn van 2050 gram. De proef is op dezelfde wijze ingericht als de voorgaande, alleen de convallamarine-oplossing wordt niet in de vena jugularis, maar onder de huid gespoten.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
11 u. 30'.	29 in 10".	118 mm. Hg.	
" 30' 50".	30 " na	Daalt tot 110, stijgt	L. vagus afgebonden en doorgeknipt.
	34 " de doorsnijding.	tot 120 en blijft 110 mm. Hg.	
" 31' 20".	32 in 10".		Vagusprikkeling geeft niets.
" 39'.	39 in 10".	105 mm. Hg.	
" 43'.	vóór prikkeling 16 in 4"; tijdens 13 in 4" en na 39 in 10".	Daalt tot 90 en blijft daarna 105 mm. Hg.	Vagusprikkeling bij 85 m.m. rolafstand, gedurende 4'.
" 45'.		120 mm. Hg.	2½ mgrm. convallamarine onder de huid der achterextremiteten gespoten; het konijn is onrustig.

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
	43 in 10".		
11 u. 46' 10".	Na doorsnijding 45.	Geringeschommeling.	R. vagus afgebonden en doorgeknipt.
" 49'.	44 "	120 mm. Hg.	Respiratie-frequentie 52 in 1'.
" 50' 10".	45 "		Uiterst regelmatige carve.
" 51'.	45 "		
" 54'.	46 "	118 mm. Hg.	11 u. 54' 1 1/2 mgrm. Convallamarine.
		Schommelt tusschen 126 en 116 mm. Hg.	11 u. 54' 50". Vagusprikkeling bij rolafstand van 85, gedurende 4"; heeft geen effect; vagus iets op de elektroden verplaatst.
" 55' 10".	45 in 10".	Daalt tot 110, stijgt dan tot 126 mm. Hg.	11 u. 56' 10", vagusprikkeling bij 80 m.m. rolafstand gedurende 4".
	tijdens prikkeling 13 in 4"; er na 42 in 10".		
12 uur.	43 in 10".	Schommelt tusschen 112 en 108 mm. Hg.	
" 30".	tijdens prikkeling 17 in 5"; er na 43 in 10".	Daalt tot 80, stijgt tot 120 en schommelt op 112 m. m. Hg.	12 u. 30". Vagusprikkeling bij 80, gedurende 5".
" 3'.	44 in 10".	120 m. m. Hg.	
" 6'.	na prikkeling 43 in 10".	tijdens prikkeling geringe daling.	Vagusprikkeling bij eene zelfde stroomsterkte.
" 10'.	45 "	122 mm. Hg.	

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
11 u. 11.	vóór prikkeling 45 in 10".	Daalt tot 120, stijgt en blijft op $\pm$ 120 mm. Hg.	Vagusprikkeling bij 80 mm. rolafstand gedurende 6".
	tijdens prikkeling 21 in 6".		
	na prikkeling 44 in 10".		
" 13.	45 in 10".	120 mm. Hg.	1½ mgrm. convallamarinc.
" 16.		dezelfde.	De respiratie-frequentie is 52 in 1'.
" 20.	43 "	115 mm. Hg.	
" 21.	42 "		
" 24.	45 "	120 mm. Hg.	1 mgrm. convallamarine.
" 30.	43 "	108.	
" 31.		tot 80 mm. Hg. gedaald.	Geen onregelmatige schommelingen. Vagusprikkeling heeft geen effect: de vagus op de electroden verplaatst.
" 34.	45 "	100 mm. Hg.	
" 37.		$\pm$ 115 mm. Hg.	De curve is niet duidelijk leesbaar; herhaaldelijk met registreeren gewacht en een coagulum uit de canule der Carotis verwijderd.
" 40.	vóór prikkeling 44 in 10".	110 mm. Hg.	De curve is weer uiterst regelmatig. 12 uur 40' 10".

<i>Tijd.</i>	<i>Polsfrequentie.</i>	<i>Bloedsdrukking.</i>	<i>Aanmerkingen.</i>
	tijdens prikkeling 18 in 6".	daalt tot 90.	Vagusprikkeling gedurende 6', bij 70 m.m. rolafstand, daar bij 80 geen effect optrad.
	na prikkeling 42 in 10".		

Ten 12 uur 40' is de curve uitstekend, maar 4' later is de canule weer verstopt en wordt het registreeren gestaakt. — Ten 12 uur 50' sterft het dier onder heftige clonische krampen, na voorafgaande diepe inspiraties.

De totale gift convallamarine is 6,5 mgrm.

Sectie: het hart staat stil in diastole.

In deze proef ontbreekt ook de vermindering der polsfrequentie, na inspuiting der convallamarine; de bloedsdrukking blijft nagenoeg dezelfde.

De vagus-prikkeling heeft steeds effect; wel schijnt de prikkelbaarheid iets verminderd, maar dan toch slechts in zeer geringe mate; de curven waren 10' vóór den dood nog zeer regelmatig.

Bij de proeven, waar de convallamarine direct in de vena jugularis wordt gebracht, kan men, als het hart onregelmatig gaat werken, moeilijk over het effect van de vagus-prikkeling oordeelen.

Bij injectie der convallamarine in de vena jugularis, is gemiddeld uit al de hier genomen proeven, de lethale gift 1.63 mgrm. per 1 Kgr. konijn.

3°. ONDERZOEK NAAR DE WERKING OP DE VATEN.

Aan de directe vernauwende werking der digitaline

op de kleinere arteries valt sinds de waarnemingen van Ackermann¹⁾ aan het mesenterium van konijnen en de bewijzende proeven van Talma en v. d. Weyde²⁾ niet meer te twifelen.

Heeft de convallamarine, die men tot de digitalinegroep kan brengen, ook dezen direct vernauwend invloed op de kleine arteries?

Om deze vraag te beantwoorden werden de volgende proeven genomen.

a. *Koudbloedige dieren. Kikvorschen.*

P R O E F XIX.

Bij een matig groote rana esculenta worden hersenen en ruggemerg vernietigd, de buik ruim opengeknipt, het sternum weggenomen en het pericardium geopend. Door de beide voorkamers wordt onder den bulbus aortae een zijden draad gehaald, daarna de kamer ingeknipt en een buisje in de bulbus aortae gebracht en vastgebonden; dit buisje is door een elastieken buis verbonden met een buret waarin eene NaCl. solutie van 0.9% welker niveau ongeveer 2 d.M. boven den kikvorsch ligt. — De buisgeleiding van buret tot bulbus aortae bevat 9 Ccm. vloeistof.

De convallamarine oplossing is 1:500 dln. der NaCl. solutie. Alle vloeistoffen die gebruikt worden zijn gefiltreerd.

In de hiervolgende tabellen vindt men het aantal se-

¹⁾ Th. Ackermann, Ueber die physiologischen wirkungen der Digitalium auf den Kreislauf und die Temperatur. Deutschs. Arch. f. klin. Med. 1873. VI. pag. 125.

