Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

# De betrouwbaarheid van physiologische ijkingen: uitgewerkt voor digitalis benevens een onderzoek over het drogen en bewaren van digitalisbladeren

https://hdl.handle.net/1874/283119

J. qu. 192, 1925

# DE BETROUWBAARHEID VAN PHYSIOLOGISCHE IJKINGEN

## UITGEWERKT VOOR DIGITALIS



C. DE LIND VAN WIJNGAARDEN

# DE BETROUWBAARHEID VAN PHYSIOLOGISCHE IJKINGEN
## UITGEWERKT VOOR DIGITALIS
BENEVENS EEN ONDERZOEK OVER HET DROGEN
— EN BEWAREN VAN DIGITALISBLADEREN —

Diss Utrecht 1925

# DE BETROUWBAARHEID VAN PHYSIOLOGISCHE IJKINGEN

## UITGEWERKT VOOR DIGITALIS

BENEVENS EEN ONDERZOEK OVER HET DROGEN EN BEWAREN VAN DIGITALISBLADEREN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS **DR. H. F. NIERSTRASZ,** HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP **DINSDAG 30 JUNI 1925,** DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR **CORNELIS DE LIND VAN WIJNGAARDEN,** ARTS,

GEBOREN TE OUD-ALBLAS






1925

DRUKKERIJ FIRMA SCHOTANUS & JENS, UTRECHT

*Aan mijn vader,*
*aan den vader van mijn vrouw.*

*Bij het voleindigen van dit proefschrift grijp ik gaarne de mij geboden gelegenheid aan, U te bedanken, Hoogleeraren der Medische Faculteit, van wie ik het voorrecht had mijn opleiding te genieten.*

*In het bijzonder U, Hooggeleerde MAGNUS, Hooggeleerde Promotor! Uw uitgebreide kennis, Uw helderen blik, en Uw critisch oordeel hebt Gij steeds bereidwillig ten mijnen dienste gesteld. Met genoegen denk ik aan uwe colleges, waarop Gij zoo duidelijk het doel der Pharmacologie uiteenzettet en de basis legdet van het later Pharmacotherapeutisch handelen uwer leerlingen.*

*Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, mij zal steeds in aangename herinnering blijven de tijd, dien ik op uw laboratorium werkzaam was.*

*Ook U, Hooggeleerde STORM VAN LEEUWEN, ben ik dank verschuldigd. Onder Uwe leiding toch heb ik de eerste onderzoekingen verricht, waaruit later dit proefschrift is geboren.*

*Hooggeleerde NIJLAND, met de meeste bereidwilligheid hebt Gij uw tijd beschikbaar gesteld voor het oplossen van eenige in dit proefschrift zich voordoende vraagstukken.*

*Zeergeleerde LE HEUX, met U kwam ik het meest in aanraking bij mijn dagelijksch werk. Steeds zal ik mij herinneren de aangename wijze, waarop Gij mij met raad en daad terzijde stondt.*

*Ook Gij, Zeergeleerde DE KLEYN en Zeergeleerde RADEMAKER, hebt mij steeds veel vriendelijkheid en bereidwilligheid betoond.*

*Ondankbaar zou ik zijn, als ik niet U, Mevrouw VAN DE SANDE BAKHUYZEN, mijn erkentelijkheid betuigde voor de wijze waarop Gij een spheer van gezelligheid op het Laboratorium wist te scheppen.*

# INLEIDING

Ieder, die zich met het ijken van digitalispreparaten bezighoudt, vindt zijn eigen methode niet alleen de beste van de bestaande methoden, maar is er tevens van overtuigd, dat zijn methode zeer betrouwbaar is. Daar er echter verscheidene manieren bestaan om de sterkte van digitalisbladeren te bepalen, volgt hieruit, dat geen methode door zijn nauwkeurigheid, zijn eenvoudigheid en zijn goedkoopte zoo ver boven de andere uitsteekt, dat zij zich als eenig goede en algemeen toegepaste methode kan handhaven.

Het is zonder meer duidelijk, dat een groote nauwkeurigheid als eerste eisch van een ijking van een preparaat, dat een zoo zeer uiteenloopend gehalte aan werkzame stoffen bevatten kan als het digitalisblad, dient te worden gesteld. Om later te bespreken redenen is het tot nu toe nog niet gelukt een ijking te vinden, waarbij de fouten, die zich kunnen voordoen, tot een zeer geringe afmeting worden gereduceerd.

De methode moet, als zij voor de praktijk bruikbaar wil zijn, eenvoudig uitgevoerd kunnen worden, zonder gebruik van ingewikkelde toestellen. Ook de beoordeeling der uitkomsten moet ondubbelzinnig en klaar kunnen geschieden. Tevens moet de methode goedkoop zijn, opdat niet door de hooge ijkingskosten het onderscheid in prijs tusschen getitreerde en ongetitreerde preparaten zoo groot is, dat de arts, die reeds jaren lang de ongeijkte bladeren en preparaten van de digitalis heeft gebruikt en met deze preparaten toch naar zijne meening goede uitkomsten heeft verkregen, er voor terugschrikt, de zooveel duurdere geijkte preparaten toe te passen. Menigeen laat zich toch leiden door de gedachte, dat men, ook al heeft men nauwkeurig geijkte digitalispreparaten, de uitwerking bij den eenen zieke toch heel anders is als bij den anderen, zoodat men in laatste instantie toch door nauwkeurig gadeslaan van den zieke, zelf bepaalt hoeveel actieve stoffen men moet toedienen, precies zooals men vroeger deed toen men nog geen geijkte preparaten gebruikte. Men gelooft wel, dat het een voordeel is, als men weet, wat men toedient, maar is er niet van overtuigd, dat

dit voordeel opweegt tegen het groote verschil in kosten, dat bestaat tusschen de getitreerde en ongetitreerde preparaten.

Om een voorbeeld te noemen kosten volgens opgave van de prijscourant van chemische en pharmaceutische producten van de Kon. Pharm. Handelsvereeniging, Jan. 1924 1 K.G. Folia digitalis pulv. B 40: *f* 2.80 en 1 K.G. Fol. dig. titrata V. 4 „Caesar & Loretz" in fleschjes van 25 gram: *f* 16. Het getitreerde preparaat kost dus ongeveer vijf maal duurder, dan het ongetitreerde (waarbij men natuurlijk rekening dient te houden met de duurdere maar voor den geneeskundige niet noodzakelijke verpakking). De Onderlinge Pharmaceutische Groothandel te Utrecht vermeldt in zijn prijscourant van 1924 als prijs voor 1 K.G. Folia Dig. B 40 *f* 2.40 en voor een K.G. Folia Dig. Titrata *f* 13. Het getitreerde bladpoeder is dus 5.4 maal zoo duur als het ongetitreerde.

Opmerkelijk is, dat het poeder van Ceasar en Loretz geijkt is op kikvorschen volgens de methode van Focke, terwijl het poeder van de Onderlinge Pharmaceutische Groothandel te Utrecht geijkt is volgens de methode van Hatcher op katten. Welke methode men gebruikt, schijnt dus op den prijs van het getitreerde poeder weinig invloed te hebben. Dit is wel eigenaardig, omdat als tegenwerping tegen het voorstel, om digitalispreparaten volgens de later te bespreken methode van Hatcher te ijken, altijd wordt gezegd, dat zij zooveel duurder is dan de kikker-methode.

Het bezwaar, dat de ijking de preparaten zooveel duurder maakt, geldt overigens ook voor de secale preparaten.

In de laatste jaren is men er van doordrongen, dat eindelijk dient te worden opgelost, welke resultaten men met de verschillende wijzen van ijken kan bereiken, en tevens of preparaten, die voor dieren een verschillend aantal werkzame stoffen bevatten, ook in hun werking voor den mensch een in de zelfde richting uiteenloopende sterkte hebben.

Daartoe zijn van de firma Caesar en Loretz (Halle a/d. Saale) drie verschillend sterke poeders van digitalisblad betrokken, welke reeds op de kikkermethode volgens Focke waren geijkt en welke respectievelijk een „Froschvalor" 3.7, 4 en 5.2 hadden. Van ieder der poeders werd ongeveer 5 K.G. ontvangen. Deze poeders werden in het Pharmacologisch Instituut op katten volgens de methode van Hatcher geijkt. In het belang van de zaak werd deze ijking op een zeer groot aantal dieren verricht, zoodat een goede indruk werd verkregen van de individueele gevoeligheid van katten, welke

natuurlijk mede een oorzaak is voor het insluipen van fouten in de ijking, zooals dat bij alle ijkingen op dieren of overlevende organen van dieren het geval is.

De aldus geijkte poeders werden naar het National Institute for Medical Research te Londen gezonden en daar ook geijkt op katten. Bovendien werden over verschillende laboratoria van Engeland, Duitschland, Amerika en andere landen, waar digitalisijkingen werden verricht, monsters van deze poeders verdeeld. Ieder laboratorium ijkte nu zijn eigen poeder op de daar gebruikelijke manier. Ook werden gedeelten van deze poeders naar ziekenhuizen gezonden, opdat de clinicus kon onderzoeken, of inderdaad het eene poeder zwakker was dan het andere, als men de uitwerking op den zieke naging. Over de uitkomsten zal later gesproken worden.

Dit plan is een uitvloeisel van de in den zomer van 1923 te Edinburg op uitnoodiging van den volkenbond gehouden internationale bijeenkomst, ter bespreking van de physiologische waardebepaling van geneesmiddelen.

In de eerste plaats zal in de volgende hoofdstukken èn op grond van deze massaproeven met het poeder van Caesar en Loretz èn op grond van proeven verricht met andere, Hollandsche poeders, worden nagegaan, in hoeverre men van de ijking van digitalispraeparaten volgens de methode van Hatcher op katten betrouwbare uitkomsten kan verwachten. Tevens zal dan van resultaten van het onderzoek over den invloed van het drogen en bewaren op de sterkte van digitalisbladeren worden bericht.

## HOOFDSTUK I

# DE NOODZAKELIJKHEID OM DIGITALIS-PREPARATEN TE IJKEN

Wanneer men, nadat men een patiënt een digitaliskuur heeft voorgeschreven, de gewenschte werking niet tot stand ziet komen, moet men de oorzaak hiervoor zoeken in een van de volgende feiten:

1°. de patiënt is reeds in zoo'n toestand gekomen, dat de toediening van digitalis den patiënt niet meer baat;

2°. de manier, waarop het middel wordt toegediend, is niet de juiste; bij patiënten met stuwing in het poortadergebied is de resorptie in den darm vertraagd, zoodat zelfs bij langdurig gebruik per os van verschillende preparaten weinig of geen verbetering van den toestand zal intreden; in dit geval zal een met voorzichtigheid uitgevoerde intraveneuse injectie van een daartoe geschikt preparaat een wonderbaarlijken invloed ten goede kunnen uitoefenen;

3°. het digitalis preparaat bevat te weinig actieve glucosiden.

Reeds zeer jonge digitalisplanten bevatten werkzame bestanddeelen. Het gehalte neemt met de verdere ontwikkeling van de plant toe, om aan het einde van het eerste jaar een toppunt te bereiken. Dan neemt de sterkte geleidelijk af, om tegen den bloeitijd van de plant in Juni en Juli van het tweede jaar een tweeden top te vertoonen. (Focke [1]), Straub [2]), Joachimoglu) [3]).

De sterkte van het blad schijnt verder af te hangen van de plaats, waar de planten groeien, en de wijze, waarop zij gekweekt worden. De meening, dat de gekweekte bladeren over het algemeen minder actieve glucosiden zouden bevatten, is onjuist gebleken. Sommige monsters van in Holland gekweekte bladeren bleken even sterk te zijn als bladeren, welke uit Duitschland waren betrokken.

---

[1]) C. Focke. Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter. Arch. d. Pharmacie. 241, blz. 128, 1903.

[2]) W. Straub. Bioch. Z. 82, blz. 48, 1917.

[3]) G. Joachimoglu. Arch. f. Exper. Path. u. Pharmac. 86. Blz. 307, 1920.

Zoo vermeldt Sluijters [1]) in zijn proefschrift, dat de door hem onderzochte, in Holland gekweekte bladeren een „Valor" 3.9, 5.2 en 5.2 hadden, terwijl andere Hollandsche bladeren een „Valor", 4.9, 3.9 en 4.2 vertoonden. Echter waren er ook in Holland gekweekte bladeren, welke zwakker waren, n.l. Valor 3 of kleiner dan 3.

De monsters, welke in het Pharmacologisch Instituut te Utrecht van 1920 tot 1925 waren onderzocht, vertoonden, afgezien van die proeven, welke op een bepaalde wijze waren gedroogd of behandeld, de volgende sterkten in Valores uitgedrukt:

| | | |
|---|---|---|
| Oogst 1920, poeder bij 55° gedroogd . . . . . | Valor | 4.1 |
| „ 1921, versch, ongedroogd blad . . . . . | „ | 6.4 |
| „ 1921, „ „ „ na 6 dagen . | „ | 4.6 |
| „ 1921, poeder, bij 65° gedroogd . . . . . | „ | 4.1 |
| „ 1923, versch ongedroogd blad . . . . . | „ | 2.63 |
| „ 1923. „ „ „ na 4 dagen. . | „ | 2.11 |
| „ 1923, poeder, gedroogd bij 70° . . . . . | „ | 2.4 |
| Poeder C. & L., zending 6 Nov. 1923 (zwak) . . . | „ | 2.47 |
| „ „ „ 6 „ 1923 (sterk) . . . | „ | 4.87 |
| „ „ „ 8 Oct. 1923 . . . . . | „ | 3.57 |
| „ „ „ 4 Dec. 1923 . . . . . | „ | 3.86 |

Uit deze cijfers volgt dus, dat de waarden van verschillende digitalispreparaten zeer sterk uiteenloopen, ook al waren zij, zonder een bepaalde bewerking te hebben ondergaan, gedroogd.

Ook de preparaten uit andere digitalis-werking hebbende planten kunnen een zeer verschillend gehalte aan active glucosiden bevatten. Zoo werden in 1920 voor tincturae strophanti, uit verschillende plaatsen van ons land betrokken, de volgende waarden gevonden (wederom afgezien van de manier, waarop de tinctuur bereid werd). Het resultaat ziet men in de volgende cijfers uitgedrukt:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tinct. Stroph. | B. & S. | 1921 | bevatte | in 1 | ccm. | 61 | dos. let. |
| „ „ | K. & Ph. H. | 1921 | „ | „ 1 | „ | 348 | „ „ |
| „ „ | R. & B. | 1921 | „ | „ 1 | „ | 62.5 | „ „ |
| „ „ | H. | 1921 | „ | „ 1 | „ | 344 | „ „ |

Bovendien werd als een der oorzaken van de wisselende sterkte van verschillende digitalispoeders het feit beschouwd, dat bladeren, welke eenigen tijd in gedroogden toestand werden bewaard, toch langzamerhand zwakker werden, door een splitsing van de actieve

[1]) A. H. M. J. G. Sluijters, Diss., Utrecht 1920.

glucosiden door fermentachtige stoffen. Het zou dan verschil uitmaken, of men van een pas gedroogd poeder, dan wel van een één jaar oud poeder gebruik maakt.

Het blijkt dus noodig, dat men zich van de sterkte van een digitalispreparaat op de hoogte kan stellen. Een vraag is, op welke manier men het beste tot zijn doel kan geraken.
Twee wegen staan hiertoe open n.l. de *chemische* en de *physiologische* manier.

De chemie der digitalisbladeren is echter langen tijd het terrein van de meest tegenstrijdige opvattingen geweest. Een overzicht van dien strijd wordt door Meulenhoff gegeven in de monographie van het Rijks-Instituut voor Pharmacotherapeutisch onderzoek, welke als titel voert „De digitalis en hare therapeutische toepassing" [1]).

Tegenwoordig neemt men veelal aan, dat aan de volgende stoffen de digitaliswerking moet worden toegeschreven:

1. het *Digitoxine;*
2. het *Digitaleïne;*
3. het *Gitaline.*

Volgens Meyer [2]) en Straub [3]) bevat het digitalispoeder 1 % van deze werkzame stoffen, welke hoeveelheid zich gelijkelijk over de drie genoemde stoffen verdeelt.

*Het digitoxine*, zoo genoemd door Schmiedeberg [4]) (1875), is in alcohol en in chloroform goed oplosbaar. In water van 18° is het zeer moeilijk oplosbaar, n.m.l. 1 : 14000 (Joachimoglu [5])). Het zal dus gemakkelijk door alcohol aan de bladeren worden onttrokken en dus in ieder geval in de tinctuur van het digitalisblad voorkomen. Maar ook in het infuus zal het zeker quantitatief aanwezig zijn. De verdunning van het oorspronkelijk in het bladpoeder voorkomende digitoxine is in het halfprocentige infuus immers ten opzichte van het water 1 : 66000.

*Het digitaleïne.* Hieronder wordt volgens Dr. Meulenhoff het beste verstaan een niet nader te definiëeren stof of mengsel van stoffen met digitalis-werking, welke overblijft in een koudwater-

---

[1]) De digitalis en hare therap. toepassing, R. Inst. v. pharmac. therap. onderzoek. Leiden 1922.
[2]) E. Meyer. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 81, blz. 26, 1917.
[3]) W. Straub. „ „ „ 80, „ 52, 1917.
[4]) O. Schmiedeberg. „ „ „ 3, „ 16, 1875.
[5]) G. Joachimoglu. „ „ „ 86, „ 307, 1920.

extract van digitalisbladeren, waaraan door uitschudden met chloroform de gitalinefractie is onttrokken.

Het digitaleïne is dus in water wel, in chloroform niet oplosbaar.

*Het gitaline* (Kraft [1])) is in water oplosbaar, n.l. 1 : 600 en eveneens in chloroform. Men verkrijgt het gemakkelijk uit het blad, als men een geconcentreerd waterig extract van digitalispoeder met chloroform schudt. Na scheiding van de chloroformlaag van de waterlaag kan men door verdamping der chloroform het gitaline zuiver bereiden.

De vraag doet zich voor, of door de meest gebruikelijke extractiemethoden alle werkzame bestanddeelen uit het blad worden gehaald. Vroeger was men die meening niet toegedaan, maar de laatste jaren is door Weiss en Hatcher [2]) en door eigen proeven aangetoond, dat men over het algemeen kan zeggen, dat èn door infundeering èn door alcohol-extractie evenveel werkzame bestanddeelen uit het digitalisblad kunnen worden getrokken.

Om dus een idee van de sterkte van een onbekend preparaat te verkrijgen, kan men dit met water zoowel als met alcohol uittrekken.

Hoe zal men nu de sterkte bepalen?

Keller [3]) heeft een manier beschreven, waarop men langs chemischen weg een digitalispreparaat zou kunnen ijken. Hij geeft aan, dat digitoxine, opgelost in $FeCl_3$-bevattende ijsazijn en gegoten op geconcentreerd $H_2SO_4$, een intensieve blauwe kleur in het ijsazijn veroorzaakt. Zoo kon hij het digitoxine quantitatief bepalen in tincturen, infusen en fluïde extracten. De reactie wordt volgens Kraft [4]) ook gegeven door het gitaline. Dit zou op zichzelf geen bezwaar zijn, daar men het liefst het totaal aantal actieve glucosiden zou willen bepalen. Echter wordt de reactie eveneens door splitsingsproducten van het digitoxine en gitaline gegeven. Daardoor is het te verklaren, dat slecht bewaarde digitalisbladeren in sterkte kunnen achteruitgaan, als de sterkte physiologisch wordt bepaald, terwijl zij volgens de reactie van Keller even sterk zouden moeten zijn gebleven (Kraft [2])).

De reactie van Keller is langzamerhand in onbruik geraakt.

In 1918 heeft Baljet [5]) een onderzoek gepubliceerd, waarin een

---

[1]) F. Kraft: Arch. d. Pharmac. 250, blz. 118, 1912.

[2]) S. Weiss and R. A. Hatcher, Journ. o. t. Am. med. Assoc. Vol. 76, I, blz. 508, 1921.

[3]) G. L. Keller. Arch. d. Pharmac. Ges. Jhg. VII, blz. 125, 1897 en Jhg. V, blz. 275, 1895.

[4]) l.c.

[5]) H. Baljet. Pharmac. Weekbl. 1918, No. 16, blz. 457.

reactie wordt beschreven, welke verschillende glucosiden in het algemeen en die met digitaliswerking in het bijzonder zouden vertoonen. Wanneer men n.l. eenige druppels van een mengsel van gelijke deelen 1 % alcoholische pikrine-zuuroplossing met 10 % natronloog bij een oplossing van een stof met digitaliswerking brengt, neemt deze oplossing een roode kleur aan, welke gelijkt op het kaliumzout van het isopurperzuur ($C_8H_5N_5O_6$). De reactie is sterk positief voor digitoxine en strophantine cryst. en K-strophantine, positief voor gitaline. De sterkte der kleur hangt af van den tijd, welke sinds het begin van de reactie is verloopen. Het maximum der kleur valt na 20—30 minuten, waarna de kleur vermindert, hetgeen versneld wordt door zuren. Later zal uitvoerig op deze methode worden ingegaan. Deze wijze om de sterkte van digitalispoeders en preparaten langs chemischen weg te bepalen is verder uitgewerkt door Knudson en Dresbach [1]). Zij bepaalden van verschillende digitalispreparaten de sterkte volgens de methode van Baljet en volgens de methode van Hatcher op katten en vonden dan meestal overeenkomstige waarden.

Het blijft echter de vraag, of de chemische methode wel voldoende betrouwbaar is, daar de kennis van de chemie van de digitalisstoffen nog wel wat te wenschen overlaat.

Voorloopig zal men toch nog aan den tweeden der bovengenoemde wegen, om de sterkte van digitalisbladeren te bepalen, de voorkeur dienen te geven. Dezen tweeden weg, den physiologischen, kan men echter op verschillende manieren met meer of minder succes volgen.

1°. *de bloeddrukmethode.*

Deze wijze van werken berust op de eigenschap van de stoffen met digitaliswerking, digitoxine, digitaleine en gitaline, in bepaalde concentraties een vernauwing van de bloedvaten te geven met een daarbij behoorende stijging van den bloeddruk. Nadeelen van de methode zijn:

*a.* dat de genoemde stoffen niet een even groote vernauwing van de bloedvaten geven, zoo vernauwt b.v. digitoxine de vaten in zeer kleine dosen, terwijl digitaleïne in kleine dosen een vaatverwijding, o.a. van de niervaten en pas in grootere dosen een algemeene vaatvernauwing geeft;

---

[1]) A. Knudson and M. Dresbach. Journ. o. Pharm. a. Exp. Ther. Vol. XX, pag. 205.

*b.* dat een eventueel na digitalisinjectie optredende verhooging van den bloeddruk dikwijls gecompenseerd wordt door een prikkeling van het vaguscentrum;

*c.* dat men op elk proefdier slechts één bepaling kan doen.

Deze methode heeft in de praktijk niet voldaan.

2°. *De bepaling van de werkzame bestanddeelen op het overlevende geisoleerde hart.*

Van deze methode maakt o.a. Holste [1]) gebruik. Hij verbindt het kikvorschenhart met de canule van Straub en bepaalt na welke dosis de systolische hartstilstand zal optreden. Andere onderzoekers kunnen zich niet met deze methode vereenigen.

Als nadeel der methode zij vermeld, dat in de plantenextracten kaliumzouten voorkomen, welke mede invloed zullen uitoefenen op het voor deze zouten zoo gevoelige hart. Deze invloed der kaliumzouten zal zeer worden gereduceerd, als men de digitalis niet ijkt op het geïsoleerde hart maar op het hart in situ.

Men kan wederom een keus doen tusschen verschillende werkwijzen n.l.:

a. de bepaling van digitalis op koudbloedige dieren.

b. de bepaling van digitalis op warmbloedige dieren.

3°. *De ijking van digitalis op koudbloedige dieren.*

In de eerste plaats is te noemen de *methode van Focke.* Focke [2]) maakt van het digitalispoeder het 10 % infuus en spuit hiervan ongeveer $^1/_{50}$ van het lichaamsgewicht van den kikker bij den kikker in. Dan bepaalt hij na hoeveel minuten het hart systolisch stilstaat en ontwerpt een formule uit de gegevens:

p: het gewicht van den kikker.

d: de dosis van het ingespoten preparaat.

t: de tijd in min., welke verloopt tusschen inspuiten en systolischen hartstilstand.

Dan is v (de sterkte van het infuus) $= \frac{p}{d.\,t}$ en de valor van het poeder V = de verdunning van het preparaat $\times \frac{v}{100}$. Het getal wordt door 1000 gedeeld om een enkelvoudig getal als valor aan te kunnen nemen.

---

[1]) A. Holste, Z. f. Exp. Path. u. Ther. 22, blz. 1, 1921.
„ ibid. 15 blz. 385, 1914.

[2]) C. Focke. Arch. a. Pharm. 241, blz. 128, 1903.

De bezwaren, welke men tegen de methode van Focke kan aanvoeren, zijn o.a. de volgende:

1°. is het de vraag of in het 10% infuus alle digitalisstoffen, met name vooral het digitoxine, worden geëxtraheerd;

2°. speelt bij den korten duur der proeven (binnen een half uur moet de systolische hartstilstand optreden) de snelheid, waarmee de in de lymphezak ingespoten vloeistof geresorbeerd wordt, een rol;

3°. (dit geldt ook voor de andere kikvorschmethoden) zijn de proeven in de zomermaanden, dus juist als de digitalisbladeren worden geoogst en gedroogd, door de zeer wisselende gevoeligheid van de ranae temporariae niet goed uit te voeren;

4°. bovendien moet men de gevoeligheid van de kikkers telkens vooraf bepalen.

De methode levert echter in de handen van Focke goede uitkomsten op.

2. *de uurmethoden.*

Na injectie van de te onderzoeken stof wacht men 1 of 2 uur (Gottlieb) [1]) of 24 uur (Joachimoglu) [2]), waarna men de kikkers doodt en ziet of het hart systolisch stilstaat.

Dat de uur-methode ook niet in alle gevallen aan de verwachtingen beantwoordt, blijkt uit het feit, dat ieder onderzoeker voor zich een ander uur vaststelde, waarop de kikker wordt gedood. In proeven, welke Sluijters deed om de verschillende uur-methoden met elkaar te vergelijken, waren de uitkomsten wisselvallig en was de beoordeeling moeilijk.

3. *de tijdlooze methode.*

Men bepaalt na de injectie van het te onderzoeken preparaat eenvoudig, of de kikvorsch sterft of niet (Straub) [3]).

*De bepaling van de werkzaamheid van digitalispreparaten door den invloed na te gaan op het hart in situ van warmbloedige dieren.*

Hatcher en Brody [4]) ijkten digitalispreparaten door na te gaan welke dosis van het te onderzoeken preparaat juist systolischen hartstilstand geeft. Het bleek, dat de doodelijke dosis van het ouabaïné (g-strophantine) 0.1 mgr. per kilo kat bedroeg, als het

---

[1]) O. Gottlieb. Münch. Med. Wochm. 1914, S. 813.

[2]) l.c.

[3]) l.c.

[4]) R. A. Hatcher and J. Brody. Am. Journ. o. Pharmac. 82, blz. 360, 1918.

preparaat intraveneus werd ingespoten. Als zij een preparaat van onbekende sterkte wilden onderzoeken, spoten zij hiervan eerst een gedeelte in, dat geacht mocht worden ongeveer de helft van de doodelijke dosis te bedragen, daarna wachtten zij 20 minuten, en spoten nu geleidelijk een zekere hoeveelheid g-strophantine in tot de systolische hartstilstand volgde. Uit het verschil van deze hoeveelheid strophantine en de hoeveelheid strophantine, welke alleen den systolischen hartstilstand geeft, kan men de sterkte van het ingespoten onbekende preparaat afleiden.

In 1917 werd op het Utrechtsche laboratorium voor het eerst gebruik gemaakt van de methode van Hatcher tot het ijken van digitalisbladeren en sinds dien tijd is zij steeds met succes gebruikt. (Storm van Leeuwen [1]), Den Besten en De Lind van Wijngaarden [2]), Sluijters [3]).)

In de dissertatie van Storm van Leeuwen is op grond van de toen ten dienste staande gegevens uitvoerig het voor en tegen van deze methode beschreven. Sluijters heeft verschillende digitalismonsters van Nederlandschen bodem afkomstig op deze manier geijkt. Toch deden zich bij de vermeerdering der gegevens moeilijkheden voor, welke het noodig maakten, dat aan de hand van een zeer groot materiaal werd vastgesteld, welke mate van betrouwbaarheid de uitkomsten langs dezen weg verkregen, bezitten, Sluijters stuitte n.l. bij zijn proeven op de volgende moeilijkheden. Het kwam voor, dat, als men drie katten met hetzelfde digitalispreparaat inspoot, twee katten een overeenkomstige dosis van het gift noodig hadden om bij hen systolischen hartstilstand te verwekken, terwijl een derde kat een zeer groote afwijking vertoonde. Nu is het het waarschijnlijkst, dat deze kat óf overgevoelig óf te weinig gevoelig voor digitalis was. Deze kat werd dan niet meegerekend, als de afwijking van de gemiddelde doodelijke dosis uit deze drie proefdieren berekend meer dan 20 % bedroeg. In plaats van de derde kat werd een vierde kat genomen, waarvan eveneens de doodelijke dosis werd vastgesteld, Deze week dan in het algemeen niet veel van de twee eerste katten af.

Verschillen van het gezamelijk gemiddelde boven 20 % komen echter niet zoo heel veel voor. Meermalen echter gebeurt het, dat van de drie katten, welke voor een ijking worden gebruikt, twee katten meer dan 10 % van het gezamenlijke gemiddelde afwijken.

[1]) W. Storm van Leeuwen. Diss. Utrecht, 1919.

[2]) G. den Besten en C. de Lind v. Wijngaarden. Ned. Tijdsch. v. Gen. 1917, blz. 479.

[3]) l.c.

In dit geval wil Sluijters eveneens nog van een vierde kat de doodelijke dosis bepalen en de gemiddelde doodelijke dosis van deze vier katten als de juiste dosis letalis aannemen.

Grevenstuk [1]) heeft bezwaren tegen deze manier van berekenen. Hij acht het uitschakelen van katten, die meer dan 20 % afwijken, willekeurig en beweert, dat men op die manier geflatteerde cijfers krijgt. Bovendien berekent hij, dat in Sluijters' proefschrift eenige proeven niet aan de gestelde eischen voldoen. Tegen deze laatste bewering is door Sluijters [2]) aangevoerd, dat tijdens het opbouwen van het proefschrift juist langzamerhand tot deze eischen is overgegaan, zoodat het niet te verwonderen is, als aan deze eischen in het begin niet werd voldaan. Tegen de bewering van Grevenstuk, dat men een willekeurige handeling verricht, als men katten, welke meer dan 20 % afwijken, uitschakelt, is aan te voeren, dat, hoewel het getal 20 % een willekeurig getal is, de handeling zelf niet willekeurig is, omdat men onder alle omstandigheden, de katten, welke eene grootere afwijking vertoonen dan 20 %, uitschakelt. Willekeurig zou de handeling pas zijn als men in sommige gevallen wel, in andere niet uitschakelde.

Men kan echter het willekeurige getal 20 % vervangen door een ander getal, dat direct uit de middelbare fout van de methode is afgeleid en dus niet meer willekeurig is. De manier waarop men dat kan doen, zal in dit proefschrift worden beschreven.

Het eerste gedeelte van dit proefschrift zal de volgende punten behandelen:

1°. hoe vaak komt het voor, dat een kat een zeer groote of een zeer kleine afwijking van het gemiddelde vertoont;

2°. hoe groot is de gemiddelde afwijking van een kat;

3°. hoe groot is de fout, welke aan de Hatcher-methode kleeft;

4°. welke gevolgtrekkingen zijn hier uit te maken in verband met het getal, dat de grens aangeeft voor een toelaatbare afwijking;

5°. is het uitschakelen van katten, welke meer dan dit getal afwijken, geoorloofd;

6°. indien niet, op welke manier moet men dan, als één kat van het gemiddelde afwijkt, handelen;

7°. is de reeks van ijkingen, waaraan de gegevens ter beantwoording van bovengenoemde vragen zijn ontleend, groot genoeg en nauwkeurig genoeg, om deze als betrouwbaar aan te merken?

[1]) A. Grevenstuk. Pharm. Weekbl. 57 Jg., blz. 1486, 1920.

[2]) A. H. M. J. G. Sluijters. Pharm. Weekbl. 58 Jg., blz. 141, 1921.

## HOOFDSTUK II

# DE IJKING VAN DIGITALISPREPARATEN ZOOALS DIE IN HET PHARMACOLOGISCH INSTITUUT TE UTRECHT WORDT VERRICHT

De methode komt hierop neer, dat men van een digitalispreparaat een extract of verdunning maakt, waarvan men de dosis bepaalt, welke noodig is om intraveneus ingespoten een kat te dooden. De dosis letalis wordt per kilogram kat berekend.

Men kan alle geneesmiddelen met digitalisachtige werking, welke in den handel voorkomen, zoo prepareeren, dat zij geschikt zijn om bij een kat te worden ingespoten. Men kan dus pulvis foliorum digitalis, tinctura digitalis, acetum digitalis, tinct. strophanti, digaleen etc. ijken. Hoe zal men de voor injectie geschikte oplossingen maken?

1°. *Pulv. Fol. Dig.* Om de sterkte van een digitalispoeder te bepalen, maakt men het 0.5 % infuus, volgens recept van de Nederlandsche Pharmacopee Ed. IV. Het beste is, dat men 1.25 gram poeder met een korrelgrootte B 20 of B 40 afweegt, na de flesch, waaruit men het monster neemt, flink te hebben geschud. Men overgiet het poeder in een infundeerpan met 250 cc. koud water en zet de infundeerpan in een waterbad. Met een thermometer wordt de vloeistof herhaaldelijk goed omgeroerd. Men verhit de vloeistof tot 90° en draagt zorg, dat de temperatuur gedurende een kwartier op deze hoogte blijft. Door telkens herhaald omroeren, wordt ervoor gezorgd, dat de deelen van het poeder steeds met versch water in aanraking komen, en de extractie zoo volledig mogelijk kan zijn. Na 15 minuten wordt de infundeerpan van het waterbad genomen en het infuus met het poeder in een maatcylinder gegoten. De vloeistof wordt met water aangevuld tot 250 cc. en bedeeld met 2.25 gram NaCl om de vloeistof isotonisch te maken. Daarna laat men het infuus afkoelen en coleert door gaas met fijne mazen. De vloeistof loopt dan licht troebel door. Men kan, blijkens mijn ondervinding, het infuus ook door filtreerpapier filtreeren, zonder verlies aan actieve stoffen. Het filtraat is

dan helder. Het aldus bereide infuus wordt in de ijkingsburet gedaan. Met 250 cc. infuus kan men zeker 4 tot 5 proeven doen. Het infuus werd nooit langer dan 24 uur bewaard. Moest het gedurende een nacht bewaard worden, dan werd het in water gekoeld in den kelder gezet.

2°. *Tinct. Dig.* Van de tinctuur werden 10 cc. genomen en met physiologisch water verdund tot 200 cc. Daar de tinctuur een 10 % extract is, vertegenwoordigt de oplossing een 0.5 % extract uit het oorspronkelijke digitalispoeder.

3°. *Acet. Digit.* Dit preparaat wordt alleen in de Nederlandsche Pharmacopee aangetroffen. Het wordt gemaakt door 10 deelen fol. digit. te extraheeren met 90 deelen van een oplossing van 90 deelen 6 % azijnzuur en 10 deelen 70 % alcohol. Wil men een acet. dig. ijken, dan kan men volgens Sluijters, al naar gelang de sterkte van het preparaat, 6—12 cc. nemen en aanvullen tot 100 cc. met Ringer's vloeistof. Om de zuurwerking te ontgaan kan men het aantal cc. acet. digit. met het dubbele aantal cc. van een 5 % oplossing van $NaHCO_3$ kort voor de ijking neutraliseeren.

4°. *Digaleen Cloëtta.* Sluijters maakt van het digaleen een 6 %—10 % oplossing. Het beste is, als regel met een 10 % oplossing aan te vangen.

5°. *Liquor Digitalis* (het g + d preparaat van Meulenhoff uit Sluijters' dissertatie) het nieuwe digitalispreparaat van de Nederlandsche Pharmacopee Ed. V., omvat de actieve glucosiden van een koudwaterextract uit digitalisbladeren en is met digaleen identiek te stellen. Ook van dit preparaat maakt men de 10 % oplossing.

6°. *Tinctura Strophanthi.* De tinct. stroph. kunnen zoozeer in sterkte uiteenloopen, dat een nauwkeurige opgave van de verdunning, waarvan men moet uitgaan, niet te geven is. Meestal zal men 0.5 cc. van de tinctuur op 100 cc. Ringer nemen en de sterkte hiervan eerst op een kat ijken. Uit de gegevens, die men hiermee verkrijgt, kan men zich een idee vormen over de gewenschte verdunning. Deze gegevens zijn 1°. het aantal cc. dat noodig is om een kat te dooden; 2°. de duur der proef in minuten.

De opgave over de bereiding van de verschillende vloeistoffen is daarom zoo uitvoerig, omdat kleine verschillen in de bereidingswijze misschien een groote rol spelen bij het bepalen van de sterkte van het preparaat. Hetzelfde geldt voor de nu volgende beschrijving van de proef zelf.

Het *instrumentarium*, waarmee gewerkt wordt, is zeer eenvoudig (zie fig. 1):

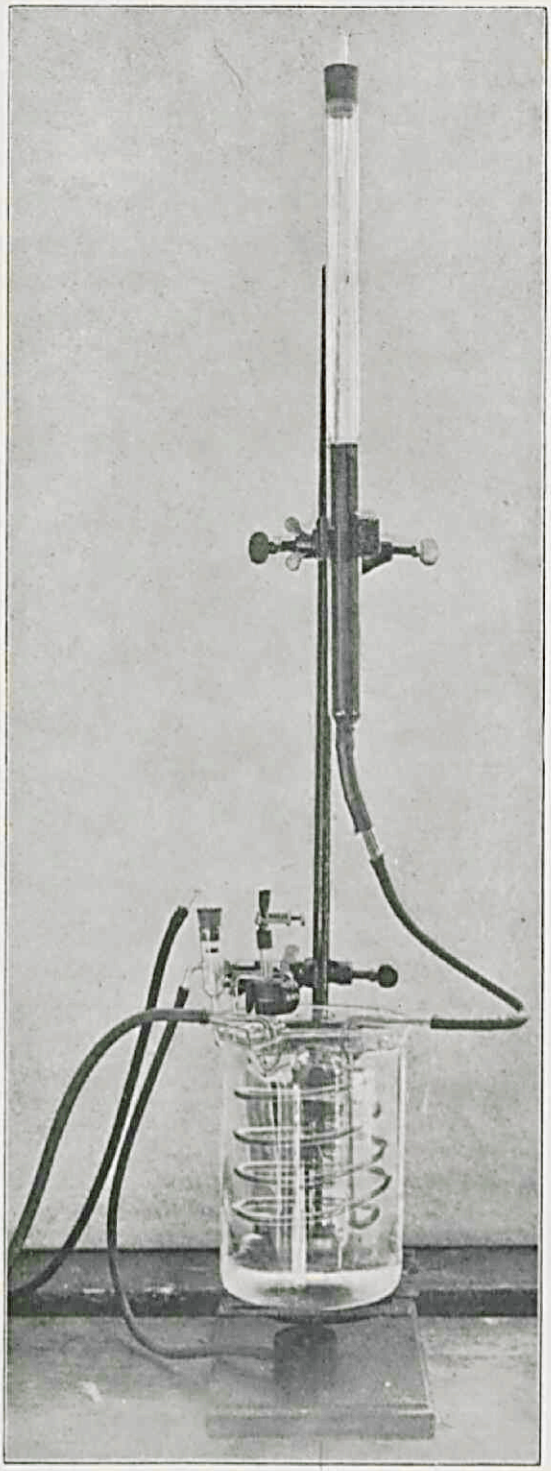


FIG. 1.

1°. een buret van 100 cc. met verdeeling in geheele en halve cc. en met een doorboorde gummistop gesloten;

2°. een capillair, welke door de gummistop tot de onderste opening van de buret reikt;

3°. een spiraal-vormig gebogen glazen buis, waarvan de eene opening met het onderste gedeelte van de buret is verbonden, terwijl de andere opening met een ongeveer 30 c.m. lange gummislang in verbinding staat;

4°. een waterbad met thermoregulator op 37° ingesteld, waarin de glazen spiraal is ondergedompeld;

5°. een klemkraan, waarmede men de gummibuis meer of minder kan toe drukken;

6°. een toestel voor de kunstmatige ademhaling.

*De gang der operatie is aldus:* Een kat wordt gewogen en daarna in aethernarcose gebracht ('t gemakkelijkst uit te voeren, door de kat onder een glazen stolp te zetten). Vervolgens wordt de kat op den rug liggend op een plank gebonden, wordt tracheotomie verricht en een canule met zijbuis in de trachea gevoerd. De canule wordt met een apparaat voor aethernarcose in verbinding gebracht. De diepte der narcose wordt zoo geregeld, dat de kat juist geen spontane bewegingen meer maakt. De cornea-reflex blijft aanwezig en de spontane ademhaling gaat door. Nu wordt door een snede de linker of rechter vena femoralis blootgelegd, op de plaats waar zij onder het ligament van Poupart te voorschijn komt en van de omgeving over een lengte van 1 tot 1.5 c.m. vrijgeprepareerd. Vervolgens worden twee draden onder de vena doorgevoerd. De eene draad wordt zoo om de vena gebonden, dat het meest periphere gedeelte wordt afgesnoerd. Een bulldogklem wordt zoo ver mogelijk centraal op de vena gezet. De eenigszins gestuwde vena wordt het gemakkelijkst door een scherp rechthoekig omgebogen haakje geopend en een glazen canule wordt ingevoerd en door den tweeden draad vastgebonden. Na de vulling van de canule met de te onderzoeken vloeistof wordt deze met de gummislang van de buret, welke eveneens met de te onderzoeken vloeistof is gevuld, verbonden. Vervolgens wordt de bulldogklem weggenomen en de tevoren toegeklemde schroefklem een weinig geopend. Terstond ziet men den vloeistofspiegel in de buret dalen. Daar deze door een stop gesloten is, moet de lucht door de capillair worden gezogen; de lucht parelt dan met kleine belletjes door de vloeistof. Men kiest de capillair van een bepaalde wijdte

en wel zoo, dat bij een instroomingssnelheid van ongeveer één cc. per minuut elke halve secunde een belletje naar boven stijgt. Door den afstand van de opeenvolgende belletjes in het oog te houden en tegelijk de schroefklem langzaam te openen of te sluiten zal men zeer nauwkeurig kleine variaties in de instroomingssnelheid kunnen aanbrengen, wat zich niet zoo gemakkelijk laat doen, wanneer men uitsluitend op het meer of minder snel dalen van den vloeistofspiegel in de buret let. Bij snellere instrooming zal de afstand tusschen de belletjes kleiner worden; bij langzamere instrooming zal de afstand grooter worden. Men kan op deze manier de instroomingssnelheid gedurende de heele proef constant houden. Dit is van belang, want, als in het begin te veel vloeistof instroomt, is het mogelijk, dat een bron van fouten wordt geopend, die bij geleidelijke instrooming worden vermeden: b.v. een veranderde verdeeling van de glucosiden in het hart t.o.v. de weefsels, terwijl als tegen den tijd, dat het hart gaat stil staan, de vloeistof sneller zou instroomen, dan gedurende de proef, het preparaat te zwak zou worden bevonden. Een enkele maal komt het voor, dat men de instrooming eenigen tijd geheel moet staken om een stolling in de canule te verwijderen. Dan is het gewenscht, dat bij de op nieuw aangevangen instrooming dadelijk hetzelfde tempo wordt bereikt. De oogenschijnlijk onbeduidende capillair draagt dus veel bij tot een gelijkmatige instrooming; bovendien, en hiervoor was zij oorspronkelijk aangebracht, wordt de druk, waaronder de vloeistof staat, constant gehouden.

Zooals gezegd is, wordt de snelheid van instrooming gesteld op ongeveer 1 cc. per min. Deze snelheid in acht nemende, zal het ongeveer 40 min. duren, voordat systolische hartstilstand intreedt, als een preparaat van gemiddelde sterkte en een kat van ongeveer 2 Kg. genomen is.

*Verloop der verschijnselen tijdens de instrooming.*

Wanneer de instrooming pas is aangevangen, ziet men meestal, dat de *pols* in frequentie vermindert. Was het oorspronkelijk getal 180 tot 240 slagen per minuut, na eenigen tijd is dit 150 of nog minder. Wanneer ongeveer de helft of twee derde van de doodelijke dosis is ingestroomd, neemt het aantal polsslagen langzaam weer toe tot de oude waarde, om dan vlak voor den dood zeer in de hoogte te loopen n.l. tot 240 en 270 slagen per min.

*De spontane ademhalingsbewegingen* blijven, omdat de narcose niet diep wordt genomen, gedurende de geheele proef doorgaan,

dikwijls zich aansluitend aan het rythme der kunstmatige ademhaling.

In enkele proeven is tijdens de instrooming een sterke speekselsecretie waargenomen. De vraag is, of dit een gevolg is van de digitaliswerking, óf dat zij door de lichte narcose wordt veroorzaakt.

*Het oogenblik, waarop het hart stilstaat, is meestal scherp aangegeven.*

Men kan dit op drieërlei wijze waarnemen:

1°. ziet men de pulsaties van het hart, welke door de beweging van de haren van den borstwand duidelijk worden weergegeven, plotseling ophouden:

2°. zoodra de bewegingen van de haartjes ophouden en dus het hart stilstaat, beginnen de verschijnselen van stikking: drie of vier heftige inspiratie-bewegingen; daarna strekking van de pooten en meestal urineloozing;

3°. door palpatie van het hart kan men den stilstand waarnemen. Als men voorzichtig palpeert, en niet masseert, geloof ik niet, dat men hierdoor op het optreden van den stilstand invloed zal uitoefenen. Als men overtuigd is, dat het hart stilstaat, wordt de klemschroef, die de instrooming regelt, dichtgeschroefd en de thorax snel geopend om te zien, of het hart stilstaat, en tevens om den aard van den hartstilstand en den toestand der longen in oogenschouw te nemen. De hoeveelheid vloeistof, welke is ingestroomd, wordt afgelezen en door het gewicht der kat gedeeld, waardoor men de doodelijke dosis per kilo kat verkrijgt.

Dit is het normale verloop van een proef, zooals die door ons wordt uitgevoerd. Eenige opmerkingen mogen hier volgen.

1°. *De bloeddruk.* In 1917 werd de bloeddruk geregisteerd [1]), en werd de instrooming zoolang voortgezet tot de bloeddruk nul was geworden. De hartstilstand is echter door palpatie even nauwkeurig te constateeren, zoodat de registratie der bloeddruk voor de ijking niet noodig is;

2°. *Het gewicht der kat.* Men neemt het liefst katten, wier gewicht tusschen 1,7 Kg. en 2.7 Kg. ligt, een gewicht, dat de meeste volwassen katten vertoonen. Bij de volgende ijkingen is slechts een enkele maal noodgedwongen van deze gewichten afgeweken, omdat door onvoorziene omstandigheden geen katten van het juiste gewicht waren te verkrijgen. (Het bezwaar, dat in Duitschland tegen de Hatchermethode wordt aangevoerd n.l.: dat het moeilijk is katten te verkrijgen, geldt in Holland niet).

[1]) G. den Besten en C. de Lind van Wijngaarden, l.c.

3°. *De narcose:* zooals gezegd is, wordt de kat met aether genarcotiseerd. In 1917 werden de katten door toediening van 1 gr. urethaan per Kg. subcutaan in urethaannarcose gebracht. In de in deze dissertatie beschreven proeven is slechts een enkele maal urethaan gegeven, òf uitsluitend òf met aether samen. De urethaannarcose was bij sommige katten echter wat moeilijk op te wekken (sommige hadden 2 gr. per Kg. noodig) en bovendien is de diepte der narcose niet te regelen, zoodat aan de aethernarcose de voorkeur dient te worden gegeven. De hoeveelheid aether noodig voor een ijking van drie katten bedraagt ongeveer 100 tot 150 cc.

*De kunstmatige ademhaling.* Bij alle later te vermelden ijkingen is het nooit voorgekomen, dat de spontane ademhalingsbewegingen ophielden, voor het hart stilstond. Het kwam wel eens voor, dat het hart een oogenblik vlak voor het einde van de proef stilstond, om dan na eenige seconden weer te gaan kloppen. Op dien stilstand werd terstond met diepe adembewegingen gereageerd; begon het hart weer te kloppen, dan kwamen de gewone adembewegingen weer terug.

De meening van Hamilton [1]), dat de dood zou berusten op een ademhalingsstilstand, kunnen wij dus niet deelen.

In het Utrechtsche laboratorium wordt de kunstmatige ademhaling dus uitsluitend gebruikt, om de kat in aethernarcose te houden.

*De nervi vagi:* zooals wij de methode van Hatcher uitvoeren, worden deze *niet* doorgeknipt. Macht [2]) geeft aan, dat de doorsnijding van den vagus de gevoeligheid van katten voor digitalis zou verhoogen. In een daarop onderzocht geval, waarbij de vagus door atropine werd uitgeschakeld, werd ook een vermeerdering der gevoeligheid voor digitalis gevonden.

*De snelheid van instrooming en de duur der proef.* Deze beide factoren hangen af van de sterkte van het preparaat en het gewicht van de kat. Als zij 2 Kg. weegt en de doodelijke dosis van het te onderzoeken preparaat 20 cc. per kilo kat bedraagt, zullen 40 cc. in moeten stroomen. Bij een snelheid van instrooming van 1 cc. per minuut zal de proef dus ongeveer 40 minuten duren. In dezen tijd zullen zeker de meeste actieve stoffen uit het preparaat aan het hart zijn gebonden. De fout, die men maakt, doordat even voor den dood nog vloeistof instroomt, welke het

[1]) H. C. Hamilton. Journ. o. t. Am. Ph. Ass. VIII, blz. 49, 1919.

[2]) D. S. Macht a. H. Colson. Journ. o. Ph. a. exp. Th. 9, blz. 343, 1917.

hart niet meer bereikt, is voor alle proeven van denzelfden duur dezelfde, zal echter bij proeven van zeer korten duur grooter worden. Als gemiddelde tijd is 40 minuten aangenomen.

Heeft men een zeer sterk preparaat, b.v. met een dosis letalis 15 cc. per kilo, dan zal de tijd voor een kat van 2 kilo 30 minuten bedragen. Dit is wel de minimum tijd, welke voor een proef mag worden toegestaan. Is het preparaat nog sterker, zoodat de tijd minder dan 30 min. zou bedragen, dan zal men óf moeten verdunnen óf de snelheid van instrooming moeten verminderen. Dit lijkt misschien willekeurig, is het echter niet, want hoewel de quantiteit, die per minuut instroomt, vermindert, zal de per minuut invloeiende hoeveelheid actieve stof dezelfde kunnen zijn als bij het preparaat, dat een gemiddelde sterkte heeft.

Het omgekeerde geldt voor zwakke preparaten. Als men bij de eerste proef ziet, dat de proef langer dan 55 min. duurt, is er niets tegen om de snelheid van instrooming in de volgende proeven te vergrooten, zoodat zij in ongeveer 40 min. zullen afloopen.

Met nadruk zij nog eens vermeld, dat het niet geoorloofd is tegen het einde van de proef wisselingen in de snelheid, waarmee de vloeistof instroomt, te brengen, daar dan de uitkomsten zeker onnauwkeurig zouden worden.

*De hartstilstand.* Het oogenblik, waarop het hart stilstaat, is reeds van tevoren merkbaar aan den zeer frequenten en dikwijls onregelmatigen hartslag. Meestal staat dan de ventrikel abrupt stil, waarna terstond de ademhalingskrampen beginnen. Het gebeurt echter een enkele maal, dat het hart dan weer gaat kloppen, waarna zich de stilstand weer herhaalt. Dit kan eenige keeren gebeuren. Als het juiste einde van de proef wordt steeds de laatste stilstand beschouwd. Gedurende deze intervallen van stilstand en beweging wordt de instrooming van de vloeistof niet stopgezet. Ook kan het voorkomen, dat bij opening van de thorax de ventrikel nog eenige woelbewegingen maakt. De bloedstroom staat echter stil, dus deze woelbewegingen worden niet medegeteld. De atria kunnen na den stilstand nog langeren tijd doorkloppen; ook deze bewegingen worden niet medegeteld. Als dus in het vervolg wordt gesproken van hartstilstand, wordt bedoeld de stilstand van de ventrikel.

*Hoe staat de ventrikel stil.* In verreweg de meeste gevallen staat de linker ventrikel in matige systole stil, terwijl de rechter ventrikel door het gestuwde bloed meer gedilateerd is; in eenige gevallen, vooral bij het gebruik van tinctura digitalis, stond de linker ventrikel

volkomen systolisch stil en voelde zeer hard aan; ook dan was de rechter ventrikel nog meer gedilateerd. In slechts weinige gevallen stond de ventrikel diastolisch stil.

*Hoeveel katten zijn bij een goede proef noodig om de sterkte van het preparaat te bepalen?*

Zooals uit de publicaties van Storm v. Leeuwen, Den Besten en De Lind van Wijngaarden en Sluijters blijkt, is een enkele kat niet voldoende voor een ijking. Daarvoor zijn de verschillen in individueele gevoeligheid te groot, zooals uit de later te bespreken proeven zal blijken. De ervaring leert, dat men in het algemeen met drie katten uitkomt. Die gevallen, waarin men meer katten zal moeten gebruiken, zullen eveneens later uitvoerig worden besproken. Op de eischen, welke Sluijters dien aangaande stelde, is reeds gewezen.

*De berekening der gegevens en van de sterkte van het preparaat in het eenvoudige geval.*

Als men de dosis letalis van een preparaat bij drie katten heeft bepaald, berekent men het gemiddelde van deze getallen. Dit gemiddelde wordt behalve in later te noemen gevallen beschouwd de dosis letalis te zijn per kilogram kat, uitgedrukt in cc..

De sterkte van het oorspronkelijke preparaat, waaruit de instroomingsvloeistof is bereid, kan men op verschillende manieren uitdrukken:

1°. door het aantal doodelijke doses voor 1 Kg. kat, dat in 1 gram van de oorspronkelijke stof zit;

2°. door het cijfer, dat aangeeft hoeveel mgr. van de oorspronkelijke stof noodig is om één kat te dooden;

3°. door den „Valor", het begrip door Focke ingevoerd.

*Ad 1°.* Hatcher voerde het begrip „cat-unit" in, waarmee bedoeld werd de hoeveelheid ouabaine, welke noodig was, om een kat van 1 Kg. te dooden. Deze dosis bedroeg 0.1 mg. ouabaine. Sluijters berekende de doodelijke dosis, welke in 10 cc. van een 100 % oplossing, of wat hetzelfde is, in 10 gram van het poeder zouden zitten. Het is echter niet goed in te zien, waarom men zijn cijfers niet door 10 zou deelen en eenvoudig zou berekenen, hoeveel doses letales in een gram van het oorspronkelijk preparaat zouden zitten. Met een grooter getal duidt men dus een sterker preparaat aan.

*Ad 2°.* De tweede manier van berekenen heeft het nadeel, dat met een grooter getal een zwakker preparaat wordt aangeduid.

*Ad 3°.* Het begrip Valor is in het vorige hoofdstuk onder de kikkermethoden besproken. In de eerste jaren, dat de Hatcher

methode is toegepast, is een digitalis preparaat geijkt volgens de kattenmethode, nadat het reeds op kikkers naar de methode van Focke was geijkt. Het had volgens Focke den Valor IV. Het bleek, dat de doodelijke dosis van het $^1/_2$ % infuus van dit preparaat gemiddeld 18.75 cc. bedroeg per Kg. kat. Een preparaat van den Valor I zou dus een dosis letalis van $4 \times 18.75$ cc. d.i. 75 cc. geven, en een preparaat, waarvan de dosis letalis 15 cc. per Kg. kat bedroeg zou dus een Valor 75 : 15 d.i. Valor V hebben. Bij de berekening van den Valor deelt men dus de gevonden dosis letalis van het $^1/_2$ % infuus op 75. Het quotient geeft den Valor aan.

