

De standaardisatie van digitalis benevens een onderzoek aangaande een geschikt Nederlandsch digitalispreparaat

<https://hdl.handle.net/1874/273367>

L 40 192

23. Nov 1920

**DE STANDAARDISATIE VAN
DIGITALIS**

BENEVENS

**EEN ONDERZOEK AANGAANDE
EEN GESCHIKT NEDERLANDSCH
DIGITALISPREPARAAT.**

A. H. M. J. G. SLUIJTERS.

DE STANDAARDISATIE VAN
DIGITALIS

BENEVENS

EEN ONDERZOEK AANGAANDE
EEN GESCHIKT NEDERLANDSCH
DIGITALISPREPARAAT

Diss. Utrecht 1920.

DE STANDAARDISATIE VAN DIGITALIS

BENEVENS

EEN ONDERZOEK AANGAANDE EEN GESCHIKT NEDERLANDSCH DIGITALISPREPARAAT

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR. W. VOGELSANG, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 23 NOVEMBER 1920 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ANTONIUS HERMANUS MARIA JOANNES
GERARDUS SLUIJTERS

GEBOREN TE OOSTERHOUT

DE STAANDAARDISATIE VAN

DIGITALIS

WENTEN

EEN ONDERZOEK AANGAANDE

EEN GESCHIED NEDERLANDSCH

DIGITALISREPARAT

VOORRECHTEN DER VEREENIGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE RECHTEN VAN DEN
UNIVERSITEIT IN LUTHELIJN OP GRAAD VAN DEN
HOUTO MARSHALLS DE IN VERBODEN HOUTO
EXEMPLE IN DE FACULTEIT DER RECHTEN VAN DEN
HOUTO VOLGENS WELKE VAN DEN RECHT DER
UNIVERSITEIT VERBODEN DE RECHTEN VAN DEN
FACULTEIT DER RECHTEN VAN DEN VERBODEN DE
HOUTO VERBODEN IS DE VERBODEN DE

BOOR

LATONIS RECHTEN VAN DEN

GERARDUS SILVIA

RECHTEN VAN DEN

A. M. D. G.

Aan de nagedachtenis van mijn vader.
Aan mijn moeder en verloofde.

Aangenaam is het voor mij de inleiding tot dit proefschrift te kunnen benutten als een welkome gelegenheid om mijn welgemeenden dank te betuigen aan Professoren, Lectoren en Assistenten der Utrechtsche Universiteit voor het onderwijs, dat ik tot nu toe van hen mocht genieten.

Moelijk is het voor mij om in enkele woorden te zeggen, wat ik aan U, Hooggeleerde MAGNUS, heb te danken; dit komt, denk ik, doordat ik U niet alleen grooten dank verschuldigd ben voor de vele hulp, die ik steeds van U mocht ondervinden, maar vooral, doordat ik zoo levendig gevoel, dat ik voor mijn verder leven in velerlei opzicht zooveel van U heb meegekregen. Nog dikwijls zal ik terugdenken aan den heerlijken tijd, dien ik in uw Instituut mocht doorbrengen; dat dit geen ijdele phrase is, zal iedereen direct erkennen, die zooals ik het groote voorrecht had daar onder U te mogen werken.

Ook U, Hooggeleerde STORM VAN LEEUWEN, nu hoogleeraar aan de Leidsche Universiteit, ben ik veel verschuldigd. Mijne intrede op het Instituut deed ik, toen U de leiding daarvan tijdens de afwezigheid van professor MAGNUS was toevertrouwd en alras was ik besloten langen tijd op het Instituut te blijven werken; uw wetenschappelijke en vriendschappelijke omgang, uw met raad en daad bijstaan, waren daar mede de oorzaak van.

Ook aan de Leden der Nederlandsche Pharmacopee-Commissie, die mij de vereerende opdracht gaf dit onderzoek voor haar in te stellen, breng ik mijn hartelijken dank, vooral ook voor de hulp, die ik in menigerlei opzicht van hen mocht ontvangen.

HOOFDSTUK I.

CHEMIE VAN DIGITALIS PURPUREA L.

De chemie heeft zich vooral ten doel gesteld de bestanddeelen der folia af te zonderen en quantitatief te bepalen, daar de folia het meest aanwending vinden in de kliniek; daarnaast heeft het onderzoek zich uitgebreid tot het zaad.

Vóór het belangrijke onderzoek van SCHMIEDEBERG¹⁾ in 1875 was er van de bestanddeelen der digitalisplant weinig bekend. Verschillende onderzoekers scheidden een „digitaline” af, welke digitalinen echter geen chemisch zuivere stoffen waren; het meest bekend is het handelspreparaat van HOMOLLE en QUEVENNE, dat o. a. door SCHMIEDEBERG is onderzocht. Naast digitaline noemen HOMOLLE en QUEVENNE nog digitalide en digitalose, die echter geen physiologische werking zouden hebben²⁾. SCHMIEDEBERG onderzocht eenige handelspreparaten en daarnaast ook de folia zelve. Hij onderscheidde vier hoofdbestanddeelen, die hij als chemisch zuivere stoffen beschouwde, met name *digitonine*, *digitaline*, *digitaleïne* en *digitoxine*; slechts digitoxine scheidde hij uit de bladen zelve af. Door koken met verdunde zuren splitste hij deze hoofdbestanddeelen en verkreeg verschillende harsachtige stoffen met picrotoxine-achtige werking. Hij onderscheidde de vier hoofdstoffen en de splitsingsproducten o. a. door kleurreacties en bepaalde van enkele de molecuulair-formule door de bij 100° C. in heete lucht gedroogde stof te verbranden met CuO in O₂-stroom. KOPPE³⁾ onderzocht digitaline, digitaleïne en digitoxine op hun toxische werking op verschillende dieren en op zich zelve bij verschillende applicatie; alle hadden digitaliswerking, digitoxine was het meest giftig.

De meest op den voorgrond tredende onderzoeker is voorzeker KILIANI⁴⁾, van wiens hand tot op heden 38 publicatie's op digitalis-chemisch gebied zijn verschenen. Ondanks zeer vele onderzoekingen is echter de digitalis-chemie nog zeer onvolledig; aangaande de natuur der afgescheiden stoffen loopten de meeningen nog uiteen, terwijl met het bestaan van nog onbekende actieve stoffen rekening moet worden gehouden.

I. Digitonine.

Digitonine behoort niet tot de digitaline-, maar tot de saponine-groep; het geeft bij injectie in den lymphzak bij een kikker geen systolischen stilstand van het hart, daar het niet geresorbeerd wordt; aan het geïsoleerde hart heeft het echter wel digitaliswerking*). De saponinen

*) Wanneer men tenminste het doen ontstaan van systolischen stilstand als digitaliswerking beschouwt; SLUYTERMAN⁵⁾ wil als criterium voor digitaliswerking buiten het veroorzaken van systolischen stilstand aan het kikkerhart nog de verlenging der refractaire phase, hetgeen digitonine niet doet.

versterken waarschijnlijk de werking der digitalinegroep, zooals POSTOJEFF voor digitoxine aantoonde. KOBERT⁶⁾ meent, dat de saponinen en digitalisstoffen tot elkaar in zeker verband staan, terwijl de brug tusschen beide zou gevormd worden door helleboreïne en gitaline; evenals saponinen doen deze waterige vloeistoffen schuimen; de meeste saponinen en enkele stoffen der digitalinegroep geven haemolyse.

KILIANI⁷⁾ beschouwt digitonine-SCHMIEDEBERG als een mengsel; zelf verkreeg hij een gekristalliseerd digitonine, dat hij splitsen kon in digitogenine, dextrose en galactose⁸⁾, terwijl digitogenine zich nog in verschillende stoffen, voornamelijk zuren, splitsen laat⁹⁾. Digitonine komt alleen in het zaad voor; het vormt meer dan 50% der zaadglycosiden¹⁰⁾, in folia komt het niet voor¹¹⁾; CLOETTA¹²⁾ evenwel meende en digitonine-SCHMIEDEBERG en digitonine-KILIANI in de bladen te hebben kunnen aantoonen, hetgeen KILIANI bestrijdt⁷⁾; CLOETTA verkreeg een product, dat zich volgens KELLER¹³⁾ kleurde, digitonine geeft met KELLER geen of slechts een zeer onduidelijke reactie.

KRAFT¹⁴⁾ verkreeg uit de bladen verschillende saponinen, die hij α , β en γ digitsaponine noemde, en een geheel inactief *gutine*, dat nauw verwant bleek met digitonine-KILIANI uit het zaad.

Ook het digitonine-KILIANI kon evenwel den toets der kritiek niet doorstaan. WINDAUS en SCHNECKENBERGER¹⁵⁾ toonden in 1913 aan, dat het een mengsel is en geen chemisch zuivere stof.

II. Digitaline.

Over de chemische natuur van digitaline bestaat van alle digitalisstoffen het minste meningsverschil. KILIANI¹⁶⁾ verklaarde, dat digitaline-SCHMIEDEBERG een chemisch zuivere stof is met karakteristieke werking op het hart. BÖHRINGER brengt het als „digitalinum verum” in den handel. Het digitaliresine van SCHMIEDEBERG is echter geen chemische stof, maar ontstaat — evenals de andere harsen, die SCHMIEDEBERG uit zijn actieve stoffen verkrijgt — door te gewelddadige splitsing der gevoelige glycosiden¹⁷⁾. KILIANI¹⁸⁾ splitste digitaline met HCl in digitaligenine, glyucose en digitalose.

Over het voorkomen van digitaline in het zaad⁶⁾ ¹⁰⁾ en het ontbreken daarvan in folia¹¹⁾ ¹²⁾ is men het vrijwel eens, hoewel SOLLMANN¹⁵⁾ digitaline ook als bladglycoside beschouwt (blijkbaar zonder eigen onderzoek).

III. Digitaleïne.

Veel meer strijd is ontstaan aangaande deze actieve stof. Volgens KILIANI¹⁶⁾ ¹⁹⁾ is digitaleïne-SCHMIEDEBERG een mengsel en verontreinigd met digitaline. KILIANI vat digitaleïne als een lacton op; de waterige digitaleïne-oplossing wordt zuur. Hij kon digitaleïne in de folia aantoonen, in het zaad eveneens¹⁹⁾.

Digalen-CLOETTA is volgens KILIANI geen in water oplosbaar digitoxine, zooals CLOETTA het opvatte²⁰⁾, maar een hoogprocentisch

digitaleïne²¹⁾. KILIANI meent, dat digitaleïne en digitoxine chemisch verwant zijn en in de plant in genetischen samenhang staan, echter niet in den zin van CLOETTA, die dacht, dat digalen in de folia als zoodanig voorkomt en bij het bewaren der bladen in digitoxine overgaat door vereeniging van 2 moleculen digalen tot 1 molecuul digitoxine²²⁾.

KRAFT¹⁴⁾ zegt, dat noch SCHMIEDEBERG, noch KILIANI digitaleïne zuiver verkregen hebben en dat de naam eigenlijk meer dient als soortbegrip voor de in water oplosbare actieve glycosiden; KRAFT verkreeg uit het koud-water-extract der bladen na scheiding der digit-saponinen met behulp van chloroform een glycoside, dat hij *gitaline* noemde; dit zou zeer los zijn en gemakkelijk uiteenvallen, o. a. door vrijwel alle solventia, waarbij dan anhydrogitaline ontstaat. KILIANI²³⁾ toonde aan, dat gitaline een mengsel is van drie andere stoffen. Volgens RISING²⁴⁾ komt meer dan één in water oplosbaar glycoside voor; hij scheidde een pseudo-digitoxine af, dat hij later identificeerde met gitaline-Kraft; het andere (of de andere??) kan men uit de met chloroform geëxtraheerde waterige oplossing met looizuur neerslaan.

IV. Digitoxine.

Digitoxine komt alleen in de bladen voor, niet in het zaad¹¹⁾ ²⁵⁾. Digitoxine is een glycoside. KILIANI noemde zijn digitoxine β digitoxine¹¹⁾ en dat van SCHMIEDEBERG α digitoxine. Ook digitoxine-SCHMIEDEBERG is volgens KILIANI¹¹⁾ een glycoside, hoewel SCHMIEDEBERG¹⁾ meende van niet; later²⁵⁾ toonde KILIANI aan, dat α en β digitoxine identiek waren en wel om de overeenkomstige gegevens der elementairanalyse, om dezelfde splitsingproducten, n.l. digitoxigenine en digitoxose, en om dezelfde kleurreactie met ijzerhoudend zwavelzuur²⁶⁾.

Zooals onder digitaleïne vermeld is, beschouwde CLOETTA zijn digalen als een in water oplosbare modificatie van digitoxine, en toonde KILIANI aan, dat digalen en digitoxine niet identiek waren.

KRAFT¹⁴⁾ meende, dat het digitoxine-KILIANI verontreinigd was met gitaline. KILIANI¹⁷⁾ ontdekte in een mengsel van gelijke deelen methyl-alcohol en chloroform een goed middel om digitoxine en gitaline van elkander te scheiden, en toonde aldus aan, dat digitoxine-MERCK voor 90 % uit zuivere digitoxine bestaat en dus een (technisch) zuiver preparaat is. Bij datzelfde onderzoek kwam hij tot het merkwaardige resultaat, dat er twee soorten digitoxine bestaan, één dat kristalwater opneemt en één dat het niet doet. Verder toonde hij aan²³⁾, dat gitalinehydraat dezelfde splitsingproducten heeft als β digitoxine; KILIANI gelooft niet, dat het „hydraat” uit gitaline ontstaan is.

Men is het erover eens, dat men met chemische methoden in het zaad geen digitoxine vinden kan; STRAUB²⁷⁾ heeft met physiologische methode — waarover later — willen trachten om eventueel minimale hoeveelheden aan te toonen; hij maakte daartoe een koud-water-extract en schudde dit met chloroform uit en kon zoo geen digitoxine aan-

toonen; de meer aangewezen weg om eventueel digitoxine aan te toonen was, dunkt mij, een na-extractie met 50 % alcohol geweest, zooals STRAUB ook op de bladen heeft toegepast.

KILIANI scheidde uit de folia nog een kristalliseerbaar hartgif in vrij groote hoeveelheden af en noemde het *digitophylline* ²⁸⁾. Waarschijnlijk bestaat het digitaline crystallis   van Nativelle uit digitophylline. Het is nog minder oplosbaar dan digitoxine.

De volgende bestanddeelen zijn dus naar alle waarschijnlijkheid in het blad en het zaad vervat:

BLAD		ZAAD	
Actieve	Inactieve	Actieve	Inactieve
digitoxine digitophylline gitaline (digitaleïne)	gitine digitsaponine	digitaline digitaleïne	digitonine Schm. & Kil.

Stoffen met digitaliswerking komen buiten de digitalisplant nog zeer verspreid in het planten- en dierenrijk voor ²⁹⁾, o. a. strophantine, antiarine, hellebore  ne, scilla  ne, convallamarine, oleandrine, neri  ne, adonidine, apocyn  ne, erythrophle  ne, cymarine, de paddegiften bufagine en bufotaline. Ook het huidsecreet van temporari  n en esculenten heeft digitaliswerking; men heeft gemeend, dat esculenten en vooral padden met hun sterker giftige huidsecreet daarom betrekkelijk ongevoelig voor digitalisstoffen zijn; GUNN ³⁰⁾ toonde echter aan, dat dit niet zoo behoeft te zijn.

GOTTLIEB en TAMBACH ³¹⁾ meenen, dat de digitalisglycosiden in het blad als tanno  dverbindingen aanwezig zijn, digitanno  den. STRAUB ³²⁾ toonde hetzelfde voor glycosiden van het oleanderblad aan en vatte het „tanno  d” op als een phenolglycoside. Dat oleandrine w  l en digitoxine ni  t in de respectievelijke koud-water-extracten overgaan, ligt aan het veel hooger gehalte aan phenolglycoside in oleanderblad dan in digitalisblad.

E. MEYER ³³⁾ toonde onder STRAUB aan, dat in gedroogde bladen gitaline in een CHCl_3 onoplosbaren vorm aanwezig is, en dat het door toevoeging van water in CHCl_3 oplosbaar wordt.

HOOFDSTUK II.

WAARDE-BEPALING.