²⁾ Prof. S. Talma, und. Dr. A. J. van der Weijde. Beiträge zur therapie des Kranken Herzens, Zeitsch. f. klin. Med. Bd. IX. Heft 3 u. 4.

cunden opgegeven die verlopen tijdens het niveau in de buret daalt van de 30^{ste} tot 35^{ste} streep der verdeling in grammen; is het niveau tot 35 gedaald, dan wordt de buret tot boven 30 gevuld en eerst als de vloeistof aan 30 is gekomen met het tellen begonnen.

5 Ccm. stroomen successievelijk door:

N ^o . 1 in 45 seconden	N ^o . 7 „ 45 seconden,	N ^o . 15 „ 54 seconden
„ 2 „ 45 „	„ 8 in 45 „	„ 16 „ 53 „
„ 3 „ 46 „	„ 9 „ 44 „	„ 17 „ 55 „
„ 4 „ 44 „	0.5 Ccm. der oplossing	„ 18 „ 56 „
0.5 Ccm. der Couv. oplossing in de buis-geleiding gespoten.	N ^o . 10 in 47 seconden,	0.5 Ccm der oplossing
	„ 11 „ 50 „	N ^o . 19 in 45 seconden,
	„ 12 „ 53 „	„ 20 „ 49 „
N ^o . 5 in 42 seconden	„ 13 „ 53 ²⁾ „	„ 21 „ 47 „
„ 6 „ 53 ¹⁾ „	„ 14 „ 48 „	Proef onderbroken.

Aanmerkingen: Terwijl over het algemeen het dalen der vloeistof in de buret zeer gelijkmatig geschiedt, komt bij ¹⁾ en daar waar het uitvloeien langzamer gaat een rhythmisch intermitterend dalen van het vocht voor, dat van rhythmische contracties der bulbus aortae afhankelijk bleek, daar het verdween als het buisje iets dieper werd ingebracht.

Bij ²⁾ enkele coagula verwijderd. In het begin der proef waren ook de voorkamers ingeknipt.

Bij het einde der proef bestond er een matig algemeen oedema; voorkamers en kamer klopten nog.

P R O E F XX.

Inrichting der proef als hiervoor.

Oplossing van convallamarine 1: 2000 dln. der Nacl. solutie van 0.9‰ en eene even sterke oplossing van digilalina.

Alle vloeistoffen gefiltreerd.

De drukhoogte is 2 d. M.

De cijfers geven het aantal secunden aan die verlopen tijdens het niveau in de buret daalt van de 30^{ste} tot 32^{ste} deelstreep der verdeling in CcM.

2 Ccm. stroomen successievelijk door.

N ^o . 1 in 35 secunden.	1 mgrm. convallama-	N ^o . 6 in 33 secunden.
„ 2 „ 40 ¹⁾ „	rine in de buis inge-	„ 7 „ 33 „
„ 3 „ 37 „	spoten.	„ 8 „ 35 „
„ 4 „ 36 „	N ^o . 5 in 37 secunden.	1 mgrm digitaline.
	1 mgrm. convallama-	N ^o . 9 in 132 ²⁾ secunden.
	rine.	Proef Onderbroken.

Aanmerkingen. In deze proef is het buisje tot tegen de aortæ gebracht, zoodat de invloed van den bulbus is uitgesloten.

Bij ¹⁾ icts aan het buisje veranderd.

Bij ²⁾ ziet men den enormen invloed der digitaline; het niveau daalt in de buret aanvankelijk nog met de gewone snelheid, maar blijft dan als het ware plotseling op dezelfde hoogte staan; zelfs nadat de drukking in de buret bijna 3 maal verhoogd is, gaat het uitvlocien nog uiterst langzaam.

De beide aortæ zijn sterk gespannen en gerekt.

P R O E F XXI.

Eene groote rana esculenta met spelden door de zwemvliezen op een plankje vastgestoken. Hersenen en rugge-merg zijn ongeschonden gelaten. Overigens dezelfde inrichting van de proef als hiervoor.

Oplossingen van 10 mgr. Convallamarine in 10 gram NaCl. solutie van 0.9% en eene even sterke digitaline oplossing.

5 Ccm. stroomen successievelijk door:

N ^o . 1 in 90 ¹⁾ seconden	3 mgrm. Convalla-	N ^o . 11 in 56 seconden.
" 2 " 58 "	marine.	" 12 " 55 "
" 3 " 60 "	N ^o . 7 in 55 ²⁾ seconden.	1 mgrm. digitaline.
" 4 " 58 "	" 8 " 65 ³⁾ "	N ^o . 13 in 140 secun-
" 5 " 54 "	" 9 " 63 "	den. ⁴⁾
" 6 in 55 "	" 10 " 65 "	Proef onderbroken.

Aanmerkingen. Bij 1). De voorkamers ingeknipt; de kikvorsch beweegt zich sterk

Bij 2) 40" gewacht.

Bij 3) intermitteerend uitvloeien der vlocistof hetgeen samenvalt met contracties der bublus aortæ.

Bij 4) de aanvankelijke daling na de injectie geschiedt met de gewone snelheid; na 140 seconden is het niveau 4.8 ccm. gedaald en wordt de proef onderbroken.

Daar mogelijkerwijze het spartelen van den kikvorsch van grooten invloed op dit uitstroomen kan zijn, wordt nog genomen.

P R O E F XXII.

Zwak gecurariseerde rana esculenta.

Inrichting der proef en sterkte der oplossingen als hier-voor. Ongeveer dezelfde drukking in de buret.

2 Ccm. stroomen door:

N ^o . 1 in 43 seconden.	1 mgrm. Convallama	N ^o . 10 in 33 seconden.
" 2 " 43 "	rine.	1 mgrm. digitaline.
" 3 " 46 "	N ^o . 6 in 41 seconden.	N ^o . 11 in 120 seconden.
" 4 " 44 "	" 7 " 40 "	
" 5 " 45 "	" 8 " 35 "	Proef onderbroken.
	" 9 " 33 "	

b. Warmbloedige dieren. Konijnen.

P R O E F XXIII.

Bij een matig groot konijn worden medulla oblongata en hersenen met een naald vernietigd; en daarna de buik geopend.

In de aorta abdominalis wordt onder den oorsprong der arteria renalis een buisje gebracht dat door een elastieken buis verbonden is met een buret, waarin NaCl. solutie van 0.65 ‰. Deze buret is geplaatst in een groot glazen vat, in welk vat door hevelwerking warm water wordt gelaten en koud water afvloeit zóó dat het geheel een temperatuur heeft van 37.5° C. Ook de NaCl. solutie die tot aanvulling van de buret dient, is vooraf op 38° C. verwarmd.

Alle luchtbelllen zijn zorgvuldig uit de buisgeleiding verwijderd.

Verder worden gebruikt eene oplossing van convallamarine 3 : 1000 dln. NaCl. solutie en eene even sterke digitaline solutie.

Al de te gebruiken oplossingen zijn zorgvuldig gefiltreerd.

De tabellen geven aan het aantal secunden, dat verloopt tijdens het niveau in den buret, daalt van punt *a*, dat 49 c. m. boven het konijn ligt tot het 7³/₄ c. m. lager gelegen punt *b*; de hoeveelheid vocht, die daarbij uitvloeit is 20 Ccm.