Heeft men niet met 0.5 % infuus te doen, maar met een tinctuur, dan kan men denzelfden weg volgen, mits men bedenke, dat de tinctuur reeds een 10 % oplossing is uit het blad. Als een tinctuur den Valor IV heeft, wil dit dus zeggen, dat het poeder, waaruit de tinctuur is bereid, dezen Valor heeft.

Storm van Leeuwen vindt bij de vaststelling van den Valor van tinctura strophanti moeilijkheden. Van een bepaald preparaat bedroeg de dosis letalis van de 0.1 % oplossing van de tinctuur 25 cc. Als het een 0.5 % digitalisinfuus was geweest, zou de Valor 3 hebben bedragen, daar het echter een 0.1 % oplossing was, werd de Valor op 15 gesteld. Deze tinctuur werd echter als een iets te sterke tinctuur beschouwd, zoodat als Valor van een normale tinctuur de Valor 12 werd aangenomen. Storm van Leeuwen merkt op, dat deze manier van berekenen geen clinische beteekenis heeft, maar alleen aangeeft, dat een ander preparaat, dat ook een Valor IV heeft, eenzelfde aantal actieve glucosiden bevat. Het voordeel om de sterkte van digitalis preparaten in Valor uit te drukken ligt hierin, dat een grootere Valor een sterker preparaat aangeeft.

Een vergelijking van de cijfers, welke men op de verschillende manieren van berekenen verkrijgt, moge hier volgen:

Als de dos. letal. van een $^1/_2$ % infuus per Kg. kat is 18.75 cc.
is de Valor volgens Focke . . . . . IV.
zitten in 1 gram poeder . . . . . 10.67 dos. let.
is de doodelijke dosis van het poeder. . . . 93.4 mgr.

Voor de praktijk is het beste alleen aan te geven, hoeveel doodelijke doses in 1 gr. of 1 cc. van het preparaat zitten.

In dit proefschrift zijn de bij de ijkingen gevonden waarden in het aantal doses letales, dat in een gram van het poeder zit, en in Valores uitgedrukt.

## HOOFDSTUK III

# DE VARIATIES IN DE GEVOELIGHEID VAN KATTEN VOOR DIGITALIS

De nauwkeurigheid van een physiologische bepaling wordt sterk beïnvloed door de meerdere of mindere gevoeligheid ten opzichte van het geneesmiddel, waardoor zich het eene proefdier van het andere onderscheidt.

Bij de ijking van digitalisstoffen op den kikker speelt deze wisselende gevoeligheid zoo'n groote rol, dat, wil men betrouwbare uitkomsten verkrijgen, zeer bijzondere voorzorgen in acht genomen moeten worden.

Bij kikkers kan men de ijkingen slechts in de wintermaanden verrichten, en bovendien moet men telkens, als een nieuw preparaat geijkt wordt, de gevoeligheid van den kikker bepalen ten opzichte van een standaardpreparaat.

Wanneer men een tabel van een ijking van een digitalispreparaat op kikkers naslaat, zal men zien, dat de individueele verschillen zeer groot kunnen zijn.

Uit een voor de hand liggende tabel uit het onderzoek van Joachimoglu [1]) over den invloed van de waterstoffenconcentratie op het behouden van de sterkte van digitalistinctuur bij het bewaren zijn hier de voornaamste getallen weergegeven. Van een tinctuur, waaraan 0.2 gr. wijnsteenzuur was toegevoegd, bedroeg de $P_H$ 5.17. In Dec. 1922 werd de tinctuur geijkt op de 24 uur methode. Van de tinctuur werd een ter injectie geschikt extract gemaakt.

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | kikkers | kregen | 0.01 | cc. | per | gr., | hiervan | stierven | 6 |
| 6 | „ | „ | 0.009 | „ | „ | „ | „ | „ | 4 |
| 6 | „ | „ | 0.008 | „ | „ | „ | „ | „ | 4 |
| 6 | „ | „ | 0.007 | „ | „ | „ | „ | „ | 5 |

Met kleinere doses werd niet ingespoten; het is echter duidelijk, dat men nog aanmerkelijk minder moet inspuiten, voor alle kikkers blijven leven.

---

[1]) l.c.

Ook bij de methode van Focke loopt, ondanks bijzondere voorzorgen, welke men moet nemen, de gevoeligheid van de kikkers zeer sterk uiteen. Zoo vermeldt een tabel no. 11 uit het onderzoek van een digitalisinfuus door Focke in 1913 verricht, dat de Valor van het 10 % infuus, naar gelang van den kikker, die genomen wordt, uiteenloopt tusschen 3.6 en 6, dus 70 %, n.l. 3.6—3.6—3.7—4.1—4.3—4.8—4.5—6.0—3.5—4.0—4.4—5.0—5.9. De proeven, waarin het hart eerder dan 7 en later dan 14 minuten na de injectie stilstond, zijn niet meegerekend.

Het is reeds a priori duidelijk, dat men ook bij katten een individueel wisselende gevoeligheid kan verwachten.

In de dissertatie van Sluijters worden ijkingen vermeld, waarin een van de drie katten een groote afwijking van het gemiddelde vertoonde. Daarom stelde hij de reeds bovengenoemde eischen, te weten:

1°. men bepaalt van een infuus de dos. let. voor 3 katten en neemt het gemiddelde als de werkelijke sterkte aan;

2°. als een kat meer dan 20 % afwijkt, wordt zij uitgeschakeld, en men doet nog een proef met een vierde kat;

3°. als twee katten meer dan 10 % van het gemiddelde afwijken, kan men nog een vierde kat ter meerdere nauwkeurigheid gebruiken. De critiek van Grevenstuk op het uitschakelen van katten, welke zoo groote afwijkingen vertoonden, was oorzaak. dat Prof. Nijland gevraagd werd naar zijn oordeel over het al of niet willekeurige van deze handeling. Prof. Nijland gaf ons inlichtingen, hoe dit vraagstuk op te lossen.

Men kan bij de berekening van de gegevens van drie katten, waarvan er een meer dan 20 % van het gemiddelde afwijkt, twee wegen bewandelen: 1°. *òf uitschakelen*, 2°. *òf verder gaan* met ijken van nieuwe katten, tot men mag aannemen, dat de grootte der afwijking door een voldoend aantal bepalingen wordt te niet gedaan. Hoever men zal doorgaan met het ijken, hangt af van de gemiddelde nauwkeurigheid, welke men eischt. Als men aanneemt dat een poeder, waarvan de dos. let. van het ½ % infuus, 18.75 cc. bedraagt, bij een herijking voldoende gekarakteriseerd is, als de dosis letalis 20.00 cc. of 17.50 cc. bedraagt, laat men toe, dat de eindbepalingen naar boven en naar beneden 6.67 % kunnen uiteenloopen. Dit getal 6.67 % is in de Ned. Pharm. Ed. V. gesteld

---

[1]) C. Focke. Z. f. Exp. Path. u. Th. 14, blz. 262, 1913.

als grens, waarbinnen een poeder nog geacht wordt aan de eischen van de pharmacopee te voldoen. Als een ijking met één kat werd verricht, zou dus de kat 6.67 % naar boven of naar beneden mogen afwijken. Wordt het aantal bepalingen uitgebreid, dan zullen eenige katten meer of minder dan 6.67 % naar boven of naar beneden afwijken. Dan geldt de volgende regel: *wanneer een ijking een gemiddelde nauwkeurigheid van 6.67 % moet hebben, is die ijking nog goed, als in een reeks van n bepalingen de gemiddelde afwijking van elke kat t. o. v. het gemiddelde van deze ijking kleiner is dan 6.67 √(n—1), waarin n het aantal bepalingen voorstelt.* De gemiddelde afwijking van het gemiddelde wordt berekend door de som van de afwijkingen van elke kat t. o. v. het gemiddelde te deelen door het aantal bepalingen n. Het getal 6.67 √(n—1) wordt de toelaatbare grens van de gemiddelde afwijking genoemd.

In onderstaande tabel I wordt weergegeven, hoe groot de toelaatbare gemiddelde afwijking is, als het aantal bepalingen *n* toeneemt.

TABEL I.

| Aantal bepalingen n | 6.67 √(n—1) | Aantal bepalingen n | 6.67 √(n—1) |
|---|---|---|---|
| 3 | 9.4 | 10 | 20 |
| 4 | 11.5 | 11 | 21.1 |
| 5 | 13.3 | 12 | 22.1 |
| 6 | 14.9 | 16 | 25.8 |
| 7 | 16.3 | 19 | 28.3 |
| 8 | 17.6 | 26 | 33.3 |
| 9 | 18.8 | | |

Toelaatbare grens van de gemiddelde afwijking.

Als men dus bij een ijking op drie katten vindt, dat de gemiddelde afwijking grooter is dan 9.4 %, moet men zoolang bepalingen verrichten, tot de gemiddelde afwijking valt binnen het getal uit tabel I, dat correspondeert met het aantal bepalingen, dat verricht is. Het schema van de berekening is aldus:

Er zijn *n* bepalingen, welke als dos. let., geven $a_1$, $a_2$, $a_3$, $a_4$, $a_n$; het gemiddelde is a.

De afwijking van het gemiddelde bedraagt $a_1 - a$, $a_2 - a$, $a_n - a$.

De som der afwijkingen bedraagt $\Sigma (a_1 - a)$.

De gemiddelde afwijking is $\Sigma \frac{(a_n - a)}{n}$

Men gaat door tot de gemiddelde afwijking valt binnen $6.67 \sqrt{(n-1)}$.
Een voorbeeld in cijfers moge hier volgen.

*Poeder, oogst 1920.* In het geheel zijn 9 katten gebruikt ter ijking van het $^1/_2$ % infuus.

TABEL II

| Kat No. | Dos. let. in cc. | Afwijking van het gemiddelde in cc. | |
|---|---|---|---|
| 1 | 25.8 | 5.6 | n = 9 |
| 2 | 16.8 | 3.4 | a = 20.2 |
| 3 | 20.3 | 0.1 | $\Sigma (a_n - a) = 26.7$ |
| 4 | 27.0 | 6.8 | $\Sigma (a_n - a) = 2.97$ of (in % van 20.2 uitgedrukt) 14.7 % |
| 5 | 19.2 | 1.0 | |
| 6 | 21.1 | 0.9 | |
| 7 | 18.6 | 1.6 | |
| 8 | 16.8 | 3.4 | |
| 9 | 16.3 | 3.9 | |
| gemiddeld | 20.2 | 2.97 | |

Daar $6.67 \sqrt{(n-1)}$, voor n = 9, 18.8 % bedraagt, is deze reeks voldoende te achten.

*Mag men de katten, welke meer dan een zeker getal afwijken, uitschakelen?*

Zooals reeds boven is medegedeeld, schakelde Sluijters de katten uit, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afweken.

Het oordeel van prof. Nijland was, dat men z.g. „uitbijters" slechts onder bepaalde omstandigheden mag uitschakelen. De vraag is, welke afwijkingen men als uitbijter mag beschouwen. Een uitbijter kan ontstaan, als bij de som der handelingen, welke bij een ijking worden verricht, vergissingen of fouten worden gemaakt. Deze vergissingen kunnen uitgaan van een experimentator door foutieve bereiding of het te snel laten loopen van het infuus etc. Zij kunnen ook uitgaan van de kat, wanneer deze b.v. een pneumonie heeft, gravida is etc. Deze uitbijters kan men zonder meer uitschakelen. Maar het kan ook zijn, dat alle kleine toevalligheden, welke zich kunnen voordoen, in één richting samenwerken, waardoor een bepaalde groote afwijking in die ééne richting ontstaat. Zoo'n uitbijter mag men meestal niet uitschakelen, omdat zij opgebouwd is uit reëel zich voordoende toevalligheden, welke bij een andere gelegenheid in een andere richting kunnen samenwerken,

waarbij een afwijking ontstaat, die de eerste compenseert. Toch wordt in een reeks waarnemingen zoo'n uitbijter wel weer uitgeschakeld, als de afwijking van de kat van het gemiddelde grooter is dan een bepaald getal, dat afhankelijk is van de middelbare fout van de reeks waarnemingen en het aantal waarnemingen. Dit getal kan men afleiden volgens een criterium van Chauvenet [1]), dat het beste aan de hand van het volgende voorbeeld wordt verklaard.

Bij een reeks van 30 bepalingen van hetzelfde poeder (poeder, oogst 1920) werd gevonden, dat de gemiddelde dosis letalis 18.6 cc. bedroeg, terwijl de som van de afwijkingen van elke kat t.o.v. het gemiddelde naar beneden —33.5 cc. en naar boven + 32.1 cc. bedroeg. De som der afwijkingen zonder teeken was dus 65.6 cc. Volgens het criterium van Chauvenet is de toelaatbare grens voor een afwijking afhankelijk van het aantal waarnemingen. De grens wordt verkregen, door de middelbare fout van de waarneming te vermenigvuldigen met een getal $x$, dat men uit een bepaalde formule kan afleiden.

De grootte van deze $x$ kan men in onderstaande tabel aflezen:

TABEL III.

| Als het aantal waarnemingen n is | $x$ | Als het aantal waarnemingen n is: | $x$ | Als het aantal waarnemingen n is: | $x$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 1.38 | 8 | 1.86 | 25 | 2.33 |
| 4 | 1.53 | 9 | 1.91 | 30 | 2.39 |
| 5 | 1.64 | 10 | 1.96 | 40 | 2.50 |
| 6 | 1.73 | 15 | 2.13 | 50 | 2.57 |
| 7 | 1.81 | 20 | 2.24 | 100 | 2.81 |

Als het aantal waarnemingen ligt tusschen de in de tabel genoemde getallen, vindt men de waarden van $x$ door interpoleeren.

In ons voorbeeld van 30 bepalingen is het getal $x = 2.39$ en met dit getal moet men dus de middelbare fout vermenigvuldigen. De middelbare fout $\varepsilon$ kan men op 2 manieren berekenen uit de afwijkingen, welke elke kat van het gemiddelde vertoont: $1^0$. uit de gemiddelde fout; $2^0$. uit de som van de quadraten der afwijkingen.

Bij de volgende berekeningen is hoofdzakelijk de eerste manier

[1]) Prof. Nijland verschafte ons de gegevens om de toelaatbare grens van een afwijking en de theoretische curve VII te berekenen.

gevolgd (in eenige gevallen is de middelbare fout ook op de tweede manier berekend. Dat zal ter plaatse worden vermeld).

De som van de afwijkingen zonder teeken in ons voorbeeld bedraagt 65.6 cc.

Dan is *de gemiddelde fout* $= \eta = \frac{\Sigma (a_n - a)}{\sqrt{n\ (n-1)}} = \frac{65.6}{\sqrt{29 \times 30}} = 2.22$ cc.

en *de middelbare fout* $= 1.253 \times \eta = 2.78$ cc.;

en *de waarschijnlijke fout* $= r = 0.675 \times \varepsilon = 1.88$ cc.;

en is dus de toelaatbare grens van een afwijking $x \times \varepsilon = 2.39 \times 2.78 = 6.64\ \%$. Dit getal drukt uit, dat een kat, die in de gegeven reeks van 30 bepalingen meer dan 6.64 cc. van het gemiddeld afwijkt, als een uitbijter dient beschouwd te worden en kan worden uitgeschakeld.

De getallen, die men voor $\eta$, $\varepsilon$ en $r$ vindt, beduiden cc. Men kan ze ook in % van 18.6 cc. (het gemiddelde der 30 bepalingen) uitdrukken en vindt dan:

$\eta = 2.22$ cc. $= 12\ \%$ van 18.6
$\varepsilon = 2.78$ cc. $= 15\ \%$ van 18.6
$r = 1.88$ cc. $= 10\ \%$ van 18.6

De toelaatbare grens van een afwijking is $35.8\ \%$ van 18.6.

De op deze wijze berekende gemiddelde, middelbare en waarschijnlijke fouten stellen de fouten voor van één bepaling; eenvoudig laten zich de $\eta$, $\varepsilon$ en $r$ van de geheele groep van 30 bepalingen afleiden, n.l. door de gemidd., middelb. en waarsch. fout van één bepaling te deelen door den wortel uit het aantal bepalingen.

Voor het gemiddelde uit 30 bepalingen is dus:

de gemidd. fout $= \eta = 2.22 : \sqrt{30} = 0.405$ cc. of $2.2\ \%$ van 18.6
de middelb. fout $= \varepsilon = 2.78 : \sqrt{30} = 0.507$ cc. of $2.7\ \%$ van 18.6
de waarsch. fout $= r = 1.88 : \sqrt{30} = 0.343$ cc. of $1.8\ \%$ van 18.6

Men kan dus op de bovenbeschreven manier berekenen, welke katten men als uitbijters mag beschouwen, en dus mag uitschakelen. In ons voorbeeld van 30 bepalingen zouden wij die katten mogen uitschakelen, welke meer dan $35.8\ \%$ van het gemiddelde afwijken.

Was het aantal bepalingen niet 30 maar 3, dan zou bij een gelijke middelbare fout, $\varepsilon = 15\ \%$, de toelaatbare grens van een afwijking $1.38 \times 15\ \% = 20.70\ \%$ bedragen, en zou bij een ijking van drie bepalingen die kat, welke meer dan $20.70\ \%$ van het gemiddelde afweek, mogen worden uitgeschakeld. Dit getal stemt

wonderlijk goed overeen met de willekeurig aangenomen grens van 20 %, waarboven Sluijters eertijds zijn katten uitschakelde.

In een volgend hoofdstuk zal de toelaatbare grens voor een afwijking voor drie en meer bepalingen worden afgeleid van de middelbare fout uit 573 bepalingen, en tevens zal dan worden nagegaan, of het uitschakelen een grooten invloed op de uitkomsten van een ijking heeft.

Allereerst dient nu te worden nagegaan, of het dikwijls voorkomt, dat een kat meer dan 20 % van het gemiddelde afwijkt.

Men kan dit bestudeeren aan het materiaal, dat bij de ijkingen van 1920 tot 1925 in het Utrechtsche laboratorium is gebruikt.

De wegen, die daartoe openstaan, zijn tweeërlei:

1°. Men kan nagaan, hoeveel katten, bij één ijking gebruikt, van het gemiddelde van deze ijking afwijken, en dit getal in procenten van het gemiddelde uitdrukken. Dezelfde bewerking wordt toegepast bij elke andere ijking. Op deze manier verkrijgt men een groot aantal getallen, welke de afwijking van een kat van het gemiddelde voorstellen. Het getal is voorzien van het minteeken, als de doodelijke dosis van een kat kleiner — en voorzien van het plusteeken, als de doodelijke dosis grooter is dan het gemiddelde.

Door op een abcis de grootte van de afwijking en op den ordinaat het aantal afwijkingen af te zetten, verkrijgt men een curve.

Wanneer men op deze manier te werk gaat, ziet men af van de vraag, of de ijking op zich zelf beschouwd wel juist is. Men leert uit de curve alleen, dat, als men een zeker aantal katten ijkt, er een kans is, dat een zeker aantal katten een te kleine-, een ander aantal katten een te groote waarde geeft.

2°. Men kan van een serie ijkingen, welke onderling gelijkwaardig geacht kunnen worden, de gemiddelde doodelijke dosis van een Kg. kat bepalen. Dit getal zal door het groote aantal proeven, waaruit het is opgebouwd, zeer nauwkeurig zijn. Nu kan men de afwijkingen, die elke kat, welke bij de ijkingen is gebruikt, van dit nauwkeurige gemiddelde vertoont, berekenen en, in % uitgedrukt, in een curve weergeven.

Volgt men de tweede methode, dan vervallen dus de gegevens van de ijkingen van die preparaten, welke maar eenmaal met weinig katten zijn geijkt.

*Berekening van de afwijkingen van de katten volgens de eerste methode.*

In de tabellen van de ijkingen achter in dit proefschrift weer-

gegeven, staat bij elke ijking vermeld, hoeveel iedere kat van het gemiddelde van een ijking afwijkt. Bijvoorbeeld vinden wij in de tabel, welke weergeeft de ijking van het poeder, oogst 1920, gedroogd bij 55° [5] [1]), dat de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus in drie bepalingen gemiddeld 18.28 cc. bedraagt. Kat 1 heeft een doodelijke dosis, welke 0.72 cc. minder was dan de gemiddelde (of in % uitgedrukt 3.95 % van 18.28); kat 2 heeft een dosis letalis, welke 1.78 cc. grooter is dan 18.28 cc. (of + 9.7 %). Kat 3 vertoonde een afwijking van —1.06 cc. (of —5.8 %).

Op dezelfde wijze is bij alle andere ijkingen gehandeld, en uit het aantal en de grootte der afwijkingen is Curve I opgebouwd.

*Curve I* is ontstaan uit de afwijkingen van 572 katten van 114 gemiddelden van 114 ijkingen. De abcis is door een o-lijn in tweeën verdeeld; rechts van deze lijn staan de katten aangegeven met een positieve afwijking; links die met een negatieve. De katten zijn in groepen verdeeld, welke van —2 % tot + 2 %, van + 2 % tot + 6 % van + 6 % tot + 10 % etc., en van —2 % tot —6 %, van —6 % tot —10 % etc. afwijken van het 0 punt. *(groepeering I)* [2]). Op den ordinaat staat het aantal katten, die een bepaalde afwijking vertoonen.

De curve geeft een goed inzicht, hoe gering over het algemeen de gevoeligheid van katten voor digitalis wisselt. Van de 572 katten wijken slechts 50 katten meer dan 22 % van het gemiddelde af, (dit is 8.7 % van 572), en 81 katten meer dan 18 % (dit is 14.1 % van 572). De grootste afwijking bedraagt 54 %. De meeste katten, n.m. 445 vertoonen een afwijking, welke binnen 10 % valt, dit is 77.6 % van 572.

Doordat het aantal bepalingen, in astronomischen zin, betrekkelijk nog gering is, heeft de curve een een weinig onregelmatig verloop. Een verbetering zal men verkrijgen, als men de overeenkomstige waarden links en rechts van de nullijn samentelt en door twee deelt. Het getal der afwijkingen wordt dan:

| Afwijking tot: | 2 % | 6 % | 10 % | 14 % | 18 % | 22 % | 26 % | 30 % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Aantal katten: | 81 | 81½ | 60 | 37 | 26½ | 15½ | 7½ | 6 |

| Afwijking tot: | 34 % | 38 % | 42 % | 44 % | 48 % | 52 % | 56 % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Aantal katten: | 5½ | 2½ | 2 | ½ | ½ | 0 | ½ |

[1]) [5], In 't vervolg wordt door [.] aangeduid de tabel, achter in het proefschrift, welke met het tusschen de [ ] gedrukte cijfer overeenkomt.

[2]) De katten, welke niet meer dan 2 % afweken, zijn tot eene groep vereenigd. Deze indeeling is indertijd, toen nog weinig proeven waren verricht, gemaakt en verder steeds gevolgd: op blz. 39 is een tweede manier van groepeering beschreven *(groepeering II)*.

*Curve II* ontstaat, als men deze getallen links en rechts van de nullijn op den ordinaat afzet. Deze curve geeft dus een iets beter beeld van de wisselende gevoeligheid van de katten voor digitalis dan curve I. Wanneer het aantal waarnemingen nog grooter was geweest, zou in plaats van een hoekige curve een gelijkmatig verloopende curve ontstaan zijn. Den vorm van deze curve kan men benaderen, door met losse hand een kromme te trekken door de gegeven punten van de curve II. Bij het construeeren van deze curve *(curve III)* is voldaan aan de volgende voorwaarden:

1°. de som van de verschillen van de gegeven punten, die boven en beneden de afronding liggen, met die afronding, is vrijwel gelijk 0;

2°. er moet een gelijk aantal gegeven punten boven en beneden de afronding liggen (evenveel + als —);

3°. de teekens moeten afwisselen;

4°. als er twee punten naast elkaar boven de afronding liggen, moeten er ook twee punten beneden de afronding liggen. Deze regels volgend is uit de gegeven punten van de curve II de afgeronde curve III ontstaan. Deze curve heeft een klokvormig verloop. Duidelijk doet zij zien, dat verreweg de meeste katten een afwijking van het gemiddelde vertoonen, welke kleiner is dan 22 %.

De vraag is, of de reeks van waarnemingen groot genoeg is om zeker te zijn, dat deze curve een juist beeld geeft van de wisselende gevoeligheid van katten voor digitalis. Wanneer dit zoo is, moet de middelbare fout van de waarnemingen, berekend uit de som der quadraten der afwijkingen ongeveer gelijk zijn aan de middelbare fout, berekend uit de gemiddelde afwijking. Deze berekening is in tabel IV doorgevoerd.

In kolom 1 staat de groep 0-2 %, 2-6 % etc. vermeld; kolom 2 het aantal katten, dat de in de bijbehoorende groep aangegeven afwijking vertoont; in kolom 3 is het gemiddelde van de groep in % aangegeven; in kolom 4 is de som van de afwijkingen van alle tot één groep behoorende katten vermeld; in kolom 5 is het quadraat van de gemiddelde afwijking en in kolom 6 dit quadraat vermenigvuldigd met het aantal tot de groep behoorende katten weergegeven. Uit de som van de afwijkingen van alle katten (kolom 4) laat zich de middelbare fout en de waarschijnlijke fout van een bepaling afleiden; en eveneens uit de som der quadraten van de afwijkingen (kolom 6).

TABEL IV.

Berekening van de middelbare fout uit de curve I en II.

| Kolom 1 | kolom 2 | kolom 3 | kolom 4 | kolom 5 | kolom 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Groep | aantal katten tot de groep behoorend | $\delta$ gemiddelde van de groep in % | $[\delta]$ som der afwijkingen v. elke groep | $\delta^2$ quadraat van 't gem. v.d. groep | $[\delta^2]$ quadraat uit kolom 5 × het aantal katten |
| 0— 2 % | 81 | 1 | 81 | 1 | 81 |
| 2— 6 % | 163 | 4 | 652 | 16 | 2608 |
| 6—10 % | 120 | 8 | 960 | 64 | 7680 |
| 10—14 % | 74 | 12 | 888 | 144 | 10656 |
| 14—18 % | 53 | 16 | 848 | 256 | 13568 |
| 18—22 % | 31 | 20 | 620 | 400 | 12400 |
| 22—26 % | 15 | 24 | 360 | 576 | 8640 |
| 26—30 % | 12 | 28 | 336 | 784 | 9408 |
| 30—34 % | 11 | 32 | 382 | 1024 | 11264 |
| 34—38 % | 5 | 36 | 180 | 1296 | 6480 |
| 38—42 % | 4 | 40 | 160 | 1600 | 6400 |
| 42—46 % | 1 | 44 | 44 | 1936 | 1936 |
| 46—50 % | 1 | 48 | 48 | 2304 | 2304 |
| 50—54 % | 0 | 52 | 0 | 2704 | 0 |
| 54—58 % | 1 | 56 | 56 | 3136 | 3136 |
| Som . . | 572 | | 5615 | | 96561 |

*Berekening der middelbare fout uit de gemiddelde fout:*

de gemiddelde fout, $\eta = \sqrt{\frac{[\delta]}{n\,(n-1)}} = \sqrt{\frac{5615}{572 \times 571}} = 9.82\ \%$

de middelbare fout, $\varepsilon = 1.253 \times \eta = 1.253 \times 9.82 = 12.3\ \%$

de waarschijnlijke fout, $r = 0.675 \times \varepsilon = 0.675 \times 12.3 = 8.3\ \%$

*Berekening der middelbare fout uit de som van de quadraten der afwijkingen:*

$$\varepsilon = \sqrt{\frac{[\delta^2]}{n-1}} = \sqrt{\frac{96561}{571}} = \sqrt{169.01} = 13\ \%.$$

Het verschil tusschen de middelbare fout, op de eerste en de tweede manier berekend, is dus zeer gering, zoodat de reeks waarnemingen als voldoende is te beschouwen.

*Berekening van de afwijkingen van de katten volgens de eerste methode (groepeering II)*

De verdeeling van de katten in groepen volgens hun afwijking van -2 % tot + 2 %, van 2 % tot 6 % etc. was oorspronkelijk gemaakt voor een klein aantal proeven. Op deze manier werd een iets beter verloopende curve verkregen, dan wanneer men de katten in groepen 0-4 %, 4-8 % etc. indeelde. De eerste indeeling werd later uit gewoonte gevolgd.

De vraag deed zich voor, of deze indeeling als willekeurig was te beschouwen en het dus beter was de tweede indeeling van 0-4 % te volgen.

Om dit vraagstuk op te lossen werd curve IV ontworpen. Uit de tabellen [1 tot 144], werden alle waarden [1]) samengevoegd, welke 0 tot + 4 % etc. en 0 tot — 4 % etc. afweken. In de volgende tabel V staan de uitkomsten hiervan weergegeven:

TABEL V.

| Groep | Afwijking in % | 0-4 | -8 | -12 | -16 | -20 | -24 | -28 | -32 | -36 | -40 | -44 | -48 | -52 | -56 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | Aantal katten + | 87 | 56 | 44 | 35 | 20 | 13 | 5 | 6 | 5 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | dat afwijkt — | 91 | 82 | 47 | 23 | 20 | 15 | 5 | 6 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| II | Som . . . . | 178 | 138 | 91 | 58 | 40 | 28 | 10 | 12 | 9 | 4 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| III | Halve som . . | 89 | 69 | 45½ | 29 | 20 | 14 | 5 | 6 | 4½ | 2 | 1½ | 0 | ½ | ½ |

De getallen uit groep I (tabel V) worden in curve IV weergegeven. Op de abcis is de afwijking in % uitgezet en op den ordinaat het aantal katten, dat een bepaalde afwijking vertoont. De *curve* IV loopt nog iets spitser dan curve I; de voetpunten van beide curven bedekken elkaar bijna volkomen.

De op deze manier uitgevoerde groepeering van de afwijkingen van de katten geeft dus eveneens een duidelijk inzicht, hoe betrekkelijk gering de individueel wisselende gevoeligheid van katten voor digitalis is. Van de 573 katten, waaruit de curve is opgebouwd, wijken 68 katten (d.i. 11.8 % meer dan 20 %), 505 katten (d.i. 88.2 %) minder dan 20 % van het gemiddelde af.

De curve, volgens deze groepeering ontworpen, zal waarschijnlijk dichter bij de waarheid liggen, als men het aantal katten, dat een gelijk percentage afwijkt, maar een tegengesteld teeken bezit, bij elkaar optelt zonder teeken, (zie tabel V, groep II), en de som door 2 deelt (tabel V, groep III). De getallen, die men verkrijgt, ter weerzijden van de nullijn afgezet, geven curve V.

*De curve V* geeft een iets beter beeld van de wisselende gevoeligheid van katten voor digitalis dan curve IV. Men kan uit de curve V een afgeronde curve maken, door met losse hand een

[1]) Aan de groepeering II is de afwijking van nog een kat toegevoegd, zoodat deze groepeering 573 katten omvat.

kromme te trekken door de gegeven punten van deze curve. Zoo ontstaat curve VI.

*De curve VI* van de groepeering II moet men vergelijken met de curve III van de groepeering 1. Het blijkt, dat beide curven elkaar bijna volkomen bedekken. De top van curve VI is hooger dan die van curve III. Wanneer het aantal waarnemingen nog aanmerkelijk zou zijn uitgebreid, zou de top van de afgeronde curve tusschen de toppen van de curve III en VI inliggen.

Uit de curven van de groepeering II laat zich, evenals uit curve I, afleiden, dat de reeks van waarnemingen groot genoeg is geweest.

De middelbare fout werd, op dezelfde manier als op pag. 39, tabel IV is vermeld, berekend uit de gemiddelde fout, en uit de quadraten van de afwijkingen.

A. *Berekend uit de gemiddelde fout:*

| | |
|---|---|
| De som der afwijkingen = . . . . . | 5550 |
| Het aantal bepalingen = . . . . . | 573 |
| De gemiddelde fout = $\eta$ = . . . . . | 9.69 % |
| *De middelbare fout* = $\varepsilon$ = . . . . . | *12.15 %* |
| *De waarschijnlijke fout* = $r$ = . . . . . | *8.2 %* |

B. *Berekening van de middelbare fout uit de som van de quadraten der afwijkingen:*

| | |
|---|---|
| De som der quadraten = . . . . . | 97108 |
| *De middelbare fout,* $\varepsilon$ = . . . . . | *13.03 %* |

Het verschil tusschen de middelbare fouten, op de eerste en de tweede manier berekend, is dus zeer gering, zoodat de reeks waarnemingen als voldoende is te beschouwen.

Wanneer men de middelbare fouten uit de curve II (n.m. 12.3 % en 13 %) vergelijkt met de middelbare fouten uit curve V (n.m. 12.15 % en 13.03 %) blijkt het onderscheid zeer gering. Dit was te verwachten, omdat de afgeronde curven, uit de curve II en V geconstrueerd, elkaar bijna volkomen bedekken. Het doet er dus niet veel toe, welke wijze van groepeering men volgt, daar de reeks van waarnemingen voldoende groot is.

*Uit de bovengenoemde berekeningen volgt dus, dat de middelbare fout van de methode van Hatcher om digitalis op katten te ijken voor één bepaling 12 % tot 13 % en de waarschijnlijke fout voor één bepaling 8.2 % bedraagt* [1]).

[1]) De moeilijkheid doet zich voor, welke van de getallen men als de werkelijke

Daar een ijking meestal met drie of vier katten wordt uitgevoerd, zijn de middelbare- en waarschijnlijke fouten van een ijking nog geringer.

*Voor een ijking met drie katten is* (als de middelbare fout voor 1 bepaling 12.2 % is):

*De middelbare fout* = . . . . . 7.05 %
*De waarschijnlijke fout* = . . . . . 4.7 %

*Voor een ijking van vier bepalingen is:*

*De middelbare fout* = . . . . . 6.1 %
*De waarschijnlijke fout* = . . . . . 4.1 %

*De theoretische kromme uit de groep van 573 waarnemingen.*

Uit de 573 waarnemingen laat zich een theoretische curve afleiden. Het beste leent zich hiervoor de oorspronkelijke curve, welke uit de groepeering II is opgebouwd. Een theoretische kromme verloopt, blijkens mededeeling van prof. Nijland, altijd iets anders dan de werkelijke kromme, en wel ligt de top lager dan bij de werkelijke kromme; de theoretische kromme snijdt vervolgens de werkelijke kromme, zoodat de theoretische curve buiten de werkelijke valt, om bij het naderen van de abcis de werkelijke kromme weer te snijden. Men berekent de theoretische kromme uit de middelbare fout $\varepsilon$.

Deze is blijkens de berekening op blz. 42 $\varepsilon = 13.03$ % (als men ze berekent uit de quadraten der afwijkingen).

Uit de exponentieele foutenwet van Gauss volgt dat:

$$\varepsilon \times h = \frac{1}{\sqrt{2}}$$ waarin $h$ den modulus van de precisie voorstelt.

Dus:

$$h = \frac{1}{\varepsilon\sqrt{2}} = \frac{1}{13.03\sqrt{2}} = 0.05427.$$

Wanneer $a$ voorstelt de bovengrens van een groep waarnemingen, dan is $a$ bij de groepeering 0—4 % respectievelijk (kolom 2, tabel VI):

---

middelbare fout moet beschouwen. Volgens prof. Nijland is het beter de middelbare fout uit de gemiddelde fout af te leiden. Dan is de fout voor een Hatcher-bepaling dus 12.2 %. Bij eenige latere berekeningen is van de middelbare fout: 13.03 % uitgegaan, om de berekeningen voor het ongunstigste geval uit te voeren. Dit is dan ter plaatse vermeld.

## TABEL VI.

| Voor de groep | a (de bovengrens van een afwijking) | a. h. | $\Theta$ah (de *kans* op een fout binnen de grens $\pm$ a) | n $\times$ $\Theta$ah (het op 573 stuks te verwachten aantal binnen de grens $\pm$ a) | Aantal katten dat valt in de groep 0—4, 4—8, etc. | De getallen uit kolom 6 gedeeld door 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 0— 4 % | 4 | 0.2171 | 0.2412 | 138.2 | 138.2 | 69.1 |
| 4— 8 % | 8 | 0.4341 | 0.4607 | 264 | 125.8 | 62.9 |
| 8—12 % | 12 | 0.6512 | 0.6429 | 368.4 | 104.4 | 52.2 |
| 12—16 % | 16 | 0.8683 | 0.7805 | 447.2 | 78.8 | 39.4 |
| 16—20 % | 20 | 1.0854 | 0.8752 | 501.5 | 54.3 | 27.1 |
| 20—24 % | 24 | 1.3025 | 0.9345 | 535.4 | 33.9 | 16.9 |
| 24—28 % | 28 | 1.5196 | 0.9684 | 554.9 | 19.5 | 9.7 |
| 28—32 % | 32 | 1.7367 | 0.9859 | 564.9 | 10.0 | 5.0 |
| 32—36 % | 36 | 1.9538 | 0.9943 | 569.7 | 4.8 | 2.4 |
| 36—40 % | 40 | 2.1708 | 0.9979 | 571.8 | 2.1 | 1.0 |
| 40—44 % | 44 | 2.3879 | 0.99927 | 572.58 | 0.78 | 0.4 |
| 44—48 % | 48 | 2.6050 | 0.99977 | 572.86 | 0.28 | 0.14 |
| 48—52 % | 52 | 2.8221 | 0.99993 | 572.96 | 0.10 | 0.05 |
| 52—56 % | 56 | 3.0392 | 0.99998 | 572.988 | 0.028 | |
| 56—60 % | 60 | 3.2562 | 0.99999 | 572.997 | 0.009 | |

De getallen in kolom 6, stellen de som van de katten, welke zoowel rechts als links van de nullijn een bepaald % afwijken, voor. Wanneer men de getallen uit de kolom 6 door twee deelt, krijgt men de getallen, welke aangeven hoeveel katten of rechts of links van de nullijn afwijken. Men kan uit deze getallen, door ze op den ordinaat af te zetten, de theoretische kromme bepalen. (Curve VII.)

In curve XI, is de curve VII geprojecteerd op curve VI. Curve VII snijdt curve VI in twee punten. De top van de theoretische kromme is lager dan die van de werkelijke kromme. De snijpunten $x_1$ en $x_2$ liggen bij $\pm$ 8 % en $\pm$ 30 %. De theoretische snijpunten zouden op $x_1 = 0.74\ \varepsilon = 0.74 \times 13.03 = 9.6$,

$x_2 = 2.33\ \varepsilon = 2.33 \times 13.03 = 30.4$ moeten liggen.

De curve XI toont dat hetzelfde verschijnsel, als door prof. Nijland [1]), Bessel [2]) en Schols [3]) is beschreven, n.l. dat men in een

---

[1]) Nijland. Verslagen v. d. Kon. Acad. v. Wetenschappen, Amsterdam XXXIV, no. 1, blz. 89, 1925.

[2]) Bessel. Astr. Nachr. 15, 397 (1838).

[3]) Schols. Verslagen v. d. Kon. Acad. v. Wetenschappen. Amsterdam, 28 Jan. 1893. blz. 195.

reeks waarnemingen immer een te groot aantal kleine en groote fouten vindt, ten koste van de middelste fouten.

*Berekening van de variaties in gevoeligheid van katten voor digitalis volgens de tweede methode.*

De tweede methode, waarop men de variaties in de gevoeligheid kan nagaan, is misschien iets beter dan de eerste methode, omdat de tweede methode wordt afgeleid uit een groot aantal proeven met hetzelfde of practisch hetzelfde poeder, zoodat door de menigvuldigheid der proeven de sterkte van het poeder zeer nauwkeurig is komen vast te staan. Men kan dan wederom een curve ontwerpen van de afwijkingen, welke de voor de ijkingen gebruikte katten van het totale gemiddelde vertoonen.

Voor de berekening werden gebruikt de uitkomsten van:

1°. 30 afzonderlijke bepalingen v. h. ½ % infuus, poeder oogst 1920;
2°. 42 „ „ „ „ ½ % „ „ „ 1920 (1 jaar oud);
3°. 43 „ „ „ „ ½ % „ „ „ 1920 door Dr.L.H. afgewogen;

Bij de berekening van *curve VIII*, welke de gegevens weergeeft van 115 katten, die bij de bovengenoemde serie zijn gebruikt, is de methode toegepast, waarbij de katten, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afwijken, worden uitgeschakeld en door een andere kat worden vervangen. Het nieuwe gemiddelde werd als basis van de verdere berekeningen aangenomen. In de eerste plaats werd de afwijking van elke kat, die minder dan 20 % van het oorspronkelijk gemiddelde afweek, ten opzichte van het nieuwe gemiddelde berekend. Bovendien werd van de katten, welke meer dan 20 % afweken en daarom uitgeschakeld waren, de afwijking van het nieuwe gemiddelde nagegaan en deze uitkomst werd eveneens in de curve weergegeven (Het is duidelijk, dat de afwijking van de uitgeschakelde kat op deze wijze iets grooter wordt). Uit curve VIII blijkt duidelijk, dat de meeste afwijkingen binnen 18 % vallen, en dat in zijn vorm het verloop van de curven van de afwijkingen van 573 bepalingen (curve I—VI), ligt opgesloten.

De *curve VIII* is opgebouwd uit 115 bepalingen van 25 ijkingen. De eene ijking geeft een iets te hooge, de andere ijking geeft een iets te lage waarde. Men kan het verschil van iedere ijking met het gemiddelde van alle ijkingen in % uitdrukken en in een curve voorstellen.

De *curve IX en X* geven een beeld van de uitkomsten. De sterkte van de poeders werd oorspronkelijk in Valores uitgedrukt. De Valor van de poeders was bepaald door gebruik te maken van de methode van uitschakeling, omdat tijdens de ijking van deze poeders de later gevolgde manier volgens Nijland nog niet in alle opzichten werd gevolgd. De gemiddelde Valor van deze ijkingen is dus berekend eveneens met uitschakeling van de meer dan 20 % afwijkende katten.

*In curve IX* is weergegeven, hoeveel de valor van een poeder, *zonder* uitschakeling berekend, afweek van den gemiddelden Valor (*met* uitschakeling berekend).

*Curve X* toont, hoeveel de Valor van een poeder, *met* uitschakeling berekend, afwijkt van den gemiddelden Valor (*met* uitschakeling berekend).

In *curve IX* blijkt, dat van een aantal van 25 bepalingen één bepaling meer dan 20 % van den gemiddelden Valor afwijkt, terwijl er één 14.1 % en één 10.2 % afwijkt. De overige bepalingen wijken steeds minder dan 10 % af. Dus ook zonder uitschakeling zal men over het algemeen betrouwbare uitkomsten krijgen.

De *curve X* verloopt iets beter. De meeste afwijkingen liggen binnen 10 %, slechts één ijking wijkt 18 % af. De gemiddelde afwijking van de ijkingen van curve IX is 5.5 %, terwijl de gemiddelde afwijking van de ijkingen van curve X 3.97 % bedraagt. Beide getallen vallen binnen de grens van 6.67 %, welke in de a.s. Pharmacopee is vastgesteld als grens waarbinnen een ijking van de juiste waarde mag afwijken om nog als voldoende nauwkeurig te worden beschouwd.

In curve X komt een afwijking van 18 % voor [118]. Deze ijking voldeed aan de eischen van Nijland. (De gemiddelde afwijking was kleiner dan 9.4 %). Er bestaat dus een kans, dat men bij een ijking, die op zich zelf aan alle eischen voldoet, een enkele maal een nogal afwijkende waarde vinden zal. De kans is 1 : 25, dus 4 %. In ons geval was de afwijking nog kleiner dan 20 %, zoodat, al maakt men wel eens een fout, deze toch voor een physiologische bepaling betrekkelijk gering is.

## HOOFDSTUK IV

# DE TOELAATBARE GRENS VAN EEN AFWIJKING

De toelaatbare grens van een afwijking is: $1^0$. van het aantal waarnemingen en $2^0$. van de middelbare fout $\varepsilon$ van dit aantal afhankelijk.

Wanneer men dus bij een ijking van een digitalispreparaat drie katten heeft gebruikt, kan men uit deze reeks waarnemingen de middelbare fout $\varepsilon$ berekenen, waaruit men dan door vermenigvuldiging van de middelbare fout met 1.38 (zie tabel III) de grens berekent, waarboven men de katten mag uitschakelen.

Nu zal het voor de praktijk te moeilijk zijn, telkens deze berekening te maken; bovendien is voor de berekening van de middelbare fout het aantal van drie proeven wel wat gering. Beter is het de middelbare fout uit een groot materiaal samen te stellen en uit deze middelbare fout de grens te bepalen, waarboven men bij een ijking van drie katten de kat mag uitschakelen. Een voorbeeld van zoo'n berekening is reeds gegeven op blz. 35, waar uit een middelbare fout van een reeks van 30 waarnemingen, de toelaatbare grens van een afwijking voor 3 en 30 waarnemingen is berekend.

Men kan ook de middelbare fout uit de 573 waarnemingen, welke in de curven I tot VI zijn verwerkt, gebruiken.

Als voorbeeld zij genomen de middelbare fout uit de groepeering II (0—4 %), uit de quadraten der afwijkingen berekend. Dus $\varepsilon = 13.03\ \%$; voor de eenvoudigheid kan men $\varepsilon = 13\ \%$ stellen.

### TABEL VII.

In dit geval zal dus de toelaatbare grens voor een afwijking zijn (zie tabel III):

voor *3* bepalingen: $(1.38 \times 13 = 17.94$ d.i. afgerond) 18 %
„ *4* „ : $(1.53 \times 13 = 19.89$ „ „ ) *20* %
„ *5* „ : $(1.64 \times 13 = 21.32$ „ „ ) *21* %

voor 6 bepalingen: $(1.73 \times 13 = 22.49$ d.i. afgerond) $22\frac{1}{2}$ %
„ 7 „ : $(1.81 \times 13 = 23.53$ „ „ ) $23\frac{1}{2}$ %
„ 8 „ : $(1.86 \times 13 = 24.18$ „ „ ) 24 %
„ 9 „ : $(1.91 \times 13 = 24.83$ „ „ ) 25 %
„ 10 „ : $(1.96 \times 13 = 25.48$ „ „ ) $25\frac{1}{2}$ %

Het blijkt uit deze getallen weer zeer duidelijk, dat de willekeurig aangenomen grens van 20 % toevalligerwijze overeenstemt met de grens, welke men uit de gegevens van een zeer groot aantal waarnemingen kan berekenen.

Zooals gezegd, zijn deze 573 waarnemingen gedaan met verschillende preparaten en daarom is het van belang een voorbeeld aan te halen, waarbij uit een middelbare fout, uit een reeks waarnemingen met hetzelfde poeder, de toelaatbare grens van een afwijking wordt berekend.

Als voorbeeld dienen de gegevens van de ijkingen van het poeder van Caesar en Loretz. Fr Val. 3.7 [44, 45, 46, 47 en 48 en 48 A.].

In het geheel werden over de bepaling van de sterkte van dit poeder 26 ijkingen verricht. Wanneer men aanneemt, dat het poeder in den tijd, welke tusschen de ijkingen verliep, niet in sterkte veranderde, (en men mag dit doen op grond van het feit, dat de bepaling in Nov. 1923 [44] dezelfde waarde gaf als die in Sept. 1924 [48]) kan men alle ijkingen als gelijkwaardig beschouwen en de gemiddelde uit alle doses letales als de werkelijke dosis letalis beschouwen. De dosis letalis bedraagt 31.30 cc. van het half procentige infuus. De middelbare fout bedroeg in ons geval 15.93 %. En de toelaatbare grens van een afwijking is, blijkens de cijfers in tabel III, $x_{26} \times \varepsilon = 2.34 \times 15.93 = 37.2$ %. In de geheele reeks van 26 waarnemingen zijn er geen katten, die meer dan 37.2 % afwijken, zoodat uit de heele reeks van waarnemingen geen katten mogen worden uitgeschakeld. Over de veranderingen, welke bij uitschakeling van de katten met meer dan 20 % afwijking van 't gemiddelde ontstaan, zal later worden gesproken.

Wanneer men nu deze middelbare fout als basis van berekening der toelaatbare grens van een afwijking aanneemt, krijgt men:

voor 3 bepalingen $(1.38 \times 15.93 = 21.9)$ of 22 %
„ 4 „ $(1.53 \times 15.93 = 24.4)$ „ 24 %
„ 5 „ $(1.64 \times 15.93 = 26.1)$ „ 26 %

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| voor | 6 | bepalingen | $(1.73 \times 15.93 = 27.5)$ | of | $27^1/_2$ % |
| „ | 7 | „ | $(1.81 \times 15.93 = 28.8)$ | „ | $28^3/_4$ % |
| „ | 8 | „ | $(1.86 \times 15.43 = 29.6)$ | „ | $29^1/_2$ % |
| „ | 9 | „ | $(1.91 \times 15.93 = 30.4)$ | „ | $30^1/_2$ % |
| „ | 10 | „ | $(1.96 \times 15.93 = 31.2)$ | „ | 31 % |

Wanneer dus de middelbare fout uit deze reeks bepalingen als basis voor de berekening van de toelaatbare grens voor een afwijking wordt genomen, zouden in een ijking van drie katten, die welke meer dan 22 % afwijken, uitgeschakeld mogen worden.

Een ander voorbeeld kan men putten uit de groep van 43 bepalingen in 10 ijkingen van hetzelfde poeder, oogst 1920, waarvan dr. Le Heux voor elke ijking, een mij onbekende hoeveelheid poeder afwoog [109 tot 119].

De som der afwijkingen bedroeg 370 %.

$$\eta = \frac{370}{\sqrt{43 \times 42}} = 8.7\ \%$$

$$\varepsilon = 1.253 \times 8.7 = 10.9\ \%$$

Dan is de toelaatbare grens van een afwijking, gebaseerd op de middelbare fout uit deze 43 afzonderlijke bepalingen:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| voor | 3 | bepalingen | $(1.38 \times 10.9 = 15.04$ | of) | 15 % |
| „ | 4 | „ | $(1.53 \times 10.9 = 16.67$ | „) | $16^1/_2$ % |
| „ | 5 | „ | $(1.64 \times 10.9 = 17.87$ | „) | 18 % |
| „ | 6 | „ | $(1.73 \times 10.9 = 18.85$ | „) | 19 % |
| „ | 7 | „ | $(1.81 \times 10.9 = 19.72$ | „) | $19^3/_4$ % |
| „ | 8 | „ | $(1.86 \times 10.9 = 20.27$ | „) | $20^1/_4$ % |
| „ | 9 | „ | $(1.91 \times 10.9 = 20.8$ | „) | $20^3/_4$ % |
| „ | 10 | „ | $(1.96 \times 10.9 = 21.3$ | „) | $21^1/_4$ % |

Als men de middelbare fout uit deze reeks van 43 bepalingen, als basis voor de berekening der toelaatbare grens van een afwijking zou aannemen, zouden bij een ijking, waarbij drie katten werden gebruikt, die katten, welke meer dan 15 % afwijken, mogen worden uitgeschakeld.

In tabel VIII zijn de waarden van de toelaatbare grens voor een afwijking, uit de middelbare fouten van de bovengenoemde reeksen van proeven, en uit nog eenige andere reeksen berekend, weergegeven.

TABEL VIII.

| Kolom 1 | kolom 2 | kolom 3 | kolom 4 | kolom 5 | kolom 6 | kolom 7 | kolom 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Reeks van: | 573 bep. | 30 bep. (poederoogst 1920) | 43 bep. (poederoogst 1920) | 26 bep. (poeder C. & L. Fr. V. 3.7 | 19 bep. (poeder C. & L. Fr. V. 5.2) | 13 bep. internationaal mengsel | gemiddeld |
| middelb. fout | 13 % | 15 % | 10.9 % | 15.93 % | 11.28 % | 12.40 % | gem. $\varepsilon_r$=13.06 |

| Toelaatbare grens v. | gev. | afger. | gev. | afger. | gev. | afger. | gev. | afger. | gev. | afger. | gev. | afger. | gev. | afger. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 bep. | 17.94 | 18 | 20.70 | 20 3/4 | 15.04 | 15 | 21.9 | 22 | 15.55 | 15 1/2 | 17.1 | 17 | 18.04 | 18 |
| 4 " | 19.89 | 20 | 22.8 | 23 | 16.67 | 16.5 | 24.4 | 24 1/2 | 17.25 | 17 1/4 | 18.99 | 19 | 20.00 | 20 |
| 5 " | 21.32 | 21 1/4 | 24.6 | 24 1/2 | 17.87 | 18 | 26.1 | 26 | 18.5 | 18 1/2 | 20.3 | 20 1/4 | 21.45 | 21 1/2 |
| 6 " | 22.49 | 22 1/2 | 25.9 | 26 | 18.85 | 19 | 27.5 | 27 1/2 | 19.5 | 19 1/2 | 21.4 | 21 1/2 | 22.61 | 22 1/2 |
| 7 " | 23.53 | 23 1/2 | 27.1 | 27 | 19.72 | 19 3/4 | 28.8 | 28 3/4 | 20.4 | 20 1/2 | 22.4 | 22 1/2 | 23.66 | 23 1/2 |
| 8 " | 24.18 | 24 1/4 | 27.9 | 28 | 20.27 | 20 1/4 | 29.6 | 29 1/2 | 20.9 | 21 | 23.05 | 23 | 24.32 | 24 1/4 |
| 9 " | 24.83 | 25 | 28.65 | 28 3/4 | 20.81 | 20 3/4 | 30.42 | 30 1/2 | 21.55 | 21 1/2 | 23.7 | 23 3/4 | 24.99 | 25 |
| 10 " | 25.48 | 25 1/2 | 29.40 | 29 1/2 | 21.36 | 21 1/4 | 31.22 | 31 | 22.10 | 22 | 24.30 | 24 1/4 | 25.64 | 25 1/2 |

Uit de tabel VIII blijkt, dat de middelbare fout van de 5 reeksen van totaal 131 bepalingen (kolom 3, 4, 5, 6 en 7) gemiddeld 13.10 % bedraagt, wat zeer goed overeenstemt met de middelbare fout uit de reeks van 573 bepalingen (waarvan deze 131 een onderdeel vormen), welke 13.03 % bedraagt. Hieruit volgt dus, dat uit een

reeds veel kleiner getal waarnemingen dan 573, ongeveer dezelfde conclusies, welke op dit groote aantal waarnemingen zijn gebaseerd, getrokken kunnen worden.

Tevens volgt uit tabel VII en tabel VIII, dat, als men drie ijkingen verricht, die katten, welke meer dan 18 % afwijken, uitgeschakeld mogen worden. Als men echter een proef met vier katten doet, wordt de grens 20 %, voor 5 katten 21.5 %, voor 6 katten 22.5 % enz., welke getallen dus gebaseerd zijn *èn* op de reeks van 573 waarnemingen (tabel VII), *èn* op de 5 reeksen van samen 131 waarnemingen (tabel VIII, kolom 3, 4, 5, 6 en 7).

*De toelaatbare grens voor een afwijking voor ijkingen met 3 tot 10 afzonderlijke bepalingen wordt dus in tabel VII weergegeven.*

De vraag is nu wat men in de praktijk zal doen.

Knudson en Dresbach schakelden de katten uit, welke meer dan 30 % van het gemiddelde afweken; Sluijters schakelde de in drie bepalingen meer dan 20 % afwijkende katten uit. Hierbij valt op te merken, dat hij in dit geval practisch 4 proeven deed, omdat hij in plaats van de uitgeschakelde kat, een vierde kat gebruikte. Hij hield zich dus bij intuïtie aan de toelaatbare grens van een afwijking, zooals die voor een middelbare fout van 13 % uit 573 waarnemingen is berekend.

In de in deze dissertatie genomen proeven is in de eerste proeven, oogst 1920, de door Sluijters aangegeven weg van uitschakelen gevolgd. In de latere proeven, n.l. bij de ijking van de poeders van Caesar & Loretz, werd zoolang doorgegaan, tot de gemiddelde afwijking viël binnen $6.67\sqrt{(n-1)}$.