Het feit, dat verschillende partijen digitalisbladen sterk wisselen in werkzaamheid, maakt een waarde-bepaling der folia en der preparaten, daaruit bereid, noodzakelijk. Dat dit verschil in werkzaamheid groot kan zijn, moge o.a. blijken uit de mededeeling van ZIEGENBEIN³⁴⁾, dat bladen van verschillende herkomst tot 200 0/0 in activiteit verschilden. BÜHRER³⁵⁾ vond bij fluidextracten van digitalis verschillen van 400 0/0; evenzoo EDMUNDS bij digitalistincturen. Voor acetum digitalis, dat ik bij verschillende apothekers bestelde, vond ik in een onderzoek, dat onafhankelijk van dit proefschrift werd verricht, waarden, die wisselden van 2,15 tot 5,19. FOCKE³⁶⁾ constateerde, dat bladen, die één jaar bewaard werden op de wijze, zooals in apotheken gebruikelijk is, in waarde achteruit gingen van V-8,5 tot V-2,0 en weet dezen achteruitgang voornamelijk aan het vochtigheidsgehalte der bladen; daarom stelde hij ook als eisch, dat folia tot op 1,5 0/0 watergehalte gedroogd moeten worden. HAMILTON³⁷⁾ waarschuwde reeds in 1807 op grond van klinische waarnemingen tegen het gebruik van onvoldoend gedroogde bladen, en FOCKE³⁸⁾, die de klinische gegevens opspoorde van WITHERING (1785) af tot 1902 toe, vond, dat 1. vergiftigingen in den herfst na veel kleinere doses optraden dan in het voorjaar; 2. voor therapeutisch effect in het voorjaar tweemaal zooveel noodig was als in het najaar; 3. bij chronisch digitalisgebruik in het voorjaar grootere doses werden gegeven.

Voor waarde-bepaling staan ons nu twee methoden ten dienste, de chemische en de physiologische. De chemische heeft vóór, dat de nauwkeurigheid der chemische analyse eene zeer groote is en dat geen proefdieren noodig zijn. Er zijn echter verschillende gevallen, waarin de chemische methode niet gebruikt kan worden, n.l.

- 1e wanneer de werkzame stoffen van het preparaat niet of onvoldoende bekend zijn;
- 2e wanneer de werking der bekende werkzame stoffen niet of niet geheel beantwoordt aan die van het preparaat zelf, of doordat nog andere tot nu toe onbekende werkzame stoffen erin voorkomen, of doordat andere mede-aanwezige stoffen invloed hebben op oplosbaarheidsverhoudingen en resorptie, of doordat de verschillende stoffen onderling potentieeren.

In al die gevallen is de physiologische waarde-bepaling gewenscht en vereischt. Dat de actieve stoffen der digitalisplant ons onvoldoende en misschien ten deele zelfs in het geheel niet bekend zijn, bleek uit het voorgaande hoofdstuk. De eenige chemische waarde-bepalingsmethode, die eenigen tijd in zwang is geweest, is die van KELLER³⁹⁾; deze was

gebaseerd op een kleurreactie voor digitoxine; kleurreactie's zijn op zich zelf niet voldoende ter identificeering van stoffen, en bovendien toonde KRAFT¹⁴⁾, dat de reactie van KELLER ook gegeven wordt door gitaline.

Langen tijd heeft men gemeend, dat de werking der bladen parallel zou loopen aan het digitoxine-gehalte ervan; vooral CLOËTTA bleef lang op dit standpunt staan; de geheele werking der folia was volgens CLOËTTA aan digitoxine toe te schrijven en dientengevolge had digalen-CLOËTTA, dat volgens zijn opvatting oplosbaar digitoxine was, de volle digitaliswerking. KILIANI en WINDAUS hadden echter reeds in 1899 gevonden, dat behalve digitoxine in de folia nog een stof voorkomt met typische digitaliswerking, n.l. digitaleïne. De digitaliswerking berust dus op de werking van *minstens* twee actieve stoffen. Nu zou de bepaling van het digitoxine-gehalte nog diensten kunnen bewijzen, wanneer de actieve stoffen steeds in dezelfde verhouding tot elkaar in de bladen voorkwamen, of ook wanneer de toxiciteit van digitoxine zóó'n overwegenden invloed had, dat deze practisch alleen in aanmerking kwam; geen van beide is het geval. ZIEGENBEIN³⁴⁾ vond, dat het digitoxine-gehalte der folia in geen enkele directe betrekking staat tot de gifwaarde ervan; bij evensterke bladen b.v. vond hij een sterk verschil in gehalte aan digitoxine. FOCKE⁴⁰⁾ nam waar, dat bij een partij bladen het digitoxine-gehalte in 1 jaar 4 0/0 afnam, maar de waarde wel 70 0/0; hij meent dat de „Begleitstoffe”, die digitoxine in oplossing houden, veranderingen ondergaan, waardoor de gifwaarde daalt, maar het digitoxine-gehalte niet. FOCKE oppert zelfs de meening, dat de gifwaarde parallel zou gaan aan de hoeveelheid Begleitstoffe. Ook BARGER en SHAW⁴¹⁾ kwamen tot het resultaat, dat van een dergelijke paralleliteit tusschen digitoxine-gehalte en gifwaarde der folia geen sprake kan zijn. Nog sterker pleit tegen de methode om de gifwaarde te bepalen door het gehalte aan digitoxine na te gaan, het eveneens door BARGER en SHAW gevonden feit, dat volgens de gewone methode van KELLER niet eens al het aanwezige digitoxine bepaald wordt; zij voegden aan een tinctuur van kaf en hooi 0,04 0/0 digitoxinum cryst. toe en vonden met de methode van KELLER slechts 0,01 0/0 terug, of maar 25 0/0 van het toegevoegde quantum (met de physiologische methode werd 0,0375 0/0 teruggevonden of bijna 94 0/0 van het totaal). Bovendien zij nog opgemerkt, dat de werking van digitoxine niet geheel identiek is aan die der folia: ZIEGENBEIN³⁴⁾ zag bij zijn bladextract het kikkerhart tot systolischen stilstand komen, nadat het rythme geleidelijk langzamer geworden was, terwijl bij digitoxine heftige peristaltiek optrad en plotselinge systolische stilstand; terwijl GOTLIEB en MAGNUS⁴²⁾ en LOEB⁴³⁾ toonden, dat digitoxine een ander gedrag tegenover verschillende vaatgebieden toont dan andere digitalisglycosiden.

De eenige chemische bepaling, die tot nu toe mogelijk is, voldoet dus geenszins. Digitalis is dus zeker een dier preparaten, dat voor physiologische waarde-bepaling in aanmerking komt. De gebruikelijke methoden, die ik niet afzonderlijk meen te behoeven te behandelen,

daar men daarvan — tot 1909 — een overzicht vindt in het aangehaalde werk van EDMUNDS en HALE⁴¹⁾ en een voortreffelijke kritische bespreking in de dissertatie van STORM VAN LEEUWEN⁴⁴⁾, kunnen tot drie hoofdgroepen worden teruggebracht:

- I. Methoden, waarbij de kleinst mogelijke doodelijke dosis bepaald wordt bij kikvorsch, muizen, caviae, katten, enz.;
- II. Methoden op het geïsoleerde hart van kikvorsch;
- III. Methoden, gebaseerd op de bloedsdrukstijging door digitalispreparaten bij hogere dieren.

De methode, die men a priori zou kiezen als de meest gewenschte, n.l. de bloedsdrukmethode, daar hierbij gelet kan worden op het therapeutisch effect der digitalis op het zoogdierhart, voldoet jammer genoeg niet. Bij deze methode heeft men te doen met invloed der digitalispreparaten op zeer verschillende organen, n.l. hart, bloedvaten en vaguscentrum, zoodat het niet te verwonderen is, dat de resultaten uiteenloopen. Bij de overige methoden blijft altijd als bezwaar, dat men let op het toxisch effect en niet op het therapeutisch.

Door mij is voornamelijk gebruik gemaakt van de methode-HATCHER, daarnaast heb ik enkele preparaten gestandaardiseerd met de tijdloze en de uur-methoden op kikkers, waarover later. De methode-FOCKE is door mij niet gebruikt, daar deze een zeer bijzondere ervaring vereischt, niet voor alle preparaten kan toegepast worden, werken op den intacten kikvorsch zonder decerebratie of narcose verlangd wordt, en vooral, omdat zij juist voor de Nederlandsche Pharmacopee onbruikbaar is, daar zij volgens FOCKE zelf niet geschikt is voor bladen met geringeren valor dan 3,3 en de Nederlandsche bladen ongeveer valor 3 hebben.

De HATCHER-methode⁴⁵⁾ berust op het bepalen der dosis letalis minima bij katten door intraveneuze injectie van digitalispreparaten. HATCHER en BRODY bepaalden de dosis ouabaine (g-strophanthine), die in 90 min. 1 K.G. kat op deze wijze kan dooden en noemde deze de „catunit”. Als criterium wordt genomen het stilstaan van het hart. EDMUNDS en HALE⁴¹⁾ beweerden, dat standaardisatie-methoden, gebaseerd op het bepalen der d.l.m. bij hogere dieren, niet gebruikt kunnen worden, daar men dan o.a. met een werking op het ademcentrum te doen heeft; HATCHER en BRODY weerleggen deze bewering met de opmerking, dat altijd het hart stilstond, voordat de ademhaling ernstig was verzwakt; bij onze proeven is van deze kwestie geen sprake, daar wij steeds kunstmatige ademhaling toepasten. De doodelijke dosis van andere digitalispreparaten dan ouabaine wordt door HATCHER en BRODY op de volgende wijze bepaald: eerst wordt een bepaalde hoeveelheid van het preparaat geïnjecteerd in ongeveer 10 minuten, dan wordt 20 minuten gewacht, opdat het preparaat zijn werking kunne ontvouwen, en dan wordt een oplossing van kristallijn ouabaine langzaam ingespoten; het verschil tusschen de dosis ouabaine hierbij gevonden en de letale

dosis van ouabaine (0,1 mg. pro K.G.) geeft de toxiciteit van het preparaat aan. Voor de verschillende preparaten vonden zij deze waarden:

ouabaine cryst.	0.10	digitaleïne	2.90
stroph. am. Böhr.	0.13	adonidine	3.00
stroph. am. Merck	0.17	stroph. Kombé	3.00
digitoxin cryst.	0.30	(Duitsch) digitaline	4.00
digitoxin am.	1.20	Duitsche digitalis	82.00
digitalin. ver. Kil.	1.50	Engelsche digitalis	92.00
stroph. hisp.	1.50		

Zij gebruiken deze gecombineerde methode, omdat sommige digitalispreparaten eenigen tijd noodig hebben om tot hun volle werking te geraken, zoodat het daarbij mogelijk zou zijn, dat men doorgaat met injectie, als men reeds de letale dosis heeft toegediend, en dus onnauwkeurige uitkomsten zouden worden verkregen; dit bezwaar geldt in veel mindere mate voor g-strophantine (ouabaine). Zij wijzen er nog op, dat hunne methode met veel vrucht gebruikt kan worden bij het bepalen van tincturen; hierbij heeft men de moeilijkheid, dat een tinctuur niet met water verdund mag worden, daar dan een neerslag ontstaat en dat injectie van groote hoeveelheden alcohol niet geoorloofd is; beide bezwaren vervallen bij hunne methode. STORM VAN LEEUWEN⁴⁴⁾ wijst er echter op, dat met deze gecombineerde methode misschien een fout wordt ingevoerd, n.l. dat de concentratie-werkingscurven van ouabaine en de verschillende digitalis-preparaten geen gelijk verloop behoeven te hebben, hetgeen voor een betrouwbare uitkomst vereischt zou zijn. Ik heb dan ook niet de gecombineerde methode gebruikt, maar mij gehouden aan de gewijzigde methode, zooals zij door STORM VAN LEEUWEN⁴⁴⁾⁴⁶⁾ en DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN⁴⁷⁾ in het Pharmacologisch Instituut werd toegepast.

De kat wordt onder een glazen klok van bekend gewicht gewogen; slechts katten tusschen 1.7 en 2.6 K.G. worden gebruikt. Onder de klok wordt het dier met aether genarcotiseerd en daarna opgespannen. Tracheotomie wordt verricht en kunstmatige ademhaling toegepast (werking op het ademcentrum heeft dus geen invloed op het resultaat onzer proefnemingen). Gedurende de proef wordt de kat in lichte aethernarcose gehouden; slechts in enkele proeven met digalen-la Roche in 1917 werd de narcose onderhouden door subcutane injectie van 1 gram urethaan pro K.G. kat; daar later urethaan niet meer te verkrijgen was, heb ik mijn toevlucht genomen tot de voortdurende lichte aethernarcose, welke methode alleszins goede resultaten gaf. Het digitalispreparaat wordt in een buret gedaan, met een verdeeling van 0 tot 100 cc in halve cc, welke buret met een spiraalbuis verbonden is, die zich in een bekerglas met water bevindt, dat met een thermoregulator op 38° C. wordt gehouden. De buret is boven met een gummikurk gesloten, waardoor een fijn uitgetrokken glazen buis loopt, zoodat de vloeistof onder constanten druk — het toestel berust op het principie van de flesch van MARIOTTE — kan uitstroomen. De spiraalbuis kan

met een gummislangetje verbonden worden met een canule, die in de vena femoralis van de kat wordt ingevoerd. Men heeft er nauwkeurig op te letten, dat geen lucht in de vene kan geraken, waartoe men eerst alle lucht uit het glazen- en caoutchouc-systeem moet verwijderen; bovendien zorg men voor stolling gevrijwaard te blijven, waartoe men direct na invoering der venecanule deze met het toestel dient te verbinden.

Komt er stolling, dan kan men vaak het stolsel door lichten druk op de caoutchoucslang uit de vene drukken; lukt dit niet, dan moet men het klemmetje op het slangetje dichtschroeven, zoodat geen vloeistof meer kan uitstroomen en dan de verbinding tusschen apparaat en venecanule opheffen; men trachte dan met een varkenshaar het stolsel te vangen en spuite langzaam met een recordspuitje wat physiologische NaCl oplossing in; daarna verbind men weer met het apparaat en kan men de proef voortzetten. Wanneer men echter de genoemde voorzorgen in acht neemt zal het uiterst zelden gebeuren, dat men stolling krijgt.

De stand der vloeistof in de buret wordt afgelezen en de tijd genoteerd, waarop de vloeistof in de venecanule instroomt. Als criterium voor digitaliswerking dient het stilstaan van den ventrikel; men kan uitwendig aan de borstharen van de kat heel goed het kloppen van het hart waarnemen; wanneer dit niet meer te zien is, trachte men dit door palpatie nog te doen (eventueel beschouwe men de carotiden of de art. femoralis), hetgeen gewoonlijk niet meer gelukt, opene dan den thorax en controleere, of werkelijk het hart stilstaat; men lette enkel op den ventrikel, niet op de voorkamers.

Een enkele maal gebeurde het, dat uitwendig geen teekenen van hartslag waren waar te nemen, terwijl bij thoracotomie het hart nog bleek te kloppen; dan moet men den thorax met klemmetjes sluiten en is men genoodzaakt van tijd tot tijd in de thoraxopening te zien om de eindreactie te kunnen bepalen; dit was echter slechts zelden noodig.

Men late de vloeistof zóó snel instroomen, dat de geheele proef ongeveer 40 minuten duurt. De hoeveelheid ingestroomde vloeistof wordt afgelezen en omgerekend per K.G. kat. Als regel voldoen 3 katten voor eene bepaling; als de waarden onderling sterk verschillen is echter een vierde kat vereischt, waarover later. Abnorm hooge of lage waarden komen een enkele maal voor; soms was de oorzaak te vinden in zwangerschap, andermaal in pneumoniën (waarvan men zich door sectie overtuige), een enkele maal kon geen oorzaak worden aangegeven.

De voordeelen van de Hatcher-methode, zooals zij met de hierboven beschreven wijzigingen in het Pharmacologisch Instituut te Utrecht gebruikelijk is, zijn de volgende:

- 1e Men is onafhankelijk van het jaargetijde en behoeft dus geen controle-bepalingen te doen, zooals bij de kikkermethoden. (STORM VAN LEEUWEN raadt aan in November en December nu en dan een controle-bepaling in te schakelen, daar dan de dieren vaak aan infectie's onderhevig zijn).