Bij het begin van doorstroomen wordt de vena cava inf. ingeknipt.

Ook hier wordt de buret telkens tot boven *a* gevuld, en eerst als het niveau bij *a* is, met het tellen begonnen.

20 Ccm. stroomen successievelijk door :

Nº. 1 in 45 seconden.	Nº. 12 in 65 seconden.	3 Ccm. Convallama-
" 2 " 46 "	" 13 " 65 "	rine ingespoten.
" 3 " 50 "	1 Ccm. convallama-	Nº. 17 in 68 seconden.
" 4 " 50 "	rine-oplossing in de	" 18 " 69 "
" 5 " 53 "	verbindingsbuis ge-	3 Ccm. digitaline-
" 6 " 53 "	spoten.	oplossing.
" 7 " 56 "	Nº. 14 " 64 seconden.	Nº. 19 in 165 sec.
" 8 " 57 "	" 15 " 66 "	" 20 " 140 "
" 9 " 55 "	2 Ccm. conv. inge-	" 21 " 115 "
" 10 " 58 "	spoten.	" 22 " 110 "
" 11 " 64 "	Nº. 16 " 66 seconden	Proef onderbroken.

De geheele proef heeft 40 minuten geduurd.

P R O E F XXIV.

Alles ingericht als in de vorige proef; dezelfde stand van den buret; dezelfde sterkte van de oplossingen.

Nº. 1 in 90 seconden	Nº. 12 in 89 seconden.	Nº. 19 in 64 seconden.
" 2 " 80 "	" 13 " 85 "	" 20 " 60 "
" 3 " 80 "	3 Ccm. convallama-	" 21 " 62 "
" 4 " 74 "	rine.	3 Ccm. digitaline-
" 5 " 84 "	Nº. 14 in 65 seconden;	oplossing ingespoten.
" 6 " 80 "	enkele luchtbelllen	Nº. 22 in 175 second.
" 7 " 75 "	gaan door de buis in	" 23 " 115 "
" 8 " 70 "	de aorta abdominalis.	" 24 " 119 "
" 9 " 80 "	Nº. 15 in 65 seconden.	2 Ccm. digitaline.
" 10 " 85 "	" 16 " 63 "	Nº. 25 in 210 se-
" 11 " 85 "	" 17 " 60 "	cunden.
2 Ccm. convallama-	" 18 " 60 "	Proef onderbroken.
rine oplossing inge-	2 Ccm. convalla-	
spoten.	marine.	

De geheele proef heeft 56 minuten geduurd.

Een volgende proef werd genomen om ook de Convallamarine van Trommsdorf en van Gehe, met die van Merck te vergelijken.

P R O E F XXV.

Inrichting der proef als hiervoor; de convallamarines- en digitaline-oplossingen zijn van dezelfde sterkte als in Proef XXIII.

Nº. 1 in 54 seconden	2 Ccm. conv.	Nº. 25 in 90 seconden.
„ 2 „ 45 „	Trommsdorf.	„ 26 „ 75 „
„ 3 „ 50 „	Nº. 14 in 52 seconden.	„ 27 „ 76 „
„ 4 „ 44 „	„ 15 „ 48 „	Nº. 28 in 50 seconden.
„ 5 „ 45 „	1 Ccm. conv. Merck.	„ 29 „ 45 „
„ 6 „ 42 „	Nº. 16 in 44 seconden.	2 Ccm. digitaline en
„ 7 „ 43 „	„ 17 „ 40 „	1 Ccm. convallamarine
„ 8 „ 45 „	„ 18 „ 42 „	Gehe gelijktijdig in-
„ 9 „ 43 „	„ 19 „ 39 „	gespoten.
„ 10 „ 46 „	1 Ccm. conv. Merck.	Nº. 30 in 105 sec.
1 Ccm. conv.	Nº. 20 in 38 seconden.	„ 31 „ 70 „
Trommsdorf ¹⁾) in-	„ 21 „ 38 „	„ 32 „ 60 „
gespoten.	Nº. 22 in 37 seconden.	Proef onderbroken.
Nº. 11 in 54 seconden.	„ 23 „ 38 „	¹⁾ enkele luchtballen
„ 12 „ 45 „	„ 24 „ 37 „	gaan door de buis in
„ 13 „ 43 „	2 Ccm. digitaline ¹⁾ .	de aorta abdominalis.

De geheele proef heeft 55 minuten geduurd.

P R O E F XXVI.

Deze proef wordt genomen ter controle van al de vorigen. De algemeene inrichting is dezelfde, maar in de elastieken verbindingsbuis tusschen buret en het buisje dat in de aorta abdominalis is gebonden, wordt een

glazen $\perp$ stuk gebracht, met het lange einde verticaal; luchtbellē nu, die hetzij uit de buret met de NaCl. solutie meegaan, of bij de injectie der convallamarine en digitaline-soluties in de buisgeleiding geraken, verzamelen zich in dit rechtopstaande buisje, zooals vooraf werd nagegaan.

De proef is ingericht als de voorgaande; de oplossingen zijn van dezelfde sterkte.

N ^o . 1 in 42 seconden.	N ^o . 12 in 34 seconden	N ^o . 19 in 39 seconden.
" 2 " 41 "	" 13 " 34 "	" 20 " 34 "
" 3 " 40 "	" 14 " 35 "	" 21 " 37 "
" 4 " 36 "	" 15 " 36 "	" 22 " 37 "
" 5 " 38 "	2 Ccm. convallamarine Gehe ingespoten	2 Ccm. digitaline-oplossing.
" 6 " 38 "	N ^o . 16 in 40 seconden.	N ^o . 23 in 60 seconden.
" 7 " 36 "	" 17 " 37 "	" 24 " 45 "
" 8 " 37 "	" 18 " 36 "	" 25 " 40 "
" 9 " 35 "	2 Ccm. convallamarine Trommsdorf.	Proef onderbroken.
" 10 " 35 "		Duur der proef $\pm$
" 11 " 36 "		40 minuten.

Uit deze proeven blijkt, dat de convallamarine geen verandering van eenig gewicht in het lumen der kleine arteries veroorzaakt. Ook tegenover zeer groote hoeveelheden verhouden de kleine arteries zich nagenoeg indif-ferent, terwijl een even groote hoeveelheid digitaline steeds eene belangrijke vaatvernauwing tengevolge heeft. Deze vaatvernauwing door digitaline, is bij kikvorschen zóó

Kobert, ueber die Beeinflussung der peripheren gefässe durch pharmakologischer Agentien. Arch. f. experim: Pathol. u. Ther. Bd. 22 pag 77.

Tegen het gebruik van NaCl-solutie zooals in deze proeven is geschied ter bepaling der hoeveelheid vloeistof die door de vaten stroomt over-komstig hun lumen worden door Kobert bezwaren geopperd. Door

sterk, dat men bijna moet aannemen, dat de kleine arteries geheel zijn gesloten, getuige het gedurende eenigen tijd uiterst langzaam doorstroomen der vloeistof.

B. ONDERZOEKINGEN NAAR DE WERKING OP HET ZIEKE HART.

In hunne proeven over digitaline, hebben Talma en Van der Weyde (¹⁾) de werking van dit glycoside onder andere nagegaan op het door chinine vergiftigde kikvorschenhart.