Het maakt echter in een groote reeks proeven meestal geen verschil, of men al dan niet uitschakelt, zooals in een volgend hoofdstuk nog nader onder de oogen zal worden gezien.

Men dient zich dus bij het ijken van digitalispreparaten aan de volgende regels te houden:

1°. men bepaalt de doodelijke dosis van het te onderzoeken preparaat eerst op drie katten, berekent dan het gemiddelde uit de drie doodelijke doses en de grootte der afwijking, welke elk der 3 katten van het gemiddelde vertoont;

2°. is de gemiddelde afwijking kleiner dan $6.67\sqrt{(n-1)}$, d.i. 9.4 %, dan is de ijking voldoende;

3°. is de gemiddelde afwijking grooter dan 9.4 %, dan gaat men zoolang door met nieuwe bepalingen te doen, tot de gemiddelde afwijking valt binnen 6.67 $\sqrt{(n-1)}$;

4°. wijkt een van de bepalingen meer van het gemiddelde af, dan de toelaatbare grens voor een afwijking, welke in de tabel VII is aangegeven voor 3 tot 10 bepalingen, dan wordt deze bepaling uitgeschakeld. De sterkte van het preparaat wordt dan door het gemiddelde van de overblijvende bepalingen weergegeven.

## HOOFDSTUK V.

# MAAKT HET VEEL VERSCHIL OF MEN AL DAN NIET UITSCHAKELT?

Reeds met een enkel woord is op de voorgaande blz. erop gewezen, dat uit de curven IX en X valt af te leiden, dat het niet zoo'n groot verschil maakt of men uitschakelt of niet.

Aan de hand van eenige ijkingen, welke in 1922 werden verricht, dient dit nader onder de oogen te worden gezien [109—119]. De ijkingen werden verricht, om na te gaan, of, als men verschillende hoeveelheden van eenzelfde poeder afweegt, en daarvan een infuus maakt, door ijking op katten de afgewogen hoeveelheid bepaald kan worden. Als preparaat diende het poeder, oogst 1920, "D 55". Door dr. Le Heux werden van dit poeder telkens wisselende hoeveelheden afgewogen, en deze hoeveelheden werden met 200 cc. water geinfundeerd op de boven nader omschreven manier. In het geheel werden 10 afzonderlijke porties afgewogen, waarbij totaal *10.05* gram poeder werd gebruikt.

In de uitslaande tabel [109—119] staan de uitkomsten van deze 10 ijkingen weergegeven. De tabel bestaat uit 42 kolommen, welke in 4 groepen zijn samengevat n.l.:

Groep 1, kol. 1—13. Berekening v.d. uitkomsten *zonder* uitschakeling.
„ 2, „ 14—18. „ „ „ *met* „
„ 3, „ 19—23. „ „ „ van ijking V met uitschakeling van één kat.
„ 4, „ 24—42. Bespreking van de verschillende gegevens.

*Bespreking van de verschillende groepeeringen.*

*Groep I.* Uit kolom 3 blijkt, dat in 't geheel 43 katten noodig waren om voor 10 ijkingen een nauwkeurige opgave van de sterkte van het infuus te berekenen, zoodat men gemiddeld met 4 of 5 katten voor een bepaling uitkomt. Het gewicht van de katten schommelde tusschen 1.70 K.G. en 2.73 K.G. en bedroeg gemiddeld 2.23 K.G. De instrooming duurde tusschen 25 min. en 58 min.

en bedroeg gemiddeld 43 min. In twee gevallen was de duur korter dan 30 min., hoewel de instroomingssnelheid slechts weinig meer dan 1 cc. per minuut was (n.l. III, k 1, 1.28 cc. per min. en II, k 3, 1.13 cc. per min.).

In kolom 8 staan de gemiddelde doses letales per K.G. kat vermeld. Het blijkt, dat 4 katten van de 43 meer dan 20 % afwijken, (n.l. 31.3 %, 55.5 %, 21.05 % en 26.2 %), dit is 9.3 %. In alle gevallen viel de gemiddelde afwijking van elk van de 10 bepalingen binnen de toelaatbare grens van de afwijking $6.67 \sqrt{(n-1)}$, zooals men door vergelijking van kolom 12 en 13 kan zien.

De ijking III, IV, VI, VII en IX vroegen 3 katten om binnen deze grens te vallen. De ijking no. V, 9 katten.

*Groep II*, wanneer men de katten, welke meer dan 20 % afwijken, uitschakelt, krijgt men de cijfers, in kolom 14—18 weergegeven. Het nieuwe gemiddelde (kolom 14) bedraagt.

IJking II, 16.35 cc. (d.i. een verschil van 6.1 % van 17.42 t.o.v. het oude gemiddelde).
„ V. 21.18 „ „ „ „ „ 4.9 % „ 22.28 „ „ „ „
„ X. 18.25 „ „ „ „ „ 6 % „ 19.52 „ „ „ „

Het onderscheid is dus werkelijk niet zeer groot. Vooral uit ijking V volgt, dat de onregelmatigheid, die door de eerste kat in de eene richting wordt gegeven, door de kat no. 5 voor een groot gedeelte in de andere richting wordt te niet gedaan.

*Na uitschakeling* bedraagt de gemiddelde afwijking van elke ijking, resp. voor ijking II 4.03 %, voor ijking V 8.5 %, voor ijking X 2.7 %, een bewijs, dat de ijkingen, afgezien van de 4 zeer sterk afwijkende katten, goed waren.

*Groep III.* Bij de ijking V is een kat, welke 55.5 % afwijkt en een die 21.05 % afwijkt. Wanneer wij bij deze ijking de cijfers uit kolom 16 nagaan, zien wij, dat de kat, die oorspronkelijk meer dan 20 % afweek, nu 16.99 % van het nieuwe gemiddelde afwijkt. Het maakt sterk den indruk, dat door de eerste 55.5 % afwijkende kat de ijking in de war gestuurd werd. Daarom is in kolom 19 aangegeven het gemiddelde, dat men verkrijgt, als men slechts kat V no. 1 uitschakelt. Dit bedraagt 20.73 cc. en verschilt 6.9 % van de oude waarde. Uit deze getallen blijkt dus, dat zelfs in dergelijke uiterste gevallen het er betrekkelijk weinig toe doet, of men uitschakelt of niet.

*Groep IV.* Afgezien van het vraagstuk van het al dan niet elimineeren, doet zich de vraag voor, in hoeverre de uitkomsten, in kolom 14 vermeld, overeenkomen met de door dr. Le Heux afgewogen hoeveelheden poeder.

In kolom 25 is weergegeven, hoeveel poeder telkens was afgewogen. Bij ijking no. IV was juist 1 gram afgewogen, terwijl de dosis letalis per Kg. kat 18.68 cc. bedroeg. Wanneer men aanneemt, dat dit ook *de juiste waarde* is, en op dit getal de hoeveelheden berekent, die volgens de uitkomsten der ijkingen moeten zijn afgewogen, verkrijgt men de cijfers in kolom 24 vermeld.

Volgens deze berekening zou dus bij ijking III 1 gram zijn afgewogen, en zou dit volgens de bepaling 1.159 gram moeten zijn, en bij ijking VII zouden 0.7 gram zijn afgewogen en 0.682 gram zijn gevonden.

*In het geheel zijn door dr. Le Heux 10.05 gram digitalis poeder afgewogen en werden 9.788 gram poeder teruggevonden.*

Eenigszins makkelijker te overzien worden de cijfers, als men berekent, hoeveel gram poeder men zou hebben gevonden, als niet de wisselende hoeveelheid uit kolom 25, maar telkens 1 gram poeder was afgewogen. In dit geval zouden de cijfers uit kolom 26 zijn gevonden. In kolom 27 staat het verschil tusschen de gevonden en de berekende waarde in % uitgedrukt. Dit verschil blijkt in één geval 15.9 % te zijn (ijking III), in één geval 10.6 % en in de andere gevallen minder dan 10 %.

Totaal zouden 9.799 gram poeder zijn teruggevonden, in plaats van 10 gram, of 0.98 gram in plaats van 1 gram, dit is een verschil van ongeveer 2 %. Dat men in een reeks van 43 bepalingen niet hetzelfde cijfer terugvindt, als het getal, dat men heeft afgewogen, is eenigszins bevreemdend. Als basis der berekening is echter aangenomen, dat ijking IV volkomen juist was. Wanneer deze ijking, hoewel aan alle eischen voldoende, een weinig onjuist was, zou hierdoor een fout in alle andere berekeningen, waaruit kolom 24 is opgebouwd, mee zijn ingeslopen, en hierdoor zou te verklaren zijn, dat in plaats van 10 gram 9.799 gram (= 9.8 gram) zijn teruggevonden.

Als men mag aannemen, dat deze reeks van 43 bepalingen op zich zelf goed is, moet men dus besluiten, dat de dosis letalis van ijking IV voor 1 gram iets te laag is, en dat de werkelijke dosis letalis van 1 gram poeder $\frac{100}{98} \times 18.68$ cc. is. In dit geval zou dus in plaats van 1 gram poeder, bij ijking no. IV 1.020 gram poeder zijn teruggevonden.

In kolom 28 staat nu aangegeven, welke getallen men zou vinden

als de doodelijke dosis van 1 gram poeder was $\frac{100}{98} \times 18.68$ cc..

Wanneer men deze cijfers bij elkaar optelt, blijkt het resultaat te zijn, dat van 10 gram poeder, 9.999 gram werden teruggevonden. De graad der afwijking in % uitgedrukt, verandert nu echter eveneens een weinig.

Het blijkt, dat bij ijking III de afwijking in plaats van 15.9 % 18.2 % bedraagt, en dat alle andere afwijkingen binnen de 10 % vallen. In de kolommen 30, 31, 32 en 33 is dezelfde berekening toegepast als in de kolommen 26, 27, 28 en 29, maar nu is voor de ijking V de gemiddelde dos. let. berekend volgens de in groep III aangegeven manier. Teruggevonden werden 9.820 gr. De getallen in kolommen 30, 31, 32 en 33 blijven gelijk aan die, welke in de kolommen 26, 27, 28 en 29 voorkomen, met uitzondering van de cijfers van ijking V, waarvan de afwijking van 5.3 % op 3.2 % wordt teruggebracht.

Als men geen van de katten, welke voor de 43 bepalingen hebben gediend, uitschakelt, wordt in plaats van 10 gr. slechts 9.629 gr. teruggevonden (34, 35, 36, 37), wanneer men aanneemt, dat de dos. let. van het 0.5 % infuus 18.68 cc. bedraagt. Ook hier is dus de dos. let. van het $^1/_2$ % infuus te weinig. Wanneer men aanneemt, dat de dosis letalis van een gram poeder $\frac{100}{96.3} \times 18.68$ cc. = 19.39 cc. bedraagt, zouden bij de verschillende ijkingen de cijfers, welke in kolom 36 staan, zijn gevonden, wanneer telkens één gram poeder was afgewogen. Uit kolom 37 volgt, dat in dit geval één waarde meer dan 20 % van de afgewogen hoeveelheid afwijkt.

Tenslotte was het interessant na te gaan, hoeveel elk van de 43 katten afweek van het getal 19.05 cc., dat de gemiddelde dosis letalis van het $^1/_2$ % infuus voorstelt. De berekening van de afwijkingen is in de kolommen 38, 39, 40, 41 en 42 weergegeven. In kolom 38 staat vermeld de gemiddelde dos. let. van het $^1/_2$ % infuus, welke gevonden is, in kolom 39 de dos. let., welke men had moeten vinden, in kolom 40 het verschil tusschen deze beide getallen, in kolom 41 het verschil in cc. van elke kat t.o.z. van het in kolom 39 weergegeven gemiddelde en in kolom 42 is dit verschil in % uitgedrukt.

De bij de berekening uitgeschakelde katten vertoonen ook nu allen een afwijking, welke grooter is dan 20 %. Opmerkelijk is, dat nu een van de katten van de volkomen aan de eischen van

Nijland voldoende ijking III meer dan 20 % van het gemiddelde afwijkt, terwijl juist deze proef een weinig buiten de omraming valt.

*Berekening van de $\eta$, $\varepsilon$ en $r$ van deze 10 ijkingen.*

Uit de getallen van kolom 29, welke de afwijkingen van elke ijking van het gemiddelde van deze ijkingen voorstellen (*met* uitschakeling der meer dan 20 % afwijkende katten) volgt:

| | | | |
|---|---|---|---|
| De | som der afwijkingen zonder teeken | bedraagt | 59.7 % |
| „ | gemiddelde afwijking | „ | 5.97 % |
| „ | „ fout $\eta$ | „ | 6.3 % |
| „ | middelbare fout $\varepsilon$ | „ | 7.9 % |
| „ | waarschijnlijke fout $r$ | „ | 5.34 % |

Uit de getallen van kolom 37, welke de afwijkingen van elke ijking van het gemiddelde van deze ijkingen voorstellen (*zonder* uitschakeling der meer dan 20 % afwijkende katten) volgt:

| | | | |
|---|---|---|---|
| De | som der afwijkingen zonder teeken | bedraagt | 76.6 % |
| „ | gemiddelde afwijking | „ | 7.66 % |
| „ | „ fout $\eta$ | „ | 8.1 % |
| „ | middelbare fout $\varepsilon$ | „ | 10.2 % |
| „ | waarschijnlijke fout $r$ | „ | 6.85 % |

Bij vergelijking van de getallen met uitschakeling en die zonder uitschakeling verkregen, ziet men, dat de uitschakeling een verbetering van de middelbare en waarschijnlijke fout te weeg brengt. De katten, die zijn uitgeschakeld, weken bijna allen meer af dan de toelaatbare grens van een afwijking bedroeg, welke in tabel VII is weergegeven. Kat 5, ijking V, vertoonde een afwijking grooter dan 20 %, maar geringer dan de toelaatbare grens van een afwijking. Daarom is voor ijking V de berekening in groep III, en van kolom 30, 31, 32 en 33 toegepast. De middelbare fout, uit kolom 33 berekend, bedraagt dan 7.6 % en de waarschijnlijke fout 5.14 %.

Uit de berekening van de middelbare en waarschijnlijke fout volgt dus, dat men iets betere uitkomsten verkrijgt, wanneer men die katten uitschakelt, welke in een serie van $n$ bepalingen een afwijking vertoonen, welke grooter is dan de in tabel VII genoemde toelaatbare grens van een afwijking. Het verschil met de getallen, welke men zonder uitschakeling verkrijgt, is echter voor physiologische ijkingen betrekkelijk gering, zooals men kan zien door de getallen uit kolom 37 en 33 met elkaar te vergelijken.

Een tweede voorbeeld, dat het uitschakelen van katten, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afwijken, in een groote reeks van bepalingen niet veel verschil maakt, moge hier aangehaald worden.

Bij de ijking van het poeder C. & L. poeder A. [48a], bleek in een reeks van 26 bepalingen de gemiddelde dos. let. van het $^1/_2$ % infuus, *zonder* uitschakeling 31.30 cc. en *met* uitschakeling 31.10 cc. te bedragen. Het verschil is 0.6 %.

Een derde voorbeeld zij eveneens aangehaald. Bij de ijking van het sterke poeder C. & L., poeder B. [54a] bleek in een reeks van 11 bepalingen de gemiddelde dos. let. van het $^1/_2$ % infuus *zonder* uitschakeling 16.16 cc. en *met* uitschakeling 16.04 cc. te bedragen. Het verschil is 0.7 %.

Ook bij de ijking van het „Standaardpoeder" [50a] bleek, dat in een groote reeks proeven het uitschakelen van katten, welke de 20 %-grens overschrijden, weinig invloed had. De gemiddelde dos. let. van 13 bepalingen bedroeg 18.32 cc., *zonder* uitschakeling; *met* uitschakeling bedroeg zij 17.53 cc.. Het verschil tusschen de twee uitkomsten bedraagt 3.8 %.

Op grond van deze voorbeelden mag men besluiten, dat uitschakelen van de katten, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afwijken, in een groote reeks proeven weinig invloed zal hebben. Steeds wordt een groote afwijking naar den eenen kant opgeheven door een of meer afwijkingen naar den anderen kant. Dit is overigens reeds gebleken uit de curven I tot VII.

In een kleine reeks van vier bepalingen zal het uitschakelen wel een duidelijken invloed kunnen uitoefenen, afhankelijk van de grootte van de afwijkingen.

Het beste is zich aan de op blz. 50 vermelde eischen te houden.

## HOOFDSTUK VI

# IJKINGEN VAN DE DIGITALISPOEDERS VOOR HET INTERNATIONAAL ONDERZOEK

Na de min of meer theoretische beschouwingen in het eerste gedeelte van het proefschrift mogen nog enkele practische resultaten volgen.

Zooals reeds in de inleiding is gezegd, heeft de in 1923 te Edinburg, op uitnoodiging van den volkenbond gehouden, internationale bijeenkomst, ter bespreking van de physiologische waardebepaling van geneesmiddelen, de taak op zich genomen, eens en vooral uit te maken, welke wijze van het ijken van digitalisbladeren de beste is, en of poeders, die voor dieren verschillend sterk zijn, voor menschen ook een verschillende sterkte bezitten.

Prof. Magnus te Utrecht had de taak op zich genomen om voor een geschikt internationaal standaard digitalispoeder te zorgen en dit volgens de boven beschreven methode te doen ijken.

Daartoe werden van de firma Caesar en Loretz te Halle a.d. S. uit Duitschland poeders betrokken, welke vanwege deze firma van te voren, volgens de methode van Focke geijkt, een verschillende sterkte bezaten. Met deze poeders werden te Utrecht reeksen proeven verricht, zoodat aan de hand hiervan zeer nauwkeurig kon worden nagegaan:

1°. of de poeders dezelfde waarde hadden, wanneer zij volgens de kattenmethode werden geijkt, als wanneer zij, zooals op het etiket stond aangegeven, volgens de methode van Focke werden geijkt;

2°. in hoeverre de ijking van het poeder in de ééne maand eenzelfde uitkomst gaf als, of eene andere dan de ijking van het poeder in een andere maand;

3°. hoeveel de doodelijke dosis van elke kat afzonderlijk van het gemiddelde van een reeks ijkingen afweek.

Op aanvrage zond de firma Caesar en Loretz ons 8 Oct. 1923 eerst een monster van een poeder, dat volgens Focke geijkt, den Valor 4 had. Het was te verwachten, dat de doodelijke dosis voor

een kilogram kat, dus ongeveer 18.75 cc. zou zijn. De ijking op katten [55] leerde ons, dat de doodelijke dosis 20.99 cc. van het 0.5 % infuus per kilogram kat bedroeg. De ijking was volkomen in orde, de gemiddelde afwijking bedroeg 4.4 %, terwijl de toelaatbare afwijking 9.4 % voor drie katten bedraagt.

*De valor van het monster van C. & L., zending 8 Oct. 1923, bedroeg dus 3.57, of in 1 gram poeder zaten 9.53 dos. let.*

Het poeder gaf dus een sterkte aan, die ongeveer 10 % minder was, dan men volgens de methode van Focke zou verwachten.

Is deze afwijking in vele gevallen als betrekkelijk gering te beschouwen, in dit geval, waar het om groote nauwkeurigheid ging, werd een ander monster van een ander poeder van den Valor IV gevraagd, terwijl tevens verzocht werd een monster van een zeer zwak en een monster van een zeer sterk poeder te zenden.

*De ijking van het nieuwe monster digitalispoeder Fr. - valor IV*, dat 4 Dec. 1923 werd toegezonden, leerde ons, dat de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus voor een Kilogram kat 19.44 cc. bedroeg. De ijking was zeer goed; de gemiddelde afwijking van elke kat bedroeg 3.3 %, terwijl de toelaatbare afwijking 9.4 % zou bedragen [56].

*De valor van het monster digitalispoeder C. & L. Fr. Val. 4, zending 4 Dec. 1923 bedroeg dus 3.856, of in 1 gram poeder zaten 10.28 dos. let.*

Het poeder was dus 3.6 % zwakker, dan gewenscht was. Dit verschil was nu te gering om dit poeder niet als standaardpoeder te gebruiken. Daarom werd van dit poeder 5 Kilogram besteld, 4.5 Kg. werden ons 15 Dec. 1923 toegezonden.

*De ijking van het monster van digitalispoeder, dat bijzonder sterk was*, en dat een *kikkervalor van 5.2 had* (zending 6 Nov. 1923) leverde als doodelijke dosis voor een Kilogram kat: 15.47 cc. [51]. De ijking was volkomen in orde. De gemiddelde afwijking van elke kat afzonderlijk bedroeg 2.1 %, terwijl de toelaatbare fout van drie katten 9.4 % is.

*De valor van het monster digitalispoeder C. & L. Fr. Val. 5.2, zending 6 Nov. 1923, bedroeg dus 4.87, terwijl in 1 gram poeder 13 dos. let. zitten.*

Het poeder was dus 6.3 % zwakker dan men volgens het etiket, waarop een sterkte van Valor: 5.2 stond aangegeven, zou vermoeden. Het was echter nog 22 % sterker dan een poeder van den Valor 4. Daarom werd besloten ook van dit poeder een groote

voorraad aan te schaffen, welke ons 12 Dec. 1923 werd toegezonden (4.5 Kg.).

*Het zwakke digitalispoeder,* dat ons werd toegezonden, had een Fr. Valor 3.7. Bij de firma C. & L. was een nog zwakker poeder niet te verkrijgen. Hoewel het onderscheid met een poeder van den Valor 4 slechts 7.5 % bedroeg, werd het poeder toch geijkt. Het verrassende resultaat was, dat voor katten de doodelijke dosis voor een kilogram kat van het 0.5 % infuus *30.28* cc. bedroeg, dus veel meer dan werd verwacht [44]. De ijking zelf was niet bijzonder fraai, daar twee katten iets meer dan 10 % van het gemiddelde afweken. Volgens de eischen van Sluijters zou dus nog een nieuwe kat moeten worden geijkt. Aan de eischen, die Prof. Nijland stelde, voldeed deze ijking nog juist, want de gemiddelde fout bedroeg 8.1 %, terwijl de toelaatbare fout 9.4 % bedraagt. Daar echter van het poeder een groote voorraad besteld zou worden, welke voorraad nog eens zeer nauwkeurig zou worden geijkt, werd van een vierde kat afgezien. In ieder geval was het duidelijk, dat dit poeder merkbaar zwakker was, dan werd aangenomen n.l. 38.25 % zwakker dan Valor 4. *De valor van het zwakke poeder C. & L. Fr. Val. 3.7 bedroeg dus 2.47, en in 1 gram poeder zaten 6.65 d. l..*

Van dit poeder werd eveneens 5 Kilogram besteld. Ons werd 12 Dec. 1923 4.5 Kg. van dit poeder toegezonden.

*Wij beschikten dus in Jan. 1924 over een zeer sterk digitalispoeder, dat een kattenvalor 4.87 vertoonde, over een normaal sterk digitalispoeder: kattenvalor 3.856 en over een zwak digitalispoeder: kattenvalor 2.47.* Op de volgende bladzijden zullen elk van deze poeders afzonderlijk worden besproken, en de reeksen ijkingen, die met hen zijn verricht, worden vermeld.

## HET NORMALE POEDER

(Standaardpoeder, internationaal mengsel.)

Het poeder was bij toezending verpakt in een papieren zak, welke bij aankomst iets beschadigd was. Om deze zak was een juten zak.

De hoeveelheid bedroeg 4.5 Kilogram. Het poeder was droog-gebleven bij de verzending. De kleur van het poeder was donkergroen, zonder die bronze bijtint, welke digitalispoeder verkrijgt, als het aan temperaturen van 80° of daarboven is blootgesteld. De veronderstelling, dat het bij *55 à 60 graden* was gedroogd, bleek bij navraag aan de firma C. & L. juist te zijn. Het poeder werd in een

stopflesch van 10 Liter inhoud gebracht en zonder bijzondere voorzorgen bewaard.

De dosis letalis van het 0.5 % infuus van het poeder bleek 16 Jan. 1924 *19.16* cc. te bedragen [57]. De ijking was goed, de gemiddelde afwijking bedroeg 6.9 %, terwijl de toelaatbare afwijking 9.4 % bedroeg.

De valor van het normale poeder was dus 3.91, en in 1 gram poeder zaten 10.4 dos. let..

Als werkelijke valor werd het gemiddelde van de ijking van het monster van dit poeder en de ijking van 16 Jan. genomen [No. 57a]. De gemiddelde valor van de ijking op 4 Dec. 1923 en 16 Jan. 1924 bedroeg dus 3.885 en in 1 gram poeder zaten 10.34 d.l..

In % uitgedrukt ten opzichte van den valor 4 was het poeder echter nog 2.8 % te zwak. Om zooveel mogelijk een poeder van den valor 4 te verkrijgen, werd 144 gram van het sterke poeder, dat, volgens de ijking op katten, een valor *4.795* had, door 1 Kilogram van het poeder met een valor van 3.885 gemengd, volgens de volgende berekening:

1 Kg. poeder van een valor 3.885 is 0.115 te zwak. Voeg ik er 1 Kg. van valor *4.795* aan toe, dan zou men er $\frac{0.795}{0.115}$ te veel bij doen. In werkelijkheid moet men dus aan een Kg. van het poeder valor 3.885 % $\frac{0.115}{0.795} = 144$ gram van het poeder 4.795 toevoegen. Het watergehalte van het „Standaard Poeder" bedroeg 7.23 %. De korrel-grootte was B 20, d.w.z. door zeef 20 (zie Pharmacopae) ging alles door, op zeef 30 bleef de helft achter, daarna bleef op zeef 40 $^1/_{10}$ achter en op zeef 50 $^2/_{10}$. De ijking van dit mengsel, dat voortaan met den naam „internationaal mengsel" of „Standaardpoeder" wordt aangeduid, geschiedde 28 Jan. 1924 [49]. Men ziet, dat de dos. let. van het 0.5 % infuus 18.11 cc. bedraagt.

Terwille van den eisch om de sterkte van dit poeder grondig vast te stellen, werden de doses letales van 10 katten bepaald. Het bleek, dat er onder deze 10 katten 2 waren, die meer dan 20 % afweken n.m. 22.17 % en 21.74 % en die, wanneer men volgens de eischen in Sluijters proefschrift genoemd zou werken, zouden moeten worden uitgeschakeld. Volgens de eischen van Nijland behooren ze echter te worden meegeteld, daar de toelaatbare grens van een afwijking voor 10 bepalingen 25.5 % bedraagt, als men de middelbare fout uit 573 bepalingen (zie pag. 56)

berekent. In ons geval is de gemiddelde afwijking 11.04 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 10 katten, volgens de berekening 6.67 $\sqrt{(n-1)}$ 20 % bedraagt. De valor van het internationaal mengsel bedraagt dus 4.14 en in 1 gram poeder zitten 11.04 d.l..

Wanneer men de katten, welke meer dan 20 % afwijken, n.m. kat 3 en kat 6 uitschakelt, wordt de dos. let. van het 0.5 % infuus 17.11 cc., en bedraagt de valor 4.38, terwijl dan in 1 gram poeder 11.7 d.l. zitten. Het verschil met de ijking zonder uitschakeling bedraagt dan 5.5 % van 18.11 cc.

In September 1924 is de sterkte van het preparaat nogmaals bepaald [50]. De ijking was goed. De dos. let. van het 0.5 % infuus bleek 18.65 cc. te bedragen. De gemiddelde fout bedroeg 3.1 %.

De valor van het internationale mengsel in September 1924 bedroeg dus *4.02* of in 1 gram poeder 10.7 d.l..

Het poeder was dus practisch even sterk gebleven. Het onderscheid in sterkte tusschen de ijking in Jan. 1924 en Sept 1924 bedroeg slechts 2.9 % van 18.11 cc..

Wanneer het poeder gedurende 9 maanden even sterk gebleven is, mag men de waarden van Jan. en Sept. ook bij elkaar optellen, en als meer nauwkeurige bepaling de som van deze beide ijkingen nemen [50a]. In dit geval bedraagt de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus 18.23 cc. en is de valor 4.11 en zitten in 1 gram poeder 10.9 d.l. Ook nu wijken twee katten iets meer dan 20 % af, worden deze twee katten uitgeschakeld, dan wordt de dosis letalis 17.53 cc, dit is een verschil van 3.8 % van 18.23 cc. De gemiddelde afwijking bedraagt 9.5 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 13 bepalingen 23 % bedraagt. Het verschil tusschen de uitkomsten van de som van alle ijkingen en de ijking in Jan. bedraagt 0.66 % van 18.23 cc., en tusschen de som van alle ijkingen en de ijking in Sept. bedraagt 2.3 % van 18.23.

In 1925 werd nogmaals een ijking verricht in Utrecht met het standaardpoeder. Het bleek, dat de ijking, als een gemiddelde dosis letalis opleverde *17.06* cc. van het 0.5 % infuus, een verschil van 6.8 % van het tot nu toe gevonden algemeen gemiddelde van 18.23 cc. Het poeder was dus practisch even sterk gebleven. De ijking voldeed juist aan de gestelde eischen. De gemiddelde afwijking was 11.3 %, de toelaatbare 11.5 %.

De verschillende ijkingen leerden dus:

1°. De sterkte van het internationaal mengsel bedraagt valor

4.11 (of in 1 gram poeder zitten 10.9 d.l., en de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus bedraagt 18.23 cc.);

2°. gedurende 9 maanden heeft het poeder niets in sterkte verloren;

3°. het al of niet weglaten van katten, welke meer dan 20 % afwijken, speelt in groote reeksen proeven bijna geen rol;

4°. voor een gewoon sterk poeder, stemmen de uitkomsten tusschen de katten methode en de methode van Focke in dit geval overeen.

## HET STERKE POEDER „POEDER B".

Het ons als bijzonder sterk toegezonden poeder werd door ons 12-Dec.-1923 ontvangen. Het had een Fr. valor van 5.2. Het was verpakt in een dubbele papieren zak, welke iets beschadigd was. De papieren zak was omgeven door een juten zak. De hoeveelheid poeder bedroeg 4.5 Kg. Het poeder was droog gebleven en toonde de donker groene kleur van een bij temperaturen tot ± 60° Celsius gedroogd poeder. Ook dit poeder was volgens een bericht van de firma Caesar en Loretz bij 55 à 60 graden gedroogd. De korrelgrootte van het poeder bedroeg B 20, d.w.z. op zeef 20 bleef niets liggen, op zeef 30 bleef 0.5 achter, daarna op zeef 40 $^1/_{10}$, op zeef 50 $^2/_{10}$.

Het watergehalte werd door dr. Le Heux bepaald en op 8.27$^5$ % berekend. Dit watergehalte toonen de meeste poeders, als zij eenigen tijd in het laboratorium zonder bepaalde voorzorgen worden bewaard. Het poeder werd in een stopflesch van 10 liter inhoud gebracht en bewaard. De eerste ijking had plaats 22 Jan. 1924. Nadat het poeder langdurig geschud was, werden 1.25 gram afgewogen, en hiervan werd het 0.5 % infuus gemaakt. Er werden 8 katten achter elkaar verbruikt [52]. De doodelijke dosis van het 0.5 % infuus bedroeg 16.11 cc. Er bleken twee katten meer dan 20 % af te wijken, n.l. een kat + 41 % en een kat — 28.2 %. Volgens de eischen van Nijland was de ijking echter ruim voldoende. De gemiddelde afwijking was 11.5 %. De toelaatbare gemiddelde afwijking voor 8 bepalingen 17.6 %.

De valor van het sterke poeder was volgens de katten-methode zonder uitschakeling van de katten, die meer dan 20 % afweken, valor = 4.65, of in 1 cc. van een 100 % infuus zaten 12.4 d.l..

Nauwkeuriger zal de valor worden, wanneer men bij deze ijking optelt de ijking van het monster van dit poeder, welke 13 Nov.

1923 was verricht [52]. Dan blijkt de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus 15.92 cc. te bedragen. Ook nu wijken twee katten, meer dan 20 % van het gemiddelde af, n.l. een + 42.7 % en een — 27.3 %. De bepaling voldoet echter volkomen aan de eischen van Nijland, want de gemiddelde afwijking bedraagt 9.3 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 13 bepalingen 21 % bedraagt.

De valor van het poeder, dat een kikkervalor van 5.2 had, is dus volgens de methode van Hatcher 4.71, of in 1 gram poeder zitten 12.6 d.l..

Wanneer wij de katten, welke meer dan 20 % afwijken van 15.92 cc., uitschakelen, dus kat no. 6 en kat no. 7, wordt de berekening, zooals die in de eind-uitkomst in de tabel [52] eveneens is weergegeven. Het blijkt, dat in dit geval de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus, 15.64 cc. bedraagt, een onderscheid van ± 1.8 % van 15.92 cc. In deze reeks van 11 proeven maakt het dus praktisch geen verschil uit, of men de meer dan 20 % afwijkende katten uitschakelt of niet.

De valor van het sterke poeder, met uitschakeling van de meer dan 20 % afwijkende katten, bedraagt dus 4.79, en in 1 cc. van een 100 % oplossing zitten 12.8 dos. letales.

Terwijl men dus volgens de kikkermethode dit poeder 30 % sterker zou verwachten, dan een poeder van den valor 4, was volgens de kattenmethode het poeder slechts 17.75 % sterker dan een poeder van den valor 4.

Van dat poeder werden in Febr. 1924 3.5 Kg. aan Dr. H. H. Dale, Director of the National Institute for Medical Research, te Londen gestuurd. Daar werd het poeder nogmaals volgens de methode, zooals die op het Utrechtsche laboratorium wordt toegepast, geijkt. Het was den ijker in Londen niet bekend, welke sterkte in Utrecht voor dat poeder was gevonden. Het poeder werd kortweg „Poeder B" genoemd, welke benaming voortaan in dit proefschrift zal worden toegepast.

De uitkomsten van de ijking in Londen worden vermeld in tabel [53]. Het bleek, dat de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus in Maart 1924 te Londen op 16.80 cc. werd gesteld, na een reeks van 5 afzonderlijke bepalingen. De ijking was goed, de gemiddelde afwijking bedroeg 7.5 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 5 bepalingen 6.67 $\sqrt{(n-1)}$, of 13.3 % bedraagt.

Het verschil tusschen de ijking in Londen en die in Utrecht bedroeg 5.5 % van 15.92.

Dit verschil kan zijn grond vinden in de volgende oorzaken:

1°. dat het poeder iets in sterkte is afgenomen (door een ijking, in September in Utrecht verricht, bleek deze veronderstelling onjuist);

2°. dat de infuusbereiding iets anders is geschied (volgens een mededeeling van Dr. Dale is het echter precies op dezelfde manier gebeurd als in Utrecht);

3°. dat, ondanks een goede menging, toch toevallig een minder sterk gedeelte werd afgewogen;

4°. dat toevallig een kat wat minder gevoelig was t.o.v. digitalis.

In ieder geval is het verschil zeer gering voor een physiologische ijking, in twee verschillende laboratoria verricht.

Wanneer men de afzonderlijke doodelijke doses van alle katten, die in Utrecht en Londen zijn gebruikt, vereenigt, vinden wij als gemiddelde doodelijke dosis 16.18 cc. van het 0.5 % infuus [53]. Ook nu wijken weer twee katten meer dan 20 % af.

Het verschil tusschen de ijking in Londen en de som van alle ijkingen bedraagt 3.8 % van 16.18, en het verschil tusschen de ijking van Utrecht en de som van alle ijkingen tot Maart 1924 bedraagt 1.6 %.

Is het getal 16.18, als gemiddelde van 16 bepalingen, nauwkeuriger dan het getal 15.92, dan is de valor van het „Poeder B" 4.63, of in 1 gram poeder zitten 12.4 d. l..

Om na te gaan of het poeder gedurende 9 maanden na de ijking in Jan. 1924 niet was afgenomen in sterkte, werd 30 Sept. 1924 nogmaals een ijking in Utrecht verricht. Het resultaat vindt men in tabel [54]. Als doodelijke dosis van 0.5 % infuus werd nu gevonden 16.02 cc. De ijking was volkomen in orde. De gemiddelde fout was 7.57 %, de toelaatbare fout 9.4 %. Het onderscheid met het getal 15.92 bedroeg 0.6 % van 16.02, en ± 1 % van 16.02 met het getal 16.18.

Het poeder was dus practisch even sterk gebleven.

In dit geval mag men de uitkomsten van alle afzonderlijke bepalingen bij elkaar optellen en als vaststaande sterkte het gemiddelde van dit getal aannemen [54a]. Dan blijkt de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van „Poeder B" te bedragen 16.16 cc., en is dus de valor 4.64, en zitten in 1 gram poeder 12.37 doses letales.

In deze serie van 19 afzonderlijke bepalingen blijken twee katten meer dan 20 % af te wijken. Worden deze twee katten uitgeschakeld

[54a], dan wordt als gemiddelde gevonden *16.04* cc. De valor wordt dan 4.67, of in 1 gram poeder zitten 12.5 doses letales. Het verschil tusschen de waarde 16.04 en 16.16 bedraagt 0.7 %. Het maakt dus, wanneer men een groote reeks bepalingen doet, practisch geen verschil uit, of men uitschakelt, of niet.

Wanneer wij de som van alle bepalingen als één ijking beschouwen, voldoet deze ijking volkomen aan de eischen van Nijland. De gemiddelde afwijking is 8.77 %, en de toelaatbare gemiddelde afwijking is $6.67 \sqrt{(n-1)} = 28.28$ %. De toelaatbare grens voor de afwijking van een bepaling is $2.22 \times 11.27 = 24.97$ %. Dus ook volgens Nijland zou men de 2 katten kunnen uitschakelen. Practisch maakt het echter weinig verschil uit.

Het verschil van het gemiddelde van alle bepalingen met het „Poeder B" met de bepaling in Londen bedraagt 3.9 % en met de bepaling in Utrecht in Jan. en Nov. bedraagt 1.5 % van 16.16 cc. Deze verschillen zijn werkelijk als zeer gering te beschouwen. De ijkingen van het „Poeder B" leerden dus de volgende feiten:

1°. de sterkte van het „Poeder B", volgens de methode van Hatcher geijkt, bedraagt: voor het 0.5 % infuus 16.16 cc.;
omgerekend als Valor: Valor = 4.65;
in 1 gram poeder zitten: 12.4 d. l.;

2°. het poeder, dat zonder bepaalde voorzorgen, gedurende minstens 9 maanden in een ongekleurde, glazen stopflesch werd bewaard, nam niet in sterkte af.

3°. het maakt in een groote reeks proeven weinig verschil of men een kat, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afwijkt, uitschakelt of niet;

4°. het poeder, dat volgens de ijking op de kikkermethode voor de firma C. & L. een Valor 5.2 zou hebben, wordt volgens de methode van Hatcher 10.5 % zwakker bevonden dan 5.2.

## HET ZWAKKE POEDER. „POEDER A"

Het poeder van de firma Caesar & Loretz, met een Valor volgens Focke van 3.7, kortheidshalve Poeder A genoemd, werd 12 Dec. 1923 te Utrecht ontvangen. Het was in een dubbele papieren zak verpakt, waaromheen nog een juten zak was aangebracht. De papieren zak bleek bij de ontvangst gescheurd, en het poeder, dat zich in de buurt van de scheur bevond, was samengeklonterd, doordat het een weinig vochtig was geworden. De

klonten lieten zich echter gemakkelijk tot een fijn poeder wrijven. De kleur van het poeder verschilde duidelijk van de beide andere ons toegezonden poeders en was geelgroen. Het had niet de bronsgroene tint, welke op het drogen bij hooge temperatuur [80°] wijst.

De korrelgroote van dit poeder bedroeg B 20, (d. w. z. door zeef 20 ging alles heen, op zeef 30 bleef $^1/_2$ achter, daarna op zeef 40 $^1/_{20}$, en op zeef 50 $^1/_4$). Het watergehalte werd door dr. Le Heux op 11.745 % bepaald. Het poeder werd in een stopflesch van 10 Liter inhoud gebracht en zonder verdere voorzorgen bewaard.

De eerste ijking had plaats op 10 Jan. 1924. De flesch werd langdurig geschud en gerold, zoodat er een goede vermenging plaats had, daarna werden 1.25 gram van het poeder afgewogen en met 250 cc. water geïnfundeerd.

In 10 achtereenvolgende proeven, waarbij tot viermaal een nieuw infuus werd bereid, bedroeg de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus 29.43 cc. [45]. De ijking zelf was niet bijzonder fraai te noemen. Hoewel aan de eischen van Nijland werd voldaan en de gemiddelde afwijking van een kat 14.3 % was, terwijl de toelaatbare afwijking voor 10 katten 20 % bedroeg, weken vier katten meer dan 20 % af van het gemiddelde, n.l. — 31.8%, + 20.1 %, + 29.8 %, — 21.4 %.

Zonder uitschakeling bedraagt de valor 2.55 en zitten in 1 gram poeder 6.79 dos. letales.

Een beter inzicht in den valor van „Poeder A" zal men verkrijgen, als men de waarden, welke bij de ijking van het monster werden gevonden 21 Nov. 1923, optelt bij de gegevens van deze ijking. Wanneer men dat doet [45], blijkt de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus 29.62 cc. te bedragen, het gemiddelde uit 13 bepalingen.

Ook nu wijken nog 3 katten meer dan 20 % af. Een kat, die eerst 20.1 % afweek, valt nu met een afwijking van 19.4 % nog juist binnen de grens. De ijking voldeed aan de eischen van Nijland. De gemiddelde afwijking van een kat is 13.5 % van 29.64, terwijl de toelaatbare fout 24 % bedraagt. De valor wordt nu berekend op 2.54, of in 1 gram poeder zitten 6.75 d. l..

Het verschil tusschen de ijking van het monster en de ijking van den grooten voorraad bedraagt 2.9 % van 29.43 cc. en het verschil tusschen het gemiddelde van de som van beide ijkingen en de ijking van het monster is 2.2 % van 29.62 cc., terwijl het verschil tusschen het gemiddelde van de som van beide ijkingen

en de ijking van den grooten voorraad ± 0.63 % van 29.62 bedraagt. Het verschil tusschen de verschillende bepalingen is weer zeer gering.

Wanneer wij de drie katten, welke meer dan 20 % afwijken, uitschakelen, dan wordt de gemiddelde dos. let. uit de 10 overblijvende proeven 30.37 cc. van het 0.5 % infuus, dus een onderscheid van 2.5 % van 29.6 cc. [45]. Ook in deze reeks doet het er dus niet veel toe, of men katten, die meer dan 20 % van het gemiddelde afwijken, uitschakelt of niet.

In Februari 1924 werden 3.5 Kg. van dit poeder naar Dr. H. H. Dale te Londen gezonden, zonder dat men daar wist, hoe sterk het poeder was. Het werd eenvoudig „Poeder A" genoemd. In het „National Institute for Medical Research" werd het poeder nogmaals op katten geijkt, met de volgende uitkomsten [46]: de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus bedroeg *34.50 cc.* De ijking voldeed aan de eischen van Nijland, de toelaatbare fout 6.67 $\sqrt{(n-1)}$ was 13.3 %, terwijl de gemiddelde fout 11.8 % bedroeg. Daar er vier katten meer dan 10 % van het gemiddelde afweken, is de ijking echter niet zeer fraai te noemen. Het onderscheid tusschen de in Londen gevonden cijfers (34.50) en de cijfers uit Utrecht (Jan. en December) was 16.5 % van 29.62 cc..

Het verschil is nogal groot, en daar de doses letales, welke in Londen werden gevonden, aanmerkelijk hooger lagen, werd gedacht, dat het poeder werkelijk in sterkte was achteruitgegaan, daar fouten bij de infuusbereiding waarschijnlijk waren uit te sluiten.

Daarom werd 9 Mei 1924 nogmaals een ijking van het „Poeder A" te Utrecht verricht [47]. De gemiddelde fout bij deze ijking bedroeg 9.1 %, terwijl de toelaatbare fout in dit geval 11.4 % bedroeg. De doodelijke dosis van het 0.5 % infuus bedroeg 33.54 cc. gemiddeld. Het was dus mogelijk, dat het poeder iets zwakker geworden was. Evenwel werd het toch noodig geacht, om de sterkte van het poeder in Sept. 1924 nogmaals te bepalen [48]. De ijking werd met 4 katten verricht, om zoo nauwkeurig mogelijk te zijn, hoewel in dit geval 3 katten zeker voldoende waren. De ijking op zichzelf was volkomen in orde, de gemiddelde afwijking bedroeg 7.2 %, terwijl de toelaatbare afwijking 11.4 % bedroeg.

Het bleek, dat de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus 30.54 cc. bedroeg, dus een verschil van ± 3 % van 30.54, met de doodelijke dosis, welke in Jan. en Nov. samen was gevonden. Het poeder

was dus in 9 maanden tijds niet in sterkte afgenomen. In dit geval bestond er dus geen bezwaar tegen, als werkelijke sterkte het gemiddelde van de som van alle 26 afzonderlijke bepalingen aan te nemen [48a].

Dit gemiddelde bedroeg 31.30 cc. van het 0.5 % infuus. De valor van het Poeder A wordt dus 2.39, en in 1 gram poeder zitten 6.39 doses letales.

Het verschil van de som van alle bepalingen met de bepaling van Nov. en Jan. bedroeg 5.3 %; met de bepaling in Londen 10 %; met de bepaling in Mei 7 %.

De gemiddelde afwijking van de 26 afzonderlijke bepalingen was 12.5 %, terwijl de toelaatbare afwijking 6.67 $\sqrt{(n-1)}$ of 33.35 % bedraagt. De gemiddelde fout bedroeg 12.7 %, de middelbare fout bedroeg 15.9 %, de waarschijnlijke fout bedroeg 10.7 %. De toelaatbare grens voor een afwijking is $2.34 \times 15.9\ \% = 37.2\ \%$, zoodat volgens Nijland's aanwijzingen in deze reeks geen kat behoefde te worden uitgeschakeld.

Van de 26 katten zijn er echter vijf, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afwijken. Schakelt men deze 5 katten, de oude werkwijze volgend, uit, dan verkrijgt men als gemiddelde 31.10 cc., een verschil van 0.6 % van de waarde, die men zonder uitschakeling verkrijgt. Ook hier blijkt weer, dat, als men een zeer lange reeks van bepalingen verricht, het er weinig toe doet, of men de katten, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afwijken, uitschakelt of niet.

Het vereenigen van de verschillende ijkingen, waarvan het bij eenige op het eerste gezicht niet vast stond, of zij wel geheel gelijkwaardig waren te beschouwen, heeft tot het voordeel geleid, dat men een groote ijking heeft verkregen, waarbij de verschillende factoren, die een bepaling in de war kunnen sturen, zijn opgenomen, te weten:

1°. de uiteenloopende gevoeligheid van de katten;

2°. fouten, die door onvoldoende omschudden van het poeder vóór het afwegen kunnen worden gemaakt;

3°. fouten, die men bij de infuus-bereiding kan maken;

4°. fouten, welke berusten op een verschillende appreciatie, wanneer men de ijking moet staken.

Deze groote ijking geeft een gemiddelde doodelijke dosis, welke niet sterk verschilt van de afzonderlijke ijkingen, of men de meer dan 20 % van het gemiddelde afwijkende katten uitschakelt of niet.

De ijking van het zwakke Poeder A leerde:

1°. dat de gemiddelde doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van

26 katten 31.30 cc. bedroeg; (dat de valor dus bedroeg 2.39 en dat in 1 gram poeder 6.39 d. l. zaten);

2°. dat het al of niet uitschakelen van katten, welke meer dan 20 % afwijken, geen verschil maakt, als de reeks groot genoeg is;

3°. dat een poeder gedurende 9 maanden, zonder bepaalde voorzorgen bewaard, zijn sterkte kan behouden;

4°. dat een poeder, dat volgens de methode van Focke 7.5 % zwakker is dan een poeder van den Valor 4, volgens de methode van Hatcher ± 67 % zwakker is dan een poeder van den Valor 4.

## HOOFDSTUK VII

# DE INVLOED VAN ALCOHOLDAMPEN OP DE STERKTE VAN DIGITALISBLADEREN

Digitalisbladeren kunnen onder bepaalde omstandigheden bij langdurig bewaren in sterkte achteruitgaan. Het zou mogelijk zijn, dat hierbij enzymen uit het blad een rol speelden. Door de enzymen onschadelijk te maken, zou men bladeren van een constante sterkte kunnen verkrijgen. Daarom stelde Dr. Meulenhoff poeder van digitalisbladeren, of ook het versche blad, gedurende korteren of langeren tijd aan alcoholdampen bloot.

Hij ging daartoe op de volgende manier te werk: 10 gram van het poeder, dat met alcoholdamp moest behandeld worden, of, zooals hij het uitdrukte, door alcohol gestabiliseerd moest worden, werd op een linnen lapje gelijkelijk uitgestrooid. Dit lapje werd uitgespreid over een porceleinen pot, zoodat de randen van het lapje over den rand van den porceleinen pot uitstaken. Op den bodem van den pot stond een bakje met 50 cc. alcohol van 96 %. De porceleinen pot werd in een waterbad van 100° gezet. Hij was gesloten door een deksel; echter was een kleine opening tusschen den rand van het deksel en den rand van den pot vrijgelaten, zoodat de alcoholdampen konden ontwijken. Door de hitte van het waterbad werd nu langzamerhand de alcohol uit het bakje verdampt, en na twee uren ongeveer was het alcoholbakje leeg.

Het poeder voelde iets vochtig aan, maar werd nagedroogd, tot het oorspronkelijk gewicht van het poeder wederom was bereikt. Door den alcohol was soms een weinig bladgroen geëxtraheerd, en in het lapje opgenomen. Daar het mogelijk was, dat ook tegelijk met het bladgroen actieve glucosiden uit het blad waren getrokken, werd het lapje, nadat het poeder er van verwijderd was, met alcohol behandeld, en het extract daarna ingedampt. Het residu werd nu met het gestabiliseerde poeder verwreven. Mocht na twee uur stabiliseeren, nog eenige alcohol op den bodem van het bakje zijn achtergebleven, en was dit groen gekleurd, dan werd ook

deze alcohol afgedampt en het residu met het bladpoeder verwreven. Op deze manier konden geen actieve glucosiden verloren gaan. Door den tijd van stabiliseeren te veranderen, kon Dr. Meulenhoff verschillende preparaten maken. Het eerste preparaat, dat op deze manier ontstond, was het poeder van den oogst 1920, dat bij 15 graden was gedroogd, dus D 15° 1920.

Dit poeder wordt in de tab. [78] weergegeven als D 15 a. s. (alcohole stabilisata). De ijking van het poeder geschiedde 19 Oct. 1920 [78].

De ijking van het 0.5 % infuus was zeer goed. De gemiddelde fout was 2.3 % van 26.11. De grootste afwijking van een kat bedroeg 3.48 %. De sterkte van het preparaat viel echter tegen. De valor bedroeg 2.9, of in één gram poeder zaten 7.66 d. l. [1]). De sterkte was dus aanmerkelijk minder dan de sterkte van het poeder D. 15, welke 11.0 d. l. bedroeg, volgens de eerste ijking van dit poeder 8 Oct. 1920 verricht [1]. Het bleek dan ook, dat er een vergissing bij het stabiliseeren had plaats gevonden.

Daarom werd van het poeder D 15° een andere hoeveelheid met alcoholdamp gestabiliseerd. De ijking van dit preparaat had een maand later plaats, n.l. 19-XI-1920. Tot onze groote verwondering was de doodelijke dosis nu veel geringer dan verwacht werd. Eerst werd gedacht aan een fout in de bereiding van het infuus, of aan een bijzondere gevoeligheid van de katten voor digitalisstoffen. Om deze reden werd een nieuw infuus bereid, en hiermee werden nog 2 katten geijkt. De gemiddelde dos. let. [79] was 13.86 cc. De gemiddelde afwijking 10.4 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 5 proeven 13.4 % is. Geen van de 5 katten vertoonde een afwijking van het gemiddelde, welke grooter was dan de toelaatbare grens van een afwijking (tabel VII), zoodat op dezen grond geen van de katten behoefde te worden uitgeschakeld. Kat 2 en 4 vertoonden een ouden pneumonischen haard, maar ook al rekende men deze twee katten hierom niet mee, dan was toch de dos. let. minder dan verwacht werd, n.l. 14.79 cc. per Kg. *Het poeder bleek door de behandeling met alcoholdamp in sterkte te zijn toegenomen.*

In 1 gram van het gewone poeder D 15 zaten 11 d. l. (Valor 4, 13), na stabilisatie zaten in 1 gram poeder 13.5 d. l. (Valor 5.07), als men de katten 2 en 4 niet meetelde. Door behandeling met alcohol was het poeder dus 22.8 % van 4.13 in sterkte toegenomen.

---

[1]) d. l., dos. let. = dosis letalis.

Als men de beide pneumoniekatten meetelde (het is bij katten dikwijls moeilijk te zien, of een haard in de longen op een oude pneumonie berust of niet) was de valor 5.4 (14.4 d. l. in 1 gram poeder) en bedroeg de vermeerdering in sterkte 30.8 %.

De vermeerdering van de sterkte van digitalispoeder door alcoholdampen was zoo verwonderlijk, dat, hoewel de ijking aan de eischen van Nijland voldeed, toch aan een bijzonderen samenloop van omstandigheden werd gedacht, waardoor het met alcohol gestabiliseerde poeder schijnbaar sterker scheen dan het ongestabiliseerde.

Daarom werd nogmaals een poeder van den oogst 1920 D 15, met alcohol gestabiliseerd, en geijkt, terwijl terzelfder tijd nogmaals een ijking werd verricht van D 15° oogst 1920, om zeker te zijn, dat in dit poeder geen veranderingen waren opgetreden.

De valor van het nieuwe monster van het gestabiliseerde poeder D 15°, oogst 1920, bedroeg [80] Valor = 5.9. De ijking geschiedde met drie katten en voldeed aan de eischen van Sluijters en Nijland. Geen kat week meer dan 10 % van het gemiddelde af, en de gemiddelde fout bedroeg 6.48 % van 12.65; terwijl de toelaatbare fout 9.4 % bedroeg. *In 1 gram poeder zaten 15.8 d.l.* De ongeveer tegelijkertijd verrichte ijking van het ongestabiliseerde poeder D 15° oogst 1920, bepaalde de sterkte van dit poeder op Valor = 4.17 (11.1 dos. let. in 1 gram poeder) [2].

In dit geval was het met alcohol gestabiliseerde poeder dus 42.4 % sterker dan het gelijktijdig geijkte ongestabiliseerde poeder.

Het stond dus vast, dat het poeder D 15° oogst 1920, onder invloed van alcoholdampen, in sterkte kon toenemen. Wel was in het eene geval de toename niet zoo groot als in het tweede geval, maar dit lag waarschijnlijk hieraan, dat de voorwaarden, waaronder de stabilisatie plaats vond, in beide gevallen niet precies dezelfde waren.

Het was interessant na te gaan of ook de andere poeders van oogst 1920, welke bij verschillende temperaturen waren gedroogd, door bewerking met alcoholdampen een toename van hun sterkte vertoonden.

Daarom werden monsters van de poeders, oogst 1920, gedroogd bij 30°, 55°, 85°, door Dr. Meulenhoff met alcohol gestabiliseerd, en deze poeders D 30 a.s., D 55 a.s., D 85, a.s. volgens Hatcher's methode geijkt.

*Het poeder D 30* a. s. [81] bleek door stabiliseering met alcohol eveneens in sterkte te zijn toegenomen. De dosis letalis per Kg. was 11.87 cc., de valor dus *6.3*, of het aantal doses letales per gram

poeder 16.8 d. l. De ijking was goed, de gemiddelde fout bedroeg 8.6 %, terwijl de toelaatbare fout 9.4 % bedroeg.

Het ongeveer tegelijkertijd geijkte poeder D 30 vertoonde Jan. 1921 een valor van 4.35 [1]). De toename in sterkte door het behandelen van het poeder, oogst 1920, bedroeg dus 44.8 %.

Bevreemdend waren echter de uitkomsten van de met alcohol gestabiliseerde poeders D 55 a. s. en D 85 a. s..