- 2e De gevoeligheid der proefdieren behoeft bij de kattenmethode niet iederen dag nagegaan te worden.
 - 3e De nauwkeurigheid is groot; de proeffout is slechts gering, zooals blijken zal in hoofdstuk VIII.
 - 4e Daar men het gif intraveneus inbrengt, heeft men niet met verschillen in resorptiesnelheid van verschillende preparaten te maken, en is het ook mogelijk met op bijzondere wijze bereide preparaten te werken, bijv. met het glycerine-houdende digalen-Cloëtta, dat niet met de kikkermethoden kan gestandaardiseerd worden, en met alcoholische preparaten.
 - 5e De uitkomst is snel bekend; iedere proef vereischt met narcose en voorbereiding mee op zijn allerhoogst $1\frac{1}{2}$ uur; drie proeven voldoen, zoodat in $4\frac{1}{2}$ uur de uitslag bekend is. Wordt een vierde kat vereischt, dan is nog in 6 uur zeker de standaardisatie afgeloopen. Als nadeelen heeft de Hatcher-methode:
 - 1e Het nadeel, dat tot nu toe alle standaardisatiemethoden gemeen hebben, n.l. dat het toxisch effect als criterium genomen wordt en niet het therapeutisch.
 - 2e Dat vanwege het toestel van kunstmatige ademhaling de standaardisatie slechts in een laboratorium kan verricht worden. Dit nadeel bestaat echter slechts in schijn, daar de waarnemingen zeker aan nauwkeurigheid zullen winnen, wanneer zij door geoefende onderzoekers in een wel ingericht laboratorium verricht worden.
-

HOOFDSTUK III.

A. ONDERZOEK VAN OP VERSCHILLENDE MANIEREN BEREIDE EXTRACTEN VAN PULVIS FOLIORUM DIGITALIS.

Als extractiemethoden komen voornamelijk in aanmerking de bereiding van het $\frac{1}{2}\%$ infuus volgens de Nederlandsche Pharmacopee, de extractie met absoluten alcohol in SOXHLET volgens HEFFTER en de extractie volgens STRAUB met koud water, gevolgd door eene na-extractie met 50% alcohol.

Al deze extractiemethoden zijn door mij toegepast op poeder van bladen van digitalisplanten, gekweekt bij Noordwijk, welk poeder mij door DR. MEULENHOF werd toegezonden.

I. Het $\frac{1}{2}\%$ infuus volgens de Nederlandsche Pharmacopee.

Eén gram poeder, nauwkeurig afgewogen op een fijne balans, wordt in een porseleinen potje gedaan; op het poeder wordt 200 cc water gegoten en dan het potje in een waterbad geplaatst; het wordt gesloten met een porseleinen dekseltje, voorzover de in de vloeistof staande thermometer die sluiting toelaat. Wanneer de vloeistof de temperatuur van 90° C. bereikt heeft, laat men haar 15 minuten bij dezen warmtegraad, neemt dan den pot uit het bad en laat afkoelen tot ca. 20° C. Deze afkoeling kan aan de lucht geschieden; sneller gaat men tewerk, wanneer men den pot in een grooten bak plaatst en dan in den laatsten koud water laat in- en uit-stroomen. Is de vloeistof voldoende afgekoeld, dan wordt zij door een fijnen doek gecoleerd, terwijl op den bodem van het maatglas, waarin het infuus indruppelt, zich 1,8 gram NaCl bevindt. Soms is herhaald coleeren noodig. Dit voor de kat physiologisch gemaakt infuus schenkt men in de Hatcher-buret; men laat een gedeelte door het toestel vloeien om alle lucht uit de spiraalbuis te verdrijven, knijpt op de caoutchoucslangetjes, totdat geen luchtballen meer in de buret opstijgen, voegt de uitgelopen hoeveelheid infuus weer in de buret en de proef kan beginnen, zooals in het vorige hoofdstuk is vermeld. Elken dag wordt het infuus versch bereid. Het behoeft bijna niet vermeld te worden, dat de bij het infundeeren verdampste vloeistofhoeveelheid met water moet worden aangevuld, totdat 200 cc infuus is verkregen.

Poeder I. Zending van 3 Juni 1918.

17-6-'18. $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus.

- a. kat 2,15 K.G., duur der proef 38 min., d.l. 41,5 cc of 19,3 cc pro K.G.
- b. kat 1,95 K.G., duur der proef 27 min., d.l. 30,0 cc of 15,4 cc pro K.G.
- c. kat 1,70 K.G., duur der proef 26 min., d.l. 35,0 cc of 20,6 cc pro K.G.

Gemiddeld dus als dosis letalis 18,43 cc pro K.G. kat.

September 1918. $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus.

- a. kat 1,76 K.G., duur der proef 51 min., d.l. 59,0 cc of 33,52 cc pro K.G.
- b. kat 1,76 K.G., duur der proef 28 min., d.l. 39,5 cc of 22,44 cc pro K.G.
- c. kat 1,80 K.G., duur der proef 26 min., d.l. 30,0 cc of 18,75 cc pro K.G.

Omdat de eerste kat sterk afwijkt van de katten *b* en *c*, die onderling goed overeenkomen, wordt nog een vierde kat voor de bepaling gebruikt; deze kat van 1,9 K.G. lichaamsgewicht had per K.G. noodig 18,25 cc van het $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus. Zoo blijkt, dat *a* uit de rij valt. De reden dezer individueele afwijking was echter niet te vinden; voor de beoordeeling van de sterkte van het infuus wordt nu deze waarde uitgeschakeld en krijgen we dus als gemiddelde $(22.44 + 18.75 + 18.25) : 3 = 19.81$ cc pro K.G. kat. Het verschil met de waarde in Juni bedraagt 7 0/0 , hetgeen op rekening der proeffout kan geschreven worden. Het gemiddelde der beide series is 19.12.

Op 3-6-'18 was met hetzelfde poeder een serie bepalingen gedaan, waarbij gemiddeld 23.87 cc van het $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus per K.G. kat noodig bleek; de sterk afwijkende waarde van deze bepaling berust hoogstwaarschijnlijk op een fout in de bereiding van het infuus; het bleek echter later niet meer mogelijk de begane fout te ontdekken; het was trouwens de eerste standaardisatie van deze geheele reeks en werd niet door mij, maar door een ander experimentator op het laboratorium uitgevoerd.

Poeder III. Zending van 15 October 1918.

31-10-'18. $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus (proef *d* op 2-11-'18).

- a. kat 1,65 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 25,0 cc of 15,15 cc pro K.G.
- b. kat 1,85 K.G., duur der proef 48 min., d.l. 25,5 cc of 13,80 cc pro K.G.
- c. kat 1,85 K.G., duur der proef 63 min., d.l. 37,5 cc of 20,27 cc pro K.G.
- d. kat 2,02 K.G., duur der proef 39 min., d.l. 29,5 cc of 14,60 cc pro K.G.

Met uitschakeling van proef *c*, waarbij de sectie geen aanwijzing omtrent de afwijkende waarde gaf, vind ik dus als gemiddelde sterkte 14.52 cc als dosis letalis pro K.G. kat. Meer dan vijf maanden later werd dit poeder wederom als $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus gestandaardiseerd om eventuele waardeverandering na te gaan en gevonden:

2-4-'19. $\frac{1}{2} \text{ 0/0}$ infuus.

- a. kat 2,77 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 36,0 cc of 13,00 cc pro K.G.
- b. kat 2,43 K.G., duur der proef 53 min., d.l. 31,5 cc of 12,96 cc pro K.G.
- c. kat 1,89 K.G., duur der proef 55 min., d.l. 32,0 cc of 16,93 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 14.3 cc pro K.G. kat.

Tenslotte werd 4—9—'19, dus ongeveer 11 maanden na de ontvangst van poeder III, nog een waarde-bepaling gedaan, waarbij de volgende waarden verkregen werden:

4—9—'19. $\frac{1}{2}$ 0/0 infuus (proef *d* op 5—9—'19).

- a. kat 2,65 K.G., duur der proef 55 min., d.l. 45,5 cc of 17,17 cc pro K.G.
- b. kat 2,70 K.G., duur der proef 36 min., d.l. 30,5 cc of 11,30 cc pro K.G.
- c. kat 2,80 K.G., duur der proef 48 min., d.l. 28,0 cc of 10,00 cc pro K.G.
- d. kat 2,10 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 28,5 cc of 13,57 cc pro K.G.

Met uitschakeling van kat *c* vinden we dus als gemiddelde **14.01** cc pro K.G.

Voor de waarde-bepaling op 5—9—'19 werd natuurlijk een versch bereid infuus gebruikt; evenzoo voor de standaardisatie op 2—11—'18. Wanneer een bepaling in een dag niet afliep, werd steeds op de volgende dagen het infuus voor de standaardisatie opnieuw bereid; in het vervolg zal ik dus deze aanmerking achterwege laten.

Poeder IV. Zending van 26 September 1919.

26—9—'19. $\frac{1}{2}$ 0/0 infuus.

- a. kat 2,25 K.G., duur der proef 65 min., d.l. 31,0 cc of 13,78 cc pro K.G.
- b. kat 2,00 K.G., duur der proef 60 min., d.l. 32,0 cc of 16,00 cc pro K.G.
- c. kat 2,20 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 28,5 cc of 12,95 cc pro K.G.

De gemiddelde dosis bedraagt dus **14.24** cc pro K.G.

Het is opmerkelijk, dat het poeder van de eerste zending veel zwakker blijkt te zijn dan van de derde en vierde zendingen, welke laatste onderling zeer goed in sterkte overeenkomen. Met het poeder der tweede zending zijn geen waarde-bepalingen gedaan als $\frac{1}{2}$ 0/0 infuus; zooals nader blijken zal werd dit echter bij de bepalingen met het HEFFTER-extract gelijkwaardig aan het eerste poeder gevonden en minder sterk dan het derde, terwijl het ook bij de extractie volgens STRAUB minder sterk dan de derde zending bleek te zijn. Waaraan is nu het verschil tusschen de zendingen te wijten? Men zou misschien bij het poeder van lateren datum een waardevermindering durven verwachten tengevolge van eventueele enzymwerkingen; een waardevermeerdering kan daar echter moeilijk aan geweten worden. Ook is het niet zoo, dat in het eerste geval bladen gepoederd zijn, waartusschen veel stelen of nerven waren en bij latere zendingen meer zuiver blad, want alle blad was tevoren gepoederd en als poeder in een groote flesch bewaard, uit welke flesch de verschillende zendingen geput waren. Men zou ook de veronderstelling kunnen maken, dat het poeder der latere zendingen afkomstig was uit den bodem der flesch, waarnaar bij het lange staan het fijne poeder, dat hooger en valor heeft, gezakt was; ook dit bleek niet zoo te zijn; de flesch was nog lang niet half aangesproken. Gemis aan „routine” bij het experiment kan ook niet als oorzaak van het uiteenloopen der waarden worden aangezien, daar bij deze gemakkelijke wijze van proefneming de factor routine geen rol kan spelen, hoogstens

zou men kunnen denken aan gemis aan routine in de bereiding van het infuus. Meer waarschijnlijk lijkt het mij echter nog om aan te nemen een verandering in het watergehalte van het poeder en wel tijdens het transport; de eerste (en tweede) zending poeder waren verpakt in perkamentpapier, de derde en vierde in glas; het is mogelijk, dat de vochtigheidstoestand van de lucht een zoodanige is geweest, dat het watergehalte dier eerste porties belangrijk is vermeerderd. Naar mijne meening kan echter hieraan alleen niet het groote verschil in waarde worden toegeschreven; waarschijnlijk echter heeft dit wel een rol gespeeld. Het is mij intusschen niet mogelijk om dit probleem tot volledige klaarheid te brengen; in ieder geval blijkt toch, dat het poeder van lateren datum een constanten valor heeft en dezen gedurende 11 maanden behoudt.

II. Extractie volgens HEFFTER.

HEFFTER is van meening, dat de meest intensieve extractie van het digitalispoeder verkregen wordt door 8 uur lang met absoluten alcohol in Soxhlet te extraheeren⁴⁸⁾. Deze extractiemethode heb ik als volgt toegepast: 3,5 gram poeder worden met 35 cc absoluten alcohol in het Soxhlet-toestel gedurende 8 uur uitgetrokken. De hoeveelheid extract, die in het kolfje overblijft, wordt dan aangevuld met absoluten alcohol tot 35 cc. Van dit 10% extract wordt 10 cc in een pipet opgezogen en met 0,9% NaCl bedield tot 200 cc vloeistof. Dit physiologisch gemaakte $\frac{1}{2}$ % HEFFTER-extract wordt dan in de Hatcherburet gedaan.

Poeder I. Zending van 3 Juni 1918.

19—6—'18. $\frac{1}{2}$ % HEFFTER-extract.

- a. kat 2,25 K.G., duur der proef 36 min., d.l. 37,5 cc of 16,67 cc pro K.G.
- b. kat 2,35 K.G., duur der proef 43 min., d.l. 40,5 cc of 17,23 cc pro K.G.
- c. kat 1,90 K.G., duur der proef 23 min., d.l. 34,0 cc of 17,89 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 17,26 cc pro K.G.

Poeder II. Zending van 9 September 1918.

16—9—'18. $\frac{1}{2}$ % HEFFTER-extract. (proef c op 17—9—'18).

- a. kat 1,85 K.G., duur der proef 33 min., d.l. 36 cc of 19,46 cc pro K.G.
- b. kat 1,72 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 32 cc of 18,60 cc pro K.G.
- c. kat 2,20 K.G., duur der proef 39 min., d.l. 41 cc of 18,64 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 18,90 cc pro K.G., kat.

Daar volgens een intusschen verschenen publicatie van STRAUB⁴⁹⁾ met de methode-Heffter een nog meer intensieve extractie kan geschieden door 24 uur lang in Soxhlet te extraheeren (8-uur extractie gaf volgens STRAUB 15% minder glycosiden dan 24-uur extractie) heb ik poeder III, zending van 15—10—'18, op die wijze behandeld. Nu kreeg ik echter in de alcoholische vloeistof een neerslag, dat wel uit niets anders dan digitannoïden kon bestaan.

Poeder III. Zending van 15 October 1918.

13—11—'18. $1\frac{1}{2}\%$ HEFFTER-extract. 24-uur extractie.

- a. kat 1,95 K.G., duur der proef 42 min., d.l. 30,0 cc of 15,38 cc pro K.G.
- b. kat 2,22 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 36,5 cc of 16,44 cc pro K.G.
- c. kat 2,12 K.G., duur der proef 38 min., d.l. 28,0 cc of 13,21 cc pro K.G.

Gemiddeld dus **15.01** cc pro K.G. kat.

Men zou de veronderstelling kunnen opperen, dat bij het gebruik van het HEFFTER-extract niet alleen de digitalisstoffen, maar ook de alcohol van invloed zijn op den dood van het hart. 10 cc HEFFTER-extract zijn vervat in 200 cc physiologische zoutoplossing; ter controle heb ik nu een vloeistof gemaakt, waarbij aan 10 cc absoluten alcohol zooveel $1\frac{1}{2}\%$ infuus werd toegevoegd, totdat 200 cc vloeistof werden verkregen. Het infuus werd gemaakt op 11 September 1919 van het poeder III, waarvan dus de valor 14,01 bedroeg volgens de standaardisatie van 4 September.

11—9—'19. $1\frac{1}{2}\%$ infuus met alcohol. (proef c en d op 15—9—'19).

- a. kat 2,37 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 29,5 cc of 12,45 cc pro K.G.
- b. kat 2,05 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 31,0 cc of 15,12 cc pro K.G.
- c. kat 1,90 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 35,0 cc of 18,42 cc pro K.G.
- d. kat 1,75 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 25,0 cc of 14,28 cc pro K.G.

Gemiddeld dus **15.07** cc pro K.G. kat.

Het verschil met het infuus zonder toevoeging van alcohol bedraagt dus $71\frac{1}{2}\%$, welk verschil misschien nog binnen de proeffout valt; in ieder geval blijkt, dat de hoeveelheid alcohol zeker geen overwegenden invloed gehad heeft.