Wanneer men met de Ludwig Coats' inrichting door een kikvorschenhart de kunstmatige circulatie van een bloed- of melkmengsel door een systeem van buizen doet

¹⁾ Zeitsch. f. klin. Med. I. c.

het doorstroomen van NaCl-oplossingen zegt hij worden de vaatwanden zeer snel pathologisch veranderd en geheel „lebensunfähig;” verder zou hand aan hand met het optreden der niet te voorkomen oedemen de snelheid van uitvloeijing, bij eene zelfde drukking in het aanvoerreservoir, zooals van zelf zou spreken afnemen.

Kobert gebruikte in zijne proeven steeds bloed en organen van een zelfde diersoort en hield alles op een constante temperatuur van 38° C.

In de hier beschreven proeven is echter het doorstroomen nooit zóó lang voortgezet, dat de oedemen storend werkten, getuige het constant blijven van den tijd waarin een zeker aantal Ccm. uitvloeden. De ter contróle ingespoten digitaline gaf steeds dadelijk vaatvernauwing, waarmee tevens bewezen werd dat de vaten nog leefden, terwijl bij voortgezet doorspoelen met het indifferente vocht weer verwijding volgde.

Het bezwaar van Kobert kan mijns inziens alleen daaraan zijn ontstaan te danken hebben dat de genoemde schrijver deze methode of niet goed, of in 't geheel niet toepastte. Mijne tabellen bewijzen voor den onbevangen lezer dat op den ingeslagen weg de werking van geneesmiddelen op de wanden der vaten met zekerheid kan worden gekend. Zie ook de tabellen van Talma en van der Weijde, I. c.)

onderhouden en langzamerhand kleine chinine-doses bijv. van $\frac{1}{2}$ mgrm in deze circulatie brengt, dan kan men gemakkelijk de systolae permanent onvolkomen en de diastolae permanent sterk maken ¹⁾.

Daar het kikvorschenhart, zeer gevoelig is voor zuren ²⁾ werd in de bovengenoemde onderzoeken neutrale murias chinini gebruikt.

Digitaline bleek op het door chinine vergiftigde hart uitstekend te werken; de systolae kwamen sneller en sterker tot stand, terwijl de diastolae veel minder sterk werden. Het scheen wenschelijk om ook met de convallamarine dergelijke proeven te nemen, dewijl daaruit een overeenkomst met de digitaline zou kunnen blijken.

P R O E F XXVII.

Bij een groote rana esculenta worden hersenen en ruggemerg vernietigd, wordt de buik wijd geopend en het sternum weggeknipt. Door slokdarm en maag wordt een glazen staafje gebracht om het hart meer „en relief” te brengen, daarna het pericardium geopend.

In de v. cava inf. wordt de glazen afvoerbuis vastgemaakt van een drukvat: de aorta dextr. (resp. sinistra) wordt afgebonden een in de aorta sin. en glazen buisje gebracht dat door een elastieken buis is verbonden met een capillairbuisje hetwelk weer uitmondt in het aanvocr-reservoir.

Als circuleervocht wordt gebruikt een mengsel van 9 dln. NaCl.solutie van 0.65% en 1 dl. versche melk.

Eene oplossing van neutrale murias chinine, 1 dl. : 500 dln.

¹⁾ Zeitsch. f. klin. Med. I. c.

²⁾ Hermann. Toxicologie 1874.

van het melkmengsel, en eene oplossing van convallamarine van dezelfde sterkte worden gebruikt voor de injecties. De vlocistoffen zijn gefiltreerd.

11 uur 30'. Begin der proef: de buizen zijn aan elkaar verbonden en alle luchtbellen daaruit verwijderd; het aanvoereservoir blijft op constant niveau en wordt op zulk eene hoogte gebracht, dat het hart regelmatig en rustig werkt.

„ 34'. 9 hartslagen in $\frac{1}{4}$ ', regelmatig en volkomen.

„ 36'. „ „ „

„ 37'. „ „ $\frac{1}{4}'$.

„ 39'. Injectie in de buis vóór't hart, van $\frac{2}{5}$ mgrm. chinine.

„ 40'. 7 hartslagen in $\frac{1}{4}'$. De kamerdiastole is sterker, de systole niet volkomen.

„ 40' 45'. 6 slagen in $\frac{1}{4}'$. Systole van kamer en voor-kamer zeer onvolkomen; diastole zeer sterk.

„ 41'. 25 hartslagen in 1'.

„ 43'. 28 in 1'. De systole is beter, nog niet volkomen; de diastole is minder sterk.

„ 45'. 7 in $\frac{1}{4}'$.

„ 46'. $\frac{1}{5}$ mgrm. mur. chinine.

„ 47'. 6 in $\frac{1}{4}'$. Diastole sterk, systole onvolkomen.

„ 47' 15". $\frac{1}{5}$ mgrm. chinine.

„ 48'. 6 in $\frac{1}{4}'$. Systole zeer onvolkomen, diastole sterk.

„ 49'. $\frac{1}{4}$ mgrm. convallamarine op dezelfde plaats geïnjecteerd.

„ 50'. 6 in $\frac{1}{4}'$. De systole schijnt iets verbeterd; de diastole is niet minder sterk.

$\frac{1}{1}$ mgrm. convallamarine. De systole is reeds veel beter.

- 11 uur 51'. 28 hartslagen in 1'. De systole is nagenoeg volkomen, de diastole nog sterk.
- „ 52'. De diastole is minder sterk.
- „ 56'. $\frac{2}{5}$ mgrm. chinine.
5 in $\frac{1}{4}$ '. Peristaltische, onvolkomen systole; zeer sterke diastole. De pauzen zijn ongelijk lang; de peristaltisch voortgaande systole begint aan de basis.
- „ 58'. $\frac{1}{5}$ mgrm. chinine. Sterke kamer-diastole; wel is er systole der voorkamer, maar geen kamer-systole. 6 voorkamer-systolae in $\frac{1}{4}$ '.
- 12 uur. De kamer staat nog steeds stil in diastole, de voorkamer nagenoeg stil. Het aanvoerreservoir wordt verlaagd, waarop de voorkamers samen vallen. Injectie van $\frac{1}{2}$ mgrm. convallamarine. Het aanvoer-reservoir weer op de vroegere hoogte gebracht, de voorkamers vullen zich en oogenblikkelijk trekken ze zich sterk samen, en ook de kamer reageert na ongeveer 30'' met een onvolkomen systole;
- 12 uur 2' 30''. De diastole der kamer is minder sterk, de systole der voorkamer is vrij sterk; na ongeveer 3 à 4 voorkamer-systolae volgt een kamer-systole, die vrij volkomen en niet peristaltisch is.
- „ 5'. Slechts nu en dan blijft na de voorkamer-systole de kamer systole uit.
- „ 5' 10'' De kamer-systole gaat een enkele maal der voorkamer-systole vooraf.
- „ 6'. De werking van 't hart is traag, maar bevredigend.
- „ 7'. De kamer systole gaat aan die der voorkamer vooraf.