*Het poeder D 55 a.s.* werd 25-II-1921 geijkt en vertoonde [84] onder invloed van alcoholdampen een achteruitgang in sterkte, hoewel de ijking op zichzelf zeer voldoende was. De gemiddelde afwijking van een kat bedroeg n.l. slechts 5.2 %, terwijl de toelaatbare afwijking 9.4 % bedroeg. De dosis letalis per Kg. kat bedroeg 22.92 cc. van het 0.5 % infuus. De valor was dus 3.27 en het aantal doodelijke doses in 1 gram poeder bedroeg 8.7 d. l. Het poeder was dus ten opzichte van het in Oct. geijkte ongestabiliseerde poeder 20 % in sterkte achteruitgegaan.

De oorzaak van dezen achteruitgang was misschien te zoeken in een fout bij het stabiliseeren. Daarom werd een nieuwe hoeveelheid van het poeder D 55° met alcohol gestabiliseerd en dit poeder D 55° a. s. werd Maart 1921 op katten geijkt. De ijking toonde wederom aan, dat het poeder D 55° onder invloed van de behandeling met alcoholdamp niet in sterkte was toegenomen. De doodelijke dosis bedroeg [85] 26.44 cc., de Valor 2.75, en het aantal doodelijke doses in 1 gram poeder was 7.58 d. l.. De vermindering in sterkte ten opzichte van het in Oct. geijkte ongestabiliseerde poeder D 15 bedroeg dus ongeveer 30 % van 10.9.

*Het poeder, oogst 1920 D 85° a. s.* werd Febr. 1921 geijkt [82]. De ijking was zeer slecht. De gemiddelde afwijking bedroeg 21 %. De toelaatbare gemiddelde afwijking is 11.5 %. Twee katten weken meer dan 20 %, een meer dan 28 % af. De valor bedroeg 3.9 %. Daar deze ijking slecht was en toentertijd de nu gevolgde regels nog niet waren opgesteld, werd niet doorgegaan met dezelfde ijking tot de gemiddelde afwijking binnen $6.67\sqrt{(n-1)}$ viel, maar werd 9 April 1921 een nieuwe ijking verricht. De dosis letalis per Kg. kat bedroeg 19.47 % cc. van het 0.5 % infuus, met uitschakeling echter van 1 kat, welke meer dan 20 % afweek, werd de dosis letalis 17.53 cc. per Kg. kat. De sterkte is, met uitschakeling be-

[1]) Voor den waren valor van het poeder D 30 werd het gemiddelde van de ijking in Oct. 1920 en Jan. 1921 genomen [1 en 2]. Dan is de valor echter nog minder dan 4.35, dus de toename des te grooter.

rekend, Valor 4.25, of in 1 cc. zitten 11 dos. let. De ijking is ook niet zeer mooi en voldoet niet geheel aan de nu opgestelde eischen.

Het poeder D 85° a. s. is echter, hoe men de ijking beschouwt, niet in sterkte toegenomen, daar de iets vroeger verrichte ijking van het ongestabiliseerde poeder de sterkte van dit poeder op Valor 4.4 bepaalde [6].

Bij nadere beschouwing van de valores van de bij verschillende temperaturen gedroogde en daarna met alcohol gestabiliseerde poeders, blijkt, dat in enkele gevallen een vermeerdering van de sterkte tot stand was gekomen, en wel van die poeders, welke bij een temperatuur van 15° en 30° waren gedroogd, terwijl de bij een hoogere temperatuur gedroogde poeders geen vermeerdering van de sterkte vertoonden. Dit verschijnsel doet ons drie vragen stellen: 1°. wat is de oorzaak van de vermeerdering in sterkte door alcoholbehandeling; 2°. waarom geschiedt het bij de bij lagere temperatuur gedroogde poeders wel, bij de bij hoogere temperatuur gedroogde poeders niet; 3°. is het te verwachten, dat bij de bereiding van tincturen, of andere alcoholische preparaten uit het digitalispoeder zich hetzelfde verschijnsel voordoet?

De oorzaak, dat een met alcohol behandeld digitalispoeder meer actieve glucosiden oplevert dan een normaal poeder, kan gezocht worden in een chemische verandering van tevoren onwerkzame of minder werkzame glucosiden. Het vraagstuk, welke glucosiden hiervoor in aanmerking komen, zou men kunnen trachten op te lossen, door de extractie van Straub [1]) toe te passen van het ongestabiliseerde en het met alcohol gestabiliseerde poeder. In de nu te vermelden proeven is deze weg gevolgd.

Allereerst werd van het poeder D 20°, oogst 1920, op de volgende, eveneens in Sluijters' dissertatie gevolgde manier, geextraheerd: 4 April 1920 werden 10 gram pulv. fol. dig. D 30°, oogst 1920, ongestabiliseerd met 250 cc. water, gedurende 6 uur, bij kamertemperatuur, in de schudmachine geschud. Daarna werd de massa gecentrifugeerd. Na het centrifugeeren bleek de inhoud van het centrifugeerbuisje uit drie lagen te bestaan, n.l. 1°. een bezonken laag slib, 2°. een laag extractie-vloeistof, 3°. een laag deeltjes, die bovenin de vloeistof zweefden. De inhoud werd gefiltreerd door glaswol. De helder donkerbruine waterfractie reageerde neutraal t.o.v. lakmoes en werd bedeeld met 1 cc. 10% dinatrium phosphaat om het zuur worden tegen te gaan (zie diss. Sluijters). De fractie

[1]) Straub l.c.

werd in een kookflesch, met kurk gesloten, weggezet in een bak met ijs in de ijskast. Het slib en het glaswol, waarop zich de bovenste laag had vastgelegd, werd met water uitgeschud, gecentrifugeerd, nogmaals met water uitgeschud, en wederom gecentrifugeerd. Het water werd boven glaswol afgefiltreerd.

Het glaswol, waaraan zich een kleine hoeveelheid poeder had gehecht, werd tezamen met het slib gewogen. De massa woog 46 gram, waarin dus 10 gram oorspronkelijk digitalispoeder zaten, en ± 36 cc. water. Deze massa werd met 130 cc. 96 % alcohol + 84 cc. water vermengd, zoodat de 10 gram poeder met 250 cc. 50 % alcohol werden uitgetrokken. De extractie geschiedde in een „Rückflusskühler" bij 40° op een waterbad gedurende een nacht. Den volgenden dag, (na 15 uur extractie), werd het alcoholische extract gecentrifugeerd. Er werden 199 cc. heldere vloeistof teruggewonnen. Na herhaald centrifugeeren van het slib werd nog 1 cc. vloeistof verkregen, zoodat totaal 200 cc. alcoholische vloeistof werd teruggewonnen, waarin dus de producten van 8 gram digitalispoeder zaten.

Het alcoholische extract werd in een distilleerkolf gedaan, en onder koolzuur doorpareling, in vacuo, werd de alcohol afgedistilleerd, tot er ± 50 cc. vloeistof overbleef. De koolzuur-doorpareling geschiedde om eventueele oxydatie uit te sluiten. Na verdrijving van den alcohol werd de resteerende hoeveelheid vloeistof met water aangevuld tot 80 cc., welke dus het alcoholische extract uit 8 gram poeder vertegenwoordigden.

Op deze manier werden dus verkregen:

1°. een waterfractie, waarvan de concentratie 4 % bedroeg,

2°. een alcoholfractie, „ „ „ 10 % „

Deze beide vloeistoffen werden geijkt op katten, nadat ze eerst op de volgende manier waren toebereid:

1°. van de waterfractie werden 25 cc. met water aangevuld tot 200 cc., zoodat de conc. bedroeg ½ %, waarna er 1.8 gram keukenzout aan toegevoegd werd;

2°. van de alcoholische fractie werden 50 cc. met water verdund tot 200 cc., zoodat de concentratie bedroeg 2½ %. Ook hieraan werden 1.8 gram NaCl toegevoegd, ter verkrijging van de isotonie.

Allereerst werd geijkt het *poeder D 30 zonder stabilisatie, oogst 1920*, [86, 87].

Voor de ijking van de waterfractie werden 3 katten gebruikt. De gemiddelde dosis letalis bedroeg 21.40 cc. De ijking voldeed

aan de eischen van Nijland. De gemiddelde afwijking van een kat was 6.3 %. De toelaatbare afwijking 6.67 √(n—1) bedroeg 9.4 %. Daar 200 cc. der waterfractie dus de in water oplosbare glucosiden van 1 gram poeder bevatten, zaten in 1 gram van het poeder dus 9.345 d. l., van in water oplosbare actieve glucosiden.

De ijking van de alcoholische fractie leerde, dat de dosis letalis van de 2½ % oplossing dus 22.40 cc. bedroeg, zoodat in 1 gram van het poeder 1.787 d. l. aan met alcohol te extraheeren bestandeelen zat. De ijking voldeed aan de eischen van Nijland, zooals uit de tabel is af te leiden.

Met de extractie volgens Straub werden dus uit 1 gram poeder totaal 11.132 d. l. gehaald. Wanneer men deze cijfers vergelijkt met de doses letales, welke men door infundeering van het poeder D 30, oogst 1920, verkrijgt, blijkt het onderscheid slechts zeer gering te zijn. In 1 gram poeder zitten:

a. ½ % infuus D 30, ijking Jan. 1921. [3] . . . . 11.606 d. l.
b. ½ % infuus D 30, som van alle ijkingen [3 en 4]. 10.846 d. l.
c. Straub-extract waterfractie 9.345 d. l. } . . . 11.132 d. l.
alcoholfractie 1.787 d. l. }

Hieruit volgt dus:

1°. dat door infundeering evenveel actieve glucosiden uit het digitalispoeder worden gehaald als door de Straub-extractie;

2°. dat de verhouding van de in water opgeloste bestanddeelen tot die, na voorafgaande waterextractie, nog in alcohol oplosbare bestanddeelen bedraagt 9.345 : 1.787.

Op dezelfde manier werd van het *poeder D 30°, oogst 1920 a. s.*, een extractie volgens Straub gemaakt. Opmerkelijk was, dat de kleur van de alcoholfractie van het gestabiliseerde poeder roodbruin, die van het ongestabiliseerde poeder groen was, waarschijnlijk door verandering van het chlorophyll, onder invloed van alcoholdampen.

De ijking van de waterfractie van poeder D 30, a. s. [88] was niet zeer fraai te noemen. Na de eerste drie ijkingen bleken 2 katten meer dan 20 % af te wijken. Daarom werden nog twee ijkingen verricht. De gemiddelde afwijking van deze vijf ijkingen bedroeg 15.5 %, terwijl de toelaatbare grens 13.3 % bedroeg. Daar toen de eischen van Nijland nog niet scherp gedefinieerd waren, werd deze ijking voldoende geacht. Zonder uitschakeling bedroeg de d. l. van het ½ % extract 14.5 cc., met uitschakeling van kat

1 en kat 2 14.08 cc. per Kg. Het onderscheid is dus niet zeer groot. Omgerekend in het aantal doodelijke dosen, dat in 1 gram poeder zit, bedraagt dit getal *14.209* met uitschakeling, of 13.755 zonder uitschakeling van de katten, die meer dan 20 % afwijken. Er blijkt dus een zeer sterke vermeerdering van de in wateroplosbare actieve glucosiden onder invloed van de alcohol stabilisatie tot stand te komen.

De ijking van de alcoholfractie van het met alcohol gestabiliseerde poeder D 30 oogst 1920, voldeed wel aan de eischen van Nijland. De gemiddelde afwijking van 1 kat bedroeg 4 %, de toelaatbare gemiddelde afwijking was 9.4 % [89]. De dosis letalis van het 2 ½ % alcoholisch extract bedroeg 17.097 cc., van het ½ % extract zou zij dus *85.48* cc. per kilo kat hebben bedragen. In 1 cc. van het poeder zaten dus *2.339* d. l. De som van waterfractie en alcoholfractie van het poeder D 30, a. s. oogst 1920, bedroeg dus voor 1 gram *16,597* d. l. als men de waterfractie met uitschakeling berekent, en *16.148* d. l. als men de waterfractie zonder uitschakeling berekent.

Een overzicht over de sterkte van het poeder D 30, zonder en met alcoholstabilisatie, zij hier gegeven:

In 1 gram van het poeder oogst 1920 D 30 zaten:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Infuuspoeder D 30° Jan. 1921 . . . . . | | 11.606 | d. l. |
| „ D 30° (alle proeven) . . . . . | | 10.846 | „ |
| Straub-extractie D 30° waterfractie . . | 9.345 | 11.132 | „ |
| alcoholfractie . | 1.787 | | |
| Infuuspoeder D 30° a. s. . . . . | | 16.848 | „ |
| Straub-extractie D 30° a. s. waterfractie | 14.204 | 16.597 | „ |
| (met uitschakeling) alcoholfractie | 2.393 | | |
| Straub-extractie D 30° a. s. waterfractie | 13.755 | 16.148 | „ |
| (zonder uitschakeling) alcoholfractie | 2.393 | | |

Door stabilisatie met alcohol bleek dus het Straub-extract van het poeder met 5.016 d. l. (zonder uitschakeling) te zijn toegenomen, dit is 45 %.

De waterfractie was met 4.410 d. l. toegenomen, dus met ± 48 %.

De alcoholfractie was met 6 d. l. toegenomen, dus met ± 33 %.

*Straubextractie van het poeder D 15 en D 15 a.s., oogst 1920.*

Op dezelfde manier als voor het poeder D 30, werd van het poeder D 15 cc. en D 15 a. s. de waterfractie en alcoholfractie gemaakt. Daar de voorraad poeder echter gering was, kon met alcoholische fracties slechts een beperkt aantal ijkingen worden verricht.

De ijking van de waterfractie van het ongestabiliseerde poeder D 15° was niet zeer fraai. Aan de eischen van Nijland, zooals ze thans zijn gesteld, voldoet de proef niet. Toch is de uitkomst nog betrouwbaar, zooals later zal blijken.

Twee katten weken meer dan 20 % af. Werden deze beide uitgeschakeld, dan was het aantal doses letales, dat uit 1 gram poeder door waterextractie was te halen 9.809 d. l.. Zonder uitschakeling bedroeg dit getal 9.866 d. l., zoodat het weer weinig verschil uitmaakt of men uitschakelt of niet.

Voor de ijking van de alcoholfractie van het ongestabiliseerde poeder D 15° was de hoeveelheid vloeistof te gering. Slechts één kat kon worden gebruikt. De dosis letalis van het 2 % extract bedroeg 31.00 cc. per kilo kat, of in 1 gram poeder zaten 1.29 d. l..

Wanneer wij de waarden 9.866 en 1.29 samentellen, zien wij, dat in 1 gram poeder 11.099 d.l. zitten. In Jan. 1921 was gevonden, dat de dos. let., door infundeering uit 1 gram poeder getrokken, 11.117 d.l. bedroeg, terwijl dit bedrag voor het ½ % infuus in Oct. 11.025 was. Daar de waarden dus overeenstemmen, en bij de ijking van poeder D 30° gebleken is, dat ze bij een goede bepaling eveneens overeenstemmen, volgt hieruit, dat ook deze bepaling, hoewel niet volkomen aan de eischen van Nijland beantwoordend, toch voldoende betrouwbaar is om te vergelijken met de andere getallen, welke men, bij de ijking van het met alcohol gestabiliseerde poeder zal vinden.

*De ijking van de waterfractie van het poeder D 15°, oogst 1920, a. s.* [zie *92*] leverde de volgende resultaten: in het geheel werden 3 katten gebruikt, waarvan de gemiddelde dosis letalis van de 0.5 % oplossing 15.61 cc. bedroeg. Uit 1 gram poeder werden dus door waterextractie 12.812 d.l. gehaald. Er was dus een duidelijke toename van de sterkte van het waterig extract van het met alcohol gestabiliseerde poeder t.o.v. het waterig extract van het ongestabiliseerde poeder te constateeren. De ijking was volkomen aan de scherp gedefinieerde eischen van Nijland beantwoordend. De gemiddelde afwijking bedroeg 4.5 %, de toelaatbare afwijking was 9.4 %.

Voor de volledige ijking van het alcoholische extract van het met alcohol gestabiliseerde poeder D 15° a. s. was te weinig vloeistof aanwezig, zoodat slechts twee bepalingen konden worden gedaan. Het bleek uit deze twee bepalingen, dat de gemiddelde dosis letalis van het 2½ % alcoholisch extract 28.10 cc. per Kg. kat bedraagt, zoodat in het extract uit 1 gram poeder 1.432 d. l. zitten.

In het alcoholisch en waterig extract uit 1 gram poeder zitten samen 14.235 d. l.. De duidelijke toename in sterkte van dit poeder door het behandelen met dampen van alcohol berust dus voornamelijk op een vermeerdering van de activiteit van de waterige fractie.

Het volgende overzicht geeft een duidelijk inzicht in de met het poeder 15° voor en na stabilisatie met alcohol bereikte resultaten.

In 1 gram van het poeder *D 15°* zitten:

*a.* volgens het $^1/_2$ % infuus (Oct. 1920) . . . . . 11.025 d. l.
„ „ $^1/_2$ % „ (Jan. 1921) . . . . . 11.117 „
Gemiddelde van de bepalingen van Oct. en Jan. . 11.071 „

*b.* waterfractie . . . . . 9.809 d. l. } som 11.099 „
alcoholfractie . . . . . 1.290 „ }

In 1 gram van het poeder D 15° a. s. zitten:

*c.* volgens het $^1/_2$ % infuus . . . . . 15.810 „

*d.* waterfractie . . . . . 12.812 d. l. } som 14.235 „
alcoholfractie . . . . . 1.423 „ }

Hieruit blijkt dus wederom 1°. dat door infundeering of door extractie volgens Straub een gelijk aantal actieve glucosiden uit het digitalispoeder zijn te verkrijgen, 2°. dat na voorafgaande waterige extractie slechts 10 % van het aantal aanwezige glucosiden met alcohol uit digitalispoeders zijn te halen, 3°. dat door stabiliseering met alcohol een toename van de activiteit van een digitalispoeder kan worden verkregen, 4°. dat deze toename hoofdzakelijk berust op een vermeerdering van de activiteit van de in water oplosbare bestanddeelen van het digitalisblad.

*Extractie volgens Straub van het poeder, oogst 1920 D 55° en D 55° a.s.* Daar de ijking van het met alcohol gestabiliseerde poeder geen vermeerdering in sterkte vertoonde tegenover het ongestabiliseerde poeder, was het van belang ook hiervan den invloed van het stabiliseeren op de activiteit van de waterige en alcoholische fractie van dit poeder na te gaan. 28 April 1921 werd het waterig extract van het ongestabiliseerde poeder gemaakt op de boven beschreven wijze, en 29 April 1921 werd de ijking van de waterfractie verricht [94]. De ijking was goed, de gemiddelde afwijking van een kat was 2.5 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor drie bepalingen 9.4 % bedraagt. De dosis letalis van het $^1/_2$ % extract bedroeg 23.47 cc. Dus uit 1 gram van het poeder werden door de waterige extractie volgens Straub *8.521 d. l.* gehaald. 30 April 1921 had de ijking van de alcoholfractie plaats, na de bovengeschreven

voorbereiding. De ijking voldeed aan de eischen van Nijland, de gemiddelde afwijking was 11.05 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 4 bepalingen 11.5 % bedraagt. De dosis letalis van de 2½ % alcoholische fractie bedroeg 17.17 cc. per Kg. kat, of door de alcohol werd na voorafgaande waterige extractie nog 2.3 d. l. uit 1 gram poeder gehaald.

Totaal werden met Straub-extractie uit het poeder D 15, 10.821 d. l. geextraheerd. Eveneens werd een Straub-extractie gemaakt van het poeder D 55°, oogst 1920 a. s. [96]. De ijking van het waterig extract voldeed aan de eischen van Nijland. De gemiddelde afwijking bedroeg 5.5 %, terwijl de toelaatbare afwijking 9.4 % was. De sterkte van het ½ % extract was gering, de dosis letalis bedroeg 26.84 cc. Uit 1 gram van het poeder werden dus door waterextractie 7.451 d. l. verkregen. De ijking van het alcoholisch extract [97] voldeed eveneens aan de eischen van Nijland, de gemiddelde afwijking bedroeg 3,06 %, terwijl de toelaatbare gemiddelde afwijking bedroeg 9.4 %. De dosis letalis van het 2½ % extract was 16.02 cc. per Kg., zoodat door alcohol, nadat het poeder tevoren met water was geëxtraheerd, nog 2.497 d. l. werd verkregen. Totaliter werden dus door Straub-extractie uit het poeder D 55 a. s. 9.9486 d. l. verkregen.

Het volgende overzicht geeft een beeld van de uitkomsten van de bepalingen van het gehalte aan actieve glucosiden in het poeder, oogst 1920 D 55 en D 55 a. s.

In 1 gram van het poeder D 55 zaten blijkens ijking van:

| | | |
|---|---|---|
| *a.* ½ % infuus . . . . . | | 10.940 d. l. |
| *b.* de extractie van Straub 1°. waterfractie 8.521 | } | 10.821 d. l. |
| 2°. alcoholfractie 2.3 | } | |

De alcoholfractie bevatte 21.2 % van de totaal aanwezige actieve stoffen.

In 1 gram van het poeder D 55 a. s. zaten blijkens ijking van:

| | | |
|---|---|---|
| *a.* het ½ % infuus (ijking I). . . . . | | 8.729 d. l. |
| *b.* het ½ % infuus (ijking II) . . . . . | | 7.584 d. l. |
| *c.* de extractie van Straub 1°. waterfractie 7.451 | } | 9.948 d. l. |
| 2°. alcoholfractie 2.497 | } | |

De alcoholfractie bevat 25 % van het totaal aantal actieve stoffen. Uit bovenstaand overzicht volgt dus:

1°. dat door infundeering wederom evenveel actieve glucosiden uit

het digitalispoeder worden gehaald, als door extractie volgens Straub:

2°. dat in dit geval de stabiliseering met alcohol geen vermeerdering in sterkte van het poeder gaf;

3°. dat verreweg het grootste gedeelte van de actieve stoffen door de water-extractie wordt uitgetrokken.

Het is niet duidelijk, waarom een poeder, dat bij 55° wordt gedroogd en daarna wordt gestabiliseerd, niet in sterkte toeneemt, terwijl een bij 30° gedroogd poeder dit wel doet.

Uit de bepaling met het waterig en alcoholisch extract volgens Straub uit het gestabiliseerde en ongestabiliseerde poeder volgt, dat de grootste toename in sterkte moet gezocht worden in de waterfractie. Het was nu interessant om na te gaan, in welk gedeelte van de waterfractie die vermeerdering moest worden gezocht.

Daarom werd van het koudwater-extract van het gestabiliseerde en ongestabiliseerde poeder D 15°, de gitaline-fractie door uitschudden met chloroform afgescheiden en de resteerende, en de $CHCl_3$ fractie op katten geijkt. Het onderzoek werd in Juni 1921 verricht.

*Bepaling van de gitaline en digitaleine-fractie van het poeder D 15°* zending Juni 1921.

16 Juni 1921. 4.762 gram poeder D 15°, werden met 118.2 cc. water bedeeld en gedurende 6 uur van 9 u. 45 v.m. tot 3 u. 45 n.m. in de schudmachine geschud. 92 cc. waterextract werden na centrifugeeren gewonnen. Deze 92 cc. werden met $^2/_3 \times$ de hoeveelheid aan chloroform uitgeschud. Deze bewerking werd nogmaals en nogmaals herhaald. Er vormde zich een sterke emulsie. Het waterachtig extract met de emulsie werd een nacht bewaard en daarna door centrifugeeren gescheiden. Het waterig extract werd op een waterbad van 30° in vacuo behandeld, tot de chloroform dampen verdwenen waren. Teruggewonnen werden 92 cc. van het 4 % extract. Hiervan werden nu 50 cc. met 150 cc. water verdund, waarna 1.8 gr. NaCl ter verkrijging van de isotonie werden toegevoegd, zoodat een 1 % oplossing werd verkregen.

De chloroform-fractie werd voorloopig bewaard en 12 Juli 1921 in een ronde kolf op een waterbad van 40° gezet en in vacuo uitgedampt. De flesch waarin de fractie bewaard was, werd met 10 cc. water uitgespoeld, en deze hoeveelheid werd bij de chloroform-fractie gedaan. Nadat alle chloroform was verdampt, werd de rest, die licht rose was gekleurd, opgelost in 92 cc. water. Van deze oplossing werden 50 cc. genomen. Deze werden verdund met 150 cc. water en met 1.8 gram keukenzout isotonisch gemaakt. Totaal hebben wij dus weer 200 cc. van een 1 % extract verkregen.

De ijking van het waterige extract, dus van de digitaleine-fractie, had plaats 17 Juni 1921 [105]. Voor de ijking waren noodig 4 katten. De ijking voldeed met een gemiddelde afwijking van 11.3 % nog

juist aan de eischen van Nijland. De dosis letalis per Kg. kat bedroeg 22.53 cc. gemiddeld van een 1 % extract. Dus in 1 cc. van een 100 % digitaleine-fractie zitten 4.438 d. l..

De ijking van de gitaline-fractie had plaats 12 Juli 1921. De ijking voldeed niet geheel aan de eischen van Nijland. De gemiddelde afwijking bedroeg 16.7 %, de toelaatbare afwijking bedroeg 11.5 %. De gemiddelde dosis letalis van het 1 % extract bedroeg 26.33 cc., zoodat in *één cc. van een 100 % gitaline-fractie 3.79 d. l. zaten.*

*De som van de gitaline en digitaleine-fractie in 1 gram poeder kwam dus overeen met 8.228 d. l.*

Wanneer men bij de ijking van de gitaline-fractie echter die kat, welke meer dan 20 % afwijkt, uitschakelt, wordt het gemiddelde 24.35 cc. en kan men uit 1 gram poeder dus een gitaline-fractie bereiden van 4.107 d. l. Dan wordt de som van de dos. let., die men door water-extractie, met daaropvolgende $CHCl_3$ extractie kan verkrijgen uit 1 gram poeder, 8.545 d. l.

*De bereiding van de gitaline en digitaleine-fractie van het poeder D 15° oogst 1920 met alcohol gestabiliseerd.*

De bereiding van de fracties geschiedde op dezelfde wijze, als bij het ongestabiliseerde poeder.

*De ijking van de digitaleine fractie* geschiedde 17 Juni 1921 [106]. De ijking was voldoende beantwoordend aan de grenzen van Nijland. De gemiddelde afwijking bedroeg 10.4 %. De toelaatbare afwijking is voor vier bepalingen 11.5 %. De dosis letalis van het 1 % extract bedroeg gemiddeld per Kg. kat 11.095 cc. De digitaleine-extractie haalde dus uit 1 gram poeder 9.013 d. l., dus bijna het dubbele van de waarde, welke de digitaleine extractie uit het ongestabiliseerde poeder haalt.

De ijking van de chloroform fractie, de gitaline fractie, geschiedde 12 Juli 1921. Het bleek, dat de ijking [108] nog niet volkomen aan de nu vastgestelde, toen nog niet zeker bepaalde, grenzen van Nijland voldeed. De gemiddelde afwijking bedroeg 13.6 %, terwijl de toelaatbare afwijking voor 4 katten 11.5 % bedraagt. Het verschil is niet zeer groot. Er was een kat bij, welke meer dan 20 % afweek. *Zonder* uitschakeling van deze kat bedraagt de gemiddelde dosis letalis per Kg. kat 21.37 cc. van het 1 % extract, overeenkomende met een gehalte aan gitaline van 4.68 d. l. in 1 gram poeder. *Met* uitschakeling van de 20 % afwijkende kat wordt de gemiddelde dosis letalis van het 1 % extract 23.29 cc. Dan zou het gehalte aan gitaline in 1 gram poeder overeenkomen met 4.294 d. l.

De som van de gitaline en digitaleine fractie in 1 gram poeder D 15, met alcohol gestabiliseerd, bedraagt dus zonder eenige uitschakeling 13.693 d. l. (met uitschakeling 13.307 d. l.).

Om na te gaan of het poeder D 15° a. s. ook voor de infuusbereiding in Juni 1921 even sterk was gebleven als bij de 1ste ijking, werd nog een ijking van het $^1/_2$ % infuus verricht. Door gebrek aan poeder kon slechts één bepaling worden gedaan, welke echter een aanwijzing gaf, dat het poeder niet in sterkte was veranderd [104]. De dosis letalis van het $^1/_2$ % infuus bedroeg 14.41 cc. Dus in 1 gram van het poeder zaten 13.88 d. l.

De tot nu besproken gegevens over den invloed van het behandelen met alcoholdampen op de sterkte van digitalisbladeren zijn verzameld met het poeder, oogst 1920. De vraag deed zich voor of ook andere poeders eenzelfde vermeerdering in sterkte vertoonden. Daartoe werd allereerst gekozen het poeder van Caesar en Loretz, oogst 1909, dat volgens het etiket den Valor 4 vertoonde en waarvan door Den Besten en De Lind van Wijngaarden [1]) in 1918 werd aangetoond, dat de dosis letalis van het $^1/_2$ % infuus 18.75 cc. bedroeg. Een gedeelte van dit poeder werd door Dr. Meulenhoff gestabiliseerd, en met dit poeder werd 11 Febr. 1921 een ijking verricht. De ijking was bijzonder goed. De gemiddelde afwijking bedroeg 2.1 %, terwijl de toelaatbare gemiddelde afwijking 9.4 % bedroeg. De dosis letalis van het 0.5 % infuus bedroeg 12.74 cc. De valor was 5.9, of in 1 gram poeder zaten 15.6 d.l.

Een duidelijk overzicht van de tot nu toe verkregen resultaten verkrijgt men door de volgende tabel X nader te beschouwen:

In tabel X komt duidelijk aan het licht:

1°. dat onder bepaalde omstandigheden door het behandelen van digitalispoeder met alcoholdampen een vermeerdering in de sterkte van het poeder kan worden verkregen;

2°. dat deze vermeerdering, zoo niet uitsluitend, dan toch vooral bij die poeders wordt verkregen, welke bij een temperatuur beneden 55° zijn gedroogd;

3°. dat deze vermeerdering vooral optreedt door een toeneming van de stoffen, welke met water, volgens de methode van Straub, uit het blad kunnen worden gehaald;

4°. dat meer speciaal de vermeerdering moet worden gezocht

---

[1]) l.c.

## TABEL X.

| Poeder | Infuus d. l. | STRAUBEXTRACT | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Waterfractie | | | Alcohol-fractie | Waterfractie + alcoholfractie d. l. |
| | | digitaleine d. l. | gitaline d. l. | dig. + git. d. l. | d. l. | |
| D 15° | *11.071* | —<br>4.438 | —<br>3.8 | 9.809<br>8.238 | 1.290<br>— | *11.099*<br>— |
| D 15 a. s. | *15.810* | —<br>9.013 | —<br>4.3 | 12.812<br>13.313 | 1.423<br>— | *14.235*<br>— |
| D 30 | *10.846* | — | — | 9.345 | 1.787 | *11.132* |
| D 30 a. s. | *16.848* | — | — | 14.204 | 2.393 | *16.597* |
| D 55 | 10.940 | — | — | 8.521 | 2.3 | 10.821 |
| D 55 a. s. | 8.729 | — | — | 7.451 | 2.497 | 9.948 |
| Caesar & Lor. „1909" | 10.66 | — | — | — | — | — |
| Caesar & Lor. „1909" a.s. | 15.6 | — | — | — | — | — |

in dat gedeelte, dat overeenkomt met de digitaleïnefractie, welke in het waterig Straubextract voorkomt;

5°. dat in de alcoholfractie van de extractie-methode van Straub minder glucosiden zitten dan tot nu toe werd aangenomen (zooals ook Sluijters [1]) vond);

6°. dat bij de *niet* gestabiliseerde poeders een ongeveer gelijk aantal actieve glucosiden zitten in de gitaline-fractie en in de digitaleïne-fractie;

7°. dat bij de *wel* gestabiliseerde poeders ongeveer tweemaal zooveel glucosiden in de digitaleïne fractie als in de gitaline fractie zitten;

8°. dat èn door infundeering èn door Straub-extractie een ongeveer gelijk aantal actieve glucosiden uit het digitalisblad kunnen worden getrokken, waardoor het door Sluijters gevonden verschijnsel bevestigd wordt.

Het zooeven omschreven verschijnsel van de verandering van

[1]) l.c.

de sterkte van het digitalispoeder deed verschillende vragen te voorschijn komen: 1°. is deze vermeerdering een constante; 2°. onder welke voorwaarden treedt zij op; 3°. is door simpele extractie van het digitalisblad met alcohol ook een vermeerdering van de actieve stoffen in dit extract te verwachten, of m.a.w. haalt een tinctuur meer actieve stoffen uit het digitalisblad, dan het infuus; 4°. wordt door de Soxhlet-extractie van het gewone poeder met alcohol een zeer sterk preparaat verkregen, zooals Heffer beweert; 5°. hoe verhouden zich de poeders van Caesar & Loretz ten opzichte van de stabiliseering met alcohol.

Allereerst dient vraag 1: of deze vermeerdering der sterkte door alcoholdampen een constante is, beantwoord te worden. Uit de tabel (X) en uit het hierboven besprokene volgt reeds, dat dit niet zoo is. Het poeder, dat bij 55° was gedroogd en daarna met alcohol gestabiliseerd, vertoonde deze vermeerdering niet. Evenmin het poeder, dat bij 85° was gedroogd.

De temperatuur schijnt dus een grooten invloed te hebben op het tot stand komen van het verschijnsel. Als bewijs temeer hiervoor dient een ijking van het poeder Caesar & Loretz, „Poeder B", het sterke poeder dus.

Het gehalte aan doses letales in 1 gram van dit poeder bedroeg blijkens 19 bepalingen 12.4 [54a] doses letales. Werd dit poeder met alcohol gestabiliseerd, dan was het aantal der doses letales in 1 gram poeder [59] 14.6 d. l. Door stabilisatie met alcohol was het poeder dus 18 % in sterkte toegenomen. Over de juistheid van dit cijfer zal later bij de bespreking van het Soxhlet-extract nog gesproken worden. Wanneer dit poeder van Caesar & Loretz bij 80° nog eens opnieuw was gedroogd, bleken de doses letales in 1 gram van het poeder 11.3 te bedragen [58]. Het poeder was dus door de verhitting op hoogere temperatuur 9.1 % in sterkte achteruitgegaan. Werd dit poeder nu met alcohol gestabiliseerd, dan bleek de sterkte van 1 gram van het gestabiliseerde poeder [60] 12.1 d. l. te bedragen. Het poeder bleek dus ten opzichte van de oorspronkelijke sterkte van het ongestabiliseerde poeder 2.4 % van 12.4 te zijn afgenomen en ten opzichte van de sterkte van het bij 80° nagedroogde poeder 7.1 % van 11.3 te zijn toegenomen. Het verschil ten opzichte van het met alcohol gestabiliseerde, normale poeder, dat in 1 gram 14,6 doses letales bevatte, was 17.1 %. Hieruit volgt dus, dat de bij hoogere temperaturen

gedroogde poeders geen duidelijke vermeerdering in sterkte door behandeling met alcoholdampen vertoonden.

De invloed van de temperatuur is echter niet in alle gevallen even duidelijk.

Dr. Meulenhoff maakte van het reeds besproken digitalispoeder, oogst 1920 D 15, waarvan de sterkte 11.0 d. l. bedroeg, twee preparaten. Het eene preparaat werd eerst met alcoholdamp gestabiliseerd en daarna gedroogd bij 85 graden. Het tweede preparaat werd eerst op 85° verhit en dan met alcoholdamp gestabiliseerd.

De doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van het met alcohol gestabiliseerde en daarna op 85° nagedroogde preparaat bedroeg 11.3 cc. per Kg. kat. Dus in 1 gram poeder zaten 17.5 d. l., of de valor van het poeder was 6.6.

De doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van het eerst op 85° verhitte en daarna met alcohol gestabiliseerde poeder bedroeg 12.12 cc. per Kg. kat. (In 1 gram poeder 16.5 d. l.; valor 6.2).

Hoewel dit poeder een weinig zwakker werd bevonden dan het voorgaande, is dit toch een duidelijk bewijs, dat een poeder door behandeling met alcoholdampen in sterkte kan toenemen, en een even duidelijk bewijs, dat de invloed van de temperatuur nog lang niet vast staat.

Een der voorwaarden, welke mede een rol zouden kunnen spelen in het al of niet sterker worden van het poeder onder invloed van alcoholdampen, zou kunnen gezocht worden in den duur der stabilisatie. Terwijl de bovenvermelde poeders gedurende twee uur aan alcoholdampen waren blootgesteld, maakte Dr. Meulenhoff eveneens een preparaat van het poeder D 15°, oogst 1920, dat slechts een half uur gestabiliseerd was. De ijking van dit poeder had plaats 15 Juli 1921. De dos. let. van het 0.5 % infuus bedroeg 11.39 cc. [149]. In 1 gram poeder waren dus 17.55 d. l. (valor 6.58). De duur van de stabilisatie had dus in dit geval geen duidelijken invloed, het poeder was toch sterker geworden, en de sterkte kwam overeen met die van de zooeven besproken, aan hooge temperatuur blootgestelde poeders.

Tevens werd nagegaan, of men door behandeling met alcohol als vloeistof een vermeerdering in sterkte kon verkrijgen. Daartoe bereidde Dr. Meulenhoff een preparaat van D 15, dat op deze manier was behandeld. De ijking van dit preparaat [150] leerde, dat de dos. let. van het 0.5 % infuus 14.32 cc. bedroeg. In 1 gram poeder waren dus 13.9 d. l. aanwezig (valor 5.24). De vermeerde-

ring was niet zoo groot, als bij de met alcoholdamp behandelde poeders, toch was zij duidelijk aanwezig.

Reeds is vermeld, dat ook bij andere poeders dan die van den oogst 1920 de invloed van alcoholdampen op de sterkte van digitalisbladeren was nagegaan, o. a. van het poeder Caesar & Loretz 1909 en van het poeder C. & L. „het Poeder B", welke beide een duidelijke vermeerdering in sterkte vertoonden. Onderzocht werden bovendien de poeders van den oogst 1921 en de poeders Z. en S., welke Dr. Meulenhoff toevallig in voorraad had, en het „standaardpoeder".

Het poeder S. [70]: In 1 gr. van het poeder zaten 15.5 d. l. (valor 5.83). Nadat het met alcohol was gestabiliseerd [71], bleken in 1 gram van het poeder 14.8 d. l. (valor 5.4) te zitten. Door den invloed van alcoholdamp was het poeder zeker niet sterker geworden, eerder was de sterkte 7.45 % verminderd, wat natuurlijk op een proeffout kan berusten, daar het onderscheid gering is.

Het poeder Z. [72]: de ijking van dit poeder leverde eenige moeilijkheden op, doordat de tweede kat een nog al groote afwijking vertoonde. In het geheel werden 8 proeven verricht, waarvan 4 met het 0.5 % infuus en 4 met het 0.25 % infuus, gemaakt door gelijke deelen van het 0.5 % infuus met gelijke deelen water te verdunnen. De gemiddelde dos. let. bedroeg 10.45 cc. Dus in 1 gram poeder zaten 19.2 d. l. (valor 7.18).

Na stabilisatie met alcoholdamp bedroeg de gemiddelde dos. let. van het 0.5 % infuus 10.45 [73] of de sterkte van het poeder 19.1 d. l. per gram (valor 7.1). Het poeder was dus voor en na stabilisatie even sterk gebleven.

Uit de ijking van de poeders Z. en S., voor en na stabilisatie met alcohol, blijkt dus, dat niet alle poeders door alcoholdamp worden versterkt. De factoren, welke een invloed kunnen uitoefenen zijn nog onbekend. Van de poeders Caesar & Loretz, welke voor voor het internationaal onderzoek dienden, werden eveneens kleine porties met alcohol gestabiliseerd.

Het poeder C. & L., „Poeder B", waarvan 1 gram blijkens de in Hoofdstuk VI besproken bepalingen 12.4 d. l. bevatte, vertoonde na alcoholbehandeling een sterkte van 14.6 d. l. per gram poeder. De vermeerdering in sterkte bedroeg 18 %, zooals reeds hierboven terloops is medegedeeld.

Het „standaardpoeder" had volgens 13 bepalingen een sterkte van 10.9 d. l. per gram poeder. Het nam door stabilisatie met

alcoholdampen een weinig in sterkte toe. Na de stabiliseering bevatte 1 gram poeder 12.1 d. l., zoodat het poeder 10.7 % in sterkte was toegenomen.

Het zwakke poeder, „Poeder A", werd eveneens aan alcoholdampen onderworpen. Ongestabiliseerd bevatte 1 gram poeder 6.39 d. l., terwijl 1 gram na stabilisatie 8.37 d. l. bevatte. Het poeder was dus door de inwerking van alcoholdampen 30.6 % in sterkte toegenomen. De ijking van het gestabiliseerde poeder [65] voldeed niet geheel aan de eischen van Nijland, zooals die nu gesteld zijn. De gemiddelde afwijking bedroeg 16 %, de toelaatbare afwijking was 13.4 %. Wanneer men echter als grens, waarbinnen een ijking van het normale getal mag afwijken, niet 6.67 % maar 8 % neemt, wordt de toelaatbare gemiddelde afwijking $8/(n-1) = 16$ % in ons geval. De fout, welke gemaakt is, is dus betrekkelijk gering. De waarschijnlijke fout van de ijking is 6.85 % [1]). De vermeerdering in sterkte is dus boven allen twijfel verheven.

Het blijkt dus, dat de poeders van Caesar & Loretz, welke voor het internationale onderzoek dienden, alle onder invloed van alcoholdampen een wel is waar geringe, maar toch duidelijke vermeerdering in sterkte vertoonden. Bij de vergelijking tusschen het alcoholisch Soxhlet-extract en het infuus van het poeder B, vóór en ná stabilisatie, zal de waarheid hiervan nog duidelijker aan het licht komen.

Het versche blad van den oogst 1921 werd eveneens aan de inwerking van alcoholdamp onderworpen en hierna gedroogd bij 30°. Er bestond dus een verschil ten opzichte van de vorige preparaten, welke eerst gedroogd en daarna met alcohol waren gestabiliseerd.

De sterkte van het poeder, dat gemaakt was van het versche blad gedroogd bij 30° zonder voorafgaande behandeling met alcoholdamp, bedroeg 12.1 d. l. per gram poeder.

Een gedeelte van het versche blad werd een half uur met alcoholdamp gestabiliseerd [34]. Van het 0.5 % infuus bleken 18.19 cc. per Kg. kat noodig om den hartstilstand te verwekken. Dus in 1 gram poeder zaten 10.99 d. l. (valor 4.1). Het preparaat was dus niet in sterkte toegenomen.

Een tweede preparaat werd gemaakt door stabilisatie met alcoholdamp gedurende één uur. De ijking was niet fraai [35], en pas na het bepalen van de doodelijke doses bij 9 katten werd aan de

---

[1]) De waarschijnlijke fout voor deze ijking van 5 bepalingen is berekend uit de $\varepsilon$, welke uit de afwijkingen van deze ijking is afgeleid.

eischen van Nijland voldaan. Toen bedroeg de gemiddelde afwijking 14 %, terwijl de toelaatbare gemiddelde afwijking voor 9 katten 16.5 % bedraagt. De gemiddelde dosis letalis was 18.61 cc. In 1 gram poeder zaten dus 10.7 d.l. (valor 4.1). Ook in dit geval was er geen vermeerdering in sterkte door alcoholstabilisatie tot stand gekomen.

Het derde preparaat was verkregen door het versche poeder een half uur onder druk te stabiliseeren en daarna bij 30° te drogen. Ook in dit geval was geen vermeerdering in sterkte aan te toonen. De dos. let. van het 0.5 infuus bedroeg 19.11 cc. In 1 gram poeder zaten 10.4 d. l. (valor 3.9).

Een vierde preparaat werd verkregen door het poeder van den oogst 1921 eerst te drogen bij 30° en dan met alcoholdamp te stabiliseeren. De dos. let. van het 0.5 % infuus bedroeg 16.49 cc. per Kg. kat, welke waarde dus precies overeenkomt met de dos. let. van het 0.5 % infuus van het ongestabiliseerde bij 30° gedroogde poeder van denzelfden oogst. In 1 gram van het poeder zaten dus 12.1 d. l. (valor 4.5). Het blijkt dus, dat het digitalisblad van den oogst 1921 onder geen enkele voorwaarde door behandeling met alcoholdamp is toegenomen.

Anders is dit met het digitalispoeder van den oogst 1923. De doodelijke dosis van het infuus van het bij 70° gedroogde poeder was 33.63 cc. per Kg. kat (in 1 gram poeder zaten 5.9 d. l.; de valor was 2.3) [42]. Werd dit poeder aan den invloed van alcoholdampen onderworpen, dan was de dos. let. van het 0.5 % infuus 25.72 cc. (7.8 d.l. in 1 gram poeder; valor 2.95). Het poeder was dus ten opzichte van het ongestabiliseerde poeder 28.2 % in sterkte toegenomen [43]. Wanneer men de uitkomsten van de bovenbeschreven onderzoekingen samenvat, ziet men, dat een gedeelte van de digitalispoeders door alcoholdampen werden sterker gemaakt. In tabel XI is dit overzichtelijk weergegeven.

# TABEL XI

| Preparaat | Doses letales per Kg. kat in 1 gram poeder | | |
|---|---|---|---|
| | Ongestabiliseerd | met alcohol gestabiliseerd | Vermeerdering (+) of vermindering (—) in sterkte in % |
| Oogst 1920 D 15° | 11.07 | 15.8 | + 42.5 % |
| „ „ D 30° | 10.8 | 16.8 | + 55.5 % |
| C. & L. 1909 | 10.6 | 15.6 | + 47 % |
| Poeder B | 12.4 | 14.6 | + 18 % |
| Poeder A | 6.39 | 8.37 | + 30.6 % |
| Poeder standaard | 10.9 | 12.1 | + 10.7 % |
| Oogst 1923 | 5.9 | 7.8 | + 32 % |
| Oogst 1920 D 55° | 10.9 | 9.9 | — 9.2 % |
| „ „ D 30° | 12.1 | 10.9 | — 9.9 % |
| Poeder Z | 19.2 | 19.1 | 0 % |
| Poeder S | 15.5 | 14.8 | — 7.45 % |

## HOOFDSTUK VIII

# VERGELIJKEND ONDERZOEK OVER DE HOEVEELHEID ACTIEVE STOFFEN, WELKE MEN DOOR INFUNDEERING, TINCTUURBEREIDING, SOXHLET-EXTRACTIE VOOR EN NA BEHANDELING MET ALCOHOLDAMPEN, UIT HET DIGITALISBLAD KAN BEREIDEN

Er bestaat een verschil van meening, op welke manier men het grootst aantal actieve glucosiden uit digitalispoeders kan trekken. Straub [1]) geloofde indertijd, dat zijn extractiemethode de beste was, Heffter [2]) en Joachimoglu [3]) gelooven, dat door soxhletextractie met absoluten alcohol de meeste actieve glucosiden uit het digitalisblad zijn te halen. Hatcher en Weiss [4]) toonden aan, dat na infundeering met water door daaropvolgende extractie met alcohol nog slechts een gering aantal glucosiden uit de bladeren was te verkrijgen, terwijl zij evenmin, na voorafgaande alcoholextractie, met infundeering nog een noemenswaardige hoeveelheid actieve glucosiden uit het blad konden bevrijden. Sluijters [5]) heeft reeds een vergelijkend onderzoek met een poeder verricht, waarvan hij het 0.5 % infuus, het Straub-extract en het Heffter-extract bereidde, en waarbij hij tot de conclusie kwam, dat geen groot verschil tusschen de extractiemethoden bestond. Daar het nu vaststaat, dat door alcoholbehandeling het poeder op de een of andere manier in sterkte kan toenemen, deed zich de vraag voor, of hierdoor te verklaren is, dat door Soxhlet-extractie met alcohol meer actieve glucosiden te verkrijgen zijn. In de op de volgende bladzijden vermelde ijkingen zal deze vraag nader onder de oogen worden gezien.

In de eerste plaats werd nagegaan, of de door Hatcher en Weiss vermelde bevinding, dat met alcohol nog werkzame bestanddeelen uit het digitalisblad zouden zijn te trekken, wanneer uit het blad reeds een infuus was bereid, bevestigd kon worden.

---

[1]) l.c. [2]) l.c. [3]) l.c. [4]) l.c. [5]) l.c.

De bepaling geschiedde met het poeder, oogst 1921, bij 30° gedroogd. In 1 gram van dit poeder zaten 12.1 d. l.. Van dit poeder werden 25 gr. met 3 liter water geïnfundeerd op de vroeger beschreven manier. Het infuus werd gefiltreerd, en het residu met 1.5 liter water gewasschen. Het residu werd dan gedurende een nacht bewaard en gedroogd, waarna het met 300 cc. 96 % alcohol op een waterbad met terugvloeikoeler werd gebracht en geëxtraheerd. De extractie duurde 19 uur. Het extract werd afgefiltreerd, waarbij 250 cc. vloeistof werden teruggewonnen, waarin dus de stoffen van 12.5 gram blad waren vertegenwoordigd, daar het een 5 % alcoholisch extract was. Deze 250 cc. extract werden in een kolf op een waterbad bij 75° ingedampt tot er nog ongeveer 10 cc. waren overgebleven. Het restant werd met water aangelengd tot 200 cc. waarbij een neerslag van groene substantie, waarschijnlijk chlorophyll, ontstond. Dit neerslag werd afgefiltreerd op een filter, waarbij de vloeistof groen en zeer troebel doorliep. Door toevoeging van 1.8 gr. NaCl. werd de vloeistof isotonisch gemaakt. De aldus verkregen oplossing stelde dus een 6.25 % oplossing voor, daar er in vertegenwoordigd waren de actieve glucosiden van de 250 cc. 5 % extract, of van 12½ gr. poeder. Daar het van te voren te verwachten was, dat er niet veel actieve glucosiden in het extract zouden zitten, werd gebruik gemaakt van de manier van Hatcher, waarbij eerst een hoeveelheid van de te onderzoeken vloeistof en daarna met een hoeveelheid van een strophanthuspreparaat van bekende sterkte werd ingespoten, tot de systolische hartstilstand optrad. Uit het verschil van deze laatste dos. let. van het strophanthus-preparaat met de ware dos. let. kan men de sterkte van het te voren onbekende preparaat berekenen.

Er werden 3 bepalingen verricht:

Bepaling 1. De kat woog 2.1 Kg. Eerst stroomden 65 cc. in van de 6¼ % oplossing van het alcoholisch extract van het tevoren geinfundeerde poeder. De duur der instrooming bedroeg 55 min. Daarna werd de vloeistof uit de buret vervangen door een 0.3 % oplossing van „tinctura strophanthi, uit ontvet zaad, zending Slis 1921", waarvan de sterkte bekend was. Van die oplossing stroomden nog 38.1 cc. in, voordat de systolische hartstilstand was bereikt. De totale duur der proef was 91 min. Er waren dus nog 18.11 cc. per Kg. kat van de 0.3 % tinct. stroph. oplossing noodig, nadat er 30.95 cc. per Kg. kat van het 6¼ % extract was ingestroomd. De normale dos. let. van deze tinct. stroph. bedroeg 21.01 cc. van de 0.3 % oplossing, zoodat, toen met de instrooming van de tinct. stroph. werd begonnen, zich een hoeveelheid actieve glucosiden in de kat bevond, welke aan 2.91 cc. tinct. stroph. gelijk was, en 13 % der dos. let. van die tinctuur

uitmaakten. De dos. let. van de te onderzoeken oplossing bedroeg dus 237.8 cc. per Kg. kat en de dos. let. van de $^1/_2$ % oplossing van het alcoholisch extract zou dus 2973 cc. of bijna 3 liter bedragen.

Bepaling 2. De kat woog 2.37 Kg. Eerst stroomden van de te onderzoeken oplossing 72 cc. in 39 min. in en daarna nog 29.5 cc. van de 0.3 % oplossing van tinct. stroph. in 29.5 min. Er waren dus nog 12.45 cc. per Kg. tinct. stroph. noodig om de kat te dooden.

In de tevoren ingevloeide 30.3 cc. per Kg. waren dus de equivalenten van 8.56 cc. tinct. stroph. vertegenwoordigd d.i. 0.406 der dos. let. van deze tinctuur. De dos. let. van de $6^1/_4$ % oplossing bedroeg dus 74.5 cc. en van een $^1/_2$ % oplossing 947 cc.

Bepaling 3. De kat woog 2.42 Kg. Eerst werden 50 cc. van de $6^1/_4$ % oplossing van de te onderzoeken stof in de vena gespoten, waarna nog 16.53 cc. per Kg. van een 0.3 % oplossing van de tinct. stroph. benoodigd waren ter verkrijging van den systolischen hartstilstand. Met de 20.66 cc. van het $6^1/_4$ % alcoholisch extract was 0.21 der dos. let. van de tinct. stroph. ingestroomd. De doodelijke dosis van een $^1/_2$ % extract zou dus 1229 cc. hebben bedragen.

De waarden, welke gevonden werden bij deze drie bepalingen, liepen nog al sterk uiteen. De geheele ijking wijkt echter zoo sterk van den normaal gevolgden weg af, dat men hieruit geen conclusies omtrent de betrouwbaarheid van de Hatcherbepaling mag trekken. Het is echter duidelijk, dat na infundeering bijna alle actieve glucosiden uit het blad worden getrokken. Het gemiddelde der drie bepalingen bedraagt 1717 cc. van het $^1/_2$ % extract. Daar de normale dos. let. van het $^1/_2$ % infuus van het poeder 16.48 cc. per Kg. kat bedraagt, is door alcoholextractie slechts 0.96 % van de in het digitalisblad aanwezige actieve glucosiden uitgetrokken.

Een tweede onderzoek werd op iets gewijzigde manier verricht met het poeder van den oogst 1921, bij 30° gedroogd en met alcohol gestabiliseerd. Nadat uit het poeder een infuus was bereid, werd het nogmaals met alcohol in een Soxhlet-apparaat geextraheerd. De gang van zaken was aldus:

6 Febr. 1921. 15 gram poeder werden met 3 liter water op een waterbad tot 90° verwarmd. Nadat de temperatuur een kwartier op 90° was gebleven, werd afgekoeld tot 25°. Hierna werd het infuus afgefiltreerd. Het residu werd met 500 cc. water gewasschen en daarna gedroogd. Het gewicht van het poeder bedroeg 8.5 gram. Het poeder werd daarna in twee porties verdeeld, ieder der porties werd in het Soxhlettoestel gedaan en met 75 cc. absoluten alcohol uitgetrokken. De duur der extractie bedroeg voor portie A $8^1/_2$ uur, voor portie B $11^3/_4$ uur (portie B werd iets langer uitgetrokken, daar na 8 uur de vloeistof nog iets groengetint uit de portie over-

hevelde). Na de extractie werden de extracten van portie A en B vereenigd. Het bleek, dat 190 cc. vloeistof waren teruggewonnen. Deze hoeveelheid werd op een waterbad tot 10 cc. ingedampt en dan met water tot 240 cc. verdund. Het op deze manier verkregen $6^1/_4$ % extract werd isotonisch gemaakt en, daar het troebel was geworden, om een emboli te voorkomen, gefiltreerd. De vloeistof liep nog troebel door. Als de vloeistof eenigen tijd stond, vormden zich praecipitaten, welke zich bij schudden echter fijn in de vloeistof verdeelden.

Op dezelfde manier, als zooeven is beschreven, werd de vloeistof op katten geijkt.

Bepaling 1. De kat weegt 1.91 Kg. Eerst stroomden 34.07 cc. per Kg. van de te onderzoeken vloeistof ($6^1/_4$ %) in 25 min. in; daarna waren nog 19.11 cc. per Kg. tinct. stroph. (0.3 % oplossing) noodig om de kat te dooden. In de 34.07 cc. zaten dus de actieve stoffen, welke aequivalent waren aan 1.90 cc. tinct. stroph.. De doodelijke dosis van het $^1/_2$ % extract van het poeder, nadat het eerst met water was geïnfundeerd, zou dus 4683 cc. bedragen.