Toevallig bleek mij bij deze proefneming, dat het niet gewenscht is om een infuus, wanneer dit de bovenvermelde hoeveelheid alcohol bevat, tot den volgenden dag te bewaren en dan te standaardiseeren; want de waarde-bepaling met het infuus van 11—9—'19 gaf op 12—9—'19:

- a. kat 2,25 K.G., duur der proef 70 min., d.l. 48 cc of 21,33 cc pro K.G.
- b. kat 1,90 K.G., duur der proef 65 min., d.l. 38 cc of 20,00 cc pro K.G.

Gemiddeld dus **20.66** cc pro K.G. kat.

Het infuus was dus den volgenden dag al sterk in waarde gedaald; waaraan dit te wijten is, zou ik niet durven zeggen; of er misschien een onwerkzaamaken van gitaline door den alcohol heeft plaats gehad, is moeilijk uit te maken.

III. Extractie volgens STRAUB.

Ten derde werd volgens de methode van STRAUB geëxtraheerd. STRAUB²⁷⁾ meende, dat op de volgende wijze de grootst mogelijke hoeveelheid actieve glycosiden uit het poeder wordt verkregen: hij schudde de folia 6 uur lang machinaal uit met de 25-voudige hoeveelheid koud water; het residu van dit koud-water-extract werd dan tusschen filtreerpapier geperst en gedurende een nacht bij 40° C met 50% alcohol uitgetrokken; van dit extract werd dan 10 cc bij zachte warmte gedroogd

en het residu opgenomen in 4 cc water. Beide extracten, het koud-water-extract en het alcoholisch extract, titreerde hij volgens de tijdloze methode op kikkers.

Poeder II. Zending van 9 September 1918.

23—9—'18. 16 gram poeder worden met 400 cc water 6 uur in de schudmachine geschud, daarna gecentrifugeerd. Het bezonken poeder wordt met wat water bedeed, nog eens gecentrifugeerd; dit dan nog eenmaal herhaald. De centrifugeerbuisjes wogen samen 443 gram; de buisjes met het slib wogen 491 gram, het slib dus 48 gram, waarvan 16 gram folia en nog 32 gram water. Dit slib werd nu bedeed met 208 cc 96 $\frac{0}{10}$ alcohol en (192 — 32 =) 160 cc water, zoodat de 16 gram blad bedeed waren met 400 cc 50 $\frac{0}{10}$ alcohol; dit bleef in het waterbad op 40° C (temperatuur constant gehouden met thermoregulator) een nacht over. Het koud-water-extract werd met Nabicarbonaat geneutraliseerd en dan bedeed met 1 cc 10 $\frac{0}{10}$ diNafosfaat en in de ijskast gezet; deze voorzorg moest genomen worden, daar een vorige proef mislukt was, doordat de vloeistof na twee dagen zuur was geworden en op den eersten en tweeden dag sterk afwijkende waarden verkregen werden. Van het koud-water-extract werden dan 25 cc genomen en deze verdund met water ad 200 cc; na toevoeging van 1.8 gram NaCl werd dit $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{10}$ extract in de Hatcherburet gedaan.

24—9—'18. Koud-water-extract.

- a. kat 1,95 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 52,0 cc of 26,66 cc pro K.G.
 - b. kat 2,55 K.G., duur der proef 52 min., d.l. 64,0 cc of 25,10 cc pro K.G.
 - c. kat 2,87 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 57,5 cc of 20,02 cc pro K.G.
- Gemiddeld dus **23.93** cc pro K.G. kat.

De alcoholische oplossing werd 25—9—'18 gedecanteerd en 250 cc daarvan afgedampt in een waterbad van 40° C en wel in vacuo, terwijl een heel geringe CO₂-stroom werd doorgeleid om het regelmatig koken te bevorderen. Aan het residu, dat 76 cc bedroeg, en waaruit dus wel alle alcohol verdreven was, werd water toegevoegd ad 100 cc; van deze 100 cc werd weer 50 cc afgezogen en met water ad 200 cc bedeed en dan na toevoeging van 1,8 gram NaCl in de Hatcherburet gedaan.

25—9—'18. Alcohol-extract.

- a. kat 2,05 K.G., duur der proef 46 min., d.l. 57 cc of 27,80 cc pro K.G.
 - b. kat 1,90 K.G., duur der proef 38 min., d.l. 51 cc of 26,84 cc pro K.G.
 - c. kat 2,55 K.G., duur der proef ?? min., d.l. 55 cc of 21,57 cc pro K.G.
- Gemiddeld dus voor het 1 % extract 25,4 cc; herleid op $\frac{1}{2}$ % extract **50.8** cc.

STRAUB ²⁷⁾ vond in het koud-water-extract 5550 F.D. tegen 2590 F.D. in de alcoholfractie, zoodat de waterfractie $\frac{555}{259}$ maal zoo sterk in waarde was; ik had aldus voor de alcohol-fractie moeten vinden $\frac{555}{259} \times 23,93$ of 51,28 cc als dosis letalis; de door mij gevonden

waarde, 50,8 cc, komt dus zeer goed hiermede overeen; de alcoholische fractie is aldus half zoo sterk als de waterfractie (ik had daarom ook 1 % alcoholisch extract tegen $\frac{1}{2}$ % waterextract genomen).

Poeder III. Zending van 15 October 1918.

14—11—'18. Koud-water-extract.

a. kat 1,85 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 40,5 cc of 21,9 cc pro K.G.

b. kat 1,70 K.G., duur der proef 27 min., d.l. 31,0 cc of 18,2 cc pro K.G.

Gemiddeld dus **20,05** cc pro K.G. kat.

15—11—'18. Alcohol-extract.

a. kat 2,16 K.G., duur der proef 25 min., d.l. 32,5 cc of 15,05 cc pro K.G.

b. kat 1,67 K.G., duur der proef 25 min., d.l. 16,5 cc of 9,87 cc pro K.G.

c. kat 1,55 K.G., duur der proef 25 min., d.l. 15,5 cc of 10,00 cc pro K.G.

Gemiddeld dus voor het 1 % extract 11,64 cc: herleid op $\frac{1}{2}$ % extract **23,28** cc. In dit geval was dus de alcohol-fractie slechts weinig zwakker dan de koud-water-fractie (zij bedroeg 85,9 % van deze).

Als resultaat van onze waarde-bepalingen krijgen we dus:

Infuus poeder I	dosis letalis van $\frac{1}{2}$ % extract	19,12 cc
Infuus poeder III	" " " " "	14,52 cc
HEFFTER poeder I	" " " " "	17,26 cc
HEFFTER poeder II	" " " " "	18,90 cc
HEFFTER poeder III	" " " " "	15,01 cc
STRAUB poeder II:		
water	" " " " "	23,93 cc
alcohol	" " " " "	50,80 cc
STRAUB poeder III:		
water	" " " " "	20,05 cc
alcohol	" " " " "	23,28 cc

In 10 cc van een 100 % extract zijn dus aanwezig:

In infuus poeder I	104,6 doses letales.
In infuus poeder III	137,7 " "
In HEFFTER poeder I	116,0 " "
In HEFFTER poeder II	106,0 " "
In HEFFTER poeder III	133,3 " "
In STRAUB poeder II	waterfractie 83,7
	alcoholfractie 39,3
	} . . 123,0 " "
In STRAUB poeder III	waterfractie 100,0
	alcoholfractie 85,9
	} . . 185,9 " "

Hieruit blijkt dus, dat met de methode van STRAUB zeker het grootste quantum aan actieve glycosiden uitgetrokken wordt.

Daar volgens STRAUB²⁷⁾ in de koud-water-fractie meer glycosiden overgaan dan in het (Duitsch) infuus, waarbij het poeder met kokend

water overgoten wordt, en ik het Hollandsche infuus sterker gevonden had dan de koud-water-fractie bij de extractie van STRAUB, heb ik ter controleering eene waardebepaling met het Duitsch infuus gedaan. Een gram poeder werd daartoe in een porceleinen pot in een *kokend* waterbad verhit, welke pot tevoren al zonder het poeder in het water gezet werd om verwarmd te worden; terwijl het digitalispoeder in den pot gedaan wordt, wordt het overgoten met 200 cc *kokend* water en blijft aldus onder voortdurend roeren 5 minuten op het waterbad; dan wordt de pot met het infuus afgekoeld en na afkoeling de inhoud gecoleerd; 1,8 gr. NaCl worden toegevoegd en water ad 200 cc.

Poeder III, waarvan de valor dus 14,01 bedraagt.

17—9—'19. Duitsch infuus (proef d op 18—9—'19).

- a. kat 2,35 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 26 cc of 11,28 cc pro K.G.
- b. kat 1,70 K.G., duur der proef 53 min., d.l. 27 cc of 15,94 cc pro K.G.
- c. kat 1,95 K.G., duur der proef 70 min., d.l. 36 cc of 18,46 cc pro K.G.
- d. kat 1,90 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 33 cc of 17,37 cc pro K.G.

Kat *a* maakte, nadat 24 cc waren ingestroomd duidelijke braakbewegingen. Het gemiddelde uit deze bepalingen, met uitschakeling van *a*, bedraagt dus **17,26** cc pro K.G. kat, zoodat we een verschil van 23% met het Hollandsche infuus constateeren; het Duitsche infuus is zwakker. De sterkte van de koud-water-fractie van poeder III bedraagt 20,05 cc, zoodat ook in het Duitsch infuus toch meer glycosiden overgaan dan in deze fractie.

Poeder II.

2—10—'18. Duitsch infuus.

- a. kat 2,13 K.G., duur der proef 32 min., d.l. 42 cc of 19,72 cc pro K.G.
- b. kat 2,05 K.G., duur der proef 32 min., d.l. 45 cc of 21,95 cc pro K.G.
- c. kat 2,35 K.G., duur der proef 51 min., d.l. 46 cc of 19,57 cc pro K.G.

Gemiddeld dus **20,41** cc pro K.G. kat.

De koud-water-fractie van poeder II had een valor van 23,93, zoodat ook uit deze bepaling volgt, dat in het Duitsch infuus meer glycosiden overgaan dan in de koud-water-fractie. Dit zou hieraan te wijten moeten zijn, dat bij de hooge temperatuur meer digitoxine in het infuus overgaat; aan den anderen kant wordt daardoor echter het gitaline zeker vernietigd, waaraan juist STRAUB de grootere toxiciteit van de koud-water-fractie toeschreef. Of het verschil met de waarnemingen van STRAUB ligt aan het verschil in de standaardisatie-methode (HATCHER-, resp. tijdloze kikker-methode), dan wel hieraan, dat de vernietiging van het gitaline en het ingaan in het infuus van het digitoxine niet altijd in dezelfde verhouding tot elkander staan, is uit deze proeven natuurlijk nog niet uit te maken.

De vraag is nu nog, in welken vorm men het poeder standaardiseeren zal, als $\frac{1}{2}\%$ infuus, als HEFTER-extract of als STRAUB-extract.

In het infuus en in het HEFFTER-extract gaan ongeveer evenveel actieve digitalisglycosiden over; van deze beide zou ik het infuus willen prefereeren, daar de bereiding daarvan in veel korteren tijd geschieden kan en niet zooveel zorg vereischt als die van het HEFFTER-extract; vooral echter, omdat het infuus voor de therapie van waarde is en het HEFFTER-extract niet. Wat de extractie-methode volgens STRAUB betreft, hierdoor worden zeer zeker meer digitalisglycosiden aan het poeder onttrokken dan door infundeeren; om dezelfde redenen echter, waarom ik het infuus verkoos boven het HEFFTER-extract, meen ik dit ook te moeten prefereeren boven het extract van STRAUB.

B. ONDERZOEK DER PREPARATEN MEULENHOF EN VISSER.

KEUZE VAN HET PREPARAAT.

STERILISEERBAARHEID EN HOUDBAARHEID VAN HET PREPARAAT.

Doel van het onderzoek was in de eerste plaats om door standaardisatie van verschillende preparaten op verschillende wijzen bereid, te komen tot een preparaat, dat, constant in waarde, zooveel mogelijk therapeutisch waardevolle stoffen bevatte en tevens voor injectie gebruikt kon worden. De bereiding dier preparaten geschiedde door Dr. MEULENHOF te Zwolle en Dr. VISSER te Nijmegen, en wel uit folia van te Noordwijk gekweekte digitalisplanten. De waarde-bepalingen geschieden zoo spoedig mogelijk na de bereiding der vloeistoffen, daar natuurlijk met eventuele veranderingen in den loop van den tijd rekening moest gehouden worden.

Dr. MEULENHOF ging bij de bereiding zijner preparaten uit van de volgende overwegingen: om de zeer groote waarschijnlijkheid, dat digitoxine als zijnde onoplosbaar in water niet aan de digitaliswerking in infuus of digalenachtige preparaten medewerkt, en om de steeds bevestigde gunstige opinie omtrent een waterig infuus van goede bladen en de latere onderzoeken over het in water oplosbare gitaline, meende hij goed te doen zich te beperken tot de bereiding van preparaten uit een waterig aftreksel van digitalispoeder. Bovendien droeg hij zorg de werkzame bestanddeelen zoo min mogelijk in chemisch opzicht te veranderen en werd dus aanwending van alcohol en verhitting vermeden om veranderingen in het gitaline te ontgaan. Daar gitaline zeer goed oplosbaar is in chloroform en ook uit de waterige oplossing daardoor zeer gemakkelijk wordt uitgeschud, werd het *eerste preparaat* bereid door een waterige maceratie van fijn digitalispoeder B 40, 1 op 8 (bereid door afwisselend schudden gedurende 24 uur, coleeren, persen, bezinken, helder afgieten en het laatste filtreren) zonder voorafgaande indamping te schudden met een gelijk volumen chloroform; de chloroform werd afgescheiden en na filtratie afgedestilleerd, de rest herhaaldelijk afgewreven met water, totdat verkregen was een zelfde volumen als

dat van de afgedestilleerde chloroform, en de waterige vloeistof gefiltreerd; de verhouding van het preparaat tot het gebruikte bladpoeder is dus ook als 1 : 8.

Misschien was dit preparaat nog te versterken door toevoeging van andere niet in chloroform oplosbare bestanddeelen; daartoe werd nu de met chloroform uitgeschudde waterige vloeistof na heldere afscheiding met tweemaal zijn volumen aether uitgeschud; de in aether oplosbare stoffen werden dan na afdestilleering in de corresponderende hoeveelheden van het eerste preparaat opgelost; dit was het *tweede preparaat*.

Voor de bereiding van het *derde preparaat* gold de volgende redeneering: bij het uitschudden van een waterig digitalisaftreksel met chloroform zal waarschijnlijk een min of meer groot deel van de in chloroform oplosbare stoffen in de waterige vloeistof terugblijven; teneinde hieraan tegemoet te komen werd de vloeistof eerst ingedampt tot een kleine rest. Opmerking verdient echter, dat hier een andere factor in het spel komt, waarvan juist waarde-vermindering het gevolg zijn zal, nl. de verhitting, waardoor het gitaline in werkzaamheid vermindert.

Een *vierde preparaat* werd bereid door de waterige vloeistof alleen met aether uit te schudden, ten einde inzicht te krijgen in de mate van oplosbaarheid der actieve stoffen in aether.

Dr. VISSER bereidde de volgende preparaten:

1^{ste} preparaat. 25 gram digitalisbladen werden in Soxhlet's apparaat met absoluten alcohol geëxtraheerd; het bleek niet doenlijk om tot kleurloosheid te extraheeren. De alcohol werd grootendeels verdampt; bij de rest werd 100 gram water gevoegd; dit bleef 6 uur staan en werd daarna gefiltreerd. Het filtraat werd uitgeschud met 25 cc chloroform, dit nog eens met 25 cc chloroform en daarna nog tweemaal met 10 cc. Van de vereenigde chloroform-uitschuddingen werd de chloroform afgedestilleerd en het restant opgenomen in 200 cc glycerine-houdend water (15 % glycerine).

2^{de} preparaat. Digitalisbladen werden met 96 % alcohol gepercoleerd tot de spiritus nagenoeg kleurloos afliep; de verzamelde alcoholische oplossing werd onder luchtverdunning van het grootste deel spiritus bevrijd, de stroopachtige rest overgoten met watervrijen aether en de aetherische oplossing afgefiltreerd. Daarna werd de aether afgedestilleerd en de rest — ter verwijdering van chlorophyl — met petroleumaether behandeld, totdat deze nauwelijks meer groen gekleurd was; de geringe bruine rest werd opgenomen in glycerine-houdend water zoodanig, dat uit 1 deel blad 8 deelen oplossing werden verkregen.