- 12 uur 8'. De kamer-systole gaat aan die der voorkamer vooraf.
- " 11'. De voorkamersystole is onvolkomen, wanneer ze samenvalt met de kamer-systole: misschien omdat ze haar inhoud niet in de kamer kan loozen, want zij is volkomen, als zij voorafgaat.
- " 12'. Kamer-contractie gaat vooraf.
- " 15'. De voorkamercontractie gaat weer aan de kamer vooraf.
- " 20'. Mengsel van 2 Ccm. der convallamarine en $\frac{8}{10}$ Ccm. der murias chinini oplossing. 5 hartslagen in $\frac{1}{4}$ '. Van het mengsel 1 Ccm. ingespoten. Enorm sterke diastole, met nu en dan volkomen systole van kamer en voorkamer; de kamer contractie gaat weer dikwijls aan de voorkamer-contractie vooraf. Op een uiterst zwakke kamer-systole volgt dikwijls een volkomen systole der voorkamer, evenwel ook wel omgekeerd.
- " 22'. Enkele malen volgt na eene volkomen voorkamer-contractie telkens eene meestal onvolkomen contractie aan de basis der kamer; om de 2 voorkamer-systolae volgt echter steeds een volkomen systole der kamer.
- " 24'. De kamer-contractie gaat nu steeds vooraf; met lange pauze volgt de voorkamer. De contracties zelf zijn normaal.
- " 28'. De voorkamer systole gaat weer aan die der kamer vooraf: beide volkomen. Proef onderbroken.

Terwijl het hart stil stond door de toegediende hoe-

veelheid chinine werd zijne werking door de convallamarine tot op zekere hoogte hersteld. Het effect is werkelijk schitterend, vooral te 11 uur 60', toen de kamer stilstond in diastole: het hart stond op de grens van den dood, maar het gevaar werd door de convallamarine afgewend.

Op welke wijze chinine ook verlamdend moge werken, — convallamarine is hier een prikkel tot contractie en wel vooral ook voor de kamerspier zelve. — De coördinatie-stoornis, zooals men het zou kunnen noemen, in de contracties, die te 12 u. 5' en later herhaaldelijk zich vertoont (en ook in andere dergelijke proeven telkens voorkwam), is moeijlijk anders te verklaren dan door aan te nemen, dat de convallamarine hier sterker op den dikkeren kamerwand werkt en dezen tot contractie brengt, vóór de aanstoot ter contractie van de voorkamer is ontvangen. Van verscheidene hartgiften wordt aangenomen, dat zij den kamerwand sterker aandoen, dan den dunnen voorkamerwand, terwijl juist door de chinine ook de voorkamer zeer sterk wordt aangedaan; dit zou ook een reden kunnen zijn, waarom de kamer gevoeliger blijft voor de convallamarine.

Om eene graphische voorstelling van deze gunstige convallamarinewerking te geven werd de volgende proeven genomen.

P R O E F XXVIII.

De inrichting is dezelfde als in proef XXVII; slechts is tusschen de afvoerbuis uit de aorta en het capillairstelsel een metalen buis gebracht, waarin eene opening is, omgeven door een opstaanden rand. Over de opening van ± 3 mm. middellijn is een vlies gespannen. Op

het vlies rust een kurkje dat door een metalen draad de uitslagen van het vlies overbrengt op een ongelijk-armigen hefboom, waarvan de lange arm met aluminiumspits de bewegingen op den beroeten cylinder van het kymographion schrijft.

In fig. 7 is het hart in dat stadium der chinine-vergiftiging, waarin de diastole zeer sterk, de systole traag maar regelmatig is; bij + wordt $\frac{2}{10}$ Ccm. der convallamarine oplossing in de buis vóór het hart gebracht; bij ++ wordt de systole krachtiger en meer frequent, en stijgt de drukking.

In fig. 8 is de diastole zeer sterk en de systole door de chininewerking onvolkomen; bij + wordt $\frac{1}{12}$ mgrm. convallamarine in de buis vóór het hart gebracht: de diastole blijft sterk, de systole wordt veel beter, maar is nog eenigzins onvolkomen.

In fig. 9 eindelijk staat het hart onder invloed der chinine nagenoeg stil in diastole; verhooging der drukking in de aanvoerbuis heeft wel uitzetting van het hart, maar geen contractie ten gevolge. Bij + wordt $\frac{3}{10}$ Ccm. der convallamarine-oplossing in de buis vóór het hart gebracht: bij ++ volgt na elke voorkamer-contractie eene uitstekende contractie der kamer en laat de hartswerking niets te wenschen over. Later staat het hart weer stil in diastole en heeft convallamarine nog enkele malen hetzelfde effect.

Ik heb getracht dezelfde proeven op warmbloedige dieren te doen, evenwel zonder succes. Het is uiterst moeilijk door vergiften, een konijnenhart bijv., zóó te veranderen, dat de systolae permanent onvolkomen worden. Wel kan men door chinine injecties de bloedsdrukking doen dalen, maar deze herstelt zich weer; blijft de druk-

king laag, dan is ook de dood van het proefdier zeer nabij en kan men slechts uiterst zelden eenig effect verwachten van stoffen, die het hart tot systole aanzetten.

Convallamarine is voor het kikvorschenhart een prikkel tot systole: bij het uitgesneden hart vermeerderden de contracties der voorkamer. Voornamelijk evenwel is het een prikkel voor de kamer tot systole, zooals uit alle proeven blijkt. De systolae der kamer toch worden meer frequent, komen sneller tot stand, worden meer volkomen, duren langer.

Zoowel bij kikvorschen als konijnen is convallamarine onwerkzaam op de vaatwanden.

Bij kikvorschen verandert het lumen der vaten zelfs niet als het centrale zenuwstelsel intact is gelaten.

Bij de proeven op levende konijnen werden de vaten nauwer, zoodat men veilig mag aannemen, dat deze vernauwing tot stand komt door tusschenkomst van het centrale zenuwstelsel, van welks prikkeling convulsies nevenverschijnselen zijn.

Voor werking op het centrale zenuwstelsel bij konijnen pleit de vermindering der polsfrequentie als de nn. vagi intact zijn.

Zijn de nn. vagi doorgesneden, dan volgt op de convallamarine-injectie geen vermindering der polsfrequentie.

Men mag dus veilig aannemen, dat in deze banen de zenuwvezelen liggen door wier tusschenkomst prikkeling van het centrale zenuwstelsel de frequentie der hartslagen doet afnemen.

Zijn de nn. vagi doorgesneden en is geen tracheotomie verricht, dan volgt dikwijls enorme stijging der bloeds-

drukking, die waarschijnlijk het gevolg is van de CO_2 overlading van het bloed, eensdeels afhankelijk van de vernauwing der glottis, andersdeels van de zwakke hartswerking.