Bepaling 2. De kat woog 2.1 Kg. De instrooming geschiedde eerst met 27.62 cc. per Kg. van het $6^1/_4$ % extract van het tevoren geïnfundeerde poeder in 48 min.. Hierna werd nog 16.66 cc. per Kg. tinct. stroph. geïnjiceerd. Door de toediening van 27.62 c.c. der te onderzoeken vloeistof was dus een hoeveelheid glucosiden aequivalent aan 4.82 cc. 0.3 % tinct. stroph. in de kat gebracht. De dos. let. van de $6^1/_4$ % oplossing bedroeg dus 121 cc. en die van het $^1/_2$ % extract 1505 cc.

Bepaling 3. De kat woog 2.43 Kg. De instrooming geschiedde eerst met 33.92 cc. per Kg. kat van het $6^1/_4$ % extract. Daarna werden nog in 37 min. 19.67 cc. van de 0.3 % tinct. stroph. oplossing per Kg. kat geïnjiceerd. In 33.92 cc. van de onderzochte vloeistof zaten dus een hoeveelheid actieve glucosiden aequivalent aan 1.34 cc. van een tinct. stroph. (0.3 %). De doodelijke dosis per Kg. kat van het 0.5 % extract van het tevoren met water geïnfundeerde poeder bedroeg dus 6436 cc.

De gemiddelde der 3 bepalingen bedraagt 4208 cc. van het $^1/_2$ % extract. Daar de normale doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van het poeder 16.48 cc. per Kg. kat bedraagt, kon er uit het te voren met water geïnfundeerde poeder slechts 0.39 % der in het blad aanwezige glucosiden worden gehaald.

*Na infundeering van een poeder met water bleek in één geval met alcohol nog gemiddeld slechts 0.96 % van de totaal in het blad aanwezige glucosiden met alcohol geëxtraheerd te kunnen worden en in een ander geval gemiddeld slechts 0.39 %.*

De tweede in dit hoofdstuk op te lossen vraag is, of men door tinctuur-bereiding meer actieve glucosiden uit het digitalisblad kan halen dan door eenvoudige infundeering.

Van het poeder, oogst 1920 D 15°, waarvan 1 gr. 11.1 d. l. bevatte, werd door dr. Meulenhoff een tinctuur gemaakt volgens opgave van de Ned. Pharm. Ed. IV (met verdunden spiritus). De alcoholische extractie had dus in de koude plaats. Voor de ijking van deze tinctuur werden 5 cc. der tinctuur met water tot 100 cc. verdund. Ter verkrijging van isotonie werden nog 0.9 gr. NaCl toegevoegd. De instroomingsvloeistof was dus het $^1/_2$ % extract van het digitalispoeder. De ijking [100] had 2 Dec. 1920 plaats en voldeed volkomen aan de eischen van Nijland. De dos. let. van het 0.5 % extract bedroeg 18.06 cc. per Kg.. Uit 1 gram poeder kon men dus door bereiding van een tinctuur 11.074 d. l. halen.

Een tinctuur, die in April 1922 bereid werd met spiritus dilutus uit het gedurende 2 jaren bewaarde poeder, oogst 1920 D 15°, bleek bij de ijking uit 1 gram poeder 11.3 d. l. te halen. De ijking [68] voldeed aan de gestelde eischen.

Een tinctuur, die tegelijkertijd uit hetzelfde poeder door extractie met spiritus fortior bereid werd, bleek iets zwakker te zijn. In 1 gram poeder werd op deze manier 10.6 d. l. aangetoond.

Een tinctuur, bereid uit het standaardpoeder door dr. Keulemans te Amsterdam, bleek uit 1 gram poeder 11.3 d. l. te halen [66], terwijl het 0.5 % infuus 10.9 d. l. [50a] uit 1 gr. poeder bevrijdde. Het verschil bedraagt ongeveer 2 %.

Het blijkt dus, dat door bereiding van een tinctuur volgens opgave der Nederlandsche Pharmacopee evenveel actieve stoffen uit het digitalispoeder zijn te halen als door het maken van een infuus.

Terwijl dus bij de tinctuur-bereiding met kouden alcohol geen invloed van den alcohol op de sterkte van digitalis tot uiting komt, is het toch mogelijk, dat bij een andere extractiewijze met alcohol een vermeerdering in sterkte van het preparaat zal ontstaan. Wij kunnen ons de volgende vragen stellen: kan met soxhlet-extractie met absoluten alcohol meer uit het poeder gehaald worden dan met een infuus; indien dit het geval is, berust dit dan op een werking van den alcohol op de actieve glucosiden, waardoor hun aantal vermeerderd wordt, of op een betere extractie van reeds aanwezige glucosiden?

Wanneer het op een vermeerdering van de actieve glucosiden onder den invloed van alcohol zou berusten, zal uit een poeder, dat tevoren door alcoholdamp is gestabiliseerd, door een soxhlet-extractie met alcohol niet meer glucosiden zijn te halen dan met een infuus.

Om dit vraagstuk op te lossen werd een vergelijkende ijking verricht met het „poeder B".

Ten eerste werd bepaald, hoeveel doses letales men met een infuus uit 1 gram poeder kan halen;

ten tweede werd hetzelfde nagegaan, nadat het poeder met alcohol was gestabiliseerd;

ten derde werd uit het ongestabiliseerde poeder het soxhlet-extract gemaakt, en dan bepaald, hoeveel doses letales hierdoor uit 1 gram poeder werden bevrijd;

ten vierde werd hetzelfde verricht met het gestabiliseerde poeder.

De uitkomsten waren de volgende:

1°. de sterkte van het ongestabiliseerde poeder bedroeg 12.4 d.l. per gram [54a];

2°. de sterkte van het met alcohol gestabiliseerde poeder bedroeg 14.6 d. l. per gram poeder [59].

Na deze twee ijkingen werd van beide poeders het soxhlet-extract gemaakt.

3°. Het soxhletextract van het ongestabiliseerde poeder.

De bereiding geschiedde aldus: 3.5 gram poeder werden met 35 cc. absoluten alcohol in het soxhletapparaat uitgetrokken. De hoeveelheid, welke na 8 uur in het kolfje aanwezig was, werd met absoluten alcohol tot 35 cc. aangevuld. Van het extract werden 10 cc. met water tot 200 cc. aangevuld en na toevoeging van 1.8 gram NaCl op katten geijkt.

De dos. let. van het 0.5 % extract bedroeg gemiddeld 13.67 cc.. Uit 1 gram poeder werden dus 14.6 d. l. getrokken [61]. De ijking voldeed aan de gestelde eischen. De soxhletextractie met alcohol haalde dus 18 % actieve glucosiden meer uit de ongestabiliseerde bladeren dan het infuus en precies evenveel, als het 0.5 % infuus uit de met alcohol gestabiliseerde bladpoeders haalt.

4°. Het soxhletextract uit het gestabiliseerde poeder.

De extractie had op dezelfde manier plaats. De ijking [62] leerde, dat op deze manier 14.2 d. l. uit 1 gram poeder werden gehaald. Het extract uit het met alcohol gestabiliseerde poeder toonde een vermeerdering van 14.9 % t.o.v. het infuus uit het ongestabiliseerde poeder. Het verschilde slechts weinig van het infuus uit het gestabiliseerde poeder, het was 3 % zwakker.

Uit deze gegevens volgt dus, dat het feit, dat men in sommige gevallen door extractie met absoluten alcohol in een soxhletapparaat meer actieve glucosiden uit het digitalispoeder kan halen, dan door infuusbereiding, berust op een niet nader bekenden invloed,

dien alcohol op het gehalte aan actieve glucosiden in het digitalisblad heeft. Wanneer door een behandeling deze bladeren aan den invloed van alcohol zijn onderworpen, zal de extractie volgens Soxhlet met absoluten alcohol geen voordeel meer opleveren boven de infundeering.

Na wat is gezegd over den invloed van alcohol op verschillende bladeren, is het niet te verwonderen, dat in sommige gevallen door extractie met alcohol een grooter quantum aan actieve glucosiden uit de digitalisbladeren zijn te halen, dan met het 0.5 % infuus, terwijl in andere gevallen een gelijk aantal actieve glucosiden door Heffter-extractie zoowel als door infundeering kan worden verkregen.

Wanneer wij de resultaten van dit hoofdstuk samenvatten, zien wij dus:

1°. dat door infundeering practisch alle glucosiden uit het digitalisblad kunnen worden gehaald;

2°. dat door bereiding van een tinctuur hetzelfde aantal glucosiden uit het digitalisblad kunnen worden bereid;

3°. dat door de soxhlet-extractie volgens Heffter in sommige gevallen meer, in andere gevallen een gelijk aantal glucosiden als door infundeering kunnen worden bevrijd;

4°. dat dit waarschijnlijk samenhangt met den invloed van alcohol op de actieve glucosiden van het digitalisblad;

5°. dat althans uit een tevoren met alcohol gestabiliseerd poeder geen grooter quantum aan actieve glucosiden met de Heffter-extractie in het soxhlet-apparaat zijn te verkrijgen, dan met een ½ % infuus.

## HOOFDSTUK IX

# DE IJKING VAN DIGITALISSTOFFEN OP DE CHEMISCHE METHODE

Reeds is er op gewezen, dat Baljet [1]) een nieuwe indentiteitsreactie op de glucosiden met digitaliswerking heeft beschreven. Hij bemerkte, dat een roode kleur ontstond, als digitaline cryst. met pikrinezuur en kaliloog werden samengebracht. Dezelfde reactie vertoonde o. a. het gitaline, het digitoxine en het k-strophanthine. De kleur gelijkt op het kaliumzout van het isopurperzuur en heeft een absorptieband in het geelgroen tot het violet.

Op grond van deze reactie werkte hij een qualitatieve en een quantitatieve methode uit.

Voor de qualitatieve methode vermengde hij gelijke deelen van een 1 % oplossing van acid. picric. in 95 % alcohol en een 10 % oplossing van hydras natr. puriss. in aq. dest., en deed hiervan eenige druppels bij de te onderzoeken vloeistof.

Voor de quantitatieve methode werd in ieder buisje van een reeks reageerbuisjes van 10 cc. inhoud en 1 cm. doorsnede 5 cc. van de te onderzoeken vloeistof in wisselende verdunning gebracht, en hierbij 5 cc. van een ex tempore bereide verdunning van het, voor de qualitatieve bepaling gebruikte, reagens gedaan. De kleur werd dan vergeleken.

Hij vond, dat bij een temperatuur van 15°, binnen bepaalde grenzen van tijd, de glucosiden met digitaliswerking positief reageerden, terwijl andere glucosiden negatief reageerden. Het maximum der reactie trad na 20 tot 30 min. op. Na eenigen tijd nam de kleur af, wat versneld werd door toevoeging van zuren. De grens van de gevoeligheid was zeer verschillend voor de verschillende glucosiden, zooals blijkt uit de volgende cijfers:

De reactie was nog juist positief voor een 0.0006 % oplossing van strophanth. cryst., voor een 0.001 % digitoxine en voor een 0.002 % gitaline oplossing.

[1]) l. c.

Positief reageerden peptonen, aceton en bij verwarming aldosesuiker, glucose en kreatinine.

Knudson en Dresbach [1]) hebben in 1922 een methode gepubliceerd, welke op de door Baljet gevonden reactie berustte. In 't kort volgden zij den volgenden weg: Voor het onderzoek van een digitalispoeder maakten zij het 5 % infuus, zij konden eveneens Tinct. Digitalis en Tinct. Stroph. op hun wijze ijken. De vloeistof werd eerst ontkleurd met loodacetaat, waarna het lood verwijderd werd door $Na_2HPO_4$. Aan de vloeistof werd daarna een alcalische pikraatoplossing toegevoegd, waarna de kleur vergeleken werd met de kleur, welke een strophanthine-oplossing van bekende sterkte vertoonde na dezelfde behandeling, of met de kleur, welke kaliumbichromaat in zuiver water opgelost vertoonde.

Zij maakten gebruik van de volgende oplossingen en reagentia:

1°. 10 % neutraal loodacetaat in Aq;

2°. 10 % $Na_2HPO_4$ in Aq;

3°. een alcalische picraat-oplossing, welke telkens versch bereid werd uit 95 cc. 1 % oplossing van acid. picric. puris. en 5 cc. 10 % NaOH;

4°. een oplossing van 0.266 m.gram ouabaine in 5 cc. Aq (standaardoplossing);

5°. 3.44 gram kaliumbichromaat in 1000 cc. water. Een laag, 20 mm. dik, van deze oplossing geeft dezelfde kleur als een 20 mm. dikke laag van 5 cc. standaard oplossing en 5 cc. picraat.

De wijze van handeling was als volgt:

1°. 5 cc. van de te onderzoeken oplossing werden in een 25 cc. flesch verdund tot 15 cc. met water;

2°. hierbij 2.5 cc. loodacetaat en water tot 25 cc.; schudden, 1 min. laten staan, filtreeren;

3°. hiervan 12.5 cc. en 1.25 cc. $Na_2HPO_4$, waarna watertoevoeging tot 25 cc., schudden, filtreeren. Het filtraat is zwak geel gekleurd of helder;

4°. 5 cc. van het filtraat worden met 5 cc. alcalische picraatoplossing (versch bereid) in een 10 cc. fleschje gedaan, na schudden wordt de kleur na 20—35 min. vergeleken in een colorimeter, met een 20 mm. dikke laag van de met alcalisch picraat behandelde standaardoplossing. Door berekening kan men de getallen, die men afleest, dus uitdrukken óf in een aequivalente hoeveelheid Strophanthine of, daar de standaard oplossing een zeker aantal doodelijke doses per kat vertegenwoordigt, in „cat units".

[1]) l.c.

Knudson en Dresbach maakten de volgende opmerkingen:

1°. de hoeveelheid 5 cc. tinctuur is gebaseerd op een gemiddelde waarde, en moet soms gevarieerd worden;

2°. van een poeder make men het 5 % infuus, daar het $^1/_2$ % infuus te lage waarden geeft;

3°. als de preparaten ongekleurd zijn, kan de bewerking met loodacetaat en $Na_2HPO_4$ achterwege blijven;

4°. men mag bij de slotreactie niet meer dan 3—4 % alcohol hebben in de te onderzoeken vloeistof, daar een hooger gehalte aan alcohol de kleur doet verdonkeren;

5°. het proces geschiedt bij kamertemperatuur;

6°. als de laag kleiner dan 10 en grooter dan 30 mm. is, moet men andere hoeveelheden nemen.

Ook wij hebben eenige ijkingen verricht volgens de chemische methode en de uitkomsten vergeleken met de biologische.

In de eerste plaats kwamen hiervoor in aanmerking eenig tinct. strophanthi, waarvan de ijking op katten in een volgend hoofdstuk zal worden behandeld. De oplossing van strophanthine, waarmede deze tincturen werden vergeleken, was gemaakt van het gekristalliseerde strophanthine—gr. Bij vergelijking van de kleuren werd gebruik gemaakt van den colorimeter van Duboscq.

Als voorbeeld moge hier een ijking meer uitvoerig worden beschreven.

Bepaling van tinct. stroph. „Slis, ontvet zaad (zending Nov. 1921)". Daar in een voorproef bleek, dat de tinct. stroph. vrij sterk was, werd de tinct. eerst met water 1 : 3 verdund. Daarna werden 5 cc. van de verdunning geheel volgens de wijze van Knudson en Dresbach behandeld:

5 cc. tinct. stroph. (3 maal verdund) werden in een maatglas van 25 cc. gebracht en met water tot 12.5 cc. verdund. Vervolgens werden 2.5 cc. loodacetaat toegevoegd en de inhoud der maatcylinder verdund tot 25 cc. met water. Na filtratie werden 12.5 cc. filtraat met 1.25 cc. $Na_2HPO_4$ oplossing bedeeld en wederom met water tot 25 cc. verdund. De oorspronkelijke tinctuur was nu 30 maal verdund; 5 cc. van deze oplossing werden vereenigd met 5 cc. versch bereide alcalische pikraatoplossing. De kleur werd na 35 min. vergeleken in den colorimeter met de kleur, welke ontstaan was door 5 cc. van een strophanthineoplossing (0.266 mgr.) met 5 cc. pikraatoplossing te vereenigen. Een 17.4 mm. dikke laag van de te onzoeken vloeistof had dezelfde kleur als een 20 mm. dikke laag der standaardoplossing.

Daar 5 cc. van de oorspronkelijke tinctuur de glucosiden bevatten uit 0,5 gram zaad, zaten blijkens deze bepaling in een gram zaad $2 \times 30 \times \frac{20}{17.4} 0.266 = 18.3$ mgr. strophanthine. Daar de doodelijke dosis van deze strophanthine voor een Kg. kat 0.139 mgr. is, zaten in 1 gram poeder 133.1 d. l.

In de onderstaande tabel XII zijn de uitkomsten, welke de bepalingen van eenige tinct. strophanthi op de chemische methode opleverden, naast de methode van Hatcher weergegeven.

TABEL XII

| Naam van het preparaat | Hoeveelheid dos. let. in 1 gram zaad | | Verschil in % t. o. v. de Hatcher bepal. |
|---|---|---|---|
| | Baljet | Hatcher | |
| Tinct. stroph. Slis ontvet . . . . . | 133.1 | 143.5 | 7.3 |
| „ „ „ niet ontvet . . . . . | 126 | 131 | 3.8 |
| „ „ Meul. ontvet dipl. . . . . | 225 | 381 | 41 |
| „ „ „ niet ontvet dipl. . . . | 207 | 435 | 52.5 |
| „ „ „ ontvet mac. . . . . | 370 | 460 | 19.5 |

Bij vergelijking van de in de tabel weergegeven getallen blijkt, dat, hoewel de volgens Hatcher sterkere tincturen een duidelijkere reactie gaven, toch de absolute waarden niet in overeenstemming waren met die, welke volgens de Hatcher-methode waren gevonden.

*IJking van eenige digitalispreparaten volgens de chemische methode.*

Knudson en Dresbach maakten van digitalispoeder het 5 % infuus en pasten hierop de bovenomschreven bewerking toe. Daar het echter zeer twijfelachtig is, of met het 5 % infuus alle werkzame bestanddeelen uit het poeder worden getrokken en daar in de practijk het 0.5 % infuus wordt gebruikt, leek het beter om bij de ijking gebruik te maken van het 0.5 % infuus. Daarbij deed zich echter het bezwaar voor, dat door de sterkere verdunning het kleurverschil t. o. v. de standaardoplossing moeilijk is te bepalen.

De manier, waarop Knudson en Dresbach te werk gingen, werd daarom een weinig gewijzigd.

De bepaling geschiedde aldus:

1°. 22½ cc. van het 0.5 % infuus werden met 2½ cc. der loodacetaat-oplossing bedeeld;

2°. filtratie door zeer kleinen filter. De oorspronkelijke vloeistof was dus 1.111 maal verdund;

3°. 22½ cc. van het filtraat werden met 1.25 cc. $Na_2HPO_4$ oplossing en met water tot 25 cc. aangevuld (de oorspronkelijke vloeistof was dus 1.234 maal verdund);

4°. filtratie;

5°. 5 cc. van het filtraat werd met 5 cc. versch bereide alcalische pikraatoplossing vereenigd en na 40 min. werd de kleur in den colorimeter vergeleken met de kleur van kaliumbichromaat. De oorspronkelijke vloeistof was dus 2.468 maal verdund. Bleek het gehalte van actieve glucosiden te groot te zijn, zoodat de colorimeter niet kon worden afgelezen, dan werd de hoeveelheid filtraat, welke met het natrium phosphaat werd vereenigd, verminderd op 12½ cc.

De tabel XIII geeft een overzicht over de uitkomsten.

TABEL XIII.

| Groep I. Kikker | | | Groep II. Hatcher | | | | | Gr. III. Baljet. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| POEDER | Kikker Valor | Verschil in % t.o.v. Kikker Valor 4 | Valor volgens Hatcher | Verschil in % t.o.v. Hatcher Valor 4 | Dos. letalis in 1 gram poeder | d.l. in cc. van het ½ % infuus | Verschil in % t.o. van het internationale poeder | Volgens Baljet zou de d.l. van het ½ inf. bedragen in cc. | Verschil van 17.9 t.o.v. de d.l. volgens Baljet in % |
| Caes. & Lor. (1ste zending) | 4 | 0 | 3.6 | —10 | 9.5 | 20.99 | —12.8 | 23.7 | —20.2 |
| Caes. & Lor. (zwak poeder) | 3.7 | —7.5 | 2.39 | —40 | 6.4 | 31.30 | —41.3 | 25.8 | —30.6 |
| Caes. & Lor. (sterk poeder) | 5.2 | +30 | 4.64 | +16 | 12.4 | 16.16 | +13.8 | 14.9 | +20.1 |
| Caes. & Lor. (standaardp.) | — | — | 4.11 | — | 10.9 | 18.23 | 0 | 17.9 | 0 |
| D 105 . . . . | — | — | 2.5 | — | 6.8 | 29.3 | —37.6 | 45.— | —60.2 |
| D 85 . . . . . | — | — | 3.6 | — | 9.5 | 20.73 | —12.8 | 20.5 | —13 |
| D 55 . . . . . | — | — | 3.9 | — | 10.4 | 19.12 | —5 | 26.4 | —32.5 |

De tabel is verdeeld in drie groepen.

Groep I omvat de opgave van Caesar & Loretz over de sterkte van het door hun gezonden poeder in valor volgens Focke uitgedrukt.

In de derde kolom staat in % aangegeven, hoeveel het zwakkere en sterkere poeder van den Valor 4 volgens Focke afwijken. Het zwakke poeder blijkt dus een weinig zwakker, het sterke poeder veel sterker dan het normale poeder te zijn.

Groep II geeft in kolom 4 weer de waarden, welke bij de ijking op katten gevonden werden, in valores uitgedrukt. Bij vergelijking met de valores volgens de kikkermethode valt terstond het groote onderscheid t.o.v. deze valores in 't oog. Nog duidelijker komt dit

uit door de getallen uit kolom 5, die de afwijking van de drie eerstgenoemde poeders van den Valor 4 aangeven. Terwijl het onderscheid tusschen het zwakke en sterke poeder volgens Focke 37.5 % bedraagt, is dit onderscheid volgens de Hatchermethode 56 %. Het verschil tusschen het poeder, dat volgens Focke de Valor 4 had, met het zwakke poeder is volgens Focke 7.5 %, volgens Hatcher 33 % van den Valor 3.6.

Hieruit blijkt dus, dat de ijking volgens Focke afwijkende waarden geeft van de ijking volgens Hatcher.

In kolom 6 is de sterkte van de poeders uitgedrukt in het aantal doses letales, die in 1 gram poeder zitten, en in kolom 7 het aantal cc., dat de doodelijke dosis van het $^1/_2$ % infuus bedraagt.

Wanneer men nu uitrekent, hoeveel deze doses letales van de doodelijke dosis van het standaardpoeder afwijken, komt men tot de getallen in kolom 8 vermeld.

Groep III omvat de uitkomsten van de ijking volgens Baljet.

In kolom 9 is uitgedrukt, hoeveel de dosis letalis van het $^1/_2$ % infuus volgens Baljet moest bedragen.

In kolom 10 is in % aangegeven, hoeveel elk poeder in sterkte van het internationale poeder volgens de ijking op de methode van Baljet zou afwijken. Reeds bij vergelijking van deze getallen met die uit kolom 8, waarin het verschil van de poeders t.o.v. het standaardpoeder is weergegeven, ziet men, dat de getallen in beide rijen t.o.v. het standaardpoeder in denzelfden zin afwijken. Een volgens Hatcher zwakker poeder werd ook zwakker bevonden volgens de chemische methode. Echter bestaat een zeer groot verschil in de grootte der afwijking. Het poeder D 55, dat volgens de Hatchermethode slechts weinig zwakker werd bevonden, was volgens de chemische methode veel zwakker. Een dergelijk groot verschil bestond ook bij de ijking van poeder D 105 en het poeder van Caesar & Loretz, valor 4.

Wanneer men in het oog vat, dat vooral de uitkomsten der ijkingen der poeders van C. & L. op de methode van Hatcher door een zeer groot aantal ijkingen volkomen vaststaat, dienen de verschillen met de langs chemischen weg gevonden waarden voor een groot gedeelte op de fouten van deze methode te worden teruggebracht.

De fouten, waarmede men rekening moet houden, zijn de volgende:

ten eerste weet men niet altijd precies, of het maximum der

kleur reeds is tot stand gekomen, daar dit in een zekeren tijd wordt bereikt; dan kunnen kleine veranderingen in de temperatuur reeds een verandering in de reactiesnelheid geven; bovendien is het mogelijk, dat andere, op zichzelf onwerkzame stoffen, dezelfde reactie kunnen geven, zooals Baljet reeds heeft aangetoond; vervolgens kunnen stoffen, welke geen digitaliswerking hebben en ook geen reactie geven, toch de kleurreactie van de andere actieve stoffen beïnvloeden. Biehler en Rist [1]) toonden n.l. aan, dat het digitonine de kleurreactie van het gitaline en digitoxine duidelijk versterkt.

Dit is toch zeker als een groot bezwaar tegen de methode op te vatten. Bovendien heeft blijkens mededeeling van Baljet en Biehler en Rist ook het alcoholgehalte van de vloeistof eenigen invloed op de intensiteit der kleurreactie.

Met de chemische methode moge men zich dus een idee vormen over de sterkte van het te onderzoeken digitalispreparaat; volgens de physiologische methode van Hatcher krijgt men zeker meer betrouwbare uitkomsten.

---

[1]) W. Biehler und O. Rist. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 102, S. 138, 1924.

## HOOFDSTUK X

# INVLOED VAN HET DROGEN BIJ VERSCHILLENDE TEMPERATUUR OP DE STERKTE VAN DE DIGITALISBLADEREN

Het behoeft haast niet vermeld te worden, dat men de bladeren van digitalisplanten slechts dan kan bewaren met eenige kans op behoud van sterkte, als men door drogen hun watergehalte tot een minimum beperkt.

Doet men dit niet, dan zal, tenzij men bijzondere voorzorgen in acht neemt, in de eerste plaats spoedig beschimmeling der bladeren optreden. Bovendien kunnen de glucosiden vernield worden.

Daarom zond Dr. Meulenhoff ons einde Juni 1921 versch geplukt blad in een fleschje.

Het fleschje bevatte 28.2 gram versch blad, dat blijkens opgave van Dr. Meulenhoff overeenkwam met 5 gram poeder. Hiervan werd $^1/_5$ gedeelte, dus 5.64 gram afgewogen en met 180 cc. water onder herhaaldelijk wrijven met een roerstaaf verwarmd tot 80° op een waterbad en dan in een mortier fijngewreven. De mortier werd, nadat de inhoud in de infundeerpan was gedaan, met 20 cc. nagespoeld, waarna deze 20 cc. met den inhoud der infundeerpan werden vermengd. Daarna werd de infundeerpan, welker inhoud intusschen tot 50° was afgekoeld, weer gedurende 15 min. op 90° verhit. Na filtratie werd dus een vloeistof verkregen, welke in sterkte overeenkwam met het $^1/_2$ % infuus.

De ijking van het $^1/_2$ % infuus van dit blad werd 1 Juli 1921 verricht [26]. De gemiddelde dosis letalis bedroeg 11.67 cc., zoodat in 1 gram van het gedroogde poeder 17.1 doses letales zouden zitten. Het versche blad van den oogst 1921 had dus een bijzonder hoog gehalte aan actieve glucosiden.

Vijf dagen later werd opnieuw een infuus uit het versche blad gemaakt.

Daar intusschen een weinig waterverlies was opgetreden, zoodat de inhoud van het fleschje 16.65 gram, inplaats van 16.9 gram woog, werd nu 5.55 gram met 180 cc. water op 80° verhit en daarna in den mortier verwreven, waarna dezelfde bewerking als bij de eerste ijking werd herhaald.

5 Juli 1921 bedroeg de dosis letalis van het 0.5 % infuus uit het versche blad dus [27] 14.88 cc. of 13.4 d. l. per gram gedroogd poeder. Het poeder was dus 27.6 % in sterkte afgenomen.

6 Juli 1925 werd opnieuw een infuus gemaakt van 5.55 gram ongedroogd digitalisblad. De dos. let. bedroeg nu 17.65 cc. (11.3 d.l. in 1 gram gedroogd poeder). In 6 dagen tijds was dus de sterkte verminderd met 33.8 %.

Een dergelijke bepaling werd verricht met versch blad, dat in September 1921 was geplukt.

De bereiding van het infuus geschiedde op de zooeven beschreven manier. Blijkens opgave van Dr. Meulenhoff moest nu 6.44 gram van het versche blad gelijk gesteld worden met 1 gram droog poeder.

De eerste ijking werd verricht 14 Sept. 1921 [29]. De dosis letalis van het 0.5 % infuus bedroeg 16.11 cc. (dus 12.4 d. l. in 1 gram poeder).

Na 7 dagen werd wederom een infuus uit de bladeren bereid, en bleek de doodelijke dosis van het infuus 16.61 cc. te zijn, zoodat, als er een achteruitgang was, deze in ieder geval niet groot was, n.l. 3.3 %.

Na 22 dagen werd de derde ijking van dit versche blad verricht. Er was intusschen eenige schimmelvorming opgetreden. Van het infuus uit dit blad getrokken bedroeg de doodelijke dosis 17.68 cc.. In drie weken tijds was dus een achteruitgang van 9.3 % opgetreden.

Met het versche blad van den oogst 1923 werd eveneens een onderzoek verricht over de vraag, of het gehalte aan actieve glucosiden bij ongedroogde bladeren snel afneemt. De bladeren waren in Juli 1923 geplukt. Uit de bladeren werd op de boven omschreven wijze een infuus gemaakt. Op 6 Juli bleek de dos. let. per Kg. kat 28.46 cc. te bedragen, terwijl van een 4 dagen later bereid infuus de dosis letalis 35.53 cc. bedroeg. In 4 dagen tijds waren de ongedroogde bladeren dus 24.8 % verminderd.

De resultaten van het onderzoek naar de vermindering in sterkte van versch ongedroogd digitalisblad zijn in tabel XIV vereenigd.

TABEL XIV.

| IJKING | OOGST 1921 (Juli) | | OOGST 1921 (Sept) | | OOGST 1923 (Juli) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | dos. let. v.h. 0.5 % inf. | achter-uitgang | dos. let. v.h. 0.5 % inf. | achter-uitgang | dos. let. v.h. 0.5 % inf. | achter-uitgang |
| 1ste dag. . . | 11.67 | — | 16.11 | — | 28.46 | — |
| Na 4 dagen . | 14.88 | 27.6 % | — | — | 35.53 | 24.8 % |
| „ 5 „ . | 17.55 | 33.8 % | — | — | — | — |
| „ 7 „ . | — | — | 16.61 | 3.3 % | — | — |
| „ 22 „ . | — | — | 17.68 | 9.2 % | — | — |

Uit de tabel blijkt, dat de bladeren van den oogst 1921, 2.24 maal sterker waren, dan die van den oogst 1923, en dat het mogelijk is, dat de sterkte van het blad snel kan verminderen, als de bladeren niet gedroogd worden.

Het is dus noodzakelijk, èn met het oog op rotting èn met het oog op de vermindering in sterkte, de bladeren na den oogst zoo snel mogelijk te drogen.

De vraag is, welke temperatuur van drogen de geschiktste is.

Om dit vraagstuk op te lossen heeft dr. Meulenhoff in 1920 een grooten voorraad bladeren verzameld van den oogst van September.

De sterkte van het versche blad bedroeg volgens opgave valor 3.87 [147]. Een poeder, dat snel op 100° was verhit en volkomen watervrij was gedroogd, had volgens mededeeling van dr. Meulenhoff een valor 4,18 (11.2 d.l. in 1 gram) [148]. Als het 5 % water zou hebben bevat, zou de sterkte valor 3.97 geweest zijn (10.64 d.l. in 1 gr. poeder).

Een gedeelte droogde hij bij 15° (dit poeder werd genoemd D 15°); een gedeelte bij 30° (D 30), een gedeelte bij 55—60° (D 55); een gedeelte bij 80—85° (D 85); een gedeelte gedurende een uur bij 100° en verder bij 55 tot 65° (D 100); en een gedeelte verhitte hij 10 min. lang op 105°, verder bij 55—65° (D 105).

Het watergehalte der verschillende poeders bedroeg na het drogen 5 %. De kleur der monsters was verschillend, al naar gelang de temperatuur waarbij zij waren gedroogd. Bij hoogere temperatuur gedroogde poeders vertoonden een bronsgroene kleur.

Van deze poeders werd het 0.5 % infuus gemaakt. Dit werd op katten geijkt in Oct. en Jan. 1921. De uitkomsten der ijkingen [1, 2, 3, 4, 5, 6 en 77] vindt men in tabel XV vereenigd.

TABEL XV.

| POEDER | Dos. let. v.h. 0.5 % inf. p. Kg. kat | Valor | Aantal d.l. in 1 gr. poeder | Verschil van het gemiddelde 18.30 cc. |
|---|---|---|---|---|
| D 15 . . . . | 18.07 | 4.15 | 11.05 | — 1.25 |
| D 30 . . . . | 20.23 | 3.7 | 9.9 | + 10.5 |
| D 55 . . . . | 18.28 | 4.1 | 10.95 | — 0.1 |
| D 85 . . . . | 17.09 | 4.4 | 11.7 | — 6.6 |
| D 100 . . . . | *17.82* | *4.2* | *11.2* | — 2.5 |
| Gemiddeld . . . | 18.30 | 4.11 | 10.96 | |
| D 105 . . . . | 28.31 | 2.65 | 7.07 | + 54 |

De cijfers in de tabel XV weergegeven, zijn berekend uit ijkingen, waarbij geen kat werd uitgeschakeld. Hoewel de ijkingen in Oct. 1920 van poeder D 30 en D 100 niet fraai waren, en bij deze ijkingen eenige katten voor uitschakeling volgens Sluijters' eischen in aanmerking zouden komen, is door eenige aanvullende bepalingen in Jan. 1921 de reeks van bepalingen bij iedere ijking zoo groot gemaakt, dat bij nadere beschouwing de uitschakeling achterwege kon blijven.

Het blijkt dus, dat de sterkte van de verschillende poeders niet zoo sterk uiteen loopt, bij welke temperatuur tusschen 15 en 100 graden de bladeren ook gedroogd worden. De grootste afwijking vertoont het poeder D 30, dat 10.5 % van het gemiddelde afwijkt. Wanneer het versche blad echter aan een temperatuur van 105 graden wordt blootgesteld, is er een duidelijke vermindering van de activiteit waar te nemen; het poeder week 54 % van het gemiddelde af.

Er bestond de mogelijkheid, dat door een bijzonder toeval dit poeder D 105 te zwak werd gevonden. Daarom werd nogmaals een ijking verricht met een poeder, dat ontstond uit een vermenging van gelijke deelen van poeder D 15 en D 105. De uitkomst der ijking [74] leerde, dat de gemiddelde dos. let. uit 3 bepalingen 24.42 cc. bedroeg. Volgens berekening zou zij 23.19 cc. bedragen. Het verschil bedroeg ongeveer 5.3 % van 24.42.

Een tweede onderzoek over den invloed van de temperatuur, waarbij de bladeren gedroogd worden, op de sterkte van de digitalispoeders werd verricht met het blad, verzameld van den oogst 1921. In de volgende tabel XVI zijn de uitkomsten van deze ijkingen [32, 33 en 36] vermeld.

TABEL XVI.

| Poeder, oogst 1921, gedroogd bij | dos. let. v.h. ½ % infuus in cc. | Valor | Dos. let. in 1 gram poeder | Verschil t.o.v. 16.88 in % |
|---|---|---|---|---|
| 30 graden | 16.88 | 4.45 | 11.85 | — |
| 55—65 „ | 18.28 | 4.1 | 10.9 | —8.3 |
| 85 „ | 22.69 | 3.3 | 8.8 | —34.6 |

In dit geval blijkt het bij hooge temperatuur gedroogde blad een vermindering in sterkte te hebben ondergaan.

Uit deze beide onderzoekingen volgt dus, dat de beste temperatuur om bladeren te drogen hoogstens 65 graden is.

Van belang was na te gaan, of de poeders, welke bij verschillende temperaturen waren gedroogd, zich constant hielden, wanneer zij langeren tijd werden bewaard. Daarom werden de poeders van den oogst 1920, nadat zij een jaar waren bewaard, nogmaals op katten geijkt.

De uitkomsten der ijkingen [9, 10, 11, 12, 13 en 19] zijn in de tabel XVII samengevat.

TABEL XVII.

| Poeder oogst 1920 gedroogd bij | dos. let. v.h. ½ % inf. i. cc. in 1920 | dos. let. v.h. ½ % infuus in cc. na 1 jaar in 1921 | Verschil in % t.o. v. 1920 | Valor in 1921 | dos. let. in 1 gr. poeder |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 graden | 18.07 | 18.17 | — 0.5 | 4.12 | 11 |
| 30 „ | 20.23 | 15.40 | +23 | 4.9 | 13 |
| 55 „ | 18.28 | 19.12 | — 4.6 | 3.9 | 10.5 |
| 85 „ | 17.09 | 20.73 | —21.2 | 3.6 | 9.6 |
| 100 „ | 17.82 | 21.64 | —21.4 | 3.46 | 9.2 |
| 105 „ | 28.31 | 29.03 | —25.4 | 2.5 | 6.8 |

Wanneer wij de tabel nader bezien, blijkt in drie gevallen de sterkte ongeveer gelijk te zijn gebleven, terwijl in één geval (D 30) de sterkte ongeveer 20 % was toegenomen, en in twee gevallen, D 85 en D 100, de sterkte was afgenomen.

Men komt dus tot het besluit, dat, hoewel in het begin een drogen bij hooge temperatuur geen grooten invloed heeft op het gehalte aan actieve glucosiden, op den duur zich toch zoo'n invloed laat gelden door een vermindering der sterkte bij langer bewaren.

Van een poeder, waarvan door droging bij zeer hooge temperatuur (105°) de sterkte direct zeer was afgenomen, was echter het getal der actieve glucosiden niet verminderd, waarschijnlijk, omdat bij het drogen de labielere glucosiden reeds van te voren waren vernield.

Eenigszins bevreemdend is het feit, dat het poeder bij 30° een vermeerdering toonde van zijn actieve glucosiden. Voor een gedeelte is deze vermeerdering zeker schijnbaar, omdat bij de ijking in 1920 juist dit poeder een lagere waarde gaf, dan de andere poeders. Ten opzichte van het in 1920 gevonden gemiddelde van de bij 15° tot 100° gedroogde poeders is de vooruitgang niet zoo groot, n.l. 15.8 %, maar nog altijd duidelijk. De ijking is dus een grensgeval, waarbij men twijfelt, of door allerlei samenloopende omstandigheden eens een grooter afwijkend gemiddelde wordt gevonden, of dat zij werkelijk een geringe versterking van de digitalisbladeren geeft.

Hoewel een vermeerdering van de sterkte van digitalisbladeren oogenschijnlijk absurd lijkt, is dit in werkelijkheid niet zoo vreemd. Onder bepaalde omstandigheden kan door de behandeling van digitalispoeders met alcoholdamp de sterkte toenemen, en wel voornamelijk de digitaleine fractie juist verdubbelen. Als door behandeling met alcoholdamp onder bepaalde omstandigheden een vermeerdering in sterkte te verwachten is, zal het toch ook zeer goed mogelijk kunnen zijn, dat door enzymwerking een geringe vermeerdering kan ontstaan.

Een bevestiging, dat werkelijk het bij 30° gedroogde poeder iets sterker was, werd gevonden in herhaalde ijkingen van de bij dezelfde temperaturen gedroogde, maar op verschillende manier bewaarde poeders.

Dr. Meulenhof wilde gaarne weten, welke manier van bewaren het beste was. Hij zond ons daartoe de poeders van den oogst 1920, waarvan hij een gedeelte in eenvoudig gesloten flesschen, een gedeelte in carton, en een gedeelte boven ongebluschte kalk had bewaard. Tevens zond hij een poeder, dat ontstaan was door het blad snel te verhitten op 80°, een wijze, die Focke toepaste blijkens schriftelijke mededeeling [15, 16, 17, 18, 19].

TABEL XVIII.

| Poeder oogst 1920 | Bewaard in | 1920 | | 1921 | | Verschil der cijfers in kol. 6 en 4 in % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Dos. let. v.h. ½ % inf.v.h. poeder, oogst 1920, in cc. (gemiddeld) | Dos. let. in 1 gr. poed. | Dos. let. v.h. ½ % inf. v.h. poeder, oogst 1920, in cc. | Dos. let. in 1 gr. poed. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| D 15 | gesloten flesch . . . | — | — | 18.17 | 11 | + 0.7 |
| D 55 | „ „ . . | — | — | 19.12 | 10.4 | — 4.5 |
| D 30 | „ „ . . | — | — | 15.40 | 13.0 | + 15.8 |
| D 30 | cartonnen doos . . | — | — | 14.84 | 13.5 | + 18.9 |
| | | 18.30 | 10.9 | — | — | — |
| D 85 | gesloten flesch . . | — | — | 20.73 | 9.7 | — 13.3 |
| D 85 | cartonnen doos . . | — | — | 23.69 | 8.5 | — 29.4 |
| D 85 | onder ongebluschte kalk . . . . . | — | — | 20.50 | 9.8 | — 12.0 |
| D 80 | (volg. Focke gedr.) in gesl. flesch . . | — | — | 20.03 | 10.0 | — 9.5 |
| D 100 | in gesloten flesch . | — | — | 21.64 | 9.2 | — 17.3 |

In de eerste kolom van tabel XVII staan de poeders van den

oogst 1920 met vermelding van de temperatuur, waarbij zij zijn gedroogd; in de tweede kolom staat de manier, waarop zij zijn bewaard; in de derde en vierde kolom staat opgegeven de gemiddelde sterkte van al de bij de verschillende temperatuur gedroogde poeders, zooals zij indertijd bij de eerste ijking was gevonden; in de kolom 5 en 6 staan de uitkomsten van de ijkingen, nadat het poeder een jaar bewaard was. De poeders zijn nu in drie groepen verdeeld: een groep waarbij de waarde vrijwel constant was gebleven (D 15 en D 55), een waarbij de sterkte was toegenomen (D 30) en een groep waarbij de sterkte was afgenomen (D 80 en D 100). In kolom 7 staat de vermeerdering in sterkte in procent aangegeven.

Bij beschouwing van de verschillende cijfers in de kolom ziet men, dat de cijfers onderling kloppen, en dat werkelijk een duidelijke vermeerdering in sterkte van het bij 30° gedroogde poeder is opgetreden. De manier waarop het poeder bewaard was, was niet van grooten invloed.

De poeders bij hoogere temperatuur gedroogd, waren alle in sterkte verminderd. Het maakte wederom den indruk, dat de manier waarop het poeder was bewaard, geen grooten invloed op de actieve glucosiden had.

Een bevestiging van de tot nu toe vermelde resultaten werd gevonden door het onderzoek van eenige van deze poeders, nadat zij twee jaren waren bewaard.

TABEL XIX

| Poeder | 1ste ijking dos. let. v.h. $^1/_2$ % inf. in cc. | Na 1 jaar dos. let. v.h. $^1/_2$ % inf. in cc. | Na 2 jaar dos. let. v.h. $^1/_2$ % inf. in cc. | Verschil in % t.o.v. 18.30 |
|---|---|---|---|---|
| D 15 . . . . | 18.30 | 18.17 | 14.35 | 21.6 % |
| D 30 (in carton) . . | 18.30 | 14.84 | 13.21 | 27.8 % |
| D 55 (in carton) . . | 18.30 | 19.12 | 17.33 | 5.3 % |
| D 55 (nagedroogd op 80°) | 18.30 | — | 17.82 | 2.6 % |

Tabel XIX geeft hierover een overzicht; zij is opgebouwd uit de ijkingen [20, 21, 22, 23]. In de eerste kolom staan de poeders vermeld, met opgave van de temperatuur waarbij zij zijn gedroogd; in de tweede kolom de gemiddelde sterkte van de eerste ijking; in de derde kolom de sterkte van de poeders, nadat zij één jaar waren bewaard; in de vierde kolom de sterkte, nadat zij twee jaren waren bewaard; in de vijfde kolom het verschil van de na

twee jaren gevonden sterkte t.o.v. de eerst gevondene gemiddelde waarde.

Uit de getallen blijkt, dat alleen het bij 55° gedroogde poeder zijn goede sterkte heeft bewaard.

Het bij 30° gedroogde poeder werd nog iets sterker bevonden, dan nadat het een jaar bewaard was. Het bij 15° gedroogde poeder was nu ook iets sterker geworden.

Uit het bovenvermelde volgt dus, dat de beste temperatuur om bladeren te drogen 55°—65° is.

Ook Joachimoglu vermeldt als geschiktste temperatuur om bladeren te drogen, de temperatuur van 55° [1]).

Wanneer wij samenvatten wat over de droging en het bewaren van digitalisbladeren in dit hoofdstuk is beschreven, vinden wij:

1°. dat de beste temperatuur om bladeren te drogen 55°—65° is;

2°. dat bij die temperatuur gedroogde bladeren gedurende jaren hun werkzaamheden niet inboeten; zooals bevestigd wordt door de ijking van een poeder van Caesar & Loretz 1908, dat gedurende minstens 8 jaar niet in werkzaamheid achteruit ging;

3°. dat bij hoogere temperatuur gedroogde bladeren een vermindering van het aantal actieve glucosiden, hetzij terstond, hetzij op den duur vertoonen;

4°. dat bij lagere temperatuur gedroogde bladeren op den duur een geringe vermeerdering in sterkte kunnen geven;

5°. dat de manier, waarop het poeder bewaard wordt, er niet veel toe doet. Zoo werd het bovengenoemde poeder van C. & L. 1908, eenvoudig in een bruine flesch met stop gesloten, in een kast bewaard.

---

[1]) l.c.

## HOOFDSTUK XI

# IJKINGEN MET EENIGE DIGITALISPREPARATEN

### a. TINCTURA DIGITALIS

In hoofdstuk VIII zijn reeds eenige ijkingen vermeld bij de bespreking van de beste manier om digitalisbladeren te extraheeren.

Onderzocht werd een tinctuur uit poeder D 15, oogst 1920, die bereid was geheel volgens opgave der Nederlandsche Pharmacopee. De extractie geschiedde dus met kouden, verdunden alcohol. Bovendien werd een tinctuur geijkt, die eveneens uit het poeder D 15 door extractie met verdunden alcohol, en een, die door extractie met spiritus fortior was bereid.

In dit hoofdstuk werd ook nagegaan, of een tinctuur gedurende langeren tijd, zonder in sterkte achteruit te gaan, kon worden bewaard.

De uitkomsten van alle ijkingen [99, 100, 67, 68 en 69] zijn samengevat in tabel XX.

TABEL XX.

| Jaar | Preparaat van het poeder | Datum van bereiding | Manier van bereiding | Datum der ijking | Sterkte der instroomingsvloeistof in % | cc. p. Kg. kat | Dos. letal. in 1 gram poeder geëxtraheerd met | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | tinct. | infuus |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 1920 | D. 15-'20 (V 4.1) | Nov. '20 | Ed. IV. PhN. 1 : 10 | Dec. '20 | 5 | 18.06 | 11.1 | 11.1 |
| 1922 | D. 15-'20 | Nov. '20 | Ed. IV. PhN. | Mei 1922 | 5 | 18.79 | 10.6 | 11.1 |
| 1922 | D. 30-'20 | April '22 | Met slappen spiritus | Mei 1922 | 5 | 17.74 | 11.3 | 12.6 |
| 1922 | D. 30-'20 | April '22 | Met sterken spiritus | Mei 1922 | 5 | 18.84 | 10.6 | 12.6 |

In de eerste kolom staat het jaartal van de ijking vermeld; in

de tweede kolom het poeder, waaruit de tintuur is gemaakt; in de derde kolom de datum van bereiding; in de vierde kolom de wijze van bereiding; in de vijfde kolom de datum der ijking; in de zesde kolom, hoeveel percent van de oorspronkelijke tinctuur de instroomingsvloeistof bedroeg; in de zevende kolom de doodelijke dosis per Kg. kat in cc.; in de achtste kolom het aantal dos. let., dat men door tinctuur uit 1 gram poeder kan halen, en in de negende kolom het getal dos. let., dat volgens de infundeering in 1 gram poeder zit.

Het blijkt dus, dat het geen groot onderscheid maakt, of men met slappen dan wel met sterken spiritus extraheert. De in de pharmacopee aangeheven extractie met spiritus dilutus is dus volkomen voldoende.

De tincturen in April 1922 waren uit een poeder bereid, dat twee jaar was bewaard. Zij waren niet minder sterk, dan een tinctuur, welke terstond na het drogen van het poeder was getrokken. Hieruit volgt dus weer, dat in twee jaar tijds het poeder niet in sterkte was achteruitgegaan.

Bovendien ziet men in de tabel, dat men een tinctuur gedurende twee jaar minstens kan bewaren, zonder dat men een aanzienlijke vermindering van kracht behoeft te vreezen. De achteruitgang bedroeg slechts 3.6, een getal, dat binnen de proeffout valt. De tinctuur was op een koele plaats bewaard in den kelder. De uitkomsten zijn in overeenstemming met de bevinding van Joachimoglu [1]), die met de kikkermethode heeft aangetoond, dat onder bepaalde voorwaarden de tinct. digitalis langeren tijd, meer dan een jaar, niet in sterkte achteruitgaat.

Hieruit volgt dus:

1°. dat door tinctuurbereiding een gelijk aantal glucosiden uit het blad kan worden getrokken als door infundeering;

2°. dat een zoodanig bereide tinctuur gedurende jaren zijn sterkte kan behouden, mits op een koele plaats bewaard;

3°. dat de methode van Hatcher tot het bepalen van de actieve glucosiden van een tinctura digitalis volkomen geschikt is.

## *b.* ACETUM DIGITALIS

De Nederlandsche Pharmacopee vermeldt onder de digitalis preparaten ook het acetum digitalis. Dr. Meulenhoff zond ons een

---

[1]) G. Joachimoglu. Arch. f. exp., Path. u. Pharm., 91, S. 156, 1921.

preparaat, bereid uit het poeder van den oogst 1920 D 15. Met dit preparaat werd onderzocht, of een acetum digitalis evenveel actieve glucosiden uit het blad haalt als het infuus. Bovendien werd van dit preparaat de invloed van het bewaren onderzocht.

Zooals reeds op pag. 22 is vermeld, dient bij de ijking van het acetum digitalis de verdunning door toevoegen van natriumbicarbonaat te worden geneutraliseerd. Echter gaven twee bepalingen, waarbij de neutralisatie niet had plaats gehad, niet den indruk, dat de zuurgraad van de vloeistof de uitkomsten der proef stoorden.

Het bleek, dat door een acetum digitalis uit 1 gram poeder 5.5 d. l. konden worden getrokken [98], terwijl het infuus of de tinctuur 11.1 d. l. uit 1 gram poeder bevrijdde. Door de extractie met azijnzuur wordt dus veel minder uit het digitalis gehaald dan door infundeering.

Nadat het preparaat anderhalf jaar was bewaard, werd het nogmaals geijkt [25]. De sterkte kwam nu overeen met 4.1 d. l. uit 1 gram poeder. Het preparaat was dus 20.2 % in sterkte verminderd.

De uitkomsten stemmen zeer goed overeen met de bevindingen, welke Sluijters in zijn proefschrift vermeldt. Ook hij vindt, dat het acetum digitalis ongeveer de halve werkzaamheid heeft van het infuus. Hij acht het a priori een ondoelmatig preparaat, omdat het azijnzuur misschien de actieve glucosiden zou vernielen. Immers het infuus gaat in werking snel achteruit, tenzij het onder bepaalde voorzorgen wordt bewaard. En dit achteruitgaan gaat gepaard met een zuur worden van de vloeistof. Waarom zou niet door het azijnzuur een dergelijk proces voltrokken worden?

De invloed van den aciditeitsgraad is echter nog niet volkomen duidelijk. Joachimoglu [1]) vond, dat een digitalistinctuur, waaraan natriumbicarbonaat was toegevoegd, binnen een jaar ongeveer 66 % aan werkzaamheid verloor, terwijl een onder gelijke voorwaarden zonder natriumbicarbonaat bewaarde tinctuur slechts 22.4 % achteruitging. Een verschuiving naar den alcalischen kant was dus niet gunstig voor het bewaren der tinctuur. In een andere mededeeling [2]) vermeldt hij, dat de waterstofionen-concentratie van een bepaalde tinctuur, waarvan één gram de sterkte van 143 F. D. had, $P_H$ 5.88 was. Als hij de $P_H$ door toevoeging van wijnsteenzuur verhoogde op 5.44 of 5.13, bleek door deze vermeerdering der waterstofionen-

[1]) l. c.

[2]) G. Joachimoglu u. P. Bose, Arch. f. exp.. Path. u. Pharm. 102, S. 156, 1924.

concentratie het verlies, dat tijdens bewaren ontstond, zeer te zijn verminderd. De zonder wijnsteenzuur bewaarde tinctuur had na 1 jaar een $P_H$ van 5.66. Hij denkt, dat in de versche tinctuur eerst zuren ontstaan, welke de tinctuur op een gunstige waterstofionen-concentratie brengen. Toevoeging van wijnsteenzuur zou als een buffer werken om de oplossing op een constanten aciditeitsgraad te houden.

Welke dingen nu bij het acetum digitalis een rol spelen, waardoor de sterkte zooveel minder is als van een infuus, zeker is het, dat het gebruik van het acetum digitalis afneemt, omdat men andere, betere digitalis preparaten ter zijner beschikking heeft.

Uit het bovenvermelde volgt dus:

$1^0$. dat het acetum digitalis veel minder glucosiden uit het blad haalt, dan het infuus of de tinctuur;

$2^0$ dat het preparaat bij bewaren achteruitgaat.

## c. LIQUOR DIGITALIS

In de dissertatie van Sluijters wordt reeds een onderzoek vermeld met een extract, dat dr. Meulenhoff uit een digitalispoeder kon bereiden. Het extract omvatte de g + d fractie.

Ook in dit proefschrift zijn eenige ijkingen met een dergelijk extract verricht.

De volgende weg werd bij het bereiden van het extract ingeslagen:

Een deel digitalisbladeren ($B_{80}$) wordt met acht deelen water onder herhaald schudden gedurende 48 uur gemacereerd op een koele plaats. Het wordt uitgeperst en na bezinken afgeschonken. De rest wordt gefiltreerd. De heldere vloeistof wordt met een gelijk volumen chloroform in een nagenoeg geheel gevulde flesch geschud, zoodat zoo min mogelijk emulsievorming plaats heeft. Dit schudden heeft herhaaldelijk en krachtig gedurende 48 uur plaats. Nadat de scheiding der vloeistoffen is tot stand gekomen, neemt men gelijke deelen der beide vloeistoffen, dampt de waterige vloeistof tot extractdikte op een waterbad in, mengt de rest met een voldoende hoeveelheid uitgedroogd natriumsulfaat en schudt de verkregen massa zooveel mogelijk fijngewreven herhaaldelijk en krachtig met de chloroformvloeistof, filtreert en destilleert de chloroform af en lost de rest op in water. De door Meulenhoff gebruikte hoeveelheid water was gelijk aan de na maceratie en filtratie verkregen hoeveelheid vloeistof, zoodat men een 12.5 % extract verkreeg. Na toevoeging van 0.8 % gesteriliseerd NaCl wordt de vloeistof

in vaten gedurende 3 achtereenvolgende dagen telkens een uur op 70—80 graden verwarmd en daarbij gesteriliseerd en in ampullen bewaard. Deze vloeistof is geschikt voor injectie.

Voor inwendig gebruik neemt men na het afdestilleeren van den chloroform de achterblijvende rest en lost deze slechts in 85 % der benoodigde hoeveelheid water op. Na filtratie wordt de vloeistof vermengd met 15 cc. spiritus voor elke 85 cc. vloeistof.

Deze liquor digitalis is nagenoeg kleurloos, of zeer zwak groengeel van kleur, schuimt sterk bij schudden, riekt frisch naar digitalis en smaakt bitter.