3^{de} preparaat. 25 gram digitalisbladen werden in Soxhlet's apparaat met petroleumaether geëxtraheerd totdat het chlorophyl grootendeels was verdwenen; daarna werd met aether geëxtraheerd. De verdampingsrest van de aetherische oplossing werd met petroleumaether gewasschen

om de laatste sporen chlorophyl op te lossen, en ten slotte opgenomen in 200 cc glycerine-houdend water (15 % glycerine). Bij deze oplossing werd zooveel mogelijk onder aseptische voorzorgsmaatregelen gewerkt; het water werd gesteriliseerd; filters, trechters en flesschen dito.

Vóór de waarde-bepaling werden de preparaten verdund, daar anders de bepaling te kort zou duren; deze verdunningen geschieden meestal met physiologische zoutoplossing, een enkele maal met Ringer'sche of Tyrode'sche vloeistof.

Het resultaat der waarde-bepalingen was nu als volgt:

MEULENHOF I.

14—5—'18. 12 cc daarvan in 100 cc Tyrode.

a. kat 2,20 K.G., d.l. 40,0 cc of 2,18 cc M. I pro K.G.

b. kat 2,40 K.G., d.l. 42,5 cc of 2,13 cc M. I pro K.G.

Gemiddeld dus 2,155 cc pro K.G.

MEULENHOF II.

15—5—'18. 12 cc daarvan in 100 cc Tyrode.

a. kat 1,70 K.G., d.l. 43,5 cc of 3,07 M. II pro K.G.

b. kat 2,50 K.G., d.l. 54,5 cc of 2,62 M. II pro K.G.

Gemiddeld dus 2,84 cc pro K.G.

MEULENHOF III.

15—5—'18. 12 cc daarvan in 100 cc Tyrode.

a. kat 2,00 K.G., d.l. 35 cc of 2,10 cc M. III pro K.G.

b. kat 1,70 K.G., d.l. 30 cc of 2,12 cc M. III pro K.G.

c. kat 2,15 K.G., d.l. 39 cc of 2,18 cc M. III pro K.G.

Gemiddeld dus 2,13 cc pro K.G.

MEULENHOF IV.

15—5—'18. 8 cc daarvan in 100 cc Tyrode.

a. kat 1,80 K.G., d.l. > 200 cc of $> 8,88$ cc M. IV pro K.G.

b. kat 2,10 K.G., d.l. > 110 cc of > 12 cc M. IV pro K.G.

Gemiddeld was dus meer dan 10 cc M. IV noodig om 1 K.G. kat te dooden; de katten gingen aan 200, resp. 110 cc van de oplossing of aan 8,88, resp. 12 cc M. IV pro K.G. niet dood.

VISSER I.

24—6—'18. 32 cc daarvan in 100 cc 0,9 % NaCl oplossing.

a. kat 2,40 K.G., duur der proef 67 min., d.l. 73,5 cc of 9,80 cc V. I pro K.G.

b. kat 1,90 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 46,5 cc of 7,84 cc V. I pro K.G.

Gemiddeld dus 8,82 cc pro K.G.

VISSER II.

11—10—'18. 32 cc daarvan in 100 cc 0,9 % NaCl oplossing.

a. kat 1,75 K.G., duur der proef 21 min., d.l. 29 cc of 5,30 cc V. II pro K.G.

Daar deze concentratie waarschijnlijk te sterk was, werd de tweede proef gedaan met een 16 % oplossing; den volgenden dag werden proef c en d verricht met een 24 % oplossing van het preparaat.

b. kat 2,11 K.G., duur der proef 51 min. d.l. 94 cc of 7,10 cc V. II pro K.G.
 c. kat 2,52 K.G., duur der proef 40 min. d.l. 67 cc of 6,36 cc V. II pro K.G.
 d. kat 2,35 K.G., duur der proef 43 min. d.l. 70 cc of 7,15 cc V. II pro K.G.
 Kat a wijkt sterk af van b, c en d; de oorzaak daarvan was niet na te gaan; het gemiddelde van b, c en d bedraagt 6,48 cc pro K.G.

VISSER III.

2—12—'18, proef a met 16%; 9—12—'18. b en c met 24% verdunning.
 a. kat 2,03 K.G., duur der proef 78 min., d.l. 99,0 cc of 7,80 cc V. III p. K.G.
 b. kat 2,40 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 62,5 cc of 6,25 cc V. III p. K.G.
 c. kat 2,02 K.G., duur der proef 82 min., d.l. 59,0 cc of 7,01 cc V. III p. K.G.
 Gemiddeld dus 7,02 cc pro K.G.
 Samenvattend krijgen we:

MEULENHOF		VISSER	
I	2,155	I	8,82
II	2,84	II	6,48
III	2,13	III	7,02
IV	> 10,00		

Een keuze uit deze preparaten was dus niet moeilijk; MEULENHOF's preparaten I en III waren verreweg het sterkst. Onderling waren deze gelijkwaardig; de keuze viel op MEULENHOF I, daar hierbij de minste bewerking noodig is. Dit preparaat vertegenwoordigt dus de „gitaline“-fractie van het digitalisblad.

Op te merken valt, dat dit preparaat in sterkte overeenkomt met digalen-la Roche, waarvoor ik in een onderzoek, waarover nader in hoofdstuk VII bericht wordt, als waarde 2,03 vond.

Hoeveel aan actieve stoffen bevat nu dit preparaat?

De verhouding van de vloeistof tot het bladpoeder is als 1: 8, het is dus een 12,5% extract. Van dit 12,5% extract is de dosis letalis pro K.G. kat 2,155 cc; dus zouden 10 cc van een 100% extract 37 maal de dosis letalis bevatten. We weten, dat we met de methode van STRAUB het meest aan actieve stoffen kunnen extraheeren; laten we aannemen, dat daardoor *alle* actieve stoffen worden geëxtraheerd. Hoeveel we met deze methode uit poeder I, waaruit dit preparaat bereid is, kunnen verkrijgen, is niet nagegaan; naar analogie van de uitkomsten met poeder III verkregen mogen we aannemen, dat bij de extractie volgens STRAUB in 10 cc van een 100% extract van poeder I zou aanwezig geweest zijn $\frac{185.9}{137.7} \times 104,6$ of 141,2 maal de dosis letalis. We zien dus, dat met dit preparaat (op zijn hoogst) 26.2% aan actieve stoffen worden onttrokken (natuurlijk berekend naar de toxiciteit en niet naar het gewicht).

Tegelijk met de oorspronkelijke preparaten werden nog monsters onderzocht van enkele dier preparaten, die op eenigerlei wijze gesteriliseerd waren; hiermede werden de volgende uitkomsten verkregen:

MEULENHOF I. gesteriliseerd bij 90° C.

1—6—'18. 20 cc daarvan op 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 2,30 K.G., d.l. 50 cc of 4,34 cc van het preparaat pro K.G.

MEULENHOF I. gesteriliseerd bij 100° C.

31—5—'18. 8 cc daarvan op 100 cc phys. NaCl opl. (kat c op 18—6—'18)

a. kat 2,10 K.G., d.l. 143,0 cc of 5,44 cc prep. pro K.G.

b. kat 2,60 K.G., d.l. 218,5 cc of 6,72 cc prep. pro K.G.

c. kat 2,60 K.G., d.l. 220,0 cc of 6,77 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus 6,31 cc pro K.G.

MEULENHOF II. gesteriliseerd bij 90° C.

20—6—'18. 20 cc daarvan op 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 2,27 K.G., duur der proef 52 min., d.l. 50,0 cc of 4,40 cc prep. pro K.G.

b. kat 2,82 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 55,0 cc of 3,80 cc prep. pro K.G.

c. kat 2,85 K.G., duur der proef 43 min., d.l. 52,5 cc of 3,67 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus 3,96 cc pro K.G.

MEULENHOF II. gesteriliseerd bij 100° C.

19—6—'18. proef a met 8%; b en c met 20% verdunning.

a. kat 2,65 K.G., duur der proef 80 min., d.l. 190 cc of 5,73 cc prep. pro K.G.

b. kat 2,45 K.G., duur der proef 38 min., d.l. 50 cc of 4,08 cc prep. pro K.G.

c. kat 1,65 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 33 cc of 4,00 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus 4,60 cc pro K.G.

MEULENHOF III. gesteriliseerd bij 90° C.

10—6—18. 20 cc daarvan op 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 1,65 K.G., d.l. 34 cc of 4,12 cc prep. pro K.G.

b. kat 1,90 K.G., d.l. 31 cc of 3,26 cc prep. pro K.G.

c. kat 1,63 K.G., d.l. 35 cc of 4,28 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus 3,89 cc pro K.G.

MEULENHOF III. gesteriliseerd bij 100° C.

8—6—'18. 20 cc daarvan op 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 2,50 K.G., d.l. 50 cc of 4,00 cc prep. pro K.G.

b. kat 2,15 K.G., d.l. 34 cc of 3,16 cc prep. pro K.G.

c. kat 1,90 K.G., d.l. 30 cc of 3,16 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus 3,44 cc pro K.G.

VISSER I gesteriliseerd bij 100° C.

24—6—'18. 32 cc daarvan in 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 1,90 K.G., duur der proef 123 min., d.l. 81 cc of 13,63 cc prep. pro K.G.

VISSER I. getyndaliseerd.

27—6—'18. 32 cc daarvan op 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 2,60 K.G., duur der proef 65 min., d.l. 76 cc of 9,35 cc prep. pro K.G.

b. kat 1,70 K.G., 78 cc of 14,7 cc van het prep. pro K.G. waren onvoldoende om het dier te doden.

Gemiddeld dus > 12 cc pro K.G.

We krijgen aldus, samenvattend:

MEULENHOF				VISSER			
		90° C.	100° C.			100° C.	tynd.
I	2,15	4,34	6,31	I	8,82	13,63	> 12
II	2,84	3,96	4,60	II	6,48		
III	2,13	3,89	3,44	III	7,02		
IV	> 10						

We zien dus, dat bij alle preparaten de waarde door steriliseering vermindert. De hooge sterilisatie was toegepast, omdat dat de beste methode is om enzymen te doden, die mogelijkerwijze bij het bewaren van het extract nog veranderingen zouden kunnen teweegbrengen; daar echter bleek, dat het gekozen preparaat (MEULENHOF I) bij die sterilisatie op 90° C en 100° C in waarde 100 %, resp. 200 % achteruit ging, werd naar een andere methode uitgezien om de houdbaarheid van het preparaat te verzekeren. Hiertoe werd het nu getyndaliseerd bij 50° C en 60° C, en tevens terzelfdertijd een versch bereid preparaat onderzocht. Hiermede kreeg ik deze uitkomsten:

MEULENHOF I.

16—12—'18. 12 cc daarvan in 100 cc Tyrode.

- kat 1,72 K.G., duur der proef 28 min., d.l. 26,5 cc of 1,85 cc M.I. pro K.G.
- kat 1,92 K.G., duur der proef 54 min., d.l. 38,5 cc of 2,41 cc M.I. pro K.G.
- kat 2,56 K.G., duur der proef 57 min., d.l. 44,5 cc of 2,09 cc M.I. pro K.G.

Gemiddeld dus **2,12** cc pro K.G.

Deze waarde komt zeer goed overeen met de bepalingen van 14—5—'18, waar bij ik als dosis letalis **2,155** cc pro K.G. vond. Dit is te meer opmerkelijk, daar het bereid was uit poeder, dat een anderen valor toonde dan dat, waaruit het eerste preparaat van Mei was bereid; dit pleit, dunkt mij, voor de aanname, dat de waarde-verandering te danken is aan veranderingen in het bladpoeder tijdens het transport.

MEULENHOF I. getyndaliseerd bij 50° C.

7—1—'19. 12 cc daarvan in 100 cc Ringer.

- kat 1,93 K.G., duur der proef 47 min., d.l. 38,5 cc of 2,39 cc prep. pro K.G.
- kat 2,14 K.G., duur der proef 58 min., d.l. 32,5 cc of 1,82 cc prep. pro K.G.
- kat 2,04 K.G., duur der proef 62 min., d.l. 30,0 cc of 1,77 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus **1,99** cc pro K.G.

MEULENHOF I. getyndaliseerd bij 60° C.

8—1—'19. 12 cc daarvan in 100 cc Ringer (*b* en *c* op 15—1—'19, waarbij de vloeistof uit een ander fleschje genomen werd).

- kat 2,52 K.G., duur der proef 69 min., d.l. 46,5 cc of 2,21 cc prep. pro K.G.
- kat 2,53 K.G., duur der proef 55 min., d.l. 43,0 cc of 2,04 cc prep. pro K.G.
- kat 2,38 K.G., duur der proef 61 min., d.l. 39,5 cc of 1,99 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus **2,08** cc pro K.G.

De getyndaliseerde preparaten komen dus in waarde met het oorspronkelijke preparaat overeen, daar het verschil van ongeveer 7 %, resp. ca 2,5 % op rekening der proeffout mag geschreven worden.

Toch is deze conserveeringsmethode ondeugdelijk gebleken, daar na eenigen tijd schimmelvorming in de vloeistoffen optrad. De fleschjes waren (sommige geopend, andere nog steeds gesloten als bij de aflevering) al dien tijd in een laboratoriumkastje bewaard geworden; de schimmelvorming trad na enkele maanden in verscheidene fleschjes op, waarbij het blijkbaar onverschillig was, of ze geopend waren geweest of niet; na 7 maanden was in alle schimmelvorming opgetreden.

16—12—'18.	13—2—'19	10—3—'19	22—7—'19
MEULENHOF I open flesch	schimmel	schimmel	(opgebruikt)
M.I. getynd. 50° C. open flesch	geen schimmel	geen schimmel	weinig
M.I. getynd. 50° C. dichte flesch	zeer weinig	weinig	schimmel
M.I. getynd. 50° C. dichte flesch	zeer weinig	weinig	veel
M.I. getynd. 50° C. dichte flesch	schimmel	schimmel	zeer veel
M.I. getynd. 60° C. open flesch	schimmel	zeer veel	zeer veel
M.I. getynd. 60° C. open flesch	zeer weinig	weinig	schimmel
M.I. getynd. 60° C. dichte flesch	schimmel	veel	zeer veel
M.I. getynd. 60° C. dichte flesch	geen schimmel	geen schimmel	schimmel

N.B. Het laatste fleschje is tusschen 13—2—'19 en 10—3—'19 geopend.

In April werd van het op 50° C. getyndaliseerde preparaat onderzocht de ongeschimmelde fractie; deze bleek gedurende 4 maanden in waarde constant te zijn gebleven volgens de volgende waarnemingen:

MEULENHOF I. getyndaliseerd bij 50° C. in December 1918.

10—4—'19. 12 cc daarvan in 100 cc phys. NaCl opl. (kat *b* op 11—4—'19).

a. kat 1,90 K.G. duur der proef 56 min., d.l. 35 cc of 2,21 cc prep. pro K.G.

b. kat 2,80 K.G. duur der proef 45 min., d.l. 51 cc of 2,19 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus **2,20** cc pro K.G.,

Daar hooge sterilisatie dus onbruikbaar was vanwege de daarmede gepaard gaande waardevermindering en tyndaliseering evenzoo vanwege de in de vloeistof optredende schimmelvorming, werd sterilisatie met behulp van bederfwerende vloeistoffen beproefd en wel met alcohol, kresol en phenol. Hiermede kwam ik tot de volgende resultaten:

MEULENHOF I. met ca 15 % spiritus.

10—3—'19. 12 cc daarvan in 100 cc phys. NaCl opl.

a. kat 1,60 K.G., duur der proef 32 min., d.l. 40 cc of 3,00 cc prep. pro K.G.

b. kat 1,85 K.G., duur der proef 55 min., d.l. 40 cc of 2,60 cc prep. pro K.G.

c. kat 2,65 K.G., duur der proef 60 min., d.l. 38 cc of 1,72 cc prep. pro K.G.

d. kat 1,83 K.G., duur der proef 105 min., d.l. 62 cc of 4,07 cc prep. pro K.G.

In de aethernarcose kreeg kat *a* hartstilstand; door massage kwamen we echter weer tot volmaakt herstel van de hartsactie; bij sectie bleken in beide longen kleine pneumonische haardjes aanwezig te zijn. Bij kat *b* was in de rechterlong een kleine haard. Bij kat *c* waren in beide longen haarden.