Dat de vernauwing der glottis hierbij in 't spel is, kan blijken uit het effect der tracheotomie; wordt toch de trachea geopend en daarin eene canule gebracht, zoodat de lucht ongestoord in de longen kan stroomen, dan stijgt de drukking uiterst weinig en voorbijgaand. De, zij het ook geringe, stijging der bloedsdrukking, na opening der trachea, bewijst evenwel ook, dat er een directe prikkeling van het centrale zenuwstelsel is door convallamarinewerking zonder CO_2 intoxicatie, welke centrale prikkeling zich openbaart door vernauwing der vaten en dikwijls door daaraan voorafgaande of volgende spiercontracties.

De algemeene convulsies waaronder de konijnen sterven zijn toe te schrijven aan den plotseligen stilstand van het hart met de daarop volgende CO_2 overlading van het bloed, waardoor het ademhalingscentrum in de medulla oblongata en ten slotte ook de centra voor de verschillende spierbewegingen worden gewikkeld.

Overigens blijkt uit de proeven op de konijnen niet, dat convallamarine voor 't hart van warmbloedige dieren een prikkel is tot systole, terwijl er evenmin uit besloten kan worden dat het geen prikkel is tot systole. Zooals bekend is, is zulks bij normale warmbloedige dieren, althans bij mijne wijze van onderzoek, niet waar te nemen: mocht men al soms uit het feit, dat het hart van door convallamarine gedoodde konijnen dikwijls stilstaat in systole willen besluiten, dat convallamarine een prikkel is tot systole — men zou de gewaagdheid van het besluit moeten erkennen na de overweging van een ander feit, nl. dat het hart na den dood dikwijls slap wordt gevonden.

Vervolgens moeten de versterking en de verlenging der systole bij het normale dier zich in de pols uiten op dezelfde wijze als de verzwakking van het hart dat doet, nl. in verkleining der uitslagen; dikwijls gepaard aan onregelmaticheid, waarvan het gevolg moet zijn eene vermindering van het nuttig effect der hartswerking.

Dat voor het kikvorschenhart convallamarine ontwijfelbaar zeker een prikkel is tot systole is evenwel een krachtig argument voor de beweesing, dat het op dezelfde wijze werkt op het konijnenhart.

Voor den geneesheer is voornamelijk van gewicht, dat convallamarine een hart, dat bijna stilstaat in diastole, en dat niet meer in staat is eenig werk te verrichten, herstellen kan.

VERKLARING DER P LAAT.

- Fig. 1. *s.* stemvorktrillingen 2 in 1". *c.*-drukkingswisseling in de carotis van een konijn (tonometer). Bij + $\frac{1}{2}$ mgrm. convallamarine in de vena jugularis gespoten. Spoedig daarop, nog gedurende de injectie, klimt de drukking, neemt de polsfrequentie af en nemen de afzonderlijke polsslagen in grootte toe. (Zie Proef XI).
- „ 2. *s.* stemvorktrillingen 2 in 1". *c.*-drukkingswisseling in de carotis van een konijn (manometer), wiens nn. vagi niet zijn doorgesneden. Door plotselinge vermindering der hartswerking daalt de drukking bij +, om door verbeterde hartswerking weer tot vroegere hoogte te klimmen. (Zie Proef XIII).
- „ 3. Als fig. 2, slechts zijn in deze proef (XV) de nn. vagi doorgesneden.
- „ 4. *s.* stemvorktrillingen 2 in 1". *c.* drukkingswisseling in de carotis van een konijn (manometer), na injectie van ongeveer 1.5 mgrm. convallamarine in de vena jugularis. Pulsus bigeminus. (Zie Proef XIII).
- De curve is genomen uit dezelfde proef als fig. 5.

Fig. 5. *s* drukkingsswisseling in de carotis van een door convallamarine vergiftigd konijn (manometer) sub finem vitae. De drukking daalt als het hart niet werkt en stijgt door herstel der hartswerking. De curve is genomen 20' na de curve van fig. 4.

In de fig. 3, 4 en 5 is de afstand der curven van de abscis, om ruimte te winnen, willekeurig verkleind.

„ 6. *s*.-stembvorktrillingen 2 in 1". *c*.-drukkingsswisseling in de carotis van een konijn (manometer) sub finem vitae. — Zonder voorafgaande onregelmatigheid sterft het hart bij + vrij snel, waarschijnlijk door de te spoedig op elkaar gevolgde injecties der convallamarine in de vena jugularis. De drukking daalt als het hart niet werkt, stijgt door herstel der hartswerking. (Proef XVII).

„ 7. *c*. drukkingsswisseling in de carotis van een konijn vergiftigd door convallamarine (tonometer). De wijze van sterven van het hart wordt er uit gezien.

De pols is in het begin van den loop der cylinders, (die zich dan langzaam beweegt) nagenoeg normaal. Plotseling daalt de drukking en blijft de pols weg (bij 1); een bewijs, dat de drukking daalt tengevolge van het ophouden der hartswerking. Gedurende de lage drukking nog een paar polsslagen.

Bij 2 spartelt het konijn. Door herstel der hartswerking klimt de drukking, om herhaaldelijk (bijv. bij 3, 4 en 5) met en door kleine polsslagen te dalen. De drukking, die gedurende dezen tijd bijzonder hoog is, is toe te schrijven aan vaatkramp door CO₂ intoxicatie.

Na 5 daalt de drukking geleidelijk, terwijl de polsen klein zijn; gering nuttig effect der hartswerking. De volgende schommelingen in de drukking zijn volmaakt op dezelfde wijze te verklaren.

Dat niet altijd verkleining van den pols en daling van drukking of vergrooting van den pols en klimmen van de drukking gepaard gaan, bewijst dat ook nog zelfstandige verandering der vaten in het spel is; ofschoon ze een ondergeschikte rol speelt. (Zie ook fig. 5 en 6).

Fig. 8. *c.*-drukkingswisseling in de kunstmatige aorta van een *rana esculenta* bij kunstmatige circulatie. (Zie Proef XXVIII). + De diastole is enorm sterk en de systole traag door de inwerking van murias chinie. Bij ++ wordt de systole krachtiger en meer frequent na injectie van $\frac{2}{10}$ mgrm. convallamarine.

„ 9. *c.*-drukkingswisseling in de kunstmatige aorta in dezelfde proef: door chinine is de diastole zeer sterk, de systole onvolkomen.

Bij + wordt $\frac{1}{12}$ mgrm. convallamarine geïnjecteerd; de diastole blijft sterk, de systole wordt veel beter, maar nog eenigszins onvolkomen.

„ 10. *c.*-drukkingswisseling in dezelfde proef (als in fig. 8 en 9). Bij + staat het hart onder invloed der chinine stil in diastole en wordt $\frac{3}{10}$ mgrm. convallamarine geïnjecteerd: langzamerhand volgen contracties der kamer en bij ++ volgt eene prachtige hartswerking.

N.B. De curven hebben onder de reproductie veel geleden.