Met op deze manier bereide preparaten werden eenige onderzoekingen verricht.

Het poeder, waaruit de eerste hier te vermelden oplossingen werden bereid, welke dus de gitaline en digitaleine fractie bevatten, had in een gram 11.7 d. l.. De hieruit bereide oplossing van liquor digitalis werd, zonder eenige bewerking ter sterilisatie te hebben ondergaan, 10 maal verdund en op katten geijkt [119]. De doodelijke dosis per Kg. kat bedroeg 3 cc., zoodat dit preparaat veel zwakker was dan het preparaat g + d uit Sluijters' proefschrift, waarvan de dos. let. 1.53 cc. bedroeg.

Dr. Meulenhoff bereidde van dezelfde oplossing als voor ijking [119] werd gebruikt, door toevoeging van alcohol, op de zooeven beschreven manier een preparaat, dat zijn werkzaamheid langeren tijd zou behouden. De dos. let. van dit preparaat bedroeg 2.72 cc. [120]; het onderscheid met de oorspronkelijke oplossing bedroeg 7.3 %.

Wanneer de oplossing, voor ijking [119] gebruikt, op 75 tot 80 graden was verhit op de zooeven beschreven manier, bedroeg de dos. let. blijkens ijking [122] 2.71 cc. van de onverdunde oplossing. Een invloed van het verhitten op 85 graden was dus niet duidelijk.

Ook uit een ander poeder werd een dergelijk preparaat gemaakt. Het poeder was hetzelfde als dat, waaruit de preparaten g + d uit Sluijters' dissertatie waren gemaakt. De dosis letalis bedroeg van dit preparaat 2.49 cc. [123]. Het was dus aanmerkelijk zwakker dan het preparaat, waarvoor Sluijters indertijd een dos. let. van 1.53 cc. vond. Van dezen liquor digitalis werd een gedeelte bij 80° gesteriliseerd, en een gedeelte met alcohol behandeld. Beide preparaten werden gedurende 2 jaar bewaard.

In Juni 1923 bedroeg de dos. let. van het met 15 % spiritus bewaarde preparaat 1.89 cc. [124] en van het gesteriliseerde preparaat 2.28 cc. [125]. Beide preparaten waren dus zeker niet zwakker

geworden. Eenigszins bevreemdend is de vermeerdering in sterkte van het met alcohol behandelde preparaat.

Men kan dus uit het digitalisblad een extract bereiden, dat geschikt is ter injectie, en dat gedurende langeren tijd zijn sterkte bewaart. Verhitting ter sterilisatie heeft geen duidelijk schadelijken invloed op het preparaat.

Nader dient nog te worden onderzocht, waarom in het eene geval meer, in het andere geval minder actieve glucosiden uit een gelijk sterk blad worden getrokken.

### *d.* TINCTURA STROPHANTHI.

Eenige ijkingen werden verricht met tinct. stroph., welke uit verschillende deelen van ons land van den groothandel werden betrokken.

De verdunning van de tinctuur geschiedde volgens de in hoofdstuk I vermelde regelen. De uitkomsten der ijkingen zijn in de tabel XXI vereenigd.

TABEL XXI.

| Tinct. Stroph. betrokken van | dos. let. in 10 cc. tinctuur |
|---|---|
| *a.* te M. | 61 |
| *b.* „ A. | 348 |
| *c.* „ M. | 62.5 |
| *d.* „ Ma. | 344 |

Het blijkt dus, dat de eene tinctuur ruim 5 maal zoo sterk is dan de andere. Deze uitkomsten stemmen overeen met de bevindingen van Fränkel [1]) en Storm van Leeuwen [2]) en vele anderen.

Wat betreft de beste extractie-wijze van het semen strophanthi, vroeg dr. Meulenhoff zich af, of men hetzij door extraheeren, hetzij door diplaceeren meer actieve stoffen uit het ontvette zaad zou kunnen halen, dan uit het niet ontvette. Hij bereidde de in de tabel XXII genoemde preparaten. Ook van Dr. Slis werd een tinctuur uit een ontvet en uit een niet ontvet zaad bereid, gekregen. Eenige van deze tincturen werden, nadat zij langeren tijd waren bewaard, nogmaals op katten geijkt.

[1]) A. Fränkel. Ther. d. Gegenw. Maart 1912.

[2]) l. c.

De uitkomsten zijn alle in tabel XXII vereenigd.

TABEL XXII.

| Naam van het preparaat | Dos. let. in 1 gram zaad | Verschil t.o.v. het niet ontvette in % | Na bewaren | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | gedurende | dos. let. | verschil t.o.v. 1ste ijking in % |
| *Meulenhoff.* | | | | | |
| T. stroph. diplac. ontvet . . | 381 | | | | |
| „ „ „ niet ontvet | 435 | + 14.2 | | | |
| „ „ macer. ontvet . . | 460 | | 9 maand | 397 | — 13.7 |
| „ „ „ niet ontvet | 418 | — 9.1 | | | |
| *Slis.* | | | | | |
| T. stroph. ontvet . . . . . | 158 | | „ | 142.5 | — 9.8 |
| „ „ niet ontvet . . . | 126 | — 20.1 | „ | 131 | + 4 |

De uitkomsten van het onderzoek, welke extractie-methode het beste is, stemmen niet geheel overeen. In een geval blijkt uit niet ontvette zaden meer actieve glucosiden te worden verkregen, in de beide andere gevallen minder. Er is geen duidelijk onderscheid in het aantal actieve stoffen, dat men door macereeren of door infundeeren uit het zaad zou halen.

Het verschil is echter zoo gering, dat voor alles dient te worden getracht de uiteenloopende sterkte van de tinct. stroph. tot een gelijke sterkte terug te brengen, terwijl voorhands de bewerking om deze sterkte e.v. iets te vermeerderen tegen het nuttig effect daarvan niet opweegt.

Heeft men een tinctuur bereid, dan behoudt zij ook gedurende langeren tijd haar sterkte (zie kolom 5 en 6).

## HOOFDSTUK XII

# SAMENVATTEND OVERZICHT

In het kort mogen hier het doel en de uitkomsten der onderzoekingen, waarover de voorgaande bladzijden handelen, nogmaals worden vermeld.

Voor het ijken van digitalisbladeren bestaan een zeker aantal methoden, waaraan echter eenige fouten kleven, welke op de nauwkeurigheid van de methode van grooten invloed zullen zijn. De fouten, welke gemaakt worden bij het bepalen van de op een zeker oogenblik in het digitalisblad voorkomende actieve glucosiden, kan men verdeelen in:

1°. fouten, welke worden gemaakt bij de extractie van het poeder om een voor de bepaling geschikte oplossing te verkrijgen;

2°. fouten, welke worden gemaakt bij de bepaling van de in dit extract aanwezige glucosiden, dus de eigenlijke fouten van de methode.

Het doel van dit proefschrift is zich uitsluitend met de eigenlijke fouten van de methode bezig te houden. Men zal dus in het algemeen niet goed doen, wanneer men de sterkte van een digitalispoeder bepaalt door de uitkomst van één bepaling als de juiste aan te nemen, en men zal in dit geval groote fouten kunnen maken, welke afhankelijk zullen zijn van de methode, welke men gebruikt.

Wanneer men echter meer dan één bepaling doet, zal een fout, welke een te groote waarde geeft, allicht worden opgeheven door een, die een te kleine waarde geeft. Het gemiddelde van deze beide waarnemingen zal dus dichter bij de juiste waarde liggen. Over het algemeen zal het gemiddelde van een grootere reeks waarnemingen dus een juister beeld geven dan van een kleinere.

Wanneer echter een methode op zich zelf betrekkelijk nauwkeurig is, zal men met een kleinere reeks waarnemingen reeds tot betere uitkomsten komen, dan wanneer de methode onnauwkeurig is.

Dit geldt voor alle chemische of biologische methoden. Als men een methode bedacht heeft om de actieve stoffen van digitalis-

poeder te bepalen, moet men dus in de eerste plaats nagaan hoe groot de fout is, welke aan deze methode kleeft, en ten tweede hoeveel afzonderlijke bepalingen men moet verrichten, opdat men wete, dat de gemiddelde uitkomst van deze bepalingen niet meer dan een zeker aantal percenten van de juiste waarde afligt.

Bovendien kan men zich natuurlijk ook afvragen, wat de oorzaak is, dat fouten bij een methode worden gemaakt. Wanneer wij de chemische methoden laten rusten, moet de oorzaak van fouten voor de biologische methoden gezocht worden in de wisselende gevoeligheid van het proefdier, kikker of kat, gedeeltelijk afhankelijk van de verschillende snelheid, waarmee een ingespoten preparaat wordt geresorbeerd. Deze laatste oorzaak laat zich ontduiken door de te onderzoeken stof intraveneus in te spuiten, zooals bij de methode van Hatcher gebeurt.

De andere oorzaken, waarom het eene dier meer gevoelig is dan het andere, laten zich niet willekeurig beinvloeden. Het is echter zaak de proefdieren zooveel mogelijk in dezelfde condities te brengen, en geen proeven te verrichten met dieren, welke ziek, abnormaal groot, klein of zwanger zijn.

Hier is dus uitsluitend voor de methode van Hatcher de fout, die aan de methode kleeft, bepaald. Tevens is nagegaan, hoeveel katten men moet nemen voor een ijking, om te weten, dat deze aan een vastgestelde nauwkeurigheid voldoet.

*De fout van de methode van Hatcher.*

In hoofdstuk II is uitvoerig beschreven op welke wijze de ijking van digitalispreparaten volgens de methode van Hatcher wordt uitgevoerd. Het komt dus hier op neer, dat men de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van het poeder, of van een verdunning van een ander digitalis preparaat per kilo kat bepaalt.

Reeds voordat de gegevens over het aantal katten, dat voor een juiste ijking noodig was, bekend waren, werden voor een ijking steeds minstens drie katten genomen. Wanneer een van deze drie katten meer dan 20 % van de gemiddelde waarde afweek, werd nog een vierde kat genomen. Voor de beschouwingen in dit proefschrift zijn in het geheel 144 ijkingen verricht, waarvoor 573 katten werden gebruikt. In enkele gevallen werden met hetzelfde poeder zeer groote reeksen afzonderlijke bepalingen verricht. Het gemiddelde van deze bepalingen werd als de werkelijke sterkte van het poeder beschouwd. In het geheel werden dus een zeer groot aantal afzonderlijke waarnemingen verkregen, en uit de grootte der

afwijking van de gemiddelde uitkomst, die elke kat vertoonde, laat zich nu een idee vormen van de wisselende gevoeligheid en van de grootte der fout, welke bij de Hatcher methode kan worden gemaakt.

Het blijkt, (zie uitvoerig pag. 41) dat de middelbare fout van een bepaling 12.15 % en de waarschijnlijke fout van een bepaling 8.2 % bedraagt. Daar altijd voor een ijking meer dan een kat wordt gebruikt, is de middelbare fout voor een ijking met 3 katten:

middelbare fout $\varepsilon$: 7.05 %
waarschijnlijke fout $r$: 4.7 %

en voor een ijking met vier katten:

middelbare fout $\varepsilon$: 6.1 %
waarschijnlijke fout $r$: 4.1 %

Het is duidelijk, dat de methode van Hatcher dus een zeer groote mate van betrouwbaarheid heeft.

De grootte der middelbare fout voor een ijking met drie en vier bepalingen op deze manier berekend, stemt nu zeer goed overeen met de uitkomsten van een serie ijkingen met hetzelfde poeder verricht, welke in hoofdstuk IV zijn besproken.

Hiermede is dus voldoende bewezen, dat de fouten, welke afzonderlijke bepalingen vertoonen, betrekkelijk gering zijn, en dat de fouten van een ijking met drie of vier bepalingen voor een biologische methode minimaal zijn.

*Hoeveel katten moeten wij voor een ijking nemen, om zeker te weten, dat de waarschijnlijke fout van een ijking kleiner is dan een vast te stellen grens?*

Hoewel de waarschijnlijke fout van een ijking van drie katten gemiddeld 4.7 % is, is het nog niet zeker, dat deze bij alle ijkingen zoo groot is. De waarschijnlijke fout is berekend uit de middelbare fout, welke is afgeleid uit de gegevens van 573 waarnemingen bij 144 ijkingen. Enkele van deze ijkingen waren niet fraai; de katten voor deze ijkingen gebruikt, vertoonden onderling groote afwijkingen. Door het groote aantal (573) waarnemingen, hebben deze minder goede uitkomsten geen zeer grooten invloed op de middelbare fout en de waarschijnlijke fout, uit deze 573 waarnemingen afgeleid. Als men echter de slechte ijking van 4 of 5 katten op zichzelf beschouwt, is de middelbare fout veel grooter dan 12.15 %, en de waarschijnlijke fout eveneens veel grooter dan 8.2 %.

Door het aantal bepalingen uit te breiden zal men bij zoo'n slechte ijking den invloed van de enkele katten, welke een abnormale

afwijking vertoonen, verminderen. Hoeveel katten zijn hiervoor noodig? Dit hangt af van den graad van nauwkeurigheid, welken men wenscht.

Reeds voordat de middelbare en de waarschijnlijke fout uit 573 bepalingen was berekend, was aangenomen, dat men met een ijking tevreden kon zijn, als de gevonden waarde niet meer dan 6.67 % van de werkelijke waarde afweek. Met andere woorden, als de doodelijke dosis van het 0.5 % infuus van een digitalispoeder 18.75 cc. per Kg. kat moest bedragen, was de ijking ook nog goed, wanneer de doodelijke dosis 20 of 17.50 cc. bedroeg.

Verondersteld, dat een ijking uit één bepaling bestond, dan zou men den bovengenoemden graad van nauwkeurigheid slechts zelden bereiken, daar de waarschijnlijke fout, welke een kat vertoont, 8.2 % bedraagt.

De kans wordt grooter, als men drie bepalingen doet. Er doen zich dan twee mogelijkheden voor:

1°. de drie katten vertoonen een onderling zeer goed overeenstemmende waarde;

2°. één van de drie katten vertoont een zeer groot verschil met de beide andere katten.

In het eerste geval mag men aannemen, dat het gemiddelde van deze drie bepalingen gemiddeld niet meer dan 4.7 %, d.i. de waarschijnlijke fout van een ijking van drie bepalingen, van de goede waarde afwijkt. In het tweede geval is het waarschijnlijk, dat de gevonden waarde meer dan 4.7 % afwijkt.

Dat de ijking slecht is, wordt uitgedrukt door de gemiddelde afwijking, welke deze drie katten van de gevonden waarde vertoonen. De gemiddelde afwijking is grooter naarmate de ijking slechter is. Wil men een gemiddelde nauwkeurigheid van 6.67 % bereiken, dan mag de gemiddelde afwijking van een kat van de gevonden waarde niet meer dan 6.67 $\sqrt{(n-1)}$ bedragen (prof. Nijland).

Als bij een ijking van drie bepalingen de gemiddelde afwijking grooter is dan 6.67 $\sqrt{(n-1)}$: d.i. 9.4 %, moeten wij net zoo lang doorgaan met de bepalingen tot de gemiddelde afwijking binnen deze grens valt (zie pag. 32). In tabel I (blz. 32) is weergegeven, hoeveel deze grens voor een ijking van 3, 4, 5 etc. katten bedraagt.

*Mag men de kat, welke een abnormale afwijking van het gemiddelde vertoont, uitschakelen of niet?*

Wanneer men bij een ijking, waarvan een kat een groote afwijking vertoont, is doorgegaan met afzonderlijke bepalingen, tot

aan de bovengestelde eischen is voldaan, zal toch die eene kat meestal nog een groote afwijking van het gemiddelde vertoonen. Het is de vraag, of men deze kat mag uitschakelen of niet.

Volgens een criterium van Chauvenet, dat prof. Nijland ons aan de hand deed, mag men uit een reeks waarnemingen, die waarneming uitschakelen, welke grooter is dan een zeker getal, dat afhankelijk is van de middelbare fout van een bepaling en van het aantal waarnemingen.

In tabel VII, kolom 2 (blz. 49) is weergegeven de grens, waarboven een afwijking van het gemiddelde als een zoogenaamde „uitbijter" is te beschouwen.

Wanneer een ijking uit vier bepalingen bestaat en de gemiddelde afwijking van een kat kleiner is dan 6.67 $\sqrt{(n-1)}$ 11.5 %, is deze ijking voldoende. Wijkt een kat meer dan 20 % van de gemiddelde waarde af, dan is zij als een uitbijter te beschouwen, en is men gerechtigd ze uit te schakelen. Het gemiddelde van de drie overblijvende katten zal dan een iets beter beeld van de werkelijke sterkte van het preparaat geven. Het onderscheid kan echter niet groot zijn, daar men, om dezen uitbijter onschadelijk te maken, is doorgegaan, tot de gemiddelde afwijking kleiner is dan 6.67 $\sqrt{(n-1)}$, m.a.w. tot de gemiddelde nauwkeurigheid der ijking 6.67 % bedraagt.

Uitvoerig is dit in hoofdstuk V beschreven. Het is opmerkelijk, dat Sluijters in zijn dissertatie, bij ijkingen met drie katten, die kat, welke meer dan 20 % van het gemiddelde afweek, uitschakelde en daarvoor een 4-de kat in de plaats nam. In het geheel deed hij dus vier bepalingen en koos dus onbewust ongeveer dezelfde bovengrens voor een „uitbijter", als op grond van een serie van 573 waarnemingen kan worden berekend.

Men dient dus de methode van Hatcher aldus uit te voeren: *men bepaalt de doodelijke dosis per kilogram kat van het te onderzoeken preparaat bij zooveel katten, tot de gemiddelde afwijking van een kat kleiner is dan 6.67* $\sqrt{(n-1)}$ *en schakelt dan die katten uit, welke volgens tabel VIII, kolom 2 (blz. 49) als uitbijters zijn te beschouwen. Het gemiddelde van de doses letales van de overblijvende katten geeft dan de werkelijke sterkte van het preparaat aan. Door een eenvoudige berekening verkrijgt men het aantal doses letales, welke in één gram van de te onderzoeken stof zitten.*

Dezelfde eischen kan men eveneens stellen voor de methode

hypophysenpreparaten te ijken op de overlevende uterushorens van caviae.

Dr. Sawasaki, welke hierover een uitgebreid onderzoek heeft verricht in hetzelfde laboratorium, vond dat de

gemiddelde fout van één bepaling is 11.04 %
middelbare „ „ „ „ „ 13.8 %
waarschijnlijke „ „ „ „ „ 9.3 %

bedroeg.

Daar de middelbare fout van een bepaling even groot is, als die bij de Hatcher-methode, werd als toelaatbare grens voor een afwijking eveneens de formule $6.67\ \sqrt{(n-1)}$ aangenomen.

Het is zooals Dr. Sawasaki beschreef, noodig, minstens twee caviae of vier uteri te gebruiken. Dan wordt de toelaatbare grens voor de gemiddelde afwijking voor 2 caviae 11.4 %, voor 3 caviae 15 %. Als uitbijters zijn te beschouwen die uteri, welke meer dan 19 % (4 uteri) of 21.4 % (6 uteri) van het gemiddelde afwijken. Wanneer men deze uitschakelt, komt men eveneens tot een iets beter resultaat.

De waarschijnlijke fout van een ijking bedraagt 4.9 %.

De ijkingen, waaruit de eischen voor de methode van Hatcher zijn afgeleid, werden verricht met preparaten, welke, hetzij een bepaalde handeling hadden ondergaan, hetzij gedurende eenigen tijd waren bewaard, zoodat men door deze ijkingen een inzicht kon verkrijgen over:

*a.* den invloed van de temperatuur waarbij digitalisbladeren worden gedroogd op de sterkte van digitalisbladeren, den tijd, gedurende welken digitalisbladeren hun sterkte behouden, en de beste manier, om ze te bewaren;

*b.* den invloed van alcoholdamp op de sterkte van digitalisbladeren;

*c.* de extractiemethode, welke het grootste aantal actieve glucosiden uit het bladpoeder haalt;

*d.* bovendien werd een vergelijkend onderzoek verricht over het aantal actieve glucosiden, welke men in het digitalisblad kan aantoonen volgens de methode van Hatcher, de methode van Focke en de chemische methode van Knudson en Dresbach, berustend op de door Baljet aangegeven reactie van digitalisstoffen met alcalische-pikraat-oplossing.

*Ad a.* Uit het onderzoek verricht over den invloed van de tem-

peratuur, waarbij digitalis wordt gedroogd, op de sterkte van de digitalisbladeren, volgde, dat aan zich zelf overgelaten versch blad zeer sterk in gehalte kan achteruitgaan. Om dit te verhinderen dienen de bladeren te worden gedroogd. Het bleek, dat de bladeren, welke bij 50° waren gedroogd, zich het beste hielden en zelfs in twee jaar niet in sterkte waren verminderd, wanneer zij in een eenvoudig gesloten flesch werden bewaard.

Bladeren, welke bij lagere temperatuur waren gedroogd, waren ook van een goed gehalte aan actieve glucosiden, maar, wanneer zij langeren tijd werden bewaard, veranderde hun activiteit in een positieve richting, zij werden een weinig sterker.

Bladeren, welke bij hoogere temperatuur 85°—100° waren gedroogd, vertoonden oorspronkelijk een overeenkomstige sterkte, als bladeren, welke bij lagere temperatuur waren gedroogd, maar gedurende een jaar was het gehalte aan actieve glucosiden duidelijk afgenomen.

Bladeren, welke aan een temperatuur van hooger dan 100° hadden blootgestaan, vertoonden een zeer duidelijke vermindering in sterkte.

In overeenstemming met de bevindingen van Joachimoglu wordt dus als drogingstemperatuur 55°—65° voor de bladeren aanbevolen.

*Ad b.* Uitgaande van de gedachte of men door behandeling met damp van absoluten alcohol door het dooden van splitsende enzymen de digitalispoeders zou kunnen stabiliseeren, onderwierp dr. Meulenhoff eenige preparaten van digitalispoeder aan deze bewerking, welke in hoofdstuk VII uitvoerig is beschreven.

Het verrassende feit deed zich voor, dat eenige der poeders, oogst 1920, met alcohol gestabiliseerd, sterker waren, dan andere ongestabiliseerde, overigens gelijkwaardige poeders.

Bij een daarop volgend onderzoek bleek in enkele gevallen een duidelijke vermeerdering in sterkte op te treden, in andere gevallen niet.

Wanneer de vermeerdering in activiteit optrad, bleek, dat wanneer men de digitalispoeders volgens Straub extraheerde, de vermeerdering vooral te zoeken was in de waterfractie. In een daarop onderzocht geval was het van de waterfractie juist de digitaleine-fractie, welke door alcoholstabilisatie twee maal zoo sterk werd. Welke invloeden voor het al dan niet optreden van dit verschijnsel onder invloed van den damp van heeten alcohol verantwoordelijk zijn, liet zich voorloopig nog niet vaststellen. Met name was de eerste gedachte,

dat de temperatuur, waarbij de bladeren gedroogd waren, voor het optreden van de toeneming in sterkte een groote rol zou spelen, niet bewezen.

*Ad c.* Welke extractie-methode verdient de voorkeur?

Zooals is gemeld, heeft Sluijters in zijn dissertatie proeven gedaan over de beste manier om uit een digitalisblad het grootst mogelijk aantal glucosiden te halen. Of men een infuus bereidde, volgens Heffter in een soxhlet-apparaat extraheerde, of volgens Straub het koudwaterextract met navolgende alcoholische extractie maakte, was niet van grooten invloed op de som van de actieve glucosiden, welke men met deze drie genoemde methoden uit het blad kan halen. Daar Heffter aangeeft, dat op zijn manier meer actieve glucosiden uit het poeder worden gehaald, deed zich, nu vaststond, dat onder invloed van alcoholdamp de bladeren soms in sterkte kunnen toenemen, de vraag voor, of deze betere extractie slechts schijnbaar was. Het zou toch mogelijk kunnen zijn, dat onder invloed van den alcohol het gehalte aan actieve glucosiden toenam. De vraag is op blz. 92 e.v. besproken.

De daar vermelde proeven werden verricht met een bepaald poeder, waarvan door behandeling met alcoholdampen de sterkte was op te voeren. Het aantal doses letales, dat men uit 1 gram poeder kon trekken, bleek te bedragen:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| volgens het | 0.5 % infuus | uit het | ongestabiliseerde | poeder | 12.4 d. l. |
| „ „ | 0.5 % „ | „ „ | gestabiliseerde | „ | 14.6 „ |
| „ „ | soxhlet-extract | „ „ | ongestabiliseerde | „ | 14.6 „ |
| „ „ | „ | „ „ | gestabiliseerde | „ | 14.2 „ |

Onder invloed van alcoholdampen neemt dus het gehalte aan actieve glucosiden toe, daarna maakt het geen verschil uit of men soxhlet-extractie uit het gestabiliseerde poeder of infundeering van dit poeder toepast. Een soxhlet-extractie uit een ongestabiliseerd poeder kan meer actieve glucosiden opleveren, dan infundeering uit een ongestabiliseerd poeder, wanneer onder den invloed van den alcohol het aantal actieve glucosiden toeneemt.

De vraag, of door soxhlet-extractie meer uit een poeder kan worden gehaald dan door infundeering, dient dus als volgt zoo beantwoord te worden: Wanneer een poeder onder invloed van alcoholdampen in sterkte toeneemt, zal men bij de soxhlet-extractie meer actieve glucosiden in het extract bekomen, indien het poeder

door alcohol niet in sterkte toeneemt, zal men met soxhlet evenveel actieve glucosiden als met het infuus extraheeren.

Het blijft echter de vraag of de meerdere moeite, welke de bereiding van het soxhlet-extract kost, opweegt tegen het misschien iets grootere gewin aan actieve bestanddeelen.

De extractie volgens Straub leverde hetzelfde aantal glucosiden als de infuusbereiding. De meeste actieve glucosiden worden reeds in het waterig extract uitgetrokken.

Met een tinctuur, bereid volgens de Nederlandsche Pharmacopee, kan men evenveel nuttige bestanddeelen uit een poeder extraheeren als met een infuus. Een digitalistinctuur verloor in een jaar tijds niets van zijn sterkte. Zij was op een koele plaats in den kelder bewaard. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Joachimoglu [1]) welke eveneens tincturen gedurende tweejarig bewaren niet in sterkte vond achteruitgegaan.

De slechtste extractie methode is het bereiden van een acetum digitalis. Dit haalt slechts de helft der aanwezige stoffen uit het digitalispoeder.

*Ad d.* Een vergelijkend onderzoek werd verricht met de chemische methode van Knudson en Dresbach en de physiologische methode van Hatcher. De uitkomsten werden bovendien vergeleken met de kikkermethode van Focke.

Voor dit onderzoek dienden hoofdzakelijk de poeders, welke van Caesar en Loretz waren betrokken. De uitkomsten vindt men uitvoerig in de tabel XIII vermeld.

Het blijkt, dat de getallen, welke de sterkte van het preparaat aangeven bij elk der methoden, nogal sterk uiteenloopen. Wel wordt bij elk der methoden een zwakker poeder zwakker en een sterker poeder sterker bevonden, maar het onderling verschil is nogal wisselend.

Daar de getallen, welke op de methoden van Hatcher zijn gevonden, berusten op een groote reeks van bepalingen, valt aan de juistheid dezer gegevens niet te twijfelen, en dient men aan deze methode de voorkeur te geven.

---

[1]) G. Joachimuglu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 92 S. 193.

# TABELLEN

## VERKLARING DER TABELLEN

Kolom 1: het nummer der ijking, dat correspondeert met de in den tekst tusschen vierkante haakjes genoemde cijfers.
„ 2: de datum der ijking.
„ 3: de naam van het preparaat.
„ 4: het nummer van de kat.
„ 5: het gewicht van de kat in Kg.
„ 6: de duur der proef in minuten.
„ 7: de hoeveelheid vloeistof, die totaal instroomde.
„ 8: de dosis letalis per Kg. kat.
„ 9: het gemiddelde van de dos. let. van elke kat.
„ 10: de afwijkingen v.h. gemidd. in cc., die iedere kat vertoonde.
„ 11: „ „ „ „ „ % die positief waren.
„ 12: „ „ „ „ „ % „ negatief „
„ 13: *het aantal doodelijke doses, dat in een gram poeder zat.*
„ 14: de valor van het preparaat.
„ 15: de toelaatbare grens van de gemiddelde afwijking $6.67 \sqrt{(n-1)}$.
„ 16: de gemiddelde afwijking.
„ 17: opmerkingen over de ijking, of over de sterkte van het preparaat.

Als er in kolom 17 *niets* is vermeld over de ijking, wil dit zeggen, dat zij volkomen aan de eischen van Nijland beantwoordde.

Bij het opstellen van de curven is gebruik gemaakt van de cijfers uit kolom 11 en 12.

De cijfers uit kolom 9, dus de gemiddelde dosis letalis is zonder uitschakeling berekend. Werd op de proef een kat uitgeschakeld, dan is dit in de opmerkingen vermeld, waar dan tevens de dosis letalis met uitschakeling is genoemd.

Voor de ijkingen 109 tot 119 zie men de uitslaande tabel.

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking $6.67\sqrt{(n-1)}$ | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 1 | 8 Oct. 1920 | D 15, oogst 1920 | 1 | 2.6 | 46 | 46 | 17.69 | | −0.45 | — | −2.48 | — | — | — | — | Het poeder D 15 was dus gedurende 4 maanden even sterk gebleven. De gemiddelde valor van beide ijkingen was 4.15 (in 1 gram poeder 11.05 d. l.). |
| | | | 2 | 2.0 | 34.5 | 33.5 | 16.75 | | −1.39 | — | −7.65 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.39 | 51 | 51 | 21.34 | | +3.20 | +17.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.9 | 30 | 32 | 16.80 | 18.14 | −1.34 | — | −7.4 | 11.0 | 4.13 | 11.5 | 8.8 | |
| 2 | 21 Jan. 1921 | D 15, oogst 1920 | 1 | 2.05 | 40 | 37 | 18.05 | | +0.06 | +0.33 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 3.1 | 40 | 53 | 17.66 | | −0.33 | — | −1.84 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.58 | 48 | 48 | 18.25 | 17.99 | +0.26 | +1.44 | — | 11.1 | 4.17 | 9.4 | 1.2 | |
| 3 | 9 Oct. 1920 | D 30, oogst 1920 | 1 | 1.75 | 41 | 44 | 25.88 | | +5.65 | +27.8 | — | — | — | — | — | De ijking [3] was zeer slecht. Het gemiddelde der 1ste zes bepalingen was 21.72 cc. (valor = 3.45; d. l. in 1 gram poeder: 9.2). Daar de uitkomst bevreemdend was, in vergelijking met de sterkte van bij andere temperatuur gedroogde poeders, werd in Jan. nogmaals een ijking verricht [4]. De gemiddelde uitkomst was 20.23 cc. (valor 3.7; d. l. in 1 gram 9.9). Als de nu zeer sterk afwijkende katten werden uitgeschakeld, was de d.l. 18.45 c.c. (Valor 4.06; in 1 gram poeder 10.8 d.l.). |
| | | | 2 | 1.99 | 34 | 33.5 | 16.83 | | −3.40 | — | −16.8 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.17 | 42 | 44 | 20.27 | | +0.04 | +0.2 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.82 | 48 | 47.5 | 26.98 | | +6.75 | +33.2 | — | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 2.03 | 43 | 43 | 21.18 | | +0.95 | +4.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.50 | 46 | 48 | 19.20 | | −1.03 | — | −5.2 | — | — | — | — | |
| | | | 7 | 2.55 | 38 | 46.5 | 18.62 | | −1.61 | — | −7.9 | — | — | — | — | |
| 4 | 27 Jan. 1921 | | 8 | 1.67 | 30 | 28 | 16.76 | | −3.47 | — | −17.1 | — | — | — | — | |
| | | | 9 | 1.93 | 30 | 31.5 | 16.32 | 20.23 | −3.91 | — | −19.6 | 9.9 | 3.7 | 18.8 | 14.7 | |
| 5 | 30 Oct. 1920 | D 55, oogst 1920 | 1 | 1.82 | 44 | 36.5 | 20.06 | | +1.78 | +9.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.85 | 30 | 32.5 | 17.56 | | −0.72 | — | −3.95 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.8 | 30 | 31 | 17.22 | 18.28 | −1.06 | — | −5.8 | 10.95 | 4.1 | 9.4 | 6.5 | |
| 6 | 15 Oct. 1920 | D 85, oogst 1920 | 1 | 2.94 | 47 | 51.5 | 17.54 | | +0.45 | +2.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.15 | 43 | 33 | 15.30 | | −1.79 | — | −10.3 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.33 | 55 | 43 | 18.45 | 17.09 | +1.36 | +7.9 | — | 11.7 | 4.4 | 9.4 | 7.0 | |
| 7 | 26 Oct. 1920 | D 100, oogst 1920 | 1 | 1.93 | 47 | 39 | 20.20 | | +2.38 | +13.3 | — | — | — | — | — | Daar de ijking no. 7 zoo bijzonder slecht was (drie katten weken 20 of meer % af), werd in Jan. nog een ijking met 3 andere katten verricht en als ware sterkte het gemiddelde van deze acht katten genomen. De ijking voldoet niet geheel aan de toen nog niet scherp gedefinieerde eischen. |
| | | | 2 | 1.47 | 29 | 17.5 | 11.90 | | −5.92 | — | −33.1 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.24 | 36 | 31 | 13.84 | | −3.98 | — | −22.2 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.13 | 48 | 45 | 22.06 | | +4.24 | +23.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 1.46 | 33 | 27 | 18.50 | | +0.68 | +3.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.4 | 45 | 45 | 18.75 | | +0.93 | +5.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 7 | 2.2 | 47 | 46 | 20.90 | | +3.08 | +17.2 | — | — | — | — | — | |
| 8 | 15 Febr. 1921 | | 8 | 1.95 | 40 | 32 | 16.41 | 17.82 | +1.41 | — | −7.9 | 11.2 | 4.2 | 17.7 | 15.8 | |
| 9 | 6 Dec. 1921 | D 15, oogst 1920 een jaar oud | 1 | 1.94 | 24 | 20 | 10.33 | | −7.84 | — | −43.2 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.94 | 37 | 36.5 | 18.35 | | +0.18 | +0.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.95 | 44 | 43.8 | 22.46 | | +4.29 | +23.6 | — | — | — | — | — | |
| | 7 Dec. 1921 | | 4 | 2.10 | 43 | 56 | 19.52 | | +1.35 | +7.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 2.43 | 47 | 46.4 | 19.09 | | +0.92 | +5.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.44 | 44 | 47 | 19.26 | 18.17 | +1.09 | +5.9 | — | 11.0 | 4.12 | 15.0 | 14.33 | |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking $6.67\sqrt{(n-1)}$ | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 10 | 7 Dec. 1921 | D 30, oogst 1920, een jaar oud | 1 | 1.90 | 26 | 25 | 13.68 | | −1.72 | — | −11.2 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.02 | 34 | 33.4 | 16.53 | | +1.13 | + 7.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.04 | 26 | 30.8 | 15.10 | | −0.30 | — | − 1.9 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.94 | 33 | 33 | 17.01 | | +1.61 | +10.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 2.35 | 33 | 32 | 13.61 | | −1.79 | — | −11.6 | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 1.92 | 24 | 24 | 12.50 | | −2.90 | — | −18.8 | — | — | — | — | |
| | | | 7 | 2.— | 33 | 31 | 15.50 | | +0.10 | + 0.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 8 | 2.25 | 38 | 38 | 16.88 | | +1.48 | + 9.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 9 | 2.5 | 42 | 44.5 | 17.80 | *15.40* | +2.40 | +15.7 | — | *13.—* | *4.9* | *18.8* | *9.68* | |
| 11 | 8 Dec. 1921 | D 55, oogst 1920, een jaar oud | 1 | 2.62 | 47 | 48 | 18.32 | | −0.80 | — | − 4.2 | — | — | — | — | Wegens gebrek aan katten was momenteel nauwkeuriger ijking onmogelijk. |
| | | | 2 | 2.30 | 42 | 51.2 | 22.26 | | +3.14 | +16.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.62 | 39 | 44 | 16.79 | *19.12* | −2.33 | — | −12,2 | *10.45* | *3.9* | 9.4 | 10.9 | |
| 12 | 13 Dec. 1921 | D 85, oogst 1920, een jaar oud | 1 | 2.07 | 29 | 28.5 | 13.77 | | −6.96 | — | −33.6 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.09 | 40 | 40.2 | 19.23 | | −1.50 | — | − 7.3 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.97 | — | 46.2 | 23.35 | | +2.62 | +12.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.10 | 50 | 46.6 | 22.19 | | +1.46 | + 7.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 2.43 | 49 | 47 | 19.34 | | −1.39 | — | − 6.7 | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.13 | 55 | 48 | 22.53 | | +1.80 | + 8.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 7 | 1.75 | 44 | 39.3 | 22.46 | | +1.73 | + 8.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 8 | 1.80 | 43 | 41.3 | 22.95 | *20.73* | +2.22 | +10.7 | — | *9.6* | *3.6* | 17.7 | 11.9 | |
| 13 | 14 Dec. 1921 | D 100, oogst 1920, een jaar oud | 1 | 1.75 | 32.5 | 37 | 21.14 | | −0.50 | — | − 2.3 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.44 | 50 | 60 | 24.59 | | +2.95 | +13.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.24 | 46 | 43 | 19.19 | *21.64* | −2.45 | — | −11.3 | 9.24 | 3.5 | 9.4 | 8.9 | |
| 14 | 21 Dec. 1921 | D 30, oogst 1920, in carton bewaard, een jaar oud | 1 | 2.55 | 45 | 44.4 | 17.41 | | +2.57 | +17.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.18 | 33 | 27.3 | 12.52 | | −2.32 | — | −15.6 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.48 | 32 | 34.2 | 13.79 | | −1.05 | — | − 7.1 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.63 | 40 | 41.2 | 15.66 | *14.84* | +0.82 | + 5.5 | — | *13.—* | *5.05* | 11.5 | 11.4 | |
| 15 | 3 Jan. 1922 | *D 15*, oogst 1920, een jaar in carton bewaard, *nagedroogd bij 85°* | 1 | 2.45 | 48 | 46.5 | 18.98 | | +2.99 | +18.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.23 | 27 | 30 | 13.45 | | −2.54 | — | −16.2 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.96 | 35 | 36.4 | 18.57 | | +2.52 | +15.8 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.56 | 34 | 37.5 | 14.64 | | −1.53 | — | − 8.5 | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 2.65 | 35 | 42 | 15.85 | | −0.14 | — | − 0.9 | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.37 | 35 | 34.2 | 14.43 | *15.99* | −1.56 | — | − 9.7 | *12.5* | *4.7* | 15 | 11.6 | |
| 16 | 9 Jan. 1922 | *D 85*, oogst 1920, een jaar in carton bewaard | 1 | 1.99 | 45 | 50 | 25.12 | | +1.43 | + 6.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.28 | 56 | 57 | 25.00 | | +1.31 | + 5.5 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.12 | 42 | 44.4 | 20.94 | *23.69* | −2.75 | — | −11.6 | *8.5* | *3.2* | 9.4 | 7.7 | |

| Ijking No. 1 | DATUM 2 | PREPARAAT 3 | Kat No. 4 | Gewicht in Kg. 5 | Duur in min. 6 | Dos. let. p. kat in cc. 7 | Dos. let. p. Kg. in cc. 8 | Gemiddeld 9 | Afwijking van het gemiddelde in cc. 10 | Afwijking van het gemiddelde in % + % 11 | Afwijking van het gemiddelde in % − % 12 | Dos. let. in 1 gr. poeder 13 | Valor 14 | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) 15 | Gemiddelde afwijking 16 | OPMERKINGEN 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | 9 Febr. 1922 | D *80*, oogst 1920, volgens Focke, dan watervrij bewaard | 1<br>2<br>3 | 2.08<br>1.91<br>2.25 | 35<br>41<br>47 | 40<br>40<br>48 | 19.23<br>20.94<br>21.33 | *20.50* | −1.27<br>+0.44<br>+0.83 | —<br>+ 2.1<br>+ 4.1 | − 6.2<br>—<br>— | —<br>—<br>*9.6* | —<br>—<br>*3.66* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>4.15 | |
| 18 | 16 Febr. 1922 | *D 80*, oogst 1920, een jaar onder ongebluschte kalk bewaard | 1<br>2<br>3 | 2.03<br>2.56<br>2.16 | 43<br>37<br>41 | 45<br>48<br>41.4 | 22.16<br>18.75<br>19.17 | *20.03* | +2.13<br>−1.28<br>−0.86 | + 10.6<br>—<br>— | —<br>− 8.4<br>− 4.3 | —<br>—<br>*9.98* | —<br>—<br>*3.7* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>7.07 | |
| 19 | 15 Dec. 1921 | D 105, oogst 1920, een jaar bewaard | 1<br>2<br>3 | 2.24<br>2.35<br>2.75 | 53<br>67<br>39 | 64<br>79<br>68.5 | 28.57<br>33.61<br>24.91 | *29.03* | −0.46<br>+4.58<br>−4.12 | —<br>+ 15.8<br>— | − 1.6<br>—<br>−14.2 | —<br>—<br>*6.8* | —<br>—<br>*2.5* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>10.5 | |
| 20 | 19 Juni 1922 | D 15, oogst 1920, 2 jaar bewaard | 1<br>2<br>3<br>4<br>5 | 2.30<br>2.15<br>2.15<br>2.33<br>2.25 | 28<br>27<br>30<br>35<br>37 | 29<br>20<br>34<br>34¼<br>35¼ | 12.61<br>9.30<br>15.81<br>14.70<br>15.77 | *13.64* | −1.03<br>−4.34<br>+2.17<br>+1.06<br>+2.13 | —<br>—<br>+ 15.9<br>+ 7.8<br>+ 15.6 | − 7.6<br>−31.8<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>14.6 | —<br>—<br>—<br>—<br>5.5 | —<br>—<br>—<br>—<br>13.4 | —<br>—<br>—<br>—<br>15.7 | Gemiddelde van ijking *20* en *24* te zamen is *14.35* cc. |
| 21 | 15 Juni 1922 | D 30—85, oogst 1920, in carton | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | 2.36<br>1.75<br>2,58<br>1.68<br>2.59<br>1.98 | 30<br>36<br>33<br>34<br>35<br>34 | 26.5<br>31¼<br>30<br>23<br>30.5<br>26 | 11.23<br>17.83<br>11.63<br>13.69<br>11.77<br>13.13 | *13.21* | −1.98<br>+4.62<br>−1.58<br>+0.48<br>+1.44<br>−0.08 | —<br>+ 34.9<br>—<br>+ 3.6<br>+ 10.8<br>— | −14.9<br>—<br>−11.9<br>—<br>—<br>− 0.6 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>15.1 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>5.65 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>15.0 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>12.8 | |
| 22 | 13 Juni 1922 | D 55, oogst 1920, in carton bewaard | 1<br>2<br>3<br>4<br>5 | 2.25<br>2.39<br>2.09<br>2.10<br>2.38 | 32<br>43<br>41<br>41<br>46 | 30.5<br>41<br>40<br>35<br>48 | 13.55<br>17.15<br>19.14<br>16.66<br>20.17 | *17.33* | −3.78<br>−0.18<br>+1.81<br>−0.67<br>+2.84 | —<br>—<br>+ 10.4<br>—<br>+ 16.4 | −21.8<br>− 1<br>—<br>− 3.9<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>11.5 | —<br>—<br>—<br>—<br>4.3 | —<br>—<br>—<br>—<br>13.4 | —<br>—<br>—<br>—<br>10.71 | |
| 23 | 21 Juni 1922 | D 55—85, oogst 1920, | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | 2.58<br>1.86<br>1.71<br>2.48<br>1.67<br>2.05 | 43<br>30<br>44<br>45<br>38<br>29 | 45<br>26<br>39<br>45¼<br>32¼<br>31 | 17.44<br>13.98<br>22.81<br>18.24<br>19.31<br>15.12 | *17.82* | −0.38<br>−3.84<br>+4.99<br>+0.42<br>+1.49<br>−2.70 | —<br>—<br>+ 27.9<br>+ 2.4<br>+ 8.4<br>— | − 2.1<br>−21.5<br>—<br>—<br>—<br>−15.2 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>11.2 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>4.2 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>15 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>12.9 | |
| 24 | 13 Sept. 1922 | D 15, oogst 1920, | 1<br>2 | 1.29<br>1.4 | 31<br>30 | 19<br>24.5 | 14.73<br>17.50 | *16.12* | −1.39<br>+1.38 | —<br>± 8.5 | − 8.5<br>— | —<br>12.4 | —<br>4.65 | —<br>— | —<br>— | |

| Ijking No. 1 | DATUM 2 | PREPARAAT 3 | Kat No. 4 | Gewicht in Kg. 5 | Duur in min. 6 | Dos. let. p. kat in cc. 7 | Dos. let. p. Kg. in cc. 8 | Gemiddeld 9 | Afwijking van het gemiddelde in cc. 10 | Afwijking van het gemiddelde in % + % 11 | Afwijking van het gemiddelde in % − % 12 | Dos. let. in 1 gr. poeder 13 | Valor 14 | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) 15 | Gemiddelde afwijking 16 | OPMERKINGEN 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 17 Juni 1922 | Acetum Dig., 2 jaar | 1 | 1.88 | 33 | 31 | 16.49 | | −3.59 | — | −17.8 | — | — | — | — | Bij de ijking van het acet.dig werden 12 cc. op 100 cc. Ringer genomen en met $NaHCO_3$ geneutraliseerd (zie tekst). |
| | | | 2 | 2.12 | 32 | 41 | 19.34 | | −0.74 | — | − 3.6 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.20 | 40 | 45.5 | 20.68 | | +0.60 | + 2.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.31 | 50 | 55 | 23.81 | *20.08* | +3.73 | +18.5 | — | *4.1* | — | 11.5 | 10.7 | |
| 26 | 1 Juli 1921 | *Versch, ongedroogd blad A*, 1ste ijking | 1 | 2.54 | 32 | 30.7 | 12.09 | | +0.42 | + 3.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.12 | 29 | 22.8 | 10·75 | | −0.92 | — | − 7.9 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.57 | 37 | 31.3 | 12.18 | *11.67* | +0.51 | + 4.4 | — | *17.1* | *6.4* | 9.4 | 5.3 | |
| 27 | 5 Juli 1921 | Dito 2de ijking (na 4 dagen) | 1 | 1.85 | 31 | 26.9 | 14.45 | | −0.34 | — | − 2.3 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.86 | 36 | 38.3 | 15.22 | *14.88* | +0.34 | + 2.3 | — | *13.4* | *5.04* | — | 2.3 | |
| 28 | 6 Juli 1921 | Dito 3de ijking (na 5 dagen) | 1 | 1.70 | 40 | 28.1 | 16.53 | | −1.12 | — | − 6.4 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.73 | 44 | 34.7 | 20.06 | | +2.41 | +13.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.89 | 41 | 30.9 | 16.35 | *17.65* | −1.30 | — | − 6.4 | *11.3* | *4.25* | 9.4 | 9.1 | |
| 29 | 14 Sept. 1921 | *Versch, ongedroogd blad B*, 1ste ijking | 1 | 1.75 | 32 | 29.2 | 16.69 | | +0.58 | + 3.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.35 | 37 | 33.6 | 14.30 | | −1.81 | — | −11.2 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.92 | 41 | 34.7 | 18.07 | | +1.96 | +12.2 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.78 | 33 | 27 | 15.39 | *16.11* | −0.72 | — | − 4.5 | *12.4* | *4.66* | 11.6 | 7.9 | |
| 30 | 21 Sept. 1921 | Dito B, 2de ijking (na 7 dagen) | 1 | 2.25 | 33 | 34 | 15.11 | | −1.50 | — | − 9.1 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.06 | 44 | 32.8 | 15.92 | | −0.69 | — | − 4.1 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.01 | 38 | 37.8 | 18.80 | *16.61* | +2.19 | +13.2 | — | *12.—* | *4.5* | 9.4 | 8.8 | |
| 31 | 6 Oct. 1921 | Dito B, 3de ijking (na 22 dagen) | 1 | 1.87 | 31 | 29.8 | 15.94 | | −1.74 | — | − 9.8 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.93 | 34 | 33 | 17.10 | | −0.58 | — | − 3.2 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.12 | 45 | 42.4 | 20,00 | *17.68* | +2.32 | +13.1 | — | *11.3* | *4.2* | 9.4 | 8.7 | |
| 32 | 23 Sept. 1921 | D *85*, oogst 1921 | 1 | 2.56 | 59 | 59.7 | 23.32 | | +0.63 | + 2.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.96 | 45 | 46.8 | 23.88 | | +1.19 | + 5.2 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.86 | 38 | 38.8 | 20.86 | *22.69* | −1.83 | — | − 8.1 | *8.8* | *3.3* | 9.4 | 5.4 | |
| 33 | 19 Oct. 1921 | D *30*, oogst 1921 | 1 | 1.96 | 57 | 48 | 24.48 | | +8.00 | +48.5 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.35 | 36 | 33.2 | 14.13 | | −2.35 | — | −14.2 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.4 | 22 | 23 | 9.59 | | −6.88 | — | −41.7 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.7 | 30 | 26.5 | 15.62 | | −0.86 | — | − 5.2 | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 1.68 | 32 | 28 | 16.66 | | +0.18 | + 1.1 | — | *12.1* | *4.5* | — | — | |
| | | | 6 | 2.46 | 43 | 45.2 | 18.37 | *16.48* | +1.89 | +11.4 | — | — | — | 15.0 | 20.2 | |

Ad 33.

De eerste drie katten liepen zeer uiteen. De oorzaak werd gezocht in een fout in den aether. Daarom werd met een nieuw infuus een geheel nieuwe ijking verricht. Het verschil tusschen 't gemiddelde der laatste ijking (11.8 d. l.) en van al de proeven (12.1 d.l.) is echter gering. Bij de berekening der afwijking worden de eerste katten meegeteld, omdat dan een fout mee in rekening wordt gebracht, welke zich door samenloop van omstandigheden kan voordoen.

Als ware sterkte van het poeder wordt uitsluitend het gemiddelde van de laatste drie katten genomen. De dosis letalis bedraagt dan 16.88 cc. (Valor 4.45; in 1 gram poeder 11.85 doses letales).