In dezen tijd kwamen, zooals men ziet, onder de katten veelvuldig pneumonieën voor; de haardjes bij *a* en *b* waren van weinig beteekenis, die van *c* echter van groote uitgebreidheid. Het is aannemelijk, dat de flinke pneumonie bij kat *c* van invloed is geweest op de digitalisintoxicatie en dat daarom de dosis letalis zoo sterk afwijkt. Bij de bepaling van het gemiddelde heb ik daarom kat *c* uitgeschakeld en kom aldus tot **3.22 cc pro K.G. kat**. Ergo is het preparaat met spiritus-toevoeging in waarde tenopzichte van het oorspronkelijke preparaat achteruitgegaan.

MEULENHOF I. met 0,5 % phenol.

17—3—'19. 12 cc daarvan in 100 cc phys. NaCl opl.

- a.* kat 2,22 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 48,5 cc of 2,62 cc prep. pro K.G.
 - b.* kat 2,13 K.G., duur der proef 47 min., d.l. 37,5 cc of 2,11 cc prep. pro K.G.
 - c.* kat 2,66 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 41,5 cc of 1,86 cc prep. pro K.G.
- Gemiddeld dus **2,20 cc pro K.G.** (In de beide longen van *a* was een haardje).

Dit preparaat is dus gelijkwaardig aan het ongeconserveerde.

MEULENHOF I. met 0,5 % kresol.

17—3—'19. 12 cc daarvan in 100 cc phys. NaCl opl. (*b*, *c* en *d* op 18—3).

- a.* kat 1,85 K.G., duur der proef 48 min., d.l. 43,5 cc of 2,82 cc prep. pro K.G.
- b.* kat 2,60 K.G., duur der proef 62 min., d.l. 40,5 cc of 1,87 cc prep. pro K.G.
- c.* kat 2,41 K.G. meer dan 4,18 cc prep. pro K.G.
- d.* kat 2,01 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 57,0 cc of 3,40 cc prep. pro K.G.

Bij kat *b* was een kleine haard in de rechterlong; bij kat *d* in den rechtersloep een flinke haard. Proef *c* moest beëindigd worden nadat 69 cc waren ingestroomd; het hart klopte toen nog goed, zoodat 4,18 cc van het preparaat onvoldoende bleken om 1 K.G. kat te dooden; voor de sterk afwijkende waarde van deze proef viel geen oorzaak op te sporen.

Gemiddeld dus **2.70 cc pro K.G. kat**.

Dit preparaat is dus in waarde verminderd.

Als resultaat krijgen wij dus, dat toevoeging van 15 % spiritus en van 0,5 % kresol waardevermindering geeft, maar dat conserveering met 0,5 % phenol aan de sterkte van het preparaat niets verandert. In de toevoeging van 0,5 % phenol hebben we dus een middel gevonden om het preparaat zoo te conserveren, dat de waarde gelijk blijft.

Een half jaar na de bereiding was nog in geen enkel dezer preparaten schimmelvorming opgetreden.

Opgemerkt dient nog te worden, dat deze preparaten in December 1918 bereid en van hun conserveeringsmiddelen voorzien waren. Het preparaat zonder toevoeging werd, zooals bovenvermeld, 16—12—'18 onderzocht; hiervoor werd toen als dosis letalis pro K.G. kat 2,12 cc gevonden. De geconserveerde preparaten zijn dus 3 maanden na de bereiding en conserveering gestandaardiseerd. Waaraan de achteruitgang in waarde door de toevoeging van alcohol en kresol te wijten is, is niet vastgesteld. Het is mogelijk, dat deze middelen niet bij machte

zijn om de enzymwerking te verhinderen; het is ook mogelijk, dat de toevoeging dier middelen op zich zelf reeds de waarde door chemische omzettingen verandert; gitaline is immers zeer gevoelig voor allerlei agentia. Daar we in December zeer moeilijk katten konden krijgen, hebben we het preparaat niet dadelijk na de bereiding kunnen onderzoeken.

Tot zoover waren we met ons onderzoek gekomen, toen uit het laboratorium van STRAUB een publicatie van E. MEYER ³³⁾ verscheen, wiens onderzoekingen MEULENHOF op het spoor brachten om een preparaat te bereiden, waarin nog meer actieve glycosiden uit het bladpoeder aanwezig konden zijn. MEYER onderzocht n.l. het gehalte aan glycosiden van digitalisbladen van verschillende herkomst, en extraheerde daartoe volgens STRAUB. Om uit de koud-water-fractie het gitaline te verkrijgen paste hij de methode toe, door STRAUB aangegeven, en die in hoofdzaak hierop neerkomt, dat het extract in vacuo wordt ingedampt en de achterblijvende siroop dan met CHCl_3 geschud wordt onder toevoeging van watervrij Na_2SO_4 ; op deze wijze verkrijgt men boven het poederige natriumsulfaat een oplossing van glycosiden in chloroform. STRAUB had al opgemerkt, dat aldus wel eens *alle* glycosiden der koud-water-fractie overgingen en veronderstelde oorspronkelijk, dat bij deze behandeling het digitaleïne misschien in gitaline overging; volgens MEYER is dit niet juist, maar komt digitaleïne onder deze voorwaarden in de „gitaline“-fractie. Digitaleïne is niet uit het ingedampte koud-water-extract te verkrijgen door veelvuldig uitschudden met overmaat chloroform; door het water van het ingedampte extract met natriumsulfaat te verwijderen, gaat digitaleïne mede met gitaline in de chloroform in oplossing, terwijl het anders in chloroform onoplosbaar is.

Allereerst werd nu door Dr. MEULENHOF een digitalisaftreksel, dat reeds voor de bereiding van zijn preparaat No. 1 had gediend, op deze wijze op de digitaleïne-fractie verwerkt. Deze digitaleïne-fractie had bij standaardisatie de volgende sterkte:

Digitaleïne-fractie.

18—1—'19. 36 cc daarvan in 100 cc Ringer.

- a. kat 1,80 K.G., duur der proef 42 min., d.l. 28,0 cc of 5,60 cc prep. pro K.G.
- b. kat 1,75 K.G., duur der proef 54 min., d.l. 25,5 cc of 5,24 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus 5,42 cc pro K.G.

15—1—'19 was bij een kat van 2,29 K.G. een bepaling gedaan met een 12% verdunning van het digitaleïne-preparaat met Ringer; toen 79 cc waren ingestroomd moest de proef vanwege het vergesloopte uur worden afgebroken; 4,14 cc digitaleïne pro K.G. kat waren dus volgens deze bepaling onvoldoende, hetgeen met bovenstaande standaardisatie klopt.

Berekenen we, hoeveel maal de dosis letalis pro K.G. kat vervat is in 10 cc van een 100% extract, dan krijgen we dus 14,7; voor de gitaline-fractie vonden we 37. Door de bladen zóó te bewerken, dat in de waterige gitaline-fractie tevens het digitaleïne voorkomt, kunnen

we dus een preparaat verwachten, dat $(37 + 14,7) : 37$ of 1,4 maal zoo sterk is als de gitaline-fractie alleen.

De bereiding van dit preparaat behoort volgens Dr. MEULENHOF nu als volgt te geschieden:

Schud digitalispoeder B 40 gedurende 24 uur herhaaldelijk met de 8-voudige hoeveelheid water, coleer, pers uit, laat bezinken, giet helder af en filtreer de rest. Schud de waterige vloeistof met gelijk volumen chloroform, scheid deze af; damp een bepaald volumen der afgescheiden waterige vloeistof uit tot dikke stroop en schud deze onder toevoeging van uitgedroogd natriumsulfaat met zooveel der bovengenoemde chloroformoplossing als waterige vloeistof is genomen; scheid de chloroform af en filtreer. Destilleer de chloroform af en los de rest op in een hoeveelheid water gelijk aan 85% van het volumen dezer chloroform, filtreer en voeg 15 volumen spiritus toe.

De standaardisatie van dit preparaat gaf de volgende uitkomst:

Gitaline & digitaleïne.

- 22—3—'19. 10 cc daarvan in 100 cc Ringer (d en e op 24—3—'19).
 a. kat 2,30 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 43,0 cc of 1,87 cc g & d pro K.G.
 b. kat 1,91 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 42,0 cc of 2,20 cc g & d pro K.G.
 c. kat 2,25 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 26,5 cc of 1,15 cc g & d pro K.G.
 d. kat 2,55 K.G., duur der proef 57 min., d.l. 34,0 cc of 1,33 cc g & d pro K.G.
 e. kat 2,82 K.G., duur der proef 65 min., d.l. 52,5 cc of 1,86 cc g & d pro K.G.

Omdat kat b een afwijkende waarde gaf, werd nog een vierde kat onderzocht en voor alle nauwkeurigheid (omdat het een belangrijk preparaat gold) nog een vijfde. Met uitschakeling van b vinden we dus als gemiddelde waarde 1.55 cc pro K.G. kat. Volgens onze berekening hadden we moeten vinden: 2,15 : 1,40 of 1,54 cc pro K.G. kat, hetgeen dus prachtig klopt.

Opmerking verdient, dat èn aan de afzonderlijke digitaleïne-fractie van Januari èn aan dit gecombineerde preparaat 15% spiritus was toegevoegd; daar de experimenteel gevonden waarde precies overeenkomt met de te vinden berekende, heeft dus toevoeging van 15% spiritus dadelijk na de bereiding bij dit preparaat geen invloed op de waarde. Bij de berekening van den valor voor het gemengde preparaat waren de waarden genomen — wat de gitaline-fractie betreft, van een waterig preparaat, — wat de digitaleïne-fractie betreft, van een preparaat, waaraan 15% spiritus was toegevoegd. De berekende waarde komt nu overeen met de gevondene bij een met 15% spiritus bedeed preparaat. Wat de digitaleïne-fractie betreft is er dus volkomen gelijkheid; zoodat hieruit zou volgen, dat de valor van de gitaline-fractie als waterig preparaat en als *versch* met 15% spiritus bedeed gelijk zijn, zoodat we als waarschijnlijk kunnen veronderstellen, dat de achteruitgang in waarde van het met 15% spiritus bedeede, enkele maanden oude, gitaline-preparaat niet te wijten is aan een chemische verandering direct na de bereiding, dus òf aan langdurigen invloed van den alcohol òf aan niet-

verhinderen van enzymwerking. Dit vraagstuk zou echter nog speciaal moeten worden nagegaan.

We hadden in 0,5 % phenol een middel gevonden om het gitaline-preparaat te conserveren; niettemin bleef het gewenscht om een conserveeringsmethode te vinden, waarbij niet van een antisepticum gebruikt gemaakt werd. Daar verhitten bij 100° C. en 90° C. het gitaline in waarde doet achteruitgaan, en 50° C. en 60° C. onvoldoende zijn om schimmelvorming te verhinderen, hadden we dus nog de keus in temperaturen tusschen 60° C. en 90° C. Het gecombineerde preparaat werd nu drie dagen elken dag 1 uur verhit in een waterbad van 80° C; op de kolf werd een koeler geplaatst. Na de laatste verhitting werd het volumen vloeistof weer nagegaan en gelijk bevonden aan de te verhitten gezette hoeveelheid, zoodat niets verdampt was. De vloeistof was heel weinig troebel geworden. Dit verhit preparaat werd wederom nauwkeurig gestandaardiseerd:

Gitaline & digitaleïne, verhit bij 80° C.

7—4—'19. 10 cc daarvan in 100 cc phys. NaCl opl.

- a. kat 2,83 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 48,0 cc of 1,69 cc prep. pro K.G.
 - b. kat 1,89 K.G., duur der proef 35 min., d.l. 27,5 cc of 1,45 cc prep. pro K.G.
 - c. kat 1,62 K.G., duur der proef 60 min., d.l. 32,0 cc of 1,97 cc prep. pro K.G.
 - d. kat 2,06 K.G., duur der proef 67 min., d.l. 38,0 cc of 1,84 cc prep. pro K.G.
 - e. kat 2,10 K.G., duur der proef 63 min., d.l. 32,5 cc of 1,55 cc prep. pro K.G.
- Kat d had een flinke rechtszijdige pneumonie en werd daarom van de berekening uitgeschakeld. Als gemiddelde werd dus gevonden **1,67** cc pro K.G. Het niet-verhitte preparaat heeft als valor 1,54, zoodat verhitting bij 80° C. het preparaat practisch niet in waarde doet achteruitgaan.

Ditzelfde preparaat werd 5 maanden later nogmaals onderzocht ten einde na te gaan, of het zijn waarde behouden had; schimmelvorming was in dien tusschentijd nog niet opgetreden.

Gitaline & digitaleïne, verhit bij 80° C. in April 1919.

3—9—'19. 10 cc daarvan in 100 cc Tyrode (b en c op 6—9—'19).

- a. kat 1,70 K.G., duur der proef 25 min., d.l. 22,5 cc of 1,32 cc prep. pro K.G.
- b. kat 2,10 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 28,0 cc of 1,33 cc prep. pro K.G.
- c. kat 2,70 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 52,5 cc of 1,94 cc prep. pro K.G.

Gemiddeld dus **1,53** cc pro K.G. kat.

Hieruit blijkt dus, dat het preparaat g & d door verhitting op 80° C niet in waarde verandert en dan zijn valor gedurende minstens 5 maanden behoudt.

Een enkel woord nog over het poeder, waaruit de preparaten bereid worden. Dit poeder moet natuurlijk een constante waarde hebben en dient daarom op de een of andere manier behandeld te worden, zoodat het in korteren of langeren tijd niet aan valorveranderingen onderhevig is. Het poeder, dat voor de bereiding der preparaten gebruikt is, is blijkbaar in dat tijdperk niet in waarde verminderd; het

watergehalte bedroeg in den zomer van 1918 ongeveer 6% en in September 1919 ongeveer 8%. Volgens FOCKE³⁶⁾ is dit te hoog, het poeder mag niet meer dan 1,5% water bevatten; toch geloof ik niet, dat het hoogere watergehalte hier kwaad gedaan heeft; de waardevermeerdering van de latere zendingen is er zeker niet door te verklaren; voor zoover bekend bevordert het hoge watergehalte de enzymatische processen, waarvan dan een daling van den valor het gevolg is. Het lijkt mij toch wel van belang nog even de conserveeringsmethode van FOCKE te bespreken, temeer daar we met het poeder van FOCKE zulke prachtige resultaten hebben bekomen. Deze bestaat nu hierin, dat de bladen in de warmte, ongeveer bij 80° C. (in geen geval bij een temperatuur hooger dan 100° C.), zoo vlug mogelijk tot op 1,5% watergehalte gedroogd worden en dan na verwijdering der stelen bij droge warmte grof gepoederd worden. Met dit poeder, dat door FOCKE volgens zijn methode op kikkers gestandaardiseerd was, zijn dan waarde-bepalingen door mij op de gewone wijze verricht.

Een 0,5% infuus werd gemaakt van pulvis foliorum digitalis titrata (mittelfein). CAESAR en LORETZ $V = 4,0$; volgens opgave van „de Onderlinge Pharmaceutische Groothandel” van den oogst 1917.

Poeder van FOCKE met valor 4.

20—1—'19. (kat d op 21—1—19). 0,5% infuus.

- a. kat 1,98 K.G., duur der proef 55 min., d.l. 37,5 cc of 18,94 cc pro K.G.
- b. kat 1,83 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 34,0 cc of 18,52 cc pro K.G.
- c. kat 2,17 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 32,0 cc of 14,74 cc pro K.G.
- d. kat 1,77 K.G., duur der proef 53 min., d.l. 36,0 cc of 20,34 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 18,14 cc pro K.G. kat.

DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN⁴⁷⁾ vonden bij onderzoek van een poeder van CAESAR en LORETZ $V = 4$ van 1909 in 1917 als dosis letalis 18,75 cc; de overeenkomst tusschen beide is treffend. Hieruit blijkt dus, dat het poeder van FOCKE *acht jaar* lang stabiel is gebleven. Ten einde nog meer zekerheid te hebben hebben wij Dr. FOCKE om poeder gevraagd van den laatsten oogst, hetgeen hij ons bereidwillig toezond met de mededeeling, dat de valor volgens zijn standaardisatie niet 4, maar 4,3 was.