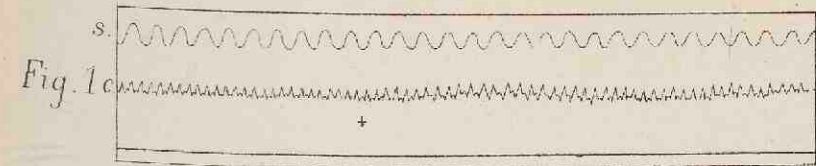


Fig. 4

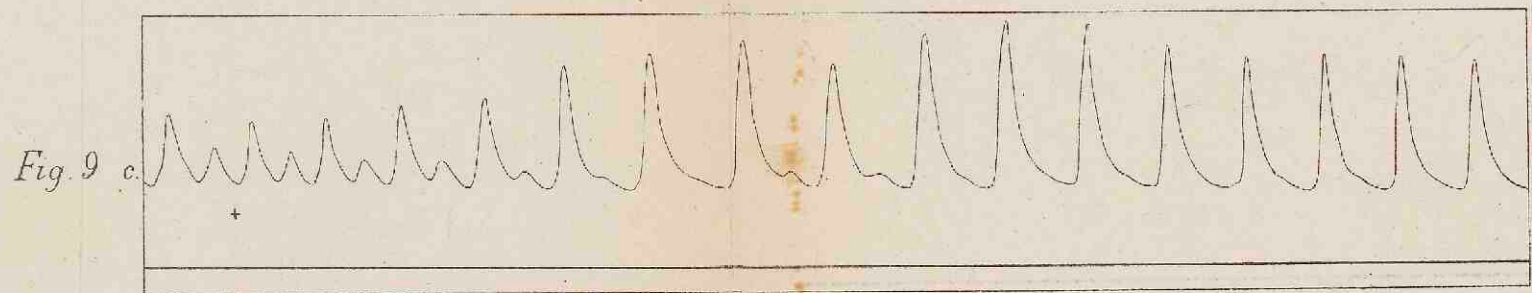
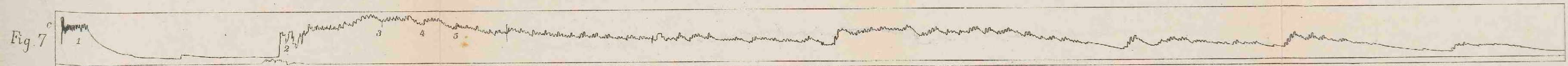
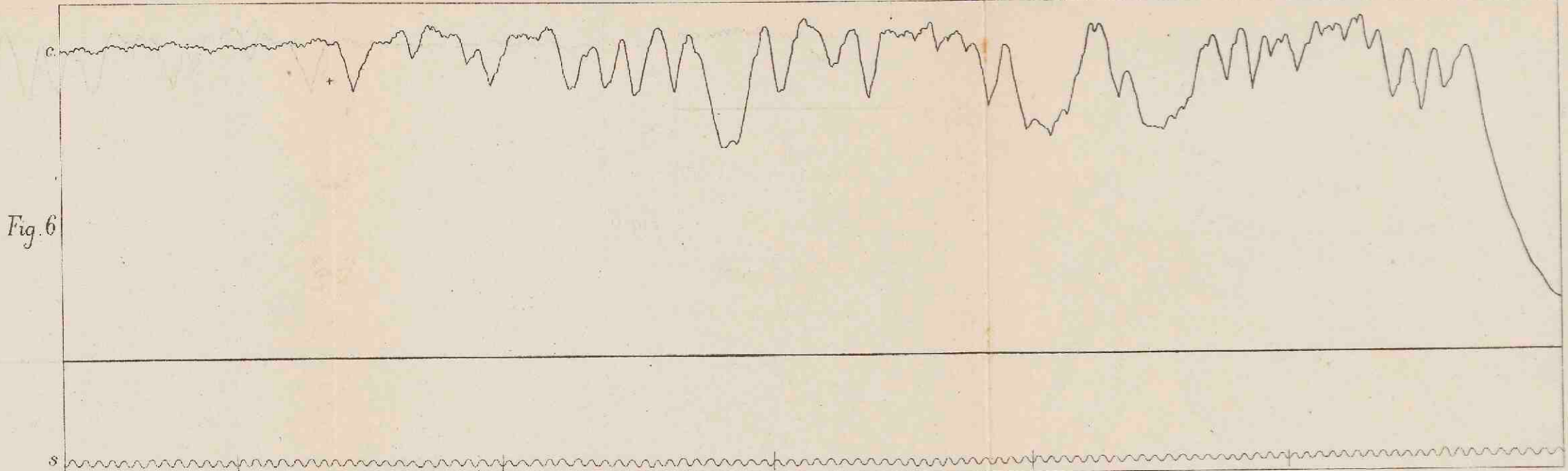
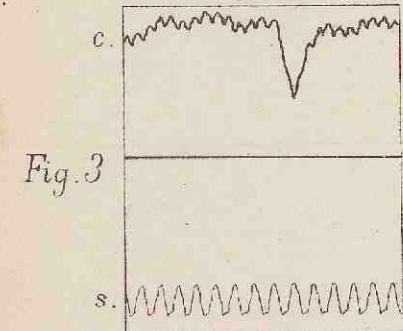
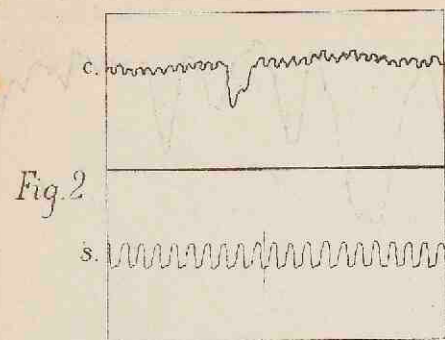
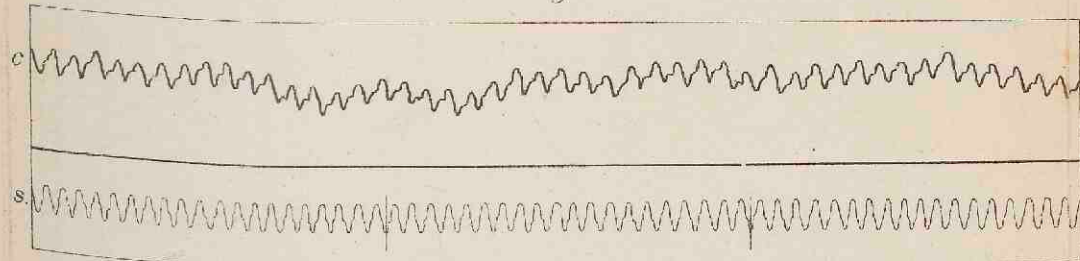