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking 6.67/(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 34 | 26 Oct. 1921 | D 30, oogst 1921 a.s. ½ uur gestabiliseerd | 1 | 2.03 | 42 | 37.— | 18.23 | | +0.04 | + 0.2 | — | | | | | |
| | | | 2 | 1.83 | 44 | 28.8 | 15.74 | | −2.46 | — | −13.5 | | | | | |
| | | | 3 | 1.82 | 52 | 37.5 | 20.60 | | +2.41 | +13.2 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2.— | 55 | 54.4 | 18.20 | *18.19* | +0.01 | + 0.1 | — | *10.99* | *4.1* | 11.5 | 6.7 | |
| 35 | 1 Nov. 1921 | D 30, oogst 1921 a.s. 1 uur gestabiliseerd | 1 | 1.75 | 54 | 45.5 | 26.— | | +7.39 | +39.7 | — | | | | | |
| | | | 2 | 2.52 | 45 | 47.5 | 18.85 | | +0.24 | + 1.3 | — | | | | | |
| | 18 Nov. 1921 | | 3 | 1.77 | 35 | 34.0 | 19.21 | | +0.60 | + 3.2 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2.18 | 41 | 30.2 | 13.85 | | −4.76 | — | −25.6 | | | | | |
| | | | 5 | 2.41 | 37 | 35.0 | 14.52 | | −4.09 | — | −21.9 | | | | | |
| | | | 6 | 2.16 | 39 | 39.6 | 18.33 | | −0.28 | — | − 1.5 | | | | | |
| | | | 7 | 2.04 | 42 | 39.8 | 19.51 | *18.61* | +0.90 | + 4.9 | — | *10.7* | *4.—* | 16.3 | 14 | |
| 36 | 7 Nov. 1921 | D 65, oogst 1921 | 1 | 2.05 | 33.5 | 40.5 | 19.75 | | +1.47 | + 8.1 | — | | | | | Deze ijking wordt door kat *3* sterk beinvloed. Wordt deze uitgeschakeld, dan is de d.l. van het 0.5 % infuus 19.80. (Valor 3.8; in 1 gr. poeder 10 d.l.) |
| | | | 2 | 2.14 | 37 | 43.4 | 20.28 | | +2.00 | +10.9 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.97 | 25 | 27 | 13.71 | | −4.57 | — | −25 | | | | | |
| | | | 4 | 2.39 | 48 | 54.8 | 19.37 | *18.28* | +1.09 | + 5.9 | — | *10.9* | 4.1 | 11.4 | 12.5 | |
| 37 | 8 Nov. 1921 | D 30, oogst 1921 a.s. ½ uur gestabiliseerd onder druk | 1 | 1.73 | 47 | 39 | 22.54 | | +3.43 | +17.9 | — | | | | | |
| | | | 2 | 2.05 | 31 | 29.5 | 14.39 | | −4.72 | — | −24.7 | | | | | |
| | | | 3 | 1.83 | 30 | 36.5 | 19.94 | | +0.83 | + 4.4 | — | | | | | |
| | | | 4 | 1.91 | 40 | 37.4 | 19.58 | *19.11* | +0.47 | + 2.5 | — | *10.4* | *3.9* | 11.5 | 12.3 | |
| 38 | 16 Nov. 1921 | D 30, oogst 1921 a.s. | 1 | 2.23 | 39 | 34.8 | 15.60 | | −0.30 | — | − 1.9 | | | | | |
| | | | 2 | 1.84 | 36 | 30.2 | 16.41 | | +0.51 | + 3.2 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.67 | 24 | 26.2 | 15.69 | *15.90* | −0.21 | — | − 1.3 | *12.5* | *4.7* | 9.4 | 2 | |
| 39 | 1 Dec. 1921 | D 30, oogst 1921 a.s. eerst gedroogd, dan gestabiliseerd | 1 | 2.27 | 34 | 36.8 | 16.21 | | −0.28 | — | − 1.7 | | | | | |
| | | | 2 | 1.99 | 32 | 39.4 | 19.74 | | +3.25 | +19.6 | — | | | | | |
| | | | 3 | 2.31 | 31.5 | 33.8 | 14.63 | | −1.86 | — | −11.4 | | | | | |
| | | | 4 | 2.59 | 32 | 39.8 | 15.37 | *16.49* | −1.12 | — | − 6.8 | *12.—* | 4.5 | 11.5 | 9.4 | |
| 40 | 6 Juli 1923 | Oogst 1923, Juli versch ongedr. blad | 1 | 2.— | 52 | 56.2 | 28.1 | | −0.36 | — | − 1.2 | | | | | |
| | | | 2 | 2.03 | 56 | 58.5 | 28.82 | *28.46* | +0.36 | + 1.2 | — | 7.— | 2.63 | — | — | |
| 41 | 10 Juli 1923 | Ongedroogd blad IIe ijking na 4 dagen | 1 | 1.98 | 69 | 72.2 | 36.47 | | +0.94 | + 2.6 | — | | | | | Het blad was dus in 4 dagen tijds 24.8 % in sterkte verminderd. |
| | | | 2 | 1.85 | 66 | 64 | 34.60 | *35.53* | −0.93 | — | − 2.6 | 5.6 | 2.12 | — | — | |
| 42 | 11 Juli 1923 | D 70, oogst 1923 | 1 | 1.85 | 55 | 55 | 29.73 | | −3.90 | — | −11.6 | | | | | |
| | | | 2 | 2.— | 76 | 81.4 | 40.70 | | +7.07 | +21.1 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.98 | 58 | 65.2 | 32.93 | | −0.70 | — | − 2.1 | | | | | |
| | | | 4 | 2.2 | 62 | 68.5 | 31.14 | *33.63* | −2.49 | — | − 7.4 | 5.9 | 2.23 | 11.5 | 10.5 | |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 43 | 11 Juli 1923 | Oogst 1923 a.s. daarna bij 70° gedroogd | 1 | 2.05 | 45 | 46.7 | 22,78 | | −2.94 | — | −11.4 | | | | | |
| | | | 2 | 2.07 | 54 | 53 | 25.60 | | −0.12 | — | − 0.4 | | | | | |
| | | | 3 | 1.83 | 58 | 56.8 | 31.04 | | +5.32 | +20.7 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2.52 | 47 | 53.5 | 21,23 | | −4.49 | — | −17.4 | | | | | |
| | | | 5 | 1.85 | 55 | 51.7 | 27.94 | *25.72* | +2.22 | + 8.6 | | *7.8* | *2.95* | 13.3 | 11.3 | |
| 44 | 22 Nov. 1923 | Digitalispoeder C.&L. 1923, zending 6 Nov. 1923. Fr. Val. 3.7, Iste ijking, Utrecht | 1 | 1.65 | 50 | 56 | 33.94 | | +3.66 | +12.1 | — | | | | | De proef voldoet juist aan de eischen van Nijland. Het poeder was dus veel zwakker volgens de Hatcher methode, dan men volgens de methode van Focke zou verwachten. |
| | | | 2 | 1.59 | 37 | 48 | 30.19 | | −0.09 | — | − 0.3 | | | | | |
| | | | 3 | 2.28 | 51 | 61 | 26.70 | *30.28* | −3.58 | — | −11.8 | *6.65* | *2.47* | 9.4 | 8.1 | |
| 45 | 9 Jan. 1924 | Digitalispoeder C.&L. 1923, Fr. Val. 3.7, IIde ijking, Utrecht | 4 | 2.15 | 59 | 55.75 | 25.93 | | −3.50 | — | −11·9 | | | | | Met uitschakeling van 3 katten wordt het gemiddelde van ijking 44 en 45 = 30.37 cc.. Het gemiddelde van de ijking no. *44* en *45* samen was *29.62* cc.. |
| | | | 5 | 1.72 | 52 | 54 | 31.39 | | +1.91 | + 6.5 | — | | | | | |
| | | | 6 | 1.72 | 35 | 34.5 | 20.06 | | −9.37 | — | −31.8 | | | | | |
| | 10 Jan. 1924 | | 7 | 2.46 | 57 | 87 | 35.37 | | +5.94 | +20.1 | — | | | | | |
| | | | 8 | 2.2 | 63 | 84 | 38.18 | | +8.75 | +29.8 | — | | | | | |
| | 11 Jan. 1924 | | 9 | 2.38 | 43 | 55 | 23.11 | | −6.32 | — | −21.4 | | | | | |
| | | | 10 | 1.75 | 50 | 59 | 33.71 | | +4.28 | +14.5 | — | | | | | |
| | | | 11 | 2.31 | 55 | 65.5 | 28.36 | | +1.07 | — | − 3.7 | | | | | |
| | 14 Jan. 1924 | | 12 | 2.22 | 43 | 67 | 30.63 | | +1.20 | + 4.1 | — | | | | | |
| | | | 13 | 2.36 | 48 | 65 | 27.54 | *29.43* | −1.89 | — | − 6.4 | *6.75* | *2.55* | 20. | 14.3 | |
| 46 | Maart 1924 | Digitalispoeder C.&L. Fr. Val. 3.7, IIIde ijking, Londen | 14 | 2.75 | — | — | 30.00 | | −4.5 | — | −13 | — | — | — | — | |
| | | | 15 | 1.87 | — | — | 39.20 | | +4.7 | +13.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 16 | 2.38 | — | — | 33.00 | | −1.5 | — | − 4.4 | — | — | — | — | |
| | | | 17 | 2.18 | — | — | 40.00 | | +5.5 | +15.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 18 | 2.25 | — | — | 30.20 | *34.50* | −4.3 | — | −12.5 | 5.8 | 2.17 | 13.3 | 11.8 | |
| 47 | 9 Mei 1924 | Digitalispoeder C.&L. Fr. Valor 3.7, IVde ijking, Utrecht | 19 | 2.1 | 65 | 77 | 36.66 | | +3.12 | + 9.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 20 | 2.55 | 61 | 87.5 | 34.31 | | +0.77 | + 2.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 21 | 1.93 | 36 | 53 | 27.46 | | −6.08 | — | −18.1 | — | — | — | — | |
| | | | 22 | 2.35 | 64 | 84 | 35.7 | *33.54* | +2.20 | + 6.6 | — | 6 | 2.23 | 11.5 | 9.1 | |
| 48 | 24 Sept. 1924 | Digitalispoeder C.&L. Fr. Val. 3.7, Vde ijking, Utrecht | 23 | 2.— | 52 | 57 | 28,5 | | −2.04 | — | − 6.7 | — | — | — | — | |
| | | | 24 | 2.13 | 60 | 60 | 28.17 | | −2.37 | — | − 7.8 | — | — | — | — | |
| | | | 25 | 2.5 | 60 | 76.5 | 30.60 | | +0.06 | + 0.2 | — | — | — | — | — | |
| | | | 26 | 2.15 | 59 | 75 | 34.88 | *30.54* | +4.34 | +14.2 | — | *6.54* | *2.45* | 11.5 | 7.2 | |
| 48A | | Poeder C.&L. Fr. Valor 3.7. *Som van alle ijkingen* [44, 45, 46, 47, 48] | 1 | | | | | | +2.64 | + 8.4 | — | | | | | |
| | | | 2 | | | | | | −1.11 | — | − 3.5 | | | | | |
| | | | 3 | | | | | | −4.60 | — | −14.7 | | | | | |
| | | | 4 | | | | | | −5.37 | — | −17.3 | | | | | |
| | | | 5 | | | | | | +0.09 | + 0.3 | — | | | | | |

| IJking No. 1 | DATUM 2 | PREPARAAT 3 | Kat No. 4 | Gewicht in Kg. 5 | Duur in min. 6 | Dos. let. p. kat in cc. 7 | Dos. let. p. Kg. in cc. 8 | Gemiddeld 9 | Afwijking van het gemiddelde in cc. 10 | Afwijking van het gemiddelde in % + % 11 | Afwijking van het gemiddelde in % − % 12 | Dos. let. in 1 gr. poeder 13 | Valor 14 | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) 15 | Gemiddelde afwijking 16 | OPMERKINGEN 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 6 | | | | | | −11.2 | — | −36 | | | | | |
| | | | 7 | | | | | | 4.1 | + 13 | — | | | | | |
| | | | 8 | | | | | | 6.9 | + 21.9 | — | | | | | |
| | | | 9 | | | | | | 8.2 | — | −26 | | | | | |
| | | | 10 | | | | | | 2.4 | + 7.7 | — | | | | | |
| | | | 11 | | | | | | 2.9 | — | − 9.4 | | | | | |
| | | | 12 | | | | | | 0.7 | — | − 2.1 | | | | | |
| | | | 13 | | | | | | 3.8 | — | −12.1 | | | | | |
| | | | 14 | | | | | | 1.3 | — | − 4.2 | | | | | |
| | | | 15 | | | | | | 7.9 | + 25.1 | — | | | | | |
| | | | 16 | | | | | | 1.7 | + 5.9 | — | | | | | |
| | | | 17 | | | | | | 8.7 | + 27.8 | — | | | | | |
| | | | 18 | | | | | | 1.1 | — | − 3.5 | | | | | |
| | | | 19 | | | | | | 5.4 | + 17 | — | | | | | |
| | | | 20 | | | | | | 3 | + 9.6 | — | | | | | |
| | | | 21 | | | | | | 3.8 | — | −12.2 | | | | | |
| | | | 22 | | | | | | 4.4 | + 14.2 | — | | | | | |
| | | | 23 | | | | | | 2.8 | — | − 8.9 | | | | | |
| | | | 24 | | | | | | 3.1 | — | −10 | | | | | |
| | | | 25 | | | | | | 0.7 | — | − 2.2 | | | | | |
| | | | 26 | — | — | — | — | *31.30* | 3.6 | + 11.4 | — | *6.39* | *2.39* | — | — | |
| | | | 1 | 2.01 | 34 | 33 | 16.42 | | 1.7 | — | − 9.4 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.2 | 45 | 34.25 | 20.11 | | 2 | + 11.0 | — | — | — | — | — | |
| | | Internationaal mengsel | 3 | 1.85 | 46 | 41 | 22.16 | | 4.1 | + 22.2 | — | — | — | — | — | |
| | | (100 gr. Pulv. Fol. Dig. | 4 | 1.77 | 34 | 26.3 | 14.86 | | 3.3 | — | −17.9 | — | — | — | — | |
| | | F V 4 + | 5 | 1.87 | 30 | 30 | 16.08 | | 2 | — | −11.4 | — | — | — | — | |
| 49 | 28 Jan. 1924 | 14.4 gr. Pulv. Fol. Dig. | 6 | 1.97 | 44 | 43 | 22.05 | | 3.9 | + 21.7 | — | — | — | — | — | |
| | | F V 5.2) | 7 | 1.97 | 34 | 33 | 16.75 | | 1.4 | — | − 7.5 | — | — | — | — | |
| | | Iste ijking | 8 | 2.40 | 44 | 42 | 17.50 | | 0.6 | — | − 3.4 | — | — | — | — | |
| | | | 9 | 2.23 | 39 | 39.5 | 17.71 | | 0.4 | — | − 2.2 | — | — | — | — | |
| | | | 10 | 1.95 | 33 | 34 | 17.43 | *18.11* | 0.7 | — | − 3.8 | *11.04* | *4.14* | 20 | 11 | |
| | | | 11 | 2.2 | 38 | 41 | 18.64 | | 0 | 0 | — | — | — | — | — | |
| 50 | 22 Sept. 1924 | Internationaal mengsel | 12 | 1.57 | 30 | 28 | 17.83 | | 0.8 | — | − 4.4 | — | — | — | — | |
| | | IIde ijking | 13 | 1.77 | 33 | 34.5 | 19.49 | *18.65* | 0.8 | + 4.5 | — | *10.7* | *4.02* | 9.4 | 3.1 | |
| | | | 1 | | | | | | 1.8 | — | − 9.9 | — | — | — | — | Bij de berekening van de curven is uitsluitend ijking 50A gebruikt. |
| | | | 2 | | | | | | 1.9 | + 10.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | | | | | | 3.9 | + 21.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | | | | | | 3.4 | — | −18.5 | — | — | — | — | |
| | | | 5 | | | | | | 2.2 | — | −11.8 | — | — | — | — | |
| | | | 6 | | | | | | 3.8 | + 20.9 | — | — | — | — | — | |
| 50A | | Internationaal mengsel. | 7 | | | | | | 1.5 | — | − 8.1 | — | — | — | — | |
| | | Som van alle ijkingen. | 8 | | | | | | 0.7 | — | − 4.0 | — | — | — | — | |
| | | | 9 | | | | | | 0.5 | — | − 2.8 | — | — | — | — | |
| | | | 10 | | | | | | 0.8 | — | − 4.4 | — | — | — | — | |
| | | | 11 | | | | | | 0.4 | + 2.2 | — | — | — | — | — | |
| | | | 12 | | | | | | 0.4 | — | − 2.3 | — | — | — | — | |
| | | | 13 | — | — | — | — | *18.23* | 1.3 | + 6.9 | — | *10.9* | *4.11* | 10.9 | 4.11 | |

| IJking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 51 | 13 Nov. 1923 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. V. 5.2, IJking I<br>Utrecht | 1<br>2<br>3 | 1.83<br>2.67<br>2.7 | 39<br>39<br>38.5 | 27.5<br>42.5<br>41.25 | 15.03<br>15.91<br>15.28 | *15.41* | −0.38<br>+0.50<br>−0.13 | —<br>+ 3.2<br>— | — 2.4<br>—<br>— 0.8 | —<br>—<br>*13* | —<br>—<br>*4.87* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>2.1 | |
| 52 | 22 Jan. 1924 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. V. 5.2, IJking II<br>Utrecht | 4<br>5<br>6<br>7<br>8<br>9<br>10<br>11 | 2.35<br>2.00<br>2.53<br>2.55<br>2.19<br>2.4<br>2.44<br>1.77 | 40<br>36<br>59<br>34<br>39<br>36<br>34<br>33 | 30<br>32<br>57.5<br>29.5<br>35<br>35<br>37<br>28 | 17.02<br>16.00<br>22.72<br>11.57<br>15.98<br>14.58<br>15.16<br>15.82 | *16.11* | +0.91<br>−0.11<br>+6.61<br>−4.54<br>−0.13<br>−1.53<br>−0.94<br>−0.29 | + 5.6<br>—<br>+41<br>—<br>—<br>—<br>—<br>— | —<br>— 0.7<br>—<br>—28.2<br>— 0.8<br>— 9.5<br>— 5.8<br>— 0.8 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>*12.4* | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>*4.65* | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>17.6 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>11.5 | |
| 53 | Maart 1924 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. V. 5.2, IJking III<br>Londen | 12<br>13<br>14<br>15<br>16 | 2.6<br>2.7<br>2.7<br>2.6<br>2.1 | —<br>—<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>— | 15.90<br>19.00<br>17.70<br>15.40<br>15.90 | *16.80* | −0.9<br>+2.2<br>+0.9<br>−1.4<br>−0.9 | —<br>+13.1<br>+ 5.4<br>—<br>— | — 5.4<br>—<br>—<br>— 8.4<br>— 5.4 | —<br>—<br>—<br>—<br>11 | —<br>—<br>—<br>—<br>4.46 | —<br>—<br>—<br>—<br>13.3 | —<br>—<br>—<br>—<br>7.5 | |
| 54 | 30 Sept. 1924 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. V. 5.2, IJking IV<br>Utrecht | 17<br>18<br>19 | 1.85<br>2.65<br>2.05 | 35<br>48<br>36 | 33<br>40<br>31 | 17.84<br>15.09<br>15.12 | *16.02* | +1.82<br>−0.93<br>−0.90 | +11.4<br>—<br>— | —<br>— 5.7<br>— 5.6 | —<br>—<br>*12.5* | —<br>—<br>*4.68* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>7.57 | |
| 54A | | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. Val. 5.2<br>Som van alle ijkingen<br>[51, 52, 53 en 54] | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6<br>7<br>8<br>9<br>10<br>11<br>12<br>13<br>14<br>15<br>16<br>17<br>18<br>19 | | | | | *16.16* | −1.13<br>−0.25<br>−0.88<br>+0.86<br>−0.16<br>+6.56<br>−4.59<br>−0.18<br>−1.58<br>−1.00<br>−0.34<br>−0.26<br>+2.84<br>+1.54<br>−0.76<br>−0.26<br>+1.68<br>−1.07<br>−1.04 | —<br>—<br>—<br>+ 5.3<br>—<br>+40.6<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>+17.5<br>+ 9.5<br>—<br>—<br>+10.4<br>—<br>— | — 7.0<br>— 1.5<br>— 5.4<br>—<br>— 0.9<br>—<br>—28.4<br>— 1.1<br>— 9.8<br>— 6.2<br>— 2.1<br>— 1.5<br>—<br>—<br>— 4.7<br>— 1.6<br>—<br>— 6.6<br>— 6.4 | 12.4 | 4.64 | 28.3 | 8.7 | |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking $6.67\sqrt{(n-1)}$ | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 55 | 8 Oct. 1923 | C. & L. 1922<br>Fr. Val. IV, zending<br>8 Oct. 1923 | 1<br>2<br>3 | 2.2<br>2,45<br>1.8 | 54<br>43<br>38 | 47.75<br>48<br>39 | 21.70<br>19.59<br>21.67 | *20.99* | +0.71<br>−1.40<br>+0.68 | + 3.3<br>—<br>+ 3.2 | —<br>− 6.6<br>— | —<br>—<br>*9.5* | —<br>—<br>*3.57* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>*4.4* | Het preparaat bleek iets zwakker te zijn dan de Fr.-Valor deed verwachten. |
| 56 | 10 Dec. 1923 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. Val. IV, zending<br>4 Dec. '23, (monster) | 1<br>2<br>3 | 1.9<br>1.95<br>1.71 | 46<br>44<br>42 | 38<br>36<br>34 | 20<br>18.46<br>19.88 | *19.44* | +0.55<br>−0.99<br>+0.43 | + 2.8<br>—<br>+ 2.2 | —<br>− 5.1<br>— | —<br>—<br>*10.28* | —<br>—<br>*3.86* | —<br>—<br>*9.4* | —<br>—<br>*3.3* | Deze cijfers zijn *niet* meegeteld bij het opbouwen der curve. |
| 57 | 16 Jan. 1924 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. Val. IV, zending<br>15 Dec. '23 (voorraad) | 4<br>5<br>6 | 2.45<br>2.25<br>2.05 | 52<br>45<br>37 | 52<br>39<br>38 | 21.22<br>17.55<br>18.72 | *19.16* | +2.06<br>−1.61<br>−4.44 | +10.7<br>—<br>— | —<br>− 8.4<br>− 2.3 | —<br>—<br>*10.4* | —<br>—<br>3.91 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>*6.9* | Deze cijfers zijn *niet* meegeteld bij het opbouwen der curve. |
| 57A | Som van ijking 56 en 57 | Poeder C. & L. 1923<br>Fr. Val. IV. Dec. '23<br>Som van alle ijkingen<br>(monster + voorraad) | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6 | | | | | *19.31* | +0.69<br>−0.85<br>+0.58<br>+1.92<br>−1.76<br>−0.59 | + 3.6<br>—<br>+ 2.9<br>+ 9.9<br>—<br>— | —<br>− 4.3<br>—<br>—<br>− 9.1<br>− 3 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>*10.36* | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>*3.88* | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>*15* | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>*5.5* | Deze ijking is *wel* meegeteld bij het opbouwen der curve.<br>Het poeder is dus nog iets te zwak. Daarom wordt dit met het sterke poeder L. & C. Fr. Val. V in de verhouding *1 Kilo* poeder Valor IV + 144 gram poeder Valor 5.2 vermengd. (IJking van dit mengsel zie tabel [49]). |
| 58 | 4 Juni 1924 | Poeder C. & L. Fr. Val. 5.2, nagedroogd op 80° | 1<br>2<br>3 | 2.28<br>2.07<br>2.2 | 38<br>42<br>42 | 39<br>36.5<br>40 | 17.10<br>17.63<br>18.18 | *17.64* | −0.34<br>+0.01<br>+0.54 | —<br>0<br>+ 3.1 | − 3.1<br>—<br>— | —<br>—<br>*11.3* | —<br>—<br>*4.25* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>*2.04* | Door het drogen bij 80 % is het poeder dus 9.1 % in sterkte achteruitgegaan. |
| 59 | 4 Febr. 1924 | Poeder C. & L. Fr. Val. 5.2, met a.s. | 1<br>2<br>3 | 2.27<br>2.02<br>1.95 | 34<br>31<br>33 | 32.5<br>25<br>28 | 14.32<br>12.37<br>14.36 | *13.68* | +0.64<br>−1.31<br>+0.68 | + 4.7<br>—<br>+ 5 | —<br>− 9.6<br>— | —<br>—<br>*14.6* | —<br>—<br>*5.48* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>*6.43* | Door stab. met alcohol vond een vermeerdering plaats van Valor = 4.64 op Valor 5.48 of *18 %*. |
| 60 | 3 Juni 1921 | Poeder C. & L. Fr. Val. 5.2, nagedroogd op 80° dan met a.s. | 1<br>2<br>3 | 2.05<br>1.7<br>2.37 | 33<br>35.5<br>50 | 35.5<br>26<br>40 | 17.32<br>15.29<br>16.88 | *16.50* | +0.82<br>−1.21<br>+0.38 | + 5<br>—<br>+ 2.3 | —<br>− 7.4<br>— | —<br>—<br>*12.1* | —<br>—<br>*4.54* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>4.5 | Stabilisatie van een poeder, dat eerst op 80 % is nagedroogd, geeft dus geen versterking. |
| 61 | 19 Nov. 1923 | Poeder C. & L. Fr. Val. 5.2, soxhlet-extract | 1<br>2<br>3<br>4 | 2.55<br>2.66<br>2.5<br>1.72 | 40.5<br>33<br>33<br>22 | 40.5<br>33.5<br>33.5<br>22 | 15.89<br>12.59<br>13.40<br>12.79 | *13.67* | +2.22<br>−1.08<br>−0.27<br>−0.88 | +16.2<br>—<br>—<br>— | —<br>− 7.2<br>− 1.9<br>− 6.4 | —<br>—<br>—<br>*14.6* | —<br>—<br>—<br>*5.49* | —<br>—<br>—<br>11.5 | —<br>—<br>—<br>8.1 | Het soxhlet extract haalt 18 % meer uit de bladeren, dan het infuus en evenveel als het infuus van a.s. bladeren. |
| 62 | 26 Mei 1924 | Poeder C. & L. Fr. Val. 5.2, a.s., Soxhlet-extract II, uit het met a.s. poeder | 1<br>2<br>3 | 2.15<br>2.45<br>2.05 | 28<br>31<br>32 | 30.5<br>31.5<br>31 | 14.19<br>12.86<br>15.12 | *14.06* | +0.13<br>−1.20<br>+1.06 | + 0.9<br>—<br>+ 7.6 | —<br>− 8.5<br>— | —<br>—<br>*14.2* | —<br>—<br>*5.33* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>5.7 | Het extract uit het met a.s. poeder toonde een vermeerdering van 14.9 % t.o.v. het infuus uit de normale bladeren, echter een geringere waarde t.o.v. het infuus uit met a.s. bladeren. |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % +% | Afwijking van het gemiddelde in % −% | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 63 | 3 Maart 1924 | Poeder C. & L. Fr. V. 5.2 a.s. Soxhlet extract I uit het met alc. gest. poeder | 1<br>2<br>3 | 2.6<br>2.7<br>2.12 | 39<br>41<br>31 | 39<br>43<br>32.5 | 15<br>15.93<br>15.33 | *15.42* | −0.42<br>+0.51<br>−0.09 | —<br>+ 3.3<br>— | — 2.7<br>—<br>— 0.6 | —<br>—<br>*12.9* | —<br>—<br>*4.86* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>2.2 | Het extract was foutief bereid, en was zwakker dan werd verwacht. |
| 64 | 20 Febr. 1924 | Poeder C. & L. Fr. V. 4 met a. g. | 1<br>2<br>3<br>4<br>5 | 2.1<br>2.2<br>2.05<br>2.5<br>2.05 | 36<br>32.5<br>35<br>30<br>40 | 36<br>32.5<br>35.5<br>38.5<br>36.5 | 17.14<br>14.77<br>17.35<br>15.40<br>17.81 | *16.49* | +0.65<br>−1.72<br>+0.86<br>−1.09<br>+1.32 | + 4<br>—<br>+ 5.2<br>—<br>+ 8 | —<br>—10.4<br>—<br>— 6.6<br>— | —<br>—<br>—<br>*12.1*<br>— | —<br>—<br>—<br>4.55<br>— | —<br>—<br>—<br>13.3<br>— | —<br>—<br>—<br>6.84<br>— | Door stabilisatie met alcohol vond een toename plaats van V. 4.11 op V. 4.55 of *10.7* %. |
| 65 | Febr. 1924 | Poeder C. & L. Fr. V. 3.7 met a. g. | 1<br>2<br>3<br>4<br>5 | 2<br>2.45<br>1.75<br>1.9<br>1.75 | 58<br>50<br>45<br>58<br>40 | 55<br>49<br>39<br>57<br>34.5 | 27.50<br>20<br>22.29<br>30<br>19.71 | *23.90* | +3.60<br>−3.90<br>−1.61<br>+6.10<br>−4.19 | +15<br>—<br>—<br>+25.5<br>— | —<br>—16.3<br>— 6.7<br>—<br>—17.5 | —<br>—<br>—<br>—<br>8.37 | —<br>—<br>—<br>—<br>3.12 | —<br>—<br>—<br>—<br>13.3 | —<br>—<br>—<br>—<br>16 | De ijking voldoet niet geheel aan de eischen. Er is evenwel toch uit te concludeeren, dat het poeder door a. s. sterker is geworden.<br>Vermeerdering in sterkte van het met alc. gest. poeder t. o. v. het normale van 2.39 tot 3.12 = *30.6* %. |
| 66 | 20 Juni 1924<br>30 Juni 1924<br>1 Juli 1924 | Tinct. digitalis uit het poeder C. & L. internationaal mengsel. | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6<br>7<br>8<br>9 | 1.98<br>1.73<br>2.56<br>2.7<br>2.4<br>2.4<br>1.8<br>2.1<br>1.95 | 26<br>43<br>28<br>45<br>45<br>33<br>35<br>40<br>39 | 28.5<br>41.5<br>29<br>45<br>45.5<br>34<br>35.5<br>42<br>40 | 14.39<br>23.99<br>11.33<br>16.66<br>18.79<br>14.17<br>19.72<br>20<br>20.51 | *17.73* | −3.34<br>+6.26<br>−6.40<br>−1.07<br>+1.06<br>−3.56<br>+1.99<br>+2.27<br>+2.78 | —<br>+35.8<br>—<br>—<br>+6.03<br>—<br>+11.2<br>+12.8<br>+15.7 | —18.8<br>—<br>—36.1<br>— 6<br>—<br>—20.1<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>11.3 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>4.23 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>18.8 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>18 | 5 cc. tinctuur werden met Aq. physiol. tot 100 verdund. |
| 67 | 5 Mei 1922 | Tinctura digitalis. Ed. IV. 1920. 2 jaar bewaard. | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6<br>7<br>8 | 2.43<br>1.78<br>2.15<br>2.48<br>2.31<br>1.95<br>2.08<br>2.33 | 48<br>36<br>56<br>41<br>68<br>36<br>47<br>39 | 41.5<br>35.4<br>53.5<br>39<br>60<br>37<br>38.5<br>45.5 | 17.08<br>19.88<br>24.88<br>15.73<br>25.97<br>18.97<br>18.51<br>19.53 | *20.07* | −2.99<br>−0.19<br>+4.81<br>−4.34<br>+5.90<br>−1.10<br>−1.56<br>−0.54 | —<br>—<br>+23.9<br>—<br>+29.3<br>—<br>—<br>— | —14.8<br>— 0.9<br>—<br>—21.5<br>—<br>— 5.6<br>— 7.7<br>— 2.7 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>9.96 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>17.6 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>13.3 | Kat 5 is een „uitbijter". De toelaatbare grens van een afwijking voor 8 bepalingen is 24¼ % (Tabel VIII, kolom 2).<br>Met uitschakeling van den uitbijter wordt de gemiddelde dos. let. 19.22 (in 1 gr. poeder 10.4 d. l.)<br>Met uitschakeling van alle meer dan 2 % afwijkende katten is de d. l. 18.79 cc. (in 1 gr. poeder 10.7 d. l.) |
| 68 | 20 Mei 1922 | Tinct. dig. van poeder 1920. Bereid April '22 met slappen spir. | 1<br>2<br>3 | 2.18<br>1.98<br>1.98 | 50<br>45<br>30 | 39.5<br>35.5<br>34 | 18.12<br>17.93<br>17.17 | *17.74* | +0.38<br>+0.19<br>−0.57 | +2.14<br>+1.07<br>— | —<br>—<br>— 3.2 | —<br>—<br>11.3 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>2.14 | |
| 69 | 24 Mei 1922 | Tinct. digitalis, bereid met sterken spiritus. | 1<br>2<br>3 | 2.15<br>2.28<br>1.98 | 39<br>44<br>35 | 40<br>45<br>36 | 18.60<br>19.74<br>18.18 | *18.84* | −0.24<br>−0.66<br>+0.90 | —<br>—<br>+ 4.7 | — 1.2<br>— 3.5<br>— | —<br>—<br>10.6 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>3.13 | |

| IJking No. 1 | DATUM 2 | PREPARAAT 3 | Kat No. 4 | Gewicht in Kg. 5 | Duur in min. 6 | Dos. let. p. kat in cc. 7 | Dos. let. p. Kg. in cc. 8 | Gemiddeld 9 | Afwijking van het gemiddelde: in cc. 10 | Afwijking van het gemiddelde: in % + % 11 | Afwijking van het gemiddelde: in % − % 12 | Dos. let. in 1 gr. poeder 13 | Valor 14 | Toelaatbare afwijking 6.67/(n−1) 15 | Gemiddelde afwijking 16 | OPMERKINGEN 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 70 | 14 Mei 1922 | Poeder S. | 1 | 2.03 | 26 | 24 | 11.82 | | −1.03 | — | −8.01 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.78 | 34.5 | 26 | 14.61 | | +1.76 | +13.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.98 | 31 | 24 | 12.12 | 12.85 | −0.73 | — | −5.68 | 15.5 | 5.83 | 9.4 | 9.1 | |
| 71 | 1 Juni 1922 | Poeder S. a.s. | 1 | 2.38 | 41 | 34 | 14.28 | | +0.47 | + 3.5 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.73 | 43 | 36 | 13.18 | | −0.63 | — | − 4.5 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.86 | 33 | 26 | 13.98 | 13.81 | +0.17 | + 1.2 | — | 14.8 | 5.4 | 9.4 | 3 | |
| 72 | 9 Juni 1922 | Poeder Z. ongestab. | 1 | 1.78 | 31 | 19 | 10.67 | | +0.24 | + 2.3 | — | — | — | — | — | De bepalingen van kat 5, 6, 7 en 8 geschiedden met het $^1/_4$ % infuus (zie tekst). De doses letales per Kg. kat zijn daarom door 2 gedeeld in kolom 8 weergegeven, |
| | | | 2 | 2.68 | 50 | 35$^3/_4$ | 13.34 | | +2.91 | +27.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.78 | 30 | 17$^1/_4$ | 9.69 | | −0.74 | — | − 7.1 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.— | 34 | 18 | 9.— | | −1.43 | — | −13.7 | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 1.84 | 30 | 36 | 9.78 | | −0.65 | — | − 6.2 | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.24 | 25 | 33 | 7.37 | | −3.06 | — | −29.3 | — | — | — | — | |
| | | | 7 | 2.61 | 43 | 60 | 11.49 | | +1.06 | +10.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 8 | 2.72 | 51 | 66 | 12.13 | 10.43 | +1.70 | +16.3 | — | 19.2 | 7.18 | 17.6 | 14 | |
| 73 | 12 Juni 1922 | Poeder Z. a.s. | 1 | 2.42 | 30 | 28 | 11.57 | | +1.12 | +10.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.92 | 30 | 18.9 | 9.84 | | −0.61 | — | − 5.8 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.21 | 37 | 22 | 9.95 | 10.45 | −0.50 | — | − 4.7 | 19.1 | 7.1 | 9.4 | 7.1 | |
| 74 | 12 Nov. 1920 | Mengsel poeder D 105 en D 15 | 1 | 2.45 | 45 | 60 | 24.49 | | +0.07 | + 0.3 | — | — | — | — | — | Volgens berekening zou dit mengsel een V. moeten hebben van $\frac{4.2+2.4}{2}=3.3$. Dit verschilt 6.9 % van 3.07. |
| | | | 2 | 1.75 | 40 | 45 | 26.47 | | +2.05 | + 8.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.75 | 34 | 39 | 22.29 | 24.42 | −2.13 | — | − 8.7 | 8.2 | 3.07 | 9.4 | 5.8 | |
| 75 | 24 Nov. 1920 | Stelen van Digitalis-bladeren | 1 | 1.8 | 38 | 57.5 | 31.17 | | −1.74 | — | − 5.8 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.5 | 62 | 89 | 31.94 | | −0.97 | — | − 3 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.54 | 34 | 48 | 35.60 | 32.91 | +2.69 | + 8.2 | — | 6.1 | 2.28 | 9.4 | 5.7 | |
| 76 | 11 Febr. 1921 | C. & L., 1909 a.s. | 1 | 2.115 | 52 | 26.5 | 12.56 | | −0.18 | — | − 1.4 | — | — | — | — | Het infuus van kat 2 was verdund met Ringer tot $^1/_4$ %; dat van kat 3 tot $^3/_{13}$ %. Bij de dos. let. per Kg. is alles omgerekend tot $^1/_2$ %. |
| | | | 2 | 2.5 | 57 | 62.5 | 12.50 | | −0.24 | — | − 1.8 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.9 | 50 | 51 | 13.15 | 12.74 | +0.41 | + 3.2 | — | 15.6 | 5.9 | 9.4 | 2.1 | |
| 77 | 22 Oct. 1920 | D 105 | 1 | 1.87 | 63 | 60.5 | 32.35 | | +4.04 | +13.7 | — | — | — | — | — | Hierbij wijkt een kat meer dan de toelaatbare grens af. Wordt deze uitgeschakeld, dan wordt de V. = 2.4 (31.45 cc., of in gram poeder 6.35). Dit poeder, 't zij men 2.65 of 2.4 als V. neemt, was merkbaar zwakker dan de andere bij lager temp. gedr. poeders van oogst 1920. |
| | | | 2 | 1.98 | 40 | 37.5 | 18.9 | | −9.41 | — | −33.2 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.38 | 50 | 80 | 33.5 | | +5.19 | +17.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2 | 39 | 57 | 28.5 | 28.31 | +0.19 | + 0.7 | — | 7.07 | 2.65 | 11.5 | 16 | |
| 78 | 19 Oct. 1920 | D 15 a.s. | 1 | 1.82 | 61 | 48.5 | 26.65 | | +0.54 | + 2.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.87 | 40 | 49.5 | 26.47 | | +0.36 | + 1.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.4 | 53 | 60.5 | 25.20 | 26.11 | −0.91 | — | − 3.5 | 7.66 | 2.9 | 9.4 | 2.3 | De ijking voldeed aan de eischen. |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 79 | 19 Nov. 1920 | D 15 a. s. | 1 | 2.5 | 38 | 39 | 15.60 | | +1.74 | + 12.6 | — | | | | | Kat 2 en 4 hadden een ouden pneumonischen haard; werden deze uitgeschakeld dan was de d.l. 14.79 cc. (V. 5.07, in 1 gr. poeder 13.55 d.l. Het preparaat was (met uitschakeling) 22.8 % toegenomen t.o.v. 't ongestabiliseerde poeder of (zonder uitschakeling 30.8 %). |
| | | | 2 | 2.47 | 31 | 29.5 | 11.94 | | −1.92 | | −13.9 | | | | | |
| | | | 3 | 1.78 | 30 | 28 | 15.72 | | +1.86 | + 13.4 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2 | 28 | 26 | 13.00 | | −0.86 | — | — 6.2 | | | | | |
| | | | 5 | 2.14 | 28 | 28 | 13.04 | 13.86 | −0.82 | — | — 5.9 | 14.4 | 5.4 | 13.4 | 10.4 | |
| 80 | 5 Febr. 1921 | D 15 a. s. nieuwe zending | 1 | 2.1 | 26 | 24 | 11.43 | | −1.22 | — | — 9.6 | | | | | |
| | | | 2 | 1.9 | 30 | 26 | 13.68 | | +1.03 | + 8.2 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.79 | 35 | 23 | 12.85 | 12.65 | +0.20 | + 1.6 | — | 15.8 | 5.9 | 9.4 | 6.48 | |
| 81 | 7 Febr. 1921 | D 30 a. s. | 1 | 2.05 | 45 | 37.5 | 11.49 | | −0.38 | — | — 3.2 | | | | | |
| | | | 2 | 2.35 | 34 | 27 | 13.41 | | +1.54 | + 12.9 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.96 | 34 | 21 | 10.71 | 11.87 | −1.16 | — | — 9.8 | 16.8 | 6.3 | 9.4 | 8.6 | |
| 82 | 18 Febr. 1921 | D 85 a. s. Iste ijking | 1 | 2.4 | 70 | 44 | 18.32 | | −0.96 | — | — 4.9 | | | | | |
| | | | 2 | 2.2 | 70 | 26.5 | 12.09 | | −7.19 | — | −37.3 | | | | | |
| | | | 3 | 1.95 | 65 | 46.5 | 23.82 | | +4.54 | + 23.6 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2.14 | 65 | 49 | 22.90 | 19.28 | +3.62 | + 18.6 | — | 10.35 | 3.9 | 11.5 | 21 | |
| 83 | 9 April 1921 | D 85 a. s. IIde ijking | 1 | 2.33 | 43 | 59 | 25.32 | | +5.85 | + 29.8 | — | — | — | — | — | Met uitschakeling van kat 1, wordt de V. 4.25 of in 1 gr. poeder zitten 11. d.l. |
| | | | 2 | 2.32 | 34 | 39 | 16.81 | | −2.66 | — | −13.7 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.93 | 39 | 35.5 | 18.39 | | −1.08 | — | — 5.6 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.67 | 32 | 29 | 17.35 | 19.47 | −2.12 | — | −10.9 | 10.3 | 3.85 | 11.5 | 15 | |
| 84 | 25 Febr. 1921 | D 55 a. s. Iste ijking | 1 | 1.8 | 74 | 41 | 22.80 | | −0.12 | — | — 0.5 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.4 | 45 | 57 | 24.75 | | +1.83 | + 7.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.65 | 37 | 42.5 | 21.2 | 22.92 | −1.72 | — | — 7.5 | 8.73 | 3.27 | 9.4 | 5.2 | |
| 85 | 8 Mrt. 1921 | D 55 a. s. IIde ijking | 1 | 1.94 | 60 | 54 | 27.82 | | +1.38 | + 5.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.32 | 70 | 62 | 26.72 | | +0.28 | + 1.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.5 | — | 62 | 24.80 | 26.44 | −1.64 | — | — 6.2 | 7.58 | 2.75 | 9.4 | 4 | |
| 86 | 5 April 1921 | D 30 Straub waterextr. | 1 | 2.38 | 47 | 55 | 22.06 | | +0.66 | + 3.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.8 | 40 | 41 | 22.77 | | +1.37 | + 6.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2·09 | 38 | 40.5 | 19.37 | 21.40 | −2.03 | — | — 9.5 | 9.35 | — | 9.4 | 6.3 | |
| 87 | 11 April 1921 | D 30 a. s. Straub alcoh. extr. 2½ % | 1 | 2.36 | 43 | 53 | 22.46 | | +0.06 | + 0.3 | — | — | — | — | — | Alc. F. = 1.787<br>W. Fr. = 9.345<br>11.132 |
| | | | 2 | 2.61 | 37 | 54 | 20.69 | | −1.71 | — | — 7.6 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.875 | 44 | 45 | 24.06 | 22.40 | +1.66 | + 7.4 | — | 1.79 | — | 9.4 | 5.1 | |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking $6.67\sqrt{(n-1)}$ | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 88 | 13 April 1921 | D 30 a. s. Straub waterextr. | 1 | 2.2 | 25 | 25 | 11.37 | | +3.17 | — | −21.5 | — | — | — | — | Met uitschakeling, daar kat 1 en 2 meer dan 20 % afwijken, wordt de d.l. per Kg. 14.08 cc. of in 1 gr. poeder zitten 14.204 d.l. |
| | | | 2 | 2.2 | 63 | 84 | 19.09 | | +4.55 | + 31.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.75 | 35 | 35 | 12.72 | | +1.82 | — | −12.5 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.69 | 35 | 42 | 15.61 | | +1.07 | + 7.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 2.23 | 31 | 31 | 13.90 | 14.54 | −0.64 | — | — 4.4 | 13.75 | — | 13.4 | 15.5 | |
| 89 | 15 April 1921 | D 30 a. s. Straub alcoh.extr. 2½ % | 1 | 2.5 | 38 | 41 | 16.40 | | +0.69 | — | — 4 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.04 | 36 | 37 | 18.14 | | +1.05 | + 6.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.91 | 37 | 32 | 16.75 | 17.097 | −0.34 | — | — 2 | 2.34 | — | 9.4 | 4 | |
| 90 | 19 April 1921 | D 15 Straub waterextr. | 1 | 2.35 | 45 | 45 | 19.15 | | +1.12 | — | — 5.5 | — | — | — | — | Met uitschakeling van de katten 2 en 4, wordt de d.l. in 1 gr. poeder 9.809, dus practisch geen verschil. |
| | | | 2 | 2.23 | 60 | 60 | 26.91 | | +6.64 | + 32.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.2 | 42 | 42 | 19.09 | | −1.18 | — | — 5.8 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.42 | 36 | 34.5 | 14.26 | | +6.01 | — | −28.4 | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 1.96 | 32 | 43 | 21.94 | 20.27 | −1.67 | + 8.2 | — | 9.87 | — | 13.4 | 16.4 | |
| 91 | 20 April 1921 | D 15 Str. a. 2½ % | 1 | 1.79 | 59 | 55.5 | 31 | 31 | — | — | — | 1.29 | — | — | — | |
| 92 | 26 April 1921 | D 15 a. s. Straub waterextr. | 1 | 2.3 | 42 | 37 | 16.09 | | +0.48 | + 3.1 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.7 | — | 27.5 | 16.08 | | +0.57 | + 3.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.3 | 42.5 | 33.5 | 14.56 | 15.61 | −1.05 | — | — 6.4 | 12.81 | — | 9.4 | 4.5 | |
| 93 | 26 April 1921 | D 15 a. s. Straub alcoh.extr. | 1 | 1.82 | 34 | 51.5 | 28.30 | | +0.20 | + 0.7 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 17.2 | 40 | 48 | 27.90 | 28.10 | −0.20 | — | — 0.7 | 1.42 | — | — | 0.7 | |
| 94 | 29 April 1921 | D 55 Straub waterfractie | 1 | 2.25 | 37 | 54 | 24 | | +0.53 | + 2.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.85 | 45 | 44 | 23.78 | | +0.31 | + 1.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.1 | 48 | 47.5 | 22.64 | 23.47 | −0.83 | — | — 3.5 | 8.52 | — | 9.4 | 2.5 | |
| 95 | 30 April 1921 | D 55 Straub alcoholfractie | 1 | 2,2 | 30 | 29.5 | 13.41 | | −3.76 | — | −21.9 | — | — | — | — | Met uitschakeling van kat 1 wordt de d.l. in 1 cc. 100 % oplossing 2.175. |
| | | | 2 | 2.15 | 37 | 39 | 18.14 | | +0.97 | + 5.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.45 | 35 | 42 | 17.14 | | −0.03 | — | — 0.2 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 1.9 | 38 | 38 | 20 | 17.17 | +2.83 | + 16.5 | — | 2.3 | — | 11.5 | 11.1 | |
| 96 | 2 Mei 1921 | D 55 a. s. Straub waterextr. | 1 | 2.13 | 58 | 60.75 | 28.52 | | +1.68 | + 6.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.83 | 39 | 45 | 24.59 | | −2.25 | — | — 8.3 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.5 | 39 | 68.5 | 27,40 | 26.84 | +0.56 | + 2.1 | — | 74.52 | — | 9.4 | 5.55 | |
| 97 | 3 Mei 1921 | D 55 a. s. Straub alcoh.extr. | 1 | 2.06 | 36 | 31.5 | 15.29 | | −0.73 | — | — 4 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.1 | 32 | 34.5 | 16.43 | | +0.41 | + 2.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.2 | 39 | 36 | 16.36 | 16.02 | +0.34 | + 2.3 | — | 2.5 | — | 9.4 | 3.06 | |

| IJking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. in 1 gr. poeder | Valor | Toelaatbare afwijking 6.67 √(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 98 | 16 Dec. 1920 | Acetum Digitalis | 1 | 1.98 | 30 | 30.5 | 15.40 | | + 0.4 | + 2.7 | — | | | | | Ad. [98]. 12 cc. acet. dig. + 24 cc. 5 % $NaHCO_3$ + Ringer ad. 100 was de verdunning. Kat 3 wijkt meer af dan 20 % wordt zij uitgeschakeld, dan wordt het aantal glucosiden 5.2 per gram poeder. |
| | | | 2 | 1.93 | 30 | 32 | 16.58 | | + 1.58 | + 10.5 | — | | | | | |
| | | | 3 | 2.1 | 30 | 25 | 11.90 | | − 3.10 | — | −20.6 | | | | | |
| | | | 4 | 1.55 | 25 | 25 | 16.13 | 14.98 | + 1.15 | + 7.5 | — | 5.5 | — | 11.5 | 10.2 | |
| 99 | 8 Dec. 1920 | Tinctura Dig. 1/8 uit versch blad met 95 % alcohol | 1 | 2.25 | 80 | 120 | 53.3 | | + 13 | + 32.4 | — | | | | | Ad. [99]. De 12½ % tinctuur was bereid uit versch ongedroogd blad. Kat 1 is een uitbijter; had bovendien pneumonie. Wordt deze uitgeschakeld, dan is de d.l. 35.92 cc. De d.l. v.d. onverdunde tinct. is 1.796 cc. In 1 gr. versch blad 4.4 d.l. Daar 1 gr. versch blad overeenkomt met 0.22 gr. droog blad, was de 12½ % tinct. in werkelijkheid slechts de 2.75 % tinct. uit gedroogd blad. Het aantal d.l. uit 1 gr. droog poeder zou dus 16 d.l. bedragen. |
| | | | 2 | 2.08 | 78 | 70 | 33.65 | | − 6.62 | — | −16.5 | | | | | |
| | | | 3 | 1.98 | 55 | 70 | 35.43 | | − 4.84 | — | −12.1 | | | | | |
| | | | 4 | 2.35 | 40 | 91 | 38.70 | 40.27 | − 1.57 | — | — 3.9 | — | — | 11.5 | 16.1 | |
| 100 | 2 Dec. 1920 | Tinct. Dig. Ed. IV | 1 | 2.64 | 46 | 42.5 | 16.10 | | − 1.96 | — | −10.9 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 1.45 | 36 | 29 | 20 | | + 1.94 | + 10.8 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.66 | 43 | 30 | 18.07 | 18.06 | + 0.01 | + 0.1 | — | 11.07 | — | 9.4 | 7.2 | |
| 101 | 30 Mei 1924 | Poeder in stopflesch bewaard | 1 | 2.1 | 57 | 45 | 21.43 | | + 2.82 | + 15.1 | — | — | — | — | — | Ad. [101 en 102] Dit poeder werd op verzoek van een ander laboratorium geijkt. |
| | | | 2 | 2.02 | 38 | 32.5 | 16.09 | | − 2.52 | — | −13.5 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.6 | 49 | 50.5 | 19.42 | | + 0.81 | + 4.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.43 | 39 | 42.5 | 17.49 | 18.61 | − 1.12 | — | — 6 | 10.7 | 4.03 | 11.4 | 9.7 | |
| 102 | 2 Juni 1924 | Poeder in kalkstopflesch bewaard | 1 | 1.86 | 47 | 41.5 | 22.31 | | + 5.40 | + 31.9 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.1 | 41 | 41 | 19.52 | | + 2.61 | + 15.4 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.01 | 26 | 26 | 12.94 | | − 3.97 | — | −23.4 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.12 | 34 | 33 | 15.56 | | − 1.35 | — | — 7.9 | — | — | — | — | |
| | | | 5 | 1.7 | 25 | 23 | 13.53 | | − 3.38 | — | −19.9 | — | — | — | — | |
| | | | 6 | 2.5 | 44 | 44 | 17.60 | 16.91 | + 0.71 | + 4.2 | — | 11.8 | 4.4 | 15 | 17.1 | |
| 103 | 13 Juni 1924 | D 30 Aq. | 1 | 2.33 | 36 | 35 | 15.02 | | − 0.92 | — | — 5.8 | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.24 | 35 | 37 | 16.52 | | + 0.58 | + 3.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.52 | 37 | 41 | 16.27 | 15.94 | + 0.33 | + 2.1 | — | 12.5 | 4.7 | 9.4 | 3.8 | |
| 104 | 14 Juni 1921 | D 15 a. s. | 1 | 1.7 | 27 | 24.5 | 14.41 | — | — | — | — | 13.88 | 5.2 | — | — | |
| 105 | 17 Juni 1921 | D 15 waterfractie na $CHCL_3$ extractie Digitaleine | 1 | 1.87 | 40 | 49 | 26.20 | | + 3.67 | + 16.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 2 | 2.17 | 34 | 42 | 19.35 | | − 3.18 | — | −14.1 | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 1.92 | 42 | 46 | 23.96 | | + 1.43 | + 6.3 | — | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.05 | 37 | 42.25 | 20.61 | 22.53 | − 1.92 | — | — 8.5 | 4.44 | — | 11.5 | 11.3 | |
| 106 | 17 Juni 1921 | D 15 a. s. waterfractie na $CHCL_3$ extractie Digitaleine | 1 | 2.5 | 27 | 25 | 10.00 | | − 1.10 | — | — 9.9 | — | — | — | — | IJking van kat 1, 2, en 3 geschiedde met een 1 %, van kat 4 met 0.5 % oplossing. Per Kilo kat is de waarde van kat 4 herleid tot een 1 % oplossing. |
| | | | 2 | 2.03 | 35 | 26.5 | 13.05 | | + 1.96 | + 19.6 | — | — | — | — | — | |
| | | | 3 | 2.43 | 37 | 24 | 9.88 | | − 1.22 | — | −10.9 | — | — | — | — | |
| | | | 4 | 2.27 | 41 | 52 | 11.45 | 11.095 | + 0.36 | + 3.2 | — | 9.01 | — | 11.5 | 10.4 | |

| IJking No. 1 | DATUM 2 | PREPARAAT 3 | Kat No. 4 | Gewicht in Kg. 5 | Duur in min. 6 | Dos. let. p. kat in cc. 7 | Dos. let. p. Kg. in cc. 8 | Gemiddeld 9 | Afwijking van het gemiddelde in cc. 10 | Afwijking van het gemiddelde in % + % 11 | Afwijking van het gemiddelde in % − % 12 | Dos. let. in 1 gr. poeder 13 | Valor 14 | Toelaatbare afwijking 6.67/(n−1) 15 | Gemiddelde afwijking 16 | OPMERKINGEN 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 107 | 12 Juli 1921 | D 15<br>Gitaline-fractie | 1<br>2<br>3<br>4 | 1.75<br>2.18<br>2.09<br>2.42 | 53<br>45<br>67<br>48 | 50.9<br>48.6<br>29.8<br>52.75 | 29.09<br>22.16<br>32.29<br>21.80 | —<br>—<br>—<br>26.33 | +2.76<br>−4.17<br>+5.96<br>−4.53 | + 10.5<br>—<br>+ 22.6<br>— | —<br>−16.6<br>—<br>−17.2 | —<br>—<br>—<br>3.79 | —<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>17.5 | —<br>—<br>—<br>16.7 | IJking niet fraai. Met uitschakeling van kat 3, welke meer dan 10 % afwijkt, wordt de d.l. 24.35. In 1 cc. 100 % oplossing zitten dan 4.10 d.l. |
| 108 | 12 Juli 1921 | D 15 a. s.<br>Gitaline fractie | 1<br>2<br>3<br>4 | 1.7<br>2.47<br>2.5<br>2.43 | 48<br>31<br>54<br>63 | 42<br>38.5<br>53.25<br>58.5 | 24.71<br>15.59<br>21.30<br>23.87 | —<br>—<br>—<br>21.37 | +3.34<br>−5.76<br>−0.07<br>+2.50 | + 15.6<br>—<br>—<br>+ 11.7 | —<br>−26.8<br>— 0.3<br>— | —<br>—<br>—<br>4.68 | —<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>11.5 | —<br>—<br>—<br>13.6 | Met uitschakeling van de kat, welke meer dan 20 % afwijkt, wordt de gem. dos. let. 23.29 cc. In 1 cc. 100 % oplossing zitten dan 42.94 d.l. |
| 109—118 | | **Zie uitslaande tabel** | | | | | | | | | | | | | | |
| 119 | 24 Juni 1921 | Liquor Digitalis<br>20 Juni 1921 | 1<br>2<br>3 | 1.8<br>1.95<br>2.08 | 68<br>59<br>66 | 64.5<br>53.7<br>56.3 | 35.83<br>27.12<br>27,07 | —<br>—<br>30.01 | +5.82<br>−2.89<br>−2.94 | + 19.4<br>—<br>— | —<br>— 9.6<br>— 9.8 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>— | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>13.3 | Het liq. dig. werd 10 maal verdund. De dos. let. van het onverdunde preparaat was 3 cc. |
| 120 | 27 Juni 1921 | Liquor Digitalis<br>met spiritus | 1<br>2 | 1.85<br>1.73 | 54<br>52 | 50.3<br>47 | 27.19<br>27.17 | —<br>27.18 | +0.01<br>−0.01 | + 0.1<br>— | —<br>— 0.1 | —<br>— | —<br>— | —<br>— | —<br>— | Verdunning 1 : 10<br>De dos. let. v.h. onverdunde preparaat was 2.7 |
| 121 | 2 Juli 1921 | Digitalispoeder<br>21 Juni 1921 | 1<br>2 | 1.84<br>1.88 | 33<br>37 | 32<br>31.3 | 17.39<br>16.65 | —<br>17.02 | +0.37<br>−0.37 | + 2.2<br>— | —<br>— 2.2 | —<br>11.75 | —<br>4.4 | —<br>— | —<br>— | |
| 122 | 15 Juli 1921 | Liquor Digitalis<br>75—80 verhit | 1<br>2 | 1.43<br>2.6 | 37<br>65 | 37<br>74 | 25.80<br>28.46 | —<br>27.13 | −1.33<br>+1.33 | —<br>+ 4.9 | — 4.9<br>— | —<br>— | —<br>— | —<br>— | —<br>— | Verdunning 1 : 10<br>Door tijdelijk gebrek aan katten konden slechts 2 katten worden geijkt. De d.l. van het onverdunde preparaat was 2.7 |
| 123 | 22 Sept. 1921 | Liquor Digitalis | 1<br>2<br>3 | 1.82<br>2.12<br>2.60 | 46<br>56<br>54 | 40<br>53.5<br>72 | 21.98<br>25.23<br>27.69 | —<br>—<br>24.97 | −2.99<br>+0.26<br>+2.72 | —<br>+ 1.0<br>+ 10.9 | −11.9<br>—<br>— | —<br>—<br>— | —<br>—<br>— | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>7.9 | De dos. let. v.h. onverdunde preparaat was 2.49 |
| 124 | 30 Juni 1923 | Liquor Digitalis<br>m. spiritus bewaard | 1<br>2<br>3<br>4<br>5 | 2.50<br>2.1<br>2.15<br>1.82<br>2.4 | 45<br>24<br>37<br>35<br>44 | 47.5<br>26<br>37<br>36<br>48 | 19.00<br>12.38<br>17.21<br>19.78<br>20.00 | —<br>—<br>—<br>—<br>17.67 | +1.33<br>−5.29<br>−0.46<br>+2.11<br>+2.33 | + 7.5<br>—<br>—<br>+ 11.9<br>+ 13.2 | —<br>−29.9<br>— 2.6<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>— | —<br>—<br>—<br>—<br>13.4 | —<br>—<br>—<br>—<br>13. | Verdunning 1 : 10<br>Kat 2 is een uitbijter. Wordt deze uitgeschakeld, dan wordt de d. l. 18.99 cc. of 1,89 cc. v.h. onverdunde preparaat |
| 125 | 30 Juni 1923 | Liquor Digitalis<br>Ampullen | 1<br>2<br>3 | 2.22<br>1.68<br>3. | 40<br>34<br>80 | 49<br>35<br>77 | 22.07<br>20.83<br>25.67 | —<br>—<br>22.86 | −0.79<br>−2.03<br>+2.81 | —<br>—<br>+ 12.7 | — 3.5<br>— 8.9<br>— | —<br>—<br>— | —<br>—<br>— | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>9.4 | Verdunning 1 : 10<br>De dos. let. v.h. onverdunde prep. was 2.29. |