Poeder van FOCKE met valor 4,3.

14—4—'19. 0,5% infuus.

- a. kat 1,85 K.G., duur der proef 54 min., d.l. 31,0 cc of 16,80 cc pro K.G.
 - b. kat 1,90 K.G., duur der proef 102 min., d.l. 69,5 cc of 36,48 cc pro K.G.
 - c. kat 2,22 K.G., duur der proef 50 min., d.l. 37,0 cc of 16,60 cc pro K.G.
 - d. kat 1,98 K.G., duur der proef 58 min., d.l. 39,0 cc of 19,70 cc pro K.G.
- Gemiddeld vinden wij dus met uitschakeling van kat b 17,70 cc pro K.G. kat.

Kat b wijkt zeer sterk af; het was een kater, die moeilijk in narcose was te houden. Toen uitwendig geen hartslag meer was waar te nemen, werd thoracotomie verricht, waarbij het hart nog zwak bleek te kloppen, maar plotseling weer zeer flink door ging kloppen. In de rechterlong werd een pneumonische haard gevonden.

Daar het laatste poeder volgens de opgave van Dr. FOCKE $\frac{4.3}{4}$ maal zoo sterk moest zijn als het poeder van 1917, had ik dus als dosis letalis pro K.G. kat moeten vinden $\frac{4}{4.3} \times 18.14 = 16.90$; het verschil met de gevonden waarde 17,70 bedraagt dus 4,7 %, hetgeen binnen het bereik der proeffout ligt.

We zien dus nu, dat een poeder met valor 4,3 volgens Dr. FOCKE, als dosis letalis pro K.G. kat met de methode van HATCHER als 0,5 % infuus bepaald, 17,70 cc geeft; dus komen 76,11 cc overeen met valor 1 van FOCKE en 19,03 cc met valor 4. DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN kwamen op grond van hun bepalingen (die echter met een 8 jaar oud poeder verricht waren) tot de conclusie, dat 18,75 cc volgens de HATCHER-methode gevonden, overeenkomt met valor 4 van FOCKE en dus 75 cc met valor 1. Daar deze getallen beter afgerond zijn dan de mijne en het zeer geringe verschil practisch natuurlijk niet in aanmerking komt, lijkt het mij het beste in het vervolg aan poeder, waarvan het 0,5 % infuus als dosis letalis volgens de methode van HATCHER per K.G. kat 18,75 cc toont, een valor 4 toe te kennen. Zoo kan men dan, zooals ook STORM VAN LEEUWEN ⁴⁴⁾ aangeeft, den valor van een onbekend poeder als volgt bepalen: Men bepaalt met de HATCHER-methode de dosis letalis pro K.G. en deelt dit aantal cc dan op 75; het quotiënt geeft den valor aan. Het onderzochte poeder, waarvan de dosis letalis 14,52 cc bedroeg, heeft dus een valor van 5,17.

Resultaten van het voorgaande onderzoek zijn dus:

1. Van alle tot nu toe bekende methoden tot extractie van digitalisblad is de methode van STRAUB de meest intensieve.
2. Van alle door mij onderzochte preparaten is het preparaat, dat de gitaline- en digitaleïne-fracties bevat en waarvan de bereidingswijze op blz. 28 is aangegeven, het sterkst.
3. De gitaline-fractie van het poeder, verkregen in het eerste preparaat van Dr. MEULENHOF, welk preparaat naast g & d nader werd onderzocht, vertegenwoordigt ongeveer 26 % van de totale werkzaamheid van het poeder. Het preparaat g & d (gitaline & digitaleïne) vertegenwoordigt ongeveer 37 % der werkzaamheid (immers $1,4 \times 26,2 = 36,68$).
4. Conserveering van de preparaten kan geschieden door verhitting bij 80° C. of door toevoeging van $\frac{1}{2}$ % phenol; noch waardevermindering, noch schimmelvorming zijn hierbij te verwachten.
5. Een volgens de methode van FOCKE gestabiliseerd poeder blijft minstens acht jaar zijn waarde behouden.
6. Wil men de sterkte van het poeder uitdrukken in den gebruikelijken vorm van Dr. FOCKE, dan bepale men de sterkte van het poeder met de methode van HATCHER en deele de gevonden waarde op 75.

HOOFDSTUK IV.

STANDAARDISATIES MET KIKKER-METHODEN.

Zooals ik in hoofdstuk II vermeldde, heb ik van de kikker-methoden benut de verschillende *uur*-methoden en de *tijdlooze* methode, terwijl om de aldaar aangegeven redenen de methode-*Focke* niet aangewend werd.

Bij de uur-methoden gaat men als volgt te werk:

De kikvorsch wordt na afpersen der urine en afdrogen met een handdoek gewogen; dan wordt in een of meer lymphzakken het preparaat ingespoten, na afloop van den bepaalden tijd het dier gedood en nagegaan, of het hart in systolischen stand stilstaat. Wat den kikvorsch betreft, maakt men slechts gebruik van mannelijke temporariën; esculenten geven onregelmatige uitkomsten en reageeren veel trager dan temporariën; vrouwtjes gebruikt men niet, omdat de zwaarte van de ovariën van invloed is op het lichaamsgewicht en men aldus voor de dosis gif per gram kikker onbetrouwbare uitkomsten krijgt. Wat den tijd betreft, hiervoor koos GOTTLIEB⁵⁰⁾ eerst 30 minuten, later nam hij 45 minuten³¹⁾ en ten slotte 1 uur⁵¹⁾. GOTTLIEB verlengde in het verloop zijner onderzoekingen deze tijdsruimte, daar hem bleek, dat voor de gemakkelijk resorbeerbare stoffen de korte tijden voldoende zijn, voor de andere echter niet; zoo neemt hij dan ook voor sommige preparaten wel 2 uur in plaats van 1 uur. STRAUB⁵²⁾ komt in een onderzoek aangaande de resorbeerbaarheid van verschillende digitalisglycosiden tot de conclusie, dat 2-uur wachters voldoende zijn, tenminste als men met chemisch zuivere stoffen werkt; hij zegt, dat een dosis, die na twee uur niet doodt, in het geheel niet dooden zal en dat de kikker, hoe slecht hij na twee uur ook is, den volgenden dag hersteld zal zijn. Wat galenische preparaten echter betreft, heeft men hieromtrent volgens STRAUB geen zekerheid en is het beter nog langer te wachten, bijvoorbeeld 12 of 24 uur. Ik heb getracht de uur-methoden onderling te vergelijken, en aldus in enkele proefreeksen een gedeelte der kikkers ingespoten en na twee uur geobserveerd, een ander gedeelte na 24 uur.

Buiten de uur-methoden is nog de tijdlooze methode in zwang, die vooral door STRAUB²⁷⁾ wordt toegepast; hierbij wordt nagegaan, of de dieren na de inspuiting sterven of niet, onafhankelijk van den tijd. Deze methode heb ik eveneens gebruikt; zij gaf de beste uitkomsten, terwijl zij bovendien de eenvoudigste is.

Uur-methoden.

Hierbij injecteerde ik bij mannelijke temporariën het 10% blad-infuus, terwijl ik de dosis verdeelde over de beide dijlymphzakken. Het infuus werd aldus gemaakt: 3 gram folia werden met 30 cc water

in een kolfje in een waterbad verhit en 15 minuten op 90° C. gehouden, dan werd afgekoeld en gecentrifugeerd; wanneer men een klein kolfje neemt met zeer langen en dunnen hals verdampt er zoo goed als niets. De kikkers werden na afpersen der urine en afdrogen met een handdoek gewogen en daarna opgespannen; dan werd de vloeistof in de dijlymphzakken geïnjecteerd, waarbij de injectienaald onder het ligament van Poupart werd doorgevoerd, zoodat na het terugtrekken der naald geen vloeistof meer kon ontsnappen. Wanneer twee uur verstreken waren werd de kikker gedecerebreerd door een naald in te voeren in de mediaanlijn vlak achter de oogen (waardoor dus de groote hersenen afgesneden worden), en werd ten slotte het hart vrijgeprepareerd en nagegaan, of het klopte dan wel in systolischen of diastolischen stand stilstond. Wat de 24-uur-kikkers betreft, deze werden na dezelfde voorbehandeling en injectie onder glazen trechters in een vochtigen waterleidingsbak in den kelder bewaard; den volgenden dag werd dan eveneens het hart geïnspecteerd. De injectie geschiedde met een record-spuut, die 1 cc kon bevatten met een verdeeling in 100 deelen (bij de proeven van 7—10—'18 echter met een gewoon record-spuutje van 1 cc verdeeld in tien). Hiermede kreeg ik nu deze resultaten:

7—10—'18. 2-uur-methode.

1. 25,5 gr. — 0,40 cc of 0,016 cc per gram klopt.
2. 25,5 gr. — 0,40 cc of 0,016 cc per gram klopt.
3. 25,5 gr. — 0,40 cc of 0,016 cc per gram (verwond bij venstering).
4. 20,0 gr. — 0,50 cc of 0,025 cc per gram systolische stilstand.
5. 30,0 gr. — 0,75 cc of 0,025 cc per gram systolische stilstand.
6. 40,0 gr. — 1,00 cc of 0,025 cc per gram systolische stilstand.

Kikkers 1 en 2 toonden enkele minuten na venstering diastolischen stilstand van het hart.

7—10—'18. 24-uur-methode.

7. 23,0 gr. — 0,35 cc of 0,015 cc per gram stilstand in gedeeltelijke systole.
8. 23,0 gr. — 0,35 cc of 0,015 cc per gram idem, peristalt. golven.
9. 31,5 gr. — 0,50 cc of 0,016 cc per gram idem, idem.
10. 20,5 gr. — 0,50 cc of 0,024 cc per gram systolische stilstand.
11. 23,5 gr. — 0,60 cc of 0,025 cc per gram idem, peristaltische golf.
12. 28,5 gr. — 0,70 cc of 0,025 cc per gram systolische stilstand.

Kikkers 7 tot 12 waren bij de venstering dood.

8—10—'18. 2-uur-methode.

1. 26,0 gr. — 0,49 cc of 0,019 cc per gram halve systolische stilstand.
2. 26,0 gr. — 0,49 cc of 0,019 cc per gram idem, peristaltiek.
3. 26,0 gr. — 0,49 cc of 0,019 cc per gram (verwond bij venstering).
4. 23,0 gr. — 0,51 cc of 0,022 cc per gram systolische stilstand.
5. 33,5 gr. — 0,74 cc of 0,022 cc per gram diastolische stilstand.
6. 30,0 gr. — 0,67 cc of 0,022 cc per gram systolische stilstand.

8—10—'18. 24-uur-methode.

7. 25,5 gr. — 0,48 cc of 0,019 cc per gram onvolkomen syst. stilstand.
 8. 28,0 gr. — 0,53 cc of 0,019 cc per gram systolische stilstand.
 9. 26,5 gr. — 0,50 cc of 0,019 cc per gram klopt.
 10. 19,5 gr. — 0,43 cc of 0,022 cc per gram onvolkomen syst. stilstand.
 11. 37,5 gr. — 0,83 cc of 0,22 cc per gram systolische stilstand.
 12. 40,5 gr. — (fout bij injectie).
- Alle 24-uur-kikkers waren dood, behalve no. 9.

9—10—'18. 2-uur-methode.

1. 22,5 gr. — 0,45 cc of 0,020 cc per gram systolische stilstand.
2. 22,5 gr. — 0,45 cc of 0,020 cc per gram systolische stilstand.
3. 27,5 gr. — 0,55 cc of 0,020 cc per gram systolische stilstand.
4. 38,5 gr. — 0,81 cc of 0,021 cc per gram onvolkomen syst. stilstand.
5. 21,0 gr. — 0,44 cc of 0,021 cc per gram systolische stilstand.
6. 23,5 gr. — 0,49 cc of 0,021 cc per gram onvolkomen syst. stilstand.

9—10—'18. 24-uur-methode.

7. 28,5 gr. — 0,57 cc of 0,020 cc per gram onvolkomen syst. stilstand.
8. 28,5 gr. — 0,57 cc of 0,020 cc per gram klopt.
9. 29,5 gr. — 0,59 cc of 0,020 cc per gram onvolkomen syst. stilstand.
10. 26,0 gr. — 0,55 cc of 0,021 cc per gram systolische stilstand.
11. 26,5 gr. — 0,56 cc of 0,021 cc per gram peristaltische golven.
12. 27,0 gr. — 0,57 cc of 0,021 cc per gram systolische stilstand.

14—10—'18. 2-uur-methode.

1. 30,5 gr. — 0,58 cc of 0,019 cc per gram bijna syst. stilstand.
2. 28,5 gr. — 0,57 cc of 0,020 cc per gram diastolische stilstand.
3. 28,5 gr. — (fout bij injectie).
4. 28,5 gr. — 0,63 cc of 0,022 cc per gram systolische stilstand.
5. 23,0 gr. — 0,44 cc of 0,019 cc per gram bijna syst. stilstand.
6. 23,0 gr. — 0,46 cc of 0,020 cc per gram halve syst. stilstand.
7. 24,0 gr. — 0,50 cc of 0,021 cc per gram diastolische stilstand.
8. 25,0 gr. — 0,55 cc of 0,022 cc per gram syst. st., kikker dood.
9. 26,5 gr. — 0,50 cc of 0,019 cc per gram halve syst. stilstand.
10. 29,5 gr. — 0,59 cc of 0,020 cc per gram halve diast. stilstand.
11. 17,0 gr. — 0,36 cc of 0,021 cc per gram halve diast. stilstand.
12. 31,5 gr. — 0,69 cc of 0,022 cc per gram halve syst. stilstand.

15—10—'18. 24-uur-methode.

1. 19,0 gr. — 0,36 cc of 0,019 cc per gram bijna syst. stilstand.
2. 34,5 gr. — 0,66 cc of 0,019 cc per gram bijna syst. stilstand.
3. 30,0 gr. — 0,57 cc of 0,019 cc per gram halve syst. stilstand.
4. 23,5 gr. — 0,47 cc of 0,020 cc per gram halve syst. stilstand.
5. 24,5 gr. — 0,49 cc of 0,020 cc per gram halve syst. stilstand.
6. 38,0 gr. — (fout bij injectie).
7. 25,5 gr. — 0,53 cc of 0,021 cc per gram diastolische stilstand.

8. 22,5 gr. — 0,47 cc of 0,021 cc per gram diastolische stilstand.

9. 20,5 gr. — 0,42 cc of 0,021 cc per gram halve syst. stilstand.

Al de voorgaande proeven zijn genomen met het poeder der tweede zending; de volgende met dat der derde zending:

17—10—'18. 24-uur-methode.

1. 22,0 gr. — 0,42 cc of 0,019 cc per gram diastolische stilstand.

2. 22,0 gr. — 0,42 cc of 0,019 cc per gram diastolische stilstand.

3. 20,5 gr. — 0,39 cc of 0,019 cc per gram verwond.

4. 30,0 gr. — 0,60 cc of 0,020 cc per gram halve diast. stilstand.

5. 30,0 gr. — 0,60 cc of 0,020 cc per gram bijna syst. stilstand.

6. 23,0 gr. — 0,46 cc of 0,020 cc per gram halve diast. stilstand.

7. 21,0 gr. — 0,44 cc of 0,021 cc per gram bijna syst. stilstand.

8. 24,0 gr. — (fout bij injectie).

9. 18,5 gr. — 0,39 cc of 0,021 cc per gram diastolische stilstand.

10. 24,5 gr. — 0,54 cc of 0,022 cc per gram bijna syst. stilstand.

11. 24,5 gr. — 0,54 cc of 0,022 cc per gram halve syst. stilstand.

12. 24,5 gr. — 0,54 cc of 0,022 cc per gram halve diast. stilstand.

Alle kikkers waren dood bij de venstering.

7—11—'18. 24-uur-methode.

1. 28,5 gr. — 0,54 cc of 0,019 cc per gram diastolische stilstand.

2. 28,5 gr. — 0,54 cc of 0,019 cc per gram bijna syst. stilstand.

3. 20,0 gr. — 0,38 cc of 0,019 cc per gram halve diast. stilstand.

4. 30,0 gr. — 0,60 cc of 0,020 cc per gram idem.

5. 18,5 gr. — 0,37 cc of 0,020 cc per gram systolische stilstand.