Fig. 8

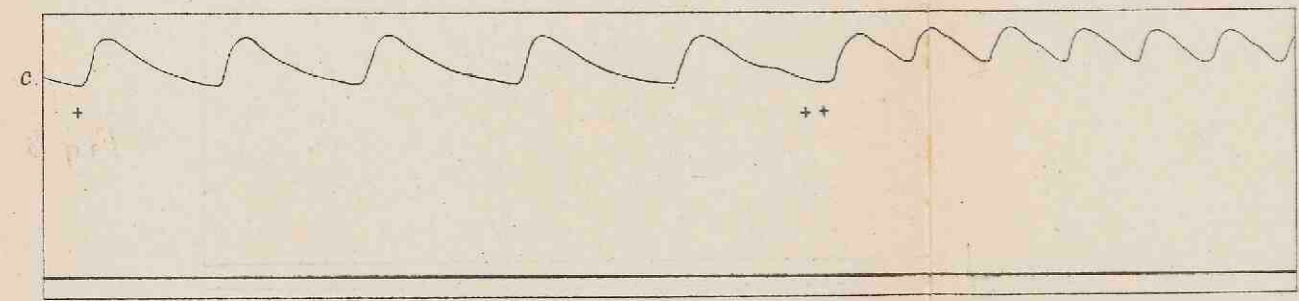


Fig. 10

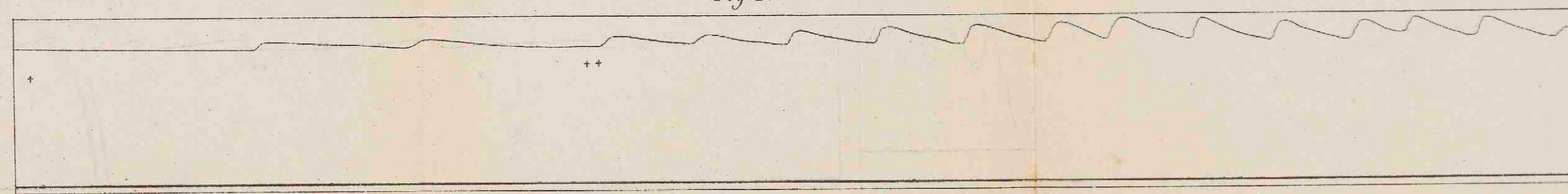
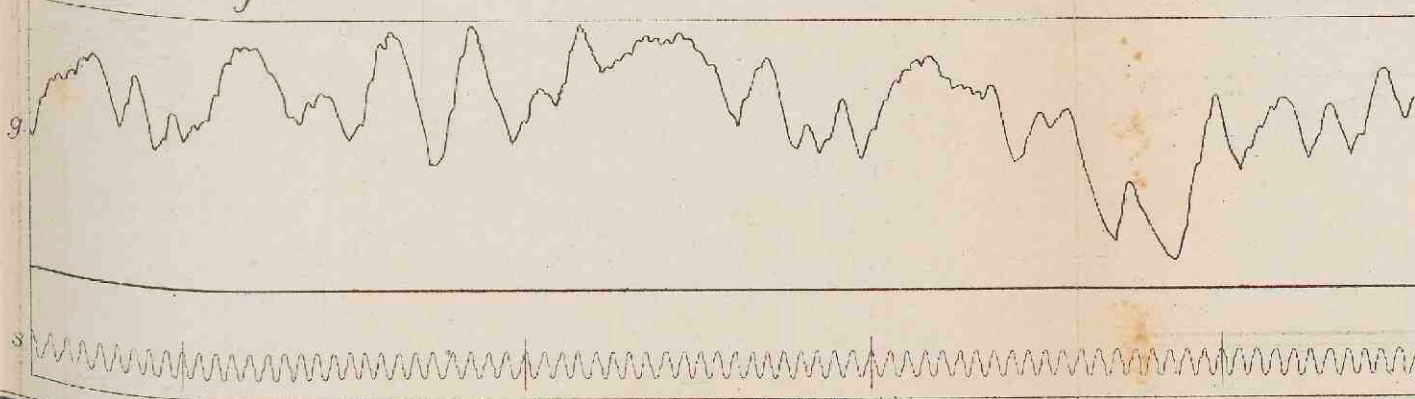


Fig. 5



STELLINGEN.

I.

Convallamarine in matige gift toegediend, vermindert de frequentie der hartslagen door prikkeling van het centrale einde van den n. vagus: in grootere doses werkt het verlammend op het hart.

(Dissertatie.)

II.

Slechts de theorie van Bouchard kan de uraemie verklaren.

III.

De sterke werking van het hart bij morbus Brightii is geen oorzaak van de verzwakking van dit orgaan.

IV.

In het begin van typhus abdominalis levert de toediening van calomel geen grootere voordeelen op dan die van andere laxantia.

V.

„Was man den genialen Blick und practischen Takt (des arztes) genannt hat und auch heute nennt ist etwas sehr Bedenkliches.”

(Von Ziemssen. Die Aufgaben des klinischen Unterrichtes und der klinischen Institute).

VI.

De „seniele” veranderingen in het lichaam zijn slechts voor een klein gedeelte afhankelijk van de inwerking van uitwendige schadelijke invloeden.

VII

Uitzetting van de maag is onverschillig, slechts de insufficiëntie heeft beteekenis.

VIII.

Pneumonie-coccus is in vele gevallen gevormd in de mond van den lijder zelf.

IX.

Om de vorming van galsteen te voorkomen
lette men niet op de samenstelling der gal; men
trachtte de steenen te verdrijven door wijziging der
galsecretie.

X.

De door von Ziemssen aangegeven algemeene
regel om bij het electrisch onderzoek van spieren
eerst de „Minimalzuckung” te bepalen en daarna
door het inlasschen van den galvanometer de gebruikte
stroomsterkte af te lezen, — is onjuist.

XI.

Er zijn zenuwen die de normale functioneele stof-
wisseling onderdrukken.

XII.

Bij vele alcaloïden zijn de physiologische reacties
van meer gewicht dan de chemische.

XIII.

Il faut nécessairement arriver à cette conclusion, que chacun des moyens que nous avons d'estimer les changements dans la circulation, n'est bon qu'à la condition d'être contrôlé par un autre.

(Marey. La circulation du sang.)

XIV.

Pronatie en supinatie der hand gaan gepaard met passieve extensie resp. flexie der ulna. (Extensie + abductie resp. flexie + adductie).

XV.

Bij genu valgum verdient de osteotomie volgens MacEwen, de voorkeur boven het breken met den osteoclast van Collin.

XVI.

Het bestaan van carcinoma verbiedt de resectie van den pylorus.

XVII.

Nieuwe infectie door syphilis is het eenige bewijs van genezing van vroegere syphilis.

XVIII.

Diepe suturen zijn te verkiezen boven het aanleggen van den étage-naad.

XIX.

De naam retinitis albuminurica, mag niet meer gebruikt worden.

XX.

De gunstige werking der iridectomie bij glaucoma, berust waarschijnlijk op verbetering van den bloedsomloop in het voorste gedeelte van den tractus uvealis.

XXI.

Wanneer een abortus niettegenstaande rust en aanvankelijke tamponade blijkt voort te gaan, ga men over tot verwijden van het ostium uteri met Hegar's stiften en mechanische extractie van den inhoud.

XXII.

Steriliteit is meestal niet het gevolg van één, maar van meerdere aetiologische momenten.

XXIII.

Het tonnenstelsel verdient slechts eenige aanbeveling, waar het uitstekend kan worden toegepast.

XXIV.

Ofschoon de crematie uit een theoretisch oogpunt aanbeveling verdient, is ze om de praktische bezwaren te verwerpen.

XXV.

De deugdelijkheid van des infectieovens kan slechts blijken uit hun invloed op bacillen en hunne sporen.

XXVI.

Wanneer water voor de bereiding van onderhuidsche inspuitingen noodig is, moet het gesteriliseerd worden.