| IJking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. v. d. onverdunde tinctuur | In 1 gram zaad | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 126 | 26 Febr. 1921 | Tinct. Stroph. B. & S. | 1<br>2<br>3 | 1.95<br>1.98<br>2.25 | 1<br>52<br>54 | 62<br>66<br>84 | 31.79<br>33.33<br>33.93 | 33.0 | −1.22<br>+0.32<br>+0.92 | —<br>+ 0.97<br>+ 2.7 | − 3.7<br>—<br>— | —<br>—<br>0.165 | —<br>—<br>61 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>2.5 | Verdunning der tinct. 0.5 %. |
| 127 | 3 Mrt. 1921 | Tinct. Stroph. K. Ph. H. | 1<br>2<br>3 | 1.98<br>2<br>2.23 | 40<br>35<br>45 | 64<br>56<br>58 | 32.2<br>28<br>26 | 28.7 | +3.5<br>−0.7<br>−2.7 | +12.2<br>—<br>— | —<br>− 2.4<br>− 9.5 | —<br>—<br>0.0287 | —<br>—<br>348 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>8.1 | Verdunning der tinct. 0.1 %. |
| 128 | 2 Mei 1921 | Tinct. Stroph. R. & B. | 1<br>2<br>3<br>4 | 2.37<br>2.32<br>2.55<br>1.97 | 95<br>36<br>52<br>30 | 39<br>36<br>47.5<br>26.5 | 16.45<br>15.52<br>18.63<br>13.45 | 16.0 | +0.44<br>−0.49<br>+2.62<br>−2.56 | + 2.7<br>—<br>+16.6<br>— | —<br>− 3.6<br>—<br>−15.9 | —<br>—<br>—<br>0.16 | —<br>—<br>—<br>62.5 | —<br>—<br>—<br>11.5 | —<br>—<br>—<br>9.7 | Verdunning der tinct. 1 %.<br>Aan de eerste kat werd eerst een 0.1 % oplossing toegediend, later een 1 %. De d.l. is op een 1 % oplossing omgerekend. |
| 129 | 15 Juni 1921 | Tinct. Stroph. H. te Ma. | 1<br>2<br>3 | 2.4<br>2.57<br>1.98 | 29<br>46<br>29 | 34.5<br>54<br>27 | 14.33<br>15.76<br>13.64 | 14.5 | −0.25<br>+1.18<br>−0.94 | —<br>+ 8.25<br>— | − 1.8<br>—<br>− 6.5 | —<br>—<br>0.029 | —<br>—<br>344 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>5.5 | Verdunning der tinct. 0.2 %.<br>Aan kat 2 werden 54 cc. van een 0.15 % oplossing gegeven, d.i. 15.76 cc. v.e. 0.2 % oplossing per Kilo kat. |
| 130 | 4 Nov. 1921 | Tinct. Stroph. M. ontvet Diplac. | 1<br>2<br>3 | 2.66<br>2.33<br>2.01 | 44<br>40<br>32 | 37.2<br>28.6<br>26.2 | 14.<br>12.27<br>13.04 | 13.1 | +0.9<br>−0.83<br>−0.06 | + 6.9<br>—<br>— | —<br>− 6.3<br>− 0.5 | —<br>—<br>0.026 | —<br>—<br>381 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>4.5 | Verdunning der tinct. 0.2 %. |
| 131 | 10 Nov. 1921 | Tinct. Stroph. M. niet ontvet Diplac. | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6<br>7 | 2.21<br>2.75<br>1.75<br>2.72<br>2.15<br>1.8<br>1.88 | 33<br>21<br>35<br>15<br>41<br>43<br>35 | 26.1<br>24.8<br>23.5<br>19.2<br>41.5<br>45<br>35 | 23.82<br>18<br>26.28<br>14<br>19.07<br>25<br>18.72 | 22.5 | +1.08<br>—<br>+3.74<br>—<br>−3.47<br>+2.46<br>−3.82 | + 4.8<br>—<br>+16.6<br>—<br>—<br>+10.9<br>— | —<br>−20.2<br>—<br>−38<br>−15.4<br>—<br>−17 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>0.0225 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>435 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>16.3 | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>17.5 | Verd. der tinct. voor 1, 2, 3, 4: 0.2 %<br>„ „ „ „ 5, 6, 7: 0.1 %<br>De katten 2 en 4 zijn, omdat de duur te kort was, uitgeschakeld. Hun afwijking van het gemiddelde is echter uitgerekend en in de curven meegeteld. |
| 132 | 28 Nov. 1921 | Tinct. Stroph. Slis, niet ontvet | 1<br>2<br>3 | 2.02<br>1.95<br>2.02 | 55<br>45<br>58 | 49.2<br>53.5<br>53 | 24.35<br>28.46<br>26.23 | 26.3 | −2.00<br>+2.11<br>−0.12 | —<br>+ 8.05<br>— | − 7.6<br>—<br>− 0.4 | —<br>—<br>0.079 | —<br>—<br>126 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>5.4 | Verdunning der tinct. 0.3 %. |
| 133 | 21 Febr. 1922 | Tinct. Stroph. maceratie niet ontvet | 1<br>2<br>3 | 1.94<br>2.23<br>2.73 | 31<br>40<br>40 | 32<br>35.75<br>45 | 16.48<br>16.03<br>15.38 | 15.9 | +0.52<br>+0.07<br>−0.58 | + 3.2<br>+ 0.4<br>— | —<br>—<br>− 3.6 | —<br>—<br>0.0239 | —<br>—<br>418 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>2.4 | Verdunning der tinct. 0.3 %. |

| Ijking No. | DATUM | PREPARAAT | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Gemiddeld | Afwijking van het gemiddelde in cc. | Afwijking van het gemiddelde in % + % | Afwijking van het gemiddelde in % − % | Dos. let. v. d. onverdunde tinctuur | In 1 gram zaad | Toelaatbare afwijking 6.67√(n−1) | Gemiddelde afwijking | OPMERKINGEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 134 | 28 Febr. 1922 | Tinct. Stroph. Slis. wel ontvet | 1 | 2.02 | 59 | 51.5 | 25.49 | | + 4.45 | + 21.5 | — | — | — | — | — | Verdunning der tinct. 0.3 %<br>Kat 3 is een uitbijter. Met uitschakeling van deze kat wordt de dos. let. 21.84 of in 1 gram zaad zitten 152 d.l. |
| | | | 2 | 2.47 | 55 | 58 | 23.49 | | + 2.45 | + 11.6 | — | | | | | |
| | | | 3 | 2.48 | 28 | 34.2 | 13.79 | | − 7.25 | — | − 34.2 | | | | | |
| | | | 4 | 1.95 | 40 | 40 | 20.51 | | − 0.53 | — | − 2.5 | | | | | |
| | | | 5 | 2.25 | 40 | 38 | 16.88 | | − 4.16 | — | − 19.7 | | | | | |
| | | | 6 | 1.88 | 48 | 49 | 26.06 | | + 5.02 | + 23.8 | — | | | | | |
| | | | 7 | 2.73 | 43 | 57 | 20.88 | | − 0.16 | — | − 0.7 | | | | | |
| | | | 8 | 1.78 | 34 | 36 | 20.22 | | − 0.82 | — | − 3.9 | | | | | |
| | | | 9 | 2.63 | 50 | 55 | 20.91 | | − 0.13 | — | − 0.6 | | | | | |
| | | | 10 | 2.78 | 58 | 61.5 | 22.12 | 21.04 | + 1.08 | + 5.1 | — | 0.063 | 158 | 20 | 12.4 | |
| 135 | 22 Febr. 1922 | Tinct. Stroph. maceratie wel ontvet | 1 | 2.23 | 27 | 30 | 13.45 | | − 1.04 | — | − 7.2 | — | — | — | — | Verdunning der tinct. 0.3 % |
| | | | 2 | 2.23 | 34.5 | 34.5 | 15.47 | | + 0.98 | + 6.7 | — | | | | | |
| | | | 3 | 2.25 | 40 | 32.75 | 14.55 | 14.49 | + 0.06 | + 0.4 | — | 0.028 | 460 | 9.4 | 4.7 | |
| 136 | 6 Nov. 1922 | Tinct. Stroph. maceratie wel ontvet na 9 mnd. | 1 | 1.81 | 29 | 30 | 16.57 | | − 0.22 | — | − 1.3 | — | — | — | — | Verdunning der tinct. 0.15 % |
| | | | 2 | 2.6 | 44 | 75 | 17.31 | | + 0.52 | + 3.1 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.88 | 35 | 31 | 16.49 | 16.79 | − 0.32 | — | − 1.8 | 0.025 | 397 | 9.4 | 2.1 | |
| 137 | 30 Oct. 1922 | Tinct. Stroph. marcer. niet ontvet | 1 | 1.9 | 30 | 28 | 19.65 | | + 2.63 | + 15.5 | — | — | — | — | — | Verdunning der tinct. 0.15 %<br>Kat 2 is een uitbijter. Wordt zij uitgeschakeld, dan is de dos. let. 17.73. In 1 gram zaad zouden dan 390 d.l. zitten. |
| | | | 2 | 2.25 | 25 | 29 | 12.89 | | − 4.13 | — | − 24.2 | | | | | |
| | | | 3 | 1.98 | 40 | 40 | 20.20 | | + 3.18 | + 18.7 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2.22 | 36 | 33 | 14.86 | | − 2.16 | — | − 12.7 | | | | | |
| | | | 5 | 1.9 | 35 | 35.5 | 18.02 | | + 1 | + 5.9 | — | | | | | |
| | | | 6 | 2.37 | 37 | 37 | 15.61 | | − 1.41 | — | − 8.3 | | | | | |
| | | | 7 | 2.12 | 38 | 38 | 17.92 | 17.02 | + 0.9 | + 5.3 | — | 0.025 | 392 | 16.3 | 12.9 | |
| 138 | 7 Nov. 1922 | Tinct Stroph. Slis, niet ontvet een jaar oud | 1 | 2.32 | 60 | 58 | 25 | | − 0.47 | — | − 1.8 | — | — | — | — | Verdunning 0.3 % |
| | | | 2 | 1.7 | 38 | 41.5 | 24.41 | | − 1.06 | — | − 4.1 | | | | | |
| | | | 3 | 2.37 | 58 | 64 | 27 | 25.47 | + 1.53 | + 6 | — | 0.076 | 131 | 9.4 | 4 | |
| 139 | 9 Nov. 1922 | Tinct. Stroph. Slis, wel ontvet na negen maanden | 1 | 1.8 | 44 | 42.5 | 23.61 | | + 0.38 | + 1.6 | — | — | — | — | — | Verdunning 0.3 % |
| | | | 2 | 2.52 | 47 | 57.5 | 22.82 | | − 0.41 | — | − 1.8 | | | | | |
| | | | 3 | 2.3 | 49 | 53.25 | 23.26 | 23.23 | + 0.03 | + 0.12 | — | 0.069 | 143.5 | 9.4 | 1.2 | |
| 140 | 16 Jan. 1922 | Tinct. Stroph. B. & S. | 1 | 1.9 | 35 | 35 | 18.95 | | + 0.83 | + 4.5 | — | — | — | — | — | Verdunning 1 % |
| | | | 2 | 1.6 | 37 | 29.5 | 18.44 | | + 0.32 | + 1.7 | — | | | | | |
| | | | 3 | 1.65 | 38 | 28 | 16.97 | 18.12 | − 1.15 | — | − 6.2 | 0.18 | 55.2 | 9.4 | 4.1 | |
| 141 | 21 Nov. 1922 | Tinct. Stroph. B. & S. 1 jaar oud | 1 | 2.1 | 64 | 94 | 44.76 | | + 4.62 | + 11.5 | — | — | — | — | — | Verdunning 0.5 %<br>De ijking voldeed niet aan de nu gestelde eischen. |
| | | | 2 | 2 | 56 | 62.5 | 31.25 | | − 8.89 | — | − 22.1 | | | | | |
| | | | 3 | 1.72 | 49 | 77 | 44.76 | | + 4.62 | + 11.5 | — | | | | | |
| | | | 4 | 2.35 | 57 | 74.5 | 31.70 | | − 8.44 | — | − 21 | | | | | |
| | | | 5 | 1.68 | 42 | 81 | 48.22 | 40.14 | + 8.08 | + 20.1 | — | — | 49 | 13.4 | 17.2 | |

| Ijking No. 1 | DATUM 2 | PREPARAAT 3 | Kat No. 4 | Gewicht in Kg. 5 | Duur in min. 6 | Dos. let. p. kat in cc. 7 | Dos. let. p. Kg. in cc. 8 | Gemiddeld 9 | Afwijking van het gemiddelde in % + % 11 | Afwijking van het gemiddelde in % − % 12 | Dos. let. v. d. onverdunde tinctuur 13 | In 1 gram zaad 14 | Toelaatbare afwijking 6.67 √(n−1) 15 | Gemiddelde afwijking 16 | OPMERKINGEN 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 142 | 10 Jan. 1923 | Tinct. Stroph. K.Ph.H. II (1 jaar oud) | 1<br>2<br>3 | 1.95<br>2.12<br>2.23 | 35.7<br>38.1<br>56 | 47<br>55<br>56.5 | 26.86<br>25.94<br>25.34 | 26.05 | + 3.1<br>—<br>— | —<br>— 0.4<br>— 2.7 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>384 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>4.1 | Verdunning 0.1 %.<br>Het preparaat wordt nu ± 20 % sterker bevonden dan 1 jaar geleden. |
| 143 | 24 Mei 1923 | Tinct. Stroph. Keulemans Tinct. 1923 | 1<br>2<br>3 | 2.05<br>2.45<br>1.85 | 40<br>61<br>38 | 30.5<br>41.<br>28.75 | 14.88<br>16.73<br>15.54 | 15.72 | —<br>+ 6.4<br>— | — 1.1<br>—<br>— 5.3 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>159 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>4.3 | Verdunning 0.4 % |
| 144 | 7 Juni 1923 | Tinct. Stroph. Keulemans Tinct 1922 | 1<br>2<br>3 | 2.53<br>2.50<br>1.85 | 52<br>48<br>40 | 48.5<br>46.75<br>33.5 | 19.17<br>18.70<br>14.56 | 17.48 | + 9.6<br>+ 7<br>— | —<br>—<br>—16.6 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>572 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>11.1 | Verdunning 0.1 % |
| 145 | 23 Juni 1924 | Tinct. Stroph. Keulemans Tinct. 1923 (1 jaar oud) | 1<br>2<br>3 | 2.50<br>2.07<br>1.88 | 45<br>34<br>30 | 43.5<br>34<br>29.5 | 17.40<br>16.43<br>15.79 | 16.54 | + 5.2<br>—<br>— | —<br>— 0.6<br>— 4.6 | —<br>—<br>— | —<br>—<br>151 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>3.5 | Verdunning 0.4 % |
| 146 | 21 Juni 1924 | Tinct. Stroph. Keulemans Tinct. 1924 | 1<br>2<br>3 | 2.29<br>2.53<br>2.43 | 32<br>38<br>40 | 38<br>42<br>44 | 16.60<br>16.60<br>18.11 | 17.10 | —<br>—<br>+ 5.8 | — 2.9<br>— 2.9<br>— | —<br>—<br>— | —<br>—<br>146 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>3.9 | Verdunning 0.4 % |
| 147 | 14 Oct. 1921 | D 15, oogst 1920 eerst gestabiliseerd dan gedroogd op 85° | 1<br>2<br>3 | 1.8<br>2.1<br>2.07 | 27<br>36<br>30.5 | 22.2<br>22<br>23½ | 12.34<br>10.48<br>11.35 | 11.39 | + 8.4<br>—<br>— | —<br>— 8<br>— 0.4 | —<br>—<br>17.5* | —<br>—<br>6.6* | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>5.6 | *) Ad 147, 148, 149, 150. De cijfers uit kolom 13 geven nu wederom de d.l. in 1 gram poeder aan. De cijfers in kolom 14 geven den valor aan. |
| 148 | 14 Oct. 1921 | D 15, oogst 1920 eerst verhit op 85° dan gestabiliseerd | 1<br>2<br>3 | 2.11<br>2.54<br>2.36 | 28<br>37<br>40 | 27<br>31<br>31.2 | 10.90<br>12.21<br>13.22 | 12.11 | —<br>+ 9.1<br>+ 0.9 | —10.<br>—<br>— | —<br>—<br>16.5 | —<br>—<br>6.2 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>6.6 | |
| 149 | 15 Juli 1921 | D 15, oogst 1920 ½ uur gestab. met alcohol. | 1<br>2<br>3 | 2.5<br>1.82<br>2.5 | 25<br>31<br>30 | 24.8<br>41.5<br>32.1 | 11.4<br>9.92<br>12.84 | 11.39 | + 0.1<br>—<br>+ 12.8 | —<br>—12.9<br>— | —<br>—<br>17.5 | —<br>—<br>6.58 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>8.6 | |
| 150 | 10 Oct. 1921 | D 15, oogst 1920 met alcohol vloeistof gestabiliseerd | 1<br>2<br>3 | 2.4<br>1.7<br>1.71 | 33<br>37<br>28 | 35<br>23.4<br>25 | 14.58<br>13.77<br>14.62 | 14.32 | + 1.8<br>—<br>+ 2.1 | —<br>— 3.8<br>— | —<br>—<br>13.9 | —<br>—<br>5.24 | —<br>—<br>9.4 | —<br>—<br>2.6 | |

Ad 143, 144, 145, 146. Dr. Keulemans zond ons Mei 1923 een tinctuur, 1 jaar oud uit oude zaden, en een nieuwe tinct. uit nieuw zaad. De oude zaden toonden alle een goede reactie met 80 % zwavelzuur, terwijl dit van de nieuwe zaden slechts ± 20 % deden. Uit de ijking blijkt duidelijk het verschil in sterkte. De oude tinctuur was 3.6 × sterker. In 1924 was de tinctuur van 1923 niet in sterkte afgenomen [145]. In Juni 1924 bleek een nieuw bereide tinctuur uit poeder van 1924 even sterk ± als de tinctuur van 1923.

# INHOUD


| HOOFDSTUK | | BLADZ. |
|---|---|---|
| Inleiding | | 9 |
| I. | De noodzakelijkheid om digitalispreparaten te ijken | 12 |
| II. | De ijking van digitalispreparaten, zooals die in het Pharmacologisch Instituut te Utrecht wordt verricht | 21 |
| III. | De variaties in de gevoeligheid van katten voor digitalis. | 30 |
| IV. | De toelaatbare grens voor een afwijking | 46 |
| V. | Maakt het veel verschil of men al dan niet uitschakelt? | 52 |
| VI. | IJkingen van digitalispoeders voor het internationaal onderzoek | 58 |
| VII. | De invloed van alcoholdampen op de sterkte van digitalisbladeren | 71 |
| VIII. | Vergelijkend onderzoek over de hoeveelheid actieve stoffen, welke men door infundeering, tinctuurbereiding, soxhlet-extractie voor en na behandeling met alcoholdampen, uit het digitalisblad kan bereiden. | 92 |
| IX. | De ijking van digitalisstoffen op de chemische methode. | 99 |
| X. | Invloed van het drogen bij verschillende temperatuur op de sterkte van de digitalisbladeren | 106 |
| XI. | IJkingen met eenige digitalispreparaten | 114 |
| XII. | Samenvattend overzicht | 121 |
| Tabellen | | 131 |


---

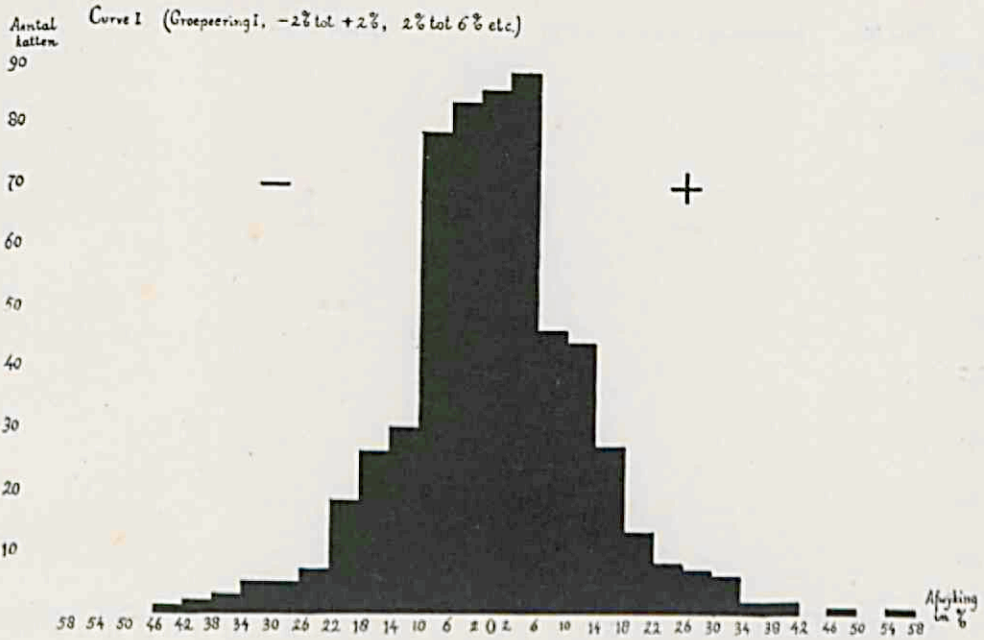
# ERRATUM

Pag. 37, regel 12 en 13 v. b. staat 114, moet zijn 144.

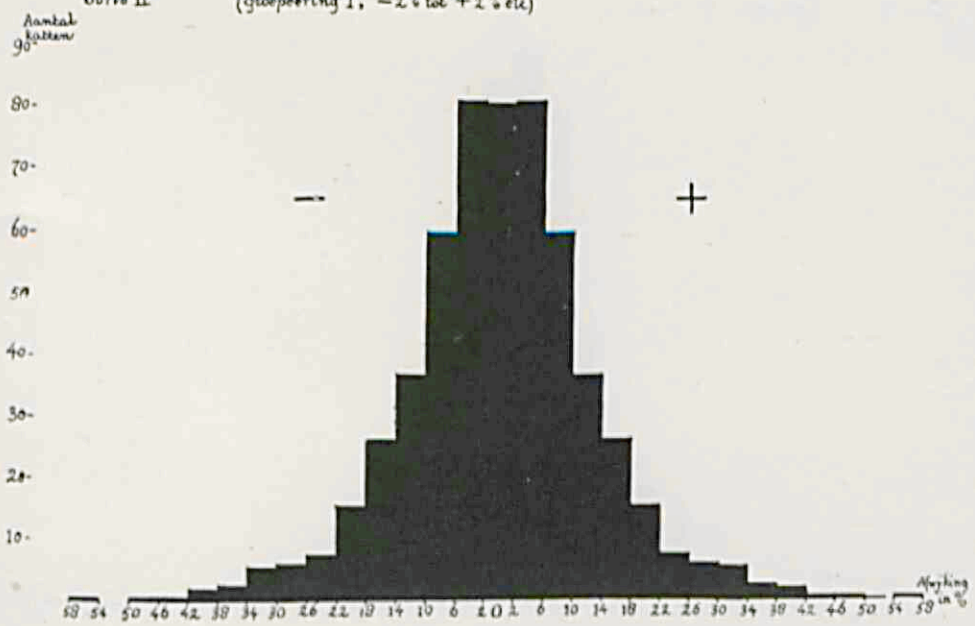
---

h. 4407.

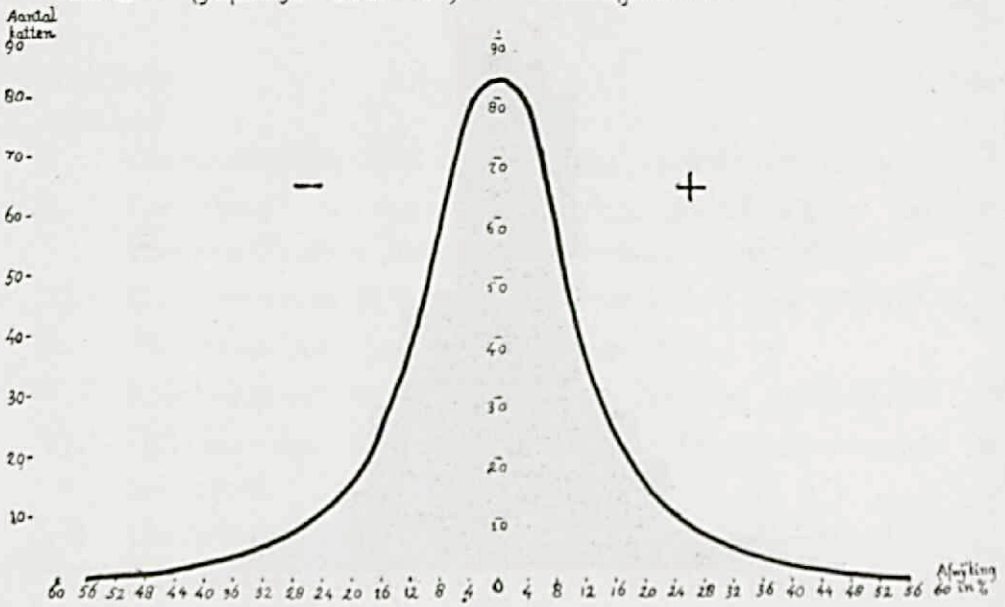
Curve I (Groepeering 1, −2% tot +2%, 2% tot 6% etc.)



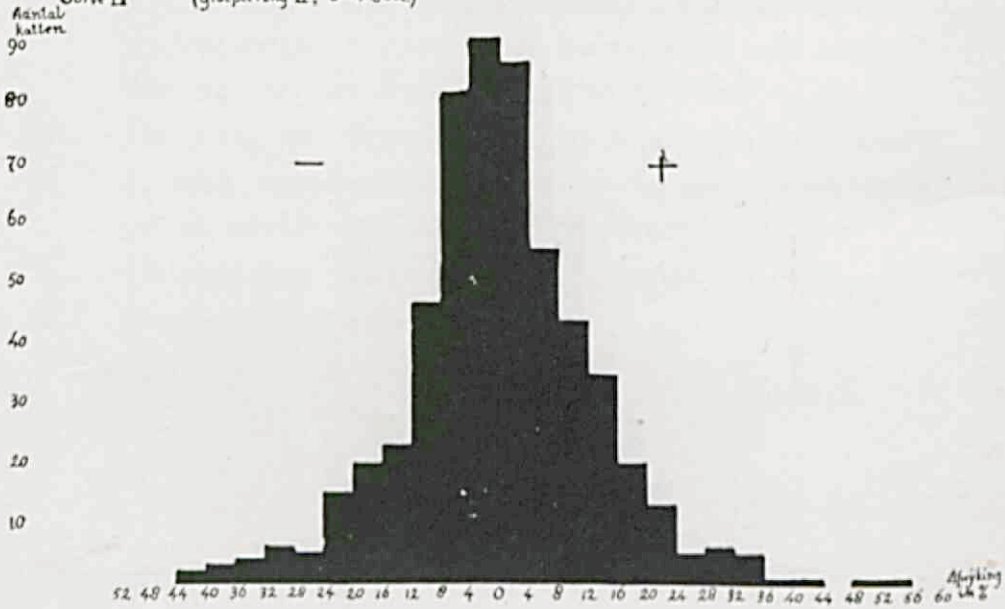

Curve II (groepeering 1, −2% tot +2% etc)



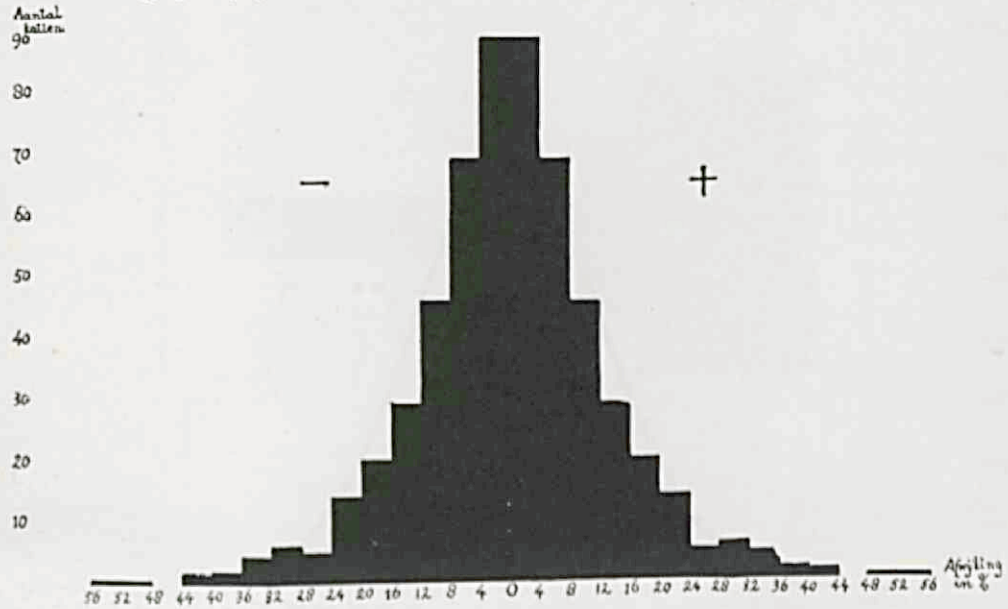
Curve III (groepeering I −2% tot +2%) Afgeronde kromme



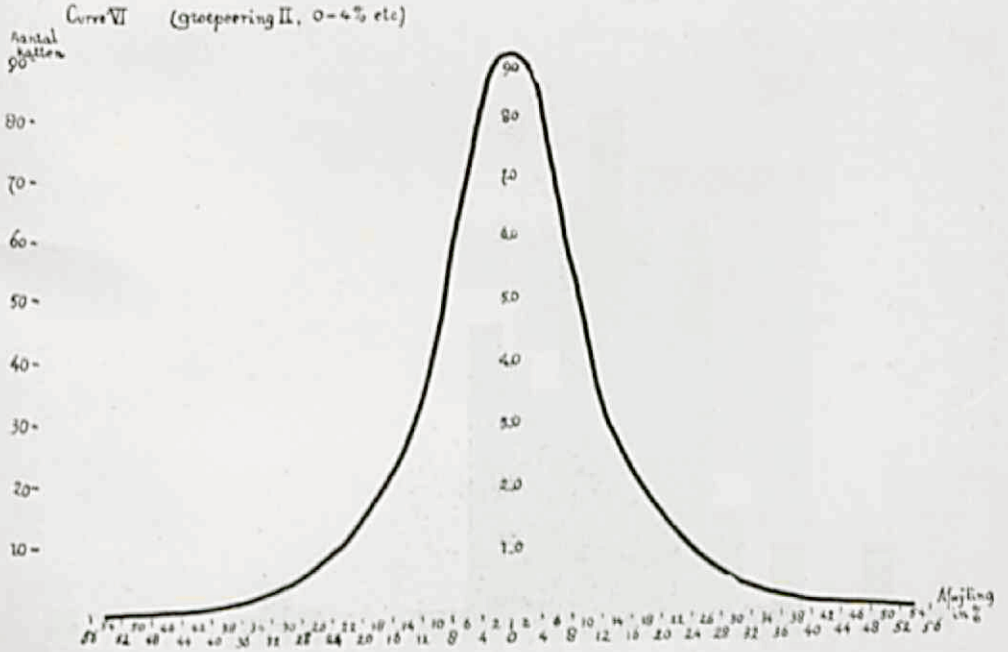

Curve IV (groepeering II, 0–4% etc.)

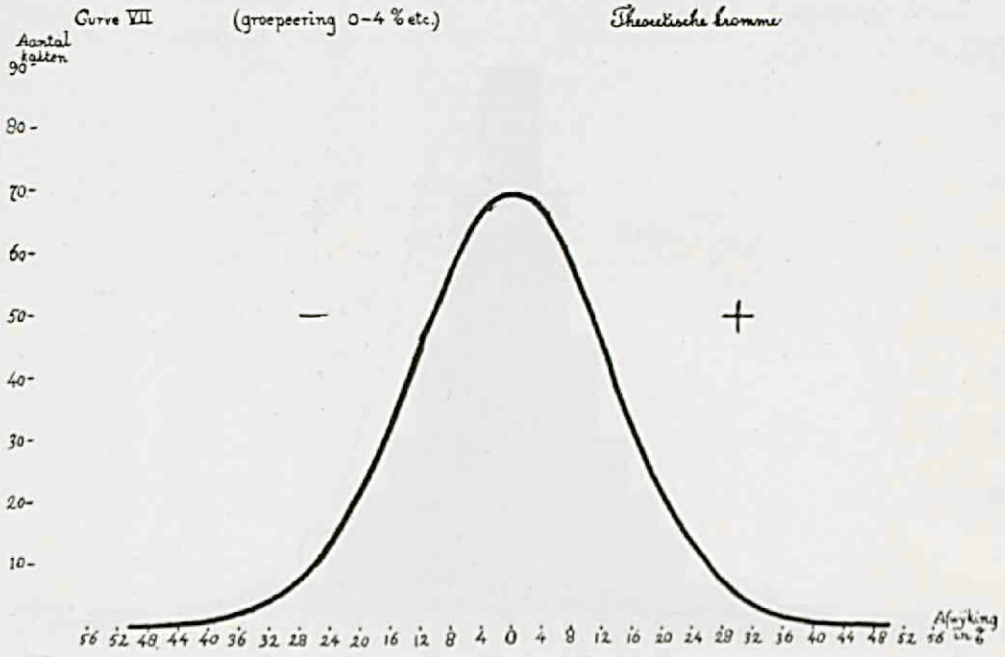


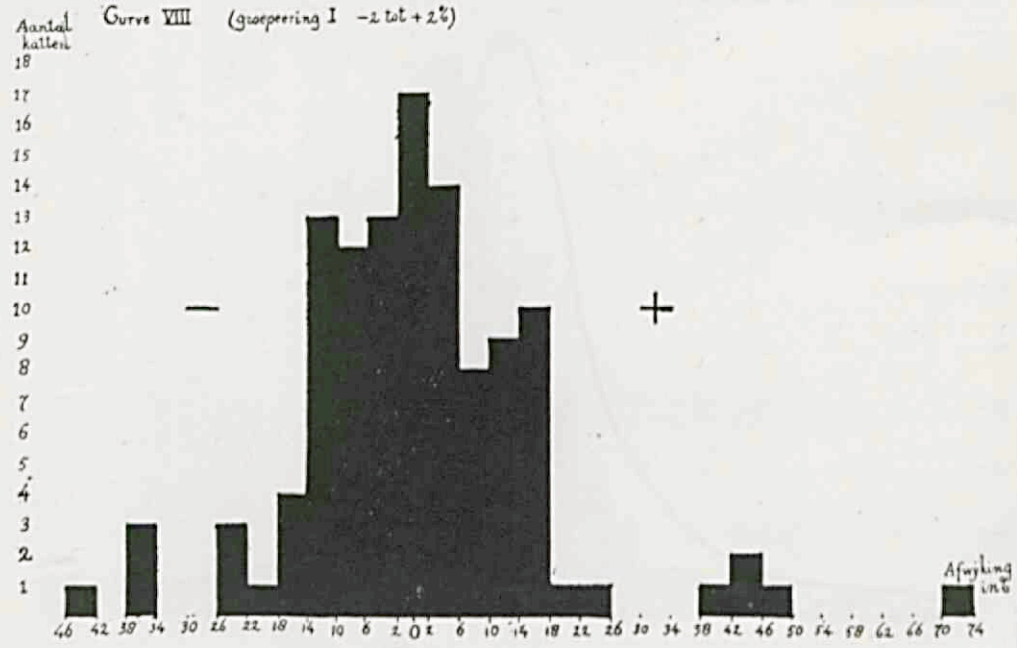
Curve V (groepering II, 0-4%, etc.)



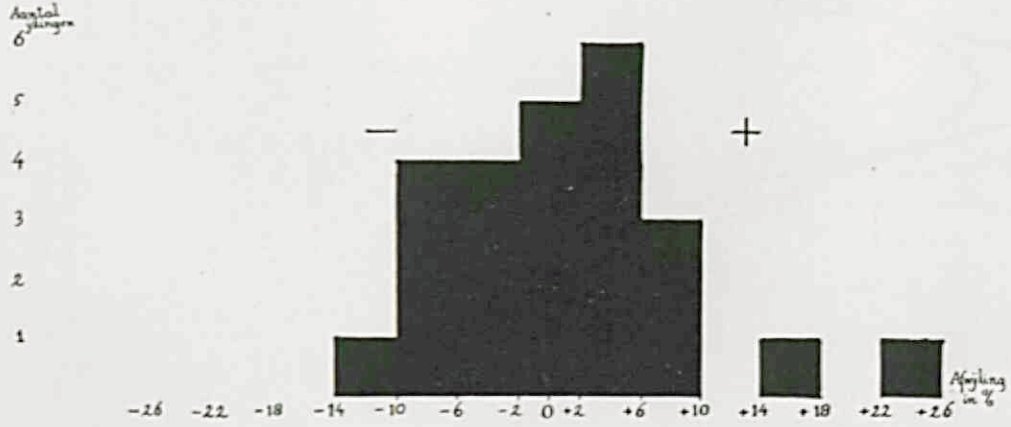

Curve VI (groepering II, 0-4% etc)



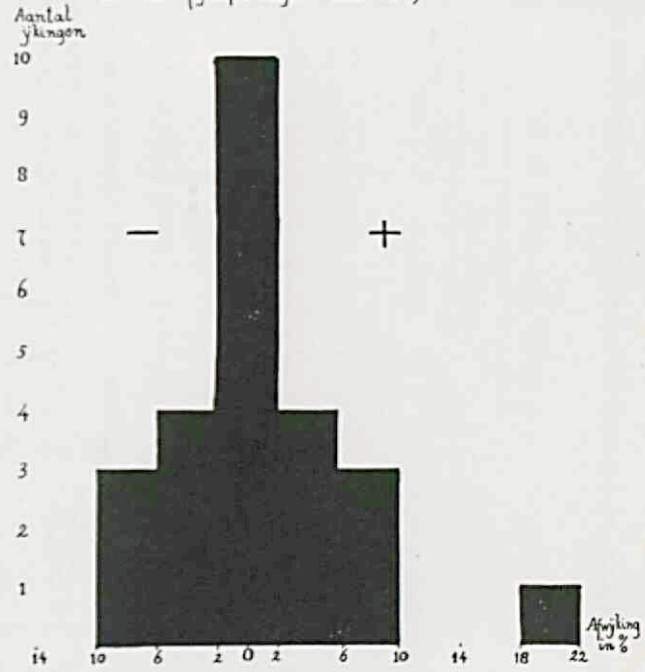

Curve VII
(groepeering 0–4 % etc.)
Theoretische kromme
Aantal gallen
90
80
70
60
50
40
30
20
10
–
+
56 52 48 44 40 36 32 28 24 20 16 12 8 4 0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56
Afwyking in %

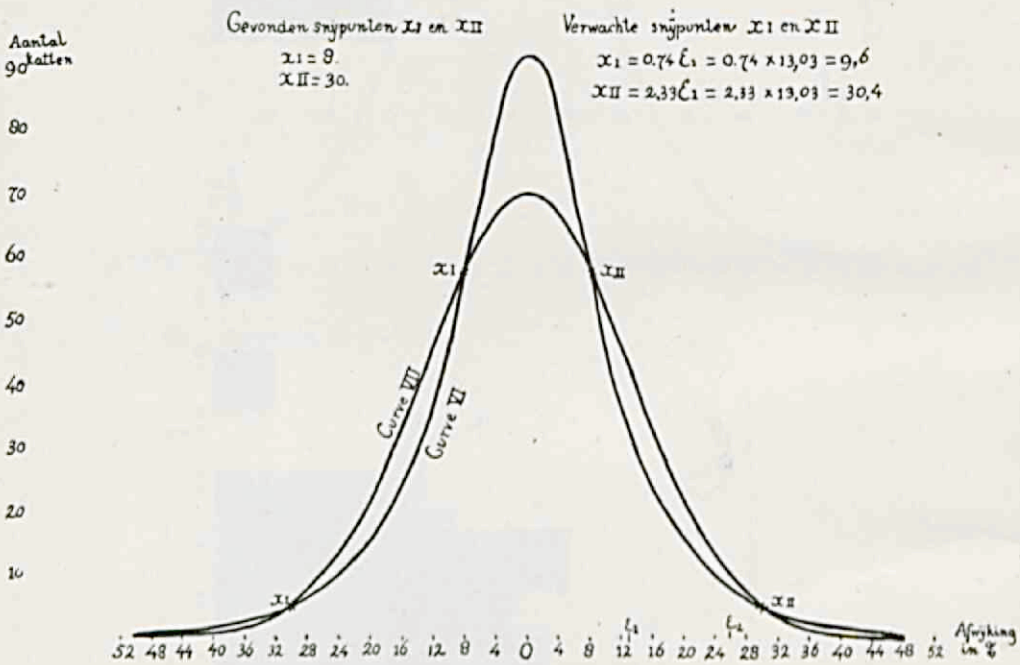

Aantal kallen
Curve VIII
(groepeering I –2 tot +2%)
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
–
+
46 42 38 34 30 26 22 18 14 10 6 2 0 2 6 10 14 18 22 26 30 34 38 42 46 50 54 58 62 66 70 74
Afwyking in %

Curve IX (groepering I −2 tot +2%)




Curve X (groepering I −2 tot +2%)




Aantal getten
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Gevonden snijpunten x1 en xII
x1 = 9.
xII = 30.
Verwachte snijpunten x1 en xII
x1 = 0.74 ℓ1 = 0.74 x 13,03 = 9,6
xII = 2,33 ℓ1 = 2,33 x 13,03 = 30,4
x1
xII
Curve VII
Curve VI
52 48 44 40 36 32 28 24 20 16 12 8 4 0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52
ℓ1
ℓ2
Afwijking in %

# TABEL IJKING 109—119

| Ijking No. | DATUM | Ijking | Kat No. | Gewicht in Kg. | Duur in min. | Dos. let. p. kat in cc. | Dos. let. p. Kg. in cc. | Dos. let. p. Kg. gemiddeld | GROEP I (zonder uitschakeling) Afwijking van 't gemiddelde in cc. p. kat | Afwijking van 't gemiddelde in cc. gemiddeld | Afwijking van 't gemiddelde in % p. kat | Afwijking van 't gemiddelde in % gemiddeld | Toelaatbare afwijking | Dos. let. p. Kg. Nieuw gemiddelde | GROEP II (met uitschakeling der meer dan 20 % afwijkende katten) Afwijking van het nieuwe gemiddelde in cc. | Afwijking van het nieuwe gemiddelde in % | Gemiddelde afwijking v.h. gemiddelde in cc. | Gemiddelde afwijking v.h. gemiddelde in % | Dos. let. p. Kg. Nieuw gemiddelde | GROEP III (IJking V met uitschakeling v. kat 1) Afwijking van het gemidd. in cc. | Afwijking van het gemidd. in % | Gemiddelde afwijking v.h. gemiddelde in cc. | Gemiddelde afwijking v.h. gemiddelde in % | GROEP IV (uit de cijfers van Groep II) Als de dosis van het infuus 18.68cc. bedraagt, is afgewogen gevonden Gram | berekend Gram | Als telkens 1 Gr. was afgewogen was teruggevonden | verschil met 1 Gr. in % | Als de dos. let. van het infuus 19.05 cc. bedraagt zou zijn terug gevonden | verschil met 1 Gr. in % | (uit de cijfers van Groep III) Als de dos. let. is 18.68 cc. en telkens 1 Gram was afgewogen werd terug gevonden | verschil met 1 Gr. in % | Als de dos. let. is 19.05 cc. werd terug gevonden | verschil met 1 Gr. in % | (uit de cijfers van Groep I) Als de dos. let. is 18.68 cc. en telkens 1 Gram was afgewogen werd terug gevonden | verschil met 1 Gr. in % | Als de dos. let. is 19.39 cc. werd terug gevonden | verschil met 1 Gr. in % | (uit de cijfers van Groep III) Berekening van de afwijking van iedere kat van het algemeen gemiddelde (19.05 cc.) gevonden waarde | juiste waarde[1]) | verschil | afwijking in cc. | afwijking in % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 |
| 109 | 2 Mrt. 1922 | I | 1 | 2.18 | 48 | 55 | 25.23 | | + 0.66 | | + 2.7 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 2.9 | + 12. |
| | „ | | 2 | 2.63 | 48 | 54 | 20.91 | | —3.66 | | —14.9 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.5 | — 6. |
| | 3 Mrt. 1922 | | 3 | 1.93 | 53 | 54 | 27.98 | | + 3.41 | | +12.7 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 5.6 | + 24. |
| | „ | | 4 | 2.03 | 40 | 49 | 24.14 | *24.57* | —0.43 | *2.04* | — 1.7 | *8.3* | 11.5 | 24.57 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.760 | 0.85 | 0.894 | —10.6 | 0.912 | — 8.8 | 0.894 | —10.6 | 0.912 | — 8.8 | 0.894 | —10.6 | 0.931 | — 6.9 | 24.57 | 22.41 | + 2.16 | + 1.7 | + 7. |
| 110 | 6 Mrt. 1922 | II | 1 | 2.25 | 51 | 51.5 | *22.88* | | + 5.46 | | *+ 31.3* | | — | — | + 6.53 | + 39.9 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 7 | + 44 |
| | „ | | 2 | 2.54 | 38 | 38 | 14.98 | | —2.44 | | —14 | | — | — | — 1.37 | — 8.4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 0.9 | — 5. |
| | „ | | 3 | 1.90 | 28 | 31.75 | 16.68 | | —0.74 | | — 4.2 | | — | — | + 0.33 | + 2.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 0.8 | + 5 |
| | 7 Mrt. 1922 | | 4 | 1.70 | 30 | 27.25 | 16.03 | | —1.39 | | — 7.9 | | — | — | — 0.32 | — 1.9 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 0.2 | + 0. |
| | „ | | 5 | 1.89 | 40 | 32.50 | 17.20 | | —0.22 | | — 1.3 | | — | — | + 0.35 | + 5.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 1.3 | + 8. |
| | „ | | 6 | 2.28 | 40 | 38.25 | 16.77 | *17.42* | —0.65 | *1.8* | — 3.7 | *10.3* | 15.0 | 16.35 | + 0.42 | + 2.6 | 0.66 | 4.03 | — | — | — | — | — | 1.143 | 1.20 | 0.958 | — 4.2 | 0.978 | — 2.2 | 0.958 | — 4.2 | 0.978 | — 2.2 | 0.895 | —10.5 | 0.931 | — 6.9 | 16.35 | 15.88 | + 0.47 | + 0.9 | + 5. |
| 111 | 7 Mrt. 1922 | III | 1 | 1.99 | 25 | 32 | 16.08 | | —0.03 | | — 0.2 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 3 | —15. |
| | „ | | 2 | 2.02 | 30 | 30 | 14.85 | | —1.26 | | — 7.8 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 4.2 | —22. |
| | „ | | 3 | 2.30 | 43 | 40 | 17.39 | *16.11* | + 1.28 | *0.86* | + 7.9 | *5.3* | 9.4 | 16.11 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.159 | 1.— | 1.159 | + 15.9 | 1.182 | + 18.2 | 1.159 | + 15.9 | 1.182 | + 18.2 | 1.159 | + 15.9 | 1.207 | + 20.7 | 16.11 | 19.05 | —2.94 | — 1.7 | — 8. |
| 112 | 8 Mrt. 1922 | IV | 1 | 2.23 | 40 | 41.5 | 18.61 | | —0.07 | | — 0.4 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 0.4 | — 2. |
| | „ | | 2 | 1.91 | 35 | 35 | 18.32 | | —0.36 | | — 1.9 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 0.7 | — 3. |
| | „ | | 3 | 2.38 | 41 | 45.5 | 19.12 | *18.68* | + 0.44 | *0.29* | + 2.4 | *1.6* | 9.4 | 18.68 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.— | 1.— | 1.— | — | 1.020 | + 2 | 1.— | 0 | 1.020 | + 2 | 1.— | 0 | 1.042 | + 4.2 | 18.68 | 19.05 | —0.37 | + 0.1 | — 0. |
| 113 | 9 Mrt. 1922 | V | 1 | 2.73 | 87 | 94.75 | *34.71* | | *+ 12.4* | | *+ 55.5* | | — | — | + 13.5 | + 64 | — | — | — | + 14. | + 67.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 14.7 | + 73 |
| | „ | | 2 | 2.18 | 34 | 49 | 22.47 | | + 0.19 | | + 0.8 | | — | — | + 1.3 | + 6.1 | — | — | — | + 1.8 | + 8.4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 2.4 | + 12. |
| | 14 Mrt. 1922 | | 3 | 1.88 | 37 | 43.5 | 23.13 | | + 0.85 | | + 3.8 | | — | — | + 1.9 | + 9.2 | — | — | — | + 2.4 | + 11.6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 3.1 | + 15. |
| | „ | | 4 | 2.68 | 49 | 54.5 | 20.34 | | —1.94 | | — 8.7 | | — | — | — 0.8 | — 3.9 | — | — | — | — 0.3 | — 1.9 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 0.3 | + 1. |
| | „ | | 5 | 2.73 | 42 | 48 | *17.58* | | —4.70 | | *—21.1* | | — | — | — 3.6 | —16.9 | — | — | — | — 3.1 | —15.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 2.5 | —12. |
| | 15 Mrt. 1922 | | 6 | 1.96 | 37 | 47.5 | 24.23 | | + 1.95 | | + 8.7 | | — | — | + 3.1 | + 14.4 | — | — | — | + 3.5 | + 16.9 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 4.2 | + 20. |
| | „ | | 7 | 2.18 | 33 | 40.5 | 18.58 | | —3.70 | | —16.6 | | — | — | — 2.6 | —12.3 | — | — | — | — 2.1 | —10.4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.5 | — 7. |
| | „ | | 8 | 2.48 | 40 | 46.5 | 18.75 | | —3.53 | | —15.9 | | — | — | — 2.4 | —11.1 | — | — | — | — 2. | — 9.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.3 | — 6. |
| | „ | | 9 | 2.53 | 49 | 52.5 | 20.75 | *22.28* | —1.53 | *3.42* | — 6.8 | *15.3* | 18.8 | 21.78 | — 0.4 | — 2.3 | 1.8 | 8.5 | 20.73 | — 0.0 | — 0.0 | 1.92 | 9.3 | 0.882 | 0.95 | 0.928 | — 7.2 | 0.947 | — 5.3 | 0.949 | — 5.1 | 0.968 | — 3.2 | 0.883 | —11.7 | 0.919 | — 8.1 | 20.73 | 20.05 | + 0.68 | + 0.8 | + 3. |
| 114 | 13 Mrt. 1922 | VI | 1 | 2.10 | 34 | 31.75 | 15.12 | | + 0.33 | | + 2.3 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.5 | —11. |
| | „ | | 2 | 2.43 | 46 | 36.25 | 14.92 | | + 0.12 | | + 0.8 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.3 | — 9. |
| | „ | | 3 | 1.78 | 38 | 25.5 | 14.33 | *14.79* | —0.46 | *0.31* | — 3.1 | *2.1* | 9.4 | 14.79 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.263 | 1.4 | 0.907 | — 9.3 | 0.926 | — 7.4 | 0.907 | — 9.3 | 0.926 | — 7.4 | 0.907 | — 9.3 | 0.944 | — 5.6 | 14.79 | 13.61 | + 1.18 | — 0.7 | — 5. |
| 115 | 16 Mrt. 1922 | VII | 1 | 2.28 | 58 | 58 | 25.44 | | —1.95 | | — 7.1 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.8 | — 6. |
| | „ | | 2 | 2.38 | 48 | 63.5 | 26.68 | | —0.71 | | — 2.9 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 0.5 | — 2 |
| | „ | | 3 | 2.23 | 58 | 67 | 30.04 | *27.39* | + 2.65 | *1.77* | + 9.6 | *6.5* | 9.4 | 27.39 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.682 | 0.7 | 0.977 | — 2.3 | 0.997 | — 0.3 | 0.977 | — 2.3 | 0.997 | — 0.3 | 0.977 | — 2.3 | 1.017 | + 1.7 | 27.39 | 27.22 | + 0.17 | + 2.8 | + 10. |
| 116 | 20 Mrt. 1922 | VIII | 1 | 2.45 | 39 | 44 | 17.96 | | —0.42 | | — 2.3 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 0.2 | — 1 |
| | „ | | 2 | 2.00 | 34 | 34 | 17.00 | | —1.38 | | — 7.5 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 1.1 | — 6 |
| | „ | | 3 | 2.23 | 42 | 43.5 | 19.51 | | + 1.13 | | + 6.1 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 1.4 | + 7. |
| | „ | | 4 | 1.93 | 37 | 36.75 | 19.04 | *18.38* | + 0.66 | *0.89* | + 3.6 | *4.8* | 11.5 | 18.38 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.016 | 1.05 | 0.971 | — 2.9 | 0.991 | — 0.9 | 0.971 | — 2.9 | 0.991 | — 0.9 | 0.971 | — 2.9 | 1.011 | + 1.1 | 18.38 | 16.14 | + 0.24 | + 0.9 | + 5 |
| 117 | 22 Mrt. 1922 | IX | 1 | 2.18 | 45 | 44.5 | 20.41 | | —1.33 | | — 6.1 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — 3.4 | —14. |
| | „ | | 2 | 2.53 | 57 | 60.5 | 23.91 | | + 2.17 | | + 9.9 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 0.1 | + 0. |
| | „ | | 3 | 2.38 | 46 | 49.75 | 20.91 | *21.74* | —0.84 | *1.45* | — 3.8 | *6.7* | 9.4 | 21.74 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.859 | 0.80 | 1.074 | + 7.4 | 1.096 | + 9.6 | 1.074 | + 7.4 | 1.096 | + 9.6 | 1.074 | + 7.4 | 1.119 | +11.9 | 21.74 | 23.81 | —2.07 | — 2.9 | —12. |
| 118 | 23 Mrt. 1922 | X | 1 | 1.88 | 49 | 46.25 | *24.60* | | *+ 5.08* | | *+ 26.* | | — | — | + 6.4 | + 34.8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 7.3 | + 41 |
| | „ | | 2 | 2.30 | 38 | 43.00 | 18.70 | | —0.82 | | — 4.2 | | — | — | + 0.4 | + 2.7 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 1.4 | + 7. |
| | „ | | 3 | 2.18 | 39 | 41.00 | 18.80 | | —0.72 | | — 3.7 | | — | — | + 0.6 | + 3.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 1.5 | + 8. |
| | „ | | 4 | 2.61 | 38 | 47.00 | 18.01 | | —1.51 | | — 7.7 | | — | — | — 0.2 | — 1.3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + 0.7 | + 3. |
| | „ | | 5 | 2.43 | 32 | 42.5 | 17.49 | *19.52* | —2.03 | *2.03* | —10.3 | *10.3* | 13.4 | 18.25 | — 0.8 | — 4.1 | 0.50 | 2.7 | — | — | — | — | — | 1.024 | 1.10 | 0.931 | — 9.6 | 0.950 | — 5 | 0.931 | — 6.9 | 0.950 | — 5 | 0.869 | —13.1 | 0.905 | — 9.5 | 18.25 | 17.32 | + 0.93 | + 0.2 | + 1. |
| | Totaal . . | 10 | 43 | — | — | — | — | — | — | — | — | 71.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 9.788 | 10.05 | 9.799 | 66.7 | 9.999 | 59.7 | 9.820 | 64.6 | — | 57.6 | 9.629 | 83.7 | — | 76.6 | — | — | — | — | — |
| | Gemiddeld . | — | 4.3 | 2.23 | 42 | — | — | — | — | — | — | 7.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.98 | — | 0.98 | 6.67 | 0.999 | 5.97 | 0.98 | 6.5 | — | 5.8 | 0.96 | 8.4 | — | 7.7 | — | — | — | — | — |

[1]) De juiste waarde is berekend uit $\frac{10}{x} \times 19.05$, waarin x = het gewicht van het poeder, dat werkelijk afgewogen. (Kolom 25.)

# STELLINGEN

I.

Bij de beoordeeling van een physiologische ijking late men zich leiden door de foutenkromme der methode.

II.

De opvatting van Loewi, dat door prikkeling van den nervus vagus een hormoon wordt afgescheiden, dat de remmende werking op het hart uitoefent, is nog niet weerlegd.

III.

Gewenning aan cocaïne bestaat niet.

IV.

De long bevat vasomotoren.

V.

Men behandele postoperatieve darmparesen met intraveneuse infusie van cholineoplossingen.

VI.

De meening van Sauerbruch en Cloëtta, dat een gecollabeerde long beter doorbloed zou worden, is onjuist.

VII.

Het longoedeem bij vergiftiging met oorlogsgassen behandele men met aderlating.

VIII.

Alopecia areata berust op een stoornis der inwendige secretie.

IX.

Temporaire Röntgen-castratie bij puberteitsbloedingen is te veroordeelen.