6. 31,0 gr. — 0,62 cc of 0,020 cc per gram halve syst. stilstand.

7. 25,5 gr. — 0,53 cc of 0,021 cc per gram diastolische stilstand.

8. 25,5 gr. — 0,53 cc of 0,021 cc per gram halve syst. stilstand.

9. 25,5 gr. — 0,53 cc of 0,021 cc per gram verwond.

10. 22,5 gr. — 0,50 cc of 0,022 cc per gram diastolische stilstand.

11. 24,0 gr. — 0,53 cc of 0,022 cc per gram syst. st.; peristalt. punt.

12. 25,5 gr. — 0,56 cc of 0,022 cc per gram halve diast. stilstand.

Alle kikkers waren dood bij de venstering.

8—11—'18. 2-uur-methode.

1. 28,0 gr. — 0,53 cc of 0,019 cc per gram halve diast. stilstand.

2. 37,0 gr. — 0,70 cc of 0,019 cc per gram idem.

3. 31,5 gr. — 0,60 cc of 0,019 cc per gram idem.

4. 22,0 gr. — 0,44 cc of 0,020 cc per gram idem.

5. 22,0 gr. — 0,44 cc of 0,020 cc per gram diastolische stilstand.

6. 22,0 gr. — 0,44 cc of 0,020 cc per gram halve syst. stilstand.

7. 16,0 gr. — 0,34 cc of 0,021 cc per gram idem.

8. 27,0 gr. — 0,56 cc of 0,021 cc per gram idem.

9. 19,0 gr. — 0,40 cc of 0,021 cc per gram diastolische stilstand.

10. 18,5 gr. — 0,41 cc of 0,022 cc per gram systolische stilstand.

11. 20,0 gr. — 0,44 cc of 0,022 cc per gram diastolische stilstand.

12. 25,0 gr. — 0,55 cc of 0,022 cc per gram systolische stilstand.

Zooals men uit deze waarnemingen ziet, kan men aldus niet bepalen, welke dosis altijd stilstand in systole, welke steeds stilstand in diastole geeft. Volgens de proeven met poeder II krijgen we met de 2-uur-methode:

7—10—'18:	0,016	geen stilstand.	0,025	systolische stilstand.
8—10—'18:	0,019	halve syst. st.	0,022	syst. st. in $\frac{2}{3}$ der gevallen.
9—10—'18:	0,020	syst. stilstand.	0,021	onvolkomen syst. stilstand.
14—10—'18:	0,019	onvolk. syst. st.	0,020	halve diast. stilstand.
	0,021	halve diast. st.	0,022	onvolkomen syst. stilstand.

Hieruit volgt dus:

0,016 cc per gram van het 10 % infuus	geeft geen stilstand.
0,019 " " " " " " " "	onvolkomen syst. stilstand.
0,020 " " " " " " " "	? ?
0,021 " " " " " " " "	? ?
0,022 " " " " " " " "	onvolkomen syst. stilstand.
0,025 " " " " " " " "	systolischen stilstand.

We kunnen dus wel zeggen, dat 0,016 cc van het 10 % infuus volgens de 2-uur-methode onderzocht geen stilstand, daarentegen 0,025 cc stilstand in systole geeft, maar een meer nauwkeuriger afgrenzing te verkrijgen is mij niet gelukt; m.a.w. heb ik niet kunnen bepalen, welke de grensdosis is tusschen de doses, die systolischen en die, welke diastolischen stilstand veroorzaken. In vele gevallen was het niet gemakkelijk uit te maken, in welken toestand het hart stilstond.

De proefreeks met poeder III gaf evenmin het gewenschte resultaat, hoewel we hier een vrij duidelijke aanwijzing hebben, dat de grensdoses 0,020 en 0,021 cc bedragen, waarbij 0,020 aan den diastolischen, 0,021 aan den systolischen kant zich bevindt.

Volgens de 24-uur-methode krijg ik met poeder II:

7—10—'18:	0,016	diastolische stilstand.	0,025	systolische stilstand.
8—10—'18:	0,019	onvolk. syst. stilst.	0,022	onvolk. syst. stilstand.
9—10—'18:	0,020	onvolk. syst. stilst.	0,021	onvolk. syst. stilstand.
15—10—'18:	0,019	onvolk. syst. stilst.	0,020	onvolk. syst. stilstand.
	0,021	diastolische stilstand in $\frac{2}{3}$ der gevallen.		

Hieruit volgt dus:

0,016 cc per gram van het 10 % infuus	geeft diastolischen stilstand.
0,019 cc " " " " " " " "	onvolkomen systol. stilstand.
0,020 cc " " " " " " " "	onvolkomen systol. stilstand.
0,021 cc " " " " " " " "	? ?
0,022 cc " " " " " " " "	onvolkomen systol. stilstand.
0,025 cc " " " " " " " "	systolischen stilstand.

Met poeder III kreeg ik met de 24-uur-methode:

17—10—'18:	0,019	diastolische stilstand.	0,020	onvolk. diast. stilstand.
	0,021	? ?	0,022	onvolk. syst. stilstand.
7—11—'18:	0,019	onvolk. diast. stilst.	0,020	onvolk. syst. stilstand.
	0,021	? ?	0,022	? ?

Ook hier dus een twijfelachtig resultaat.

Omdat deze proeven zoo moeilijk te beoordeelen waren en de uitkomsten bovendien (of daardoor?) zoo sterk wisselend, heb ik mijn toevlucht genomen tot de veel eenvoudiger tijdlooze methode. Hierbij werden de kikkers behandeld als bij de 24-uur-methode, doch nu niet na verloop van 24 uur gevensterd, maar onder de trechters gehouden en op bepaalde tijden nagezien, of zij nog in leven waren of niet. Alle proeven werden gedaan met poeder III.

Tijdlooze methode.

11—11—'18.

1. 18,5 gr. — 0,185 cc of 0,010 cc per gram sterft.
2. 18,0 gr. — 0,180 cc of 0,010 cc per gram sterft.
3. 19,5 gr. — 0,195 cc of 0,010 cc per gram blijft leven.
4. 24,0 gr. — 0,385 cc of 0,016 cc per gram sterft.
5. 26,5 gr. — 0,425 cc of 0,016 cc per gram sterft.
6. 35,0 gr. — 0,560 cc of 0,016 cc per gram sterft.

12—11—'18.

7. 16,5 gr. — 0,080 cc of 0,005 cc per gram blijft leven.
8. 21,0 gr. — 0,105 cc of 0,005 cc per gram blijft leven.
9. 26,0 gr. — 0,130 cc of 0,005 cc per gram blijft leven.

Ergo sterven na injectie van 0,016 cc per gram alle kikkers; na 0,010 cc sterven er 2 van de 3 en na 0,005 cc blijven alle leven.

Verdere proeven met het infuus heb ik niet kunnen nemen, daar de voorraad kikkers momenteel uitgeput was; uit de proefreeksen met het HEFFTER- en STRAUB-extract blijkt echter, dat deze methode goed bruikbaar is.

Eerste proefreeks.

HEFFTER-extract.

22—1—'19. Ter verkrijging van dit extract werden 3,5 gram folia met 35 cc absoluten alcohol in het Soxhlet's toestel 24 uur lang uitgetrokken. De overblijvende 28 cc werden tot 35 cc met absoluten alcohol aangevuld; weer vormde zich een neerslag. De kikkers werden op dezelfde wijze behandeld als boven; vóór de injectie werd het extract goed doorgeschud.

23—1—'19. (proeven 10 tot 12 op 24—1—'19).

- | | |
|--|--------------|
| 1. 15,0 gr. — 0,120 cc of 0,008 cc per gram. | } alle dood. |
| 2. 15,0 gr. — 0,120 cc of 0,008 cc per gram. | |
| 3. 10,5 gr. — 0,080 cc of 0,008 cc per gram. | |
| 4. 16,5 gr. — 0,100 cc of 0,006 cc per gram. | } alle dood. |
| 5. 12,5 gr. — 0,075 cc of 0,006 cc per gram. | |
| 6. 12,5 gr. — 0,075 cc of 0,006 cc per gram. | |
| 7. 13,5 gr. — 0,055 cc of 0,004 cc per gram. | } één dood. |
| 8. 11,5 gr. — 0,045 cc of 0,004 cc per gram. | |
| 9. 16,0 gr. — 0,065 cc of 0,004 cc per gram. | |

- | | | |
|-----|---|--------------|
| 10. | 21,0 gr. — 0,040 cc of 0,002 cc per gram. | } geen dood. |
| 11. | 15,5 gr. — 0,030 cc of 0,002 cc per gram. | |
| 12. | 16,5 gr. — 0,035 cc of 0,002 cc per gram. | |

STRAUB-extract.

27—1—'19. 6 gram folia werden met 150 cc water 6 uur lang machinaal geschud, daarna gecentrifugeerd (koud-water-fractie). Voorzover het centrifugaat niet direct ter injectie gebruikt werd, werd het na met natriumbicarbonaat geneutraliseerd te zijn bedeed met wat dinatriumfosfaat in de ijskast bewaard (op zijn langst twee dagen). Het slib van deze fractie werd 2-maal met water bedeed ter uitwassching en daarmede gecentrifugeerd; dan werden eraan toegevoegd 79 cc alcohol van 96 % en $(71 - 12 =) 59$ cc water, daar tusschen het slib nog 12 cc water was achter gebleven, zoodat de 6 gram bedeed waren met 150 cc 50 % alcohol; dit werd nu in een waterbad van 40° C. gedurende een nacht gehouden (alcohol-fractie).

27—1—'19. koud-water-fractie. (proeven 10 tot 13 op 29—1—'19).

- | | | |
|-----|---|--------------|
| 1. | 10,0 gr. — 0,200 cc of 0,020 cc per gram. | } 2 dood |
| 2. | 14,0 gr. — 0,280 cc of 0,020 cc per gram. | |
| 3. | 11,0 gr. — 0,220 cc of 0,020 cc per gram. | |
| 4. | 11,0 gr. — 0,165 cc of 0,015 cc per gram. | } 1 dood |
| 5. | 19,0 gr. — 0,285 cc of 0,015 cc per gram. | |
| 6. | 21,0 gr. — 0,315 cc of 0,015 cc per gram. | |
| 7. | 15,0 gr. — 0,150 cc of 0,010 cc per gram. | } 1 dood. |
| 8. | 13,5 gr. — 0,135 cc of 0,010 cc per gram. | |
| 9. | 18,0 gr. — 0,180 cc of 0,010 cc per gram. | |
| 10. | 10,0 gr. — 0,150 cc of 0,015 cc per gram. | niet dood. |
| 11. | 14,5 gr. — 0,145 cc of 0,010 cc per gram. | niet dood. |
| 12. | 13,5 gr. — 0,110 cc of 0,008 cc per gram. | } niet dood. |
| 13. | 13,5 gr. — 0,110 cc of 0,008 cc per gram. | |

Alcohol-fractie. Van het extract werd 20 cc afgepipetteerd en in een porceleinen schaalje boven een waterbad van ongeveer 60° C. tot droog ingedampt; het residu werd opgenomen in 8 cc water, hetgeen niet gemakkelijk ging. Vóór de injectie werd steeds goed geschud, daar zich bij staan steeds wat bezinsel vormde.

29—1—'19.

- | | | |
|----|---|--------------|
| 1. | 20,0 gr. — 0,300 cc of 0,015 cc per gram. | } 1 dood. |
| 2. | 9,0 gr. — 0,135 cc of 0,015 cc per gram. | |
| 3. | 12,5 gr. — 0,190 cc of 0,015 cc per gram. | |
| 4. | 19,5 gr. — 0,160 cc of 0,008 cc per gram. | } geen dood. |
| 5. | 13,5 gr. — 0,110 cc of 0,008 cc per gram. | |

30—1—'19. 10 cc van het 50 % alcoholisch extract werden als boven ingedampt, maar nu niet tot droog toe, doch tot op enkele cc en daarna werd water toegevoegd ad 4 cc.

- | | | |
|----|---|------------|
| 6. | 16,5 gr. — 0,275 cc of 0,017 cc per gram. | niet dood. |
| 7. | 27,5 gr. — 0,440 cc of 0,016 cc per gram. | niet dood. |

8.	18,5 gr. — 0,460 cc of 0,025 cc per gram.	} één dood.
9.	25,0 gr. — 0,625 cc of 0,025 cc per gram.	
10.	12,5 gr. — 0,375 cc of 0,030 cc per gram.	} één dood.
11.	14,5 gr. — 0,435 cc of 0,030 cc per gram.	
12.	19,0 gr. — 0,950 cc of 0,050 cc per gram.	} beide dood.
13.	13,5 gr. — 0,675 cc of 0,050 cc per gram.	
14.	14,0 gr. — 0,560 cc of 0,040 cc per gram.	} geen dood.
15.	16,0 gr. — 0,640 cc of 0,040 cc per gram.	
16.	17,0 gr. — 0,850 cc of 0,050 cc per gram.	dood
17.	26,0 gr. — 1,040 cc of 0,040 cc per gram.	niet dood.

De bovenstaande proeven werden genomen op de navolgende data: 6 en 7 op 30, 8 en 9 op 31—1—'19; 10 en 11 op 3, 12 en 13 op 5, 14 en 15 op 6 en 16 en 17 op 10 Februari 1919. Van 5—2—'19 af moesten vrouwelijke temporariën gebruikt worden, daar ik geen mannetjes meer had en ze in dien tijd ook niet meer krijgen kon. Het bezinksel in het in water opgeloste extract heeft waarschijnlijk bestaan uit zéér fijne deeltjes bladpoeder, want, toen de flesch met het extract eenige dagen gestaan had, trad dit bezinksel niet meer op (sedert 6—2—'19); misschien, dat daarom de proeven sedert dien tijd meer regelmatig verliepen.

Resumeerend vind ik dus in deze proefreeks, wanneer ik de dosis herleid tot mgr. poeder:

	Dosis	Aantal proeven	Dood	Levend
INFUUS	1,6	3	3	0
	1,0	3	2	1
	0,5	3	0	3
HEFFTER	0,8	3	3	0
	0,6	3	3	0
	0,4	3	1	2
	0,2	3	0	3
STRAUB-WATER	0,8	3	2	1
	0,6	4	1	3
	0,4	4	1	3
	0,32	2	0	2
STRAUB-ALCOHOL	0,8	2	0	2
	1,5 à 1,7	5	1	4
	2,5	2	1	1
	3,0	2	1	1
	4,0	3	0	3
	5,0	3	3	0

De vraag deed zich voor, wat ik als criterium voor de dosis letalis minima zou beschouwen; zelf wenschte ik als zoodanig te nemen die dosis, welke alle kikkers doodt; STRAUB neemt het gemiddelde tusschen de dosis, welke alle kikkers doodt en die, waarbij geen enkele sterft; HEFFTER neemt die dosis, waarbij hoogstens $\frac{1}{3}$ van het aantal kikkers blijft leven.

Volgens criterium I vind ik als d.l.m. bij:

Infuus:	1,6 mgr., dus in 1 gram folia:	625 F.D.	
HEFFTER:	0,6 mgr., „ „ 1 „ „ :	1667 F.D.	
STRAUB-water:	> 0,8 mgr., „ „ 1 „ „ :	< 1250 F.D.	} totaal < 1450 F.D.
STRAUB-alcohol:	5,0 mgr., „ „ 1 „ „ :	200 F.D.	

Volgens criterium II vind ik als d.l.m. bij:

Infuus:	1,05 mgr., dus in 1 gram folia:	952 F.D.	
HEFFTER:	0,4 mgr., „ „ 1 „ „ :	2500 F.D.	
STRAUB-water:	> 0,56 mgr., „ „ 1 „ „ :	< 1830 F.D.	} totaal < 2055 F.D.
STRAUB-alcohol:	2,9 mgr., „ „ 1 „ „ :	345 F.D. of:	
	4,5 mgr., „ „ 1 „ „ :	225 F.D.	

Dus bij de vereenigde STRAUB-extracten < 2175 F.D. of < 2055 F.D.

Volgens criterium III vind ik als d.l.m. bij:

Infuus:	1,0 mgr., dus in 1 gram folia:	1000 F.D.	
HEFFTER:	0,6 mgr., „ „ 1 „ „ :	1667 F.D.	
STRAUB-water:	0,8 mgr., „ „ 1 „ „ :	1250 F.D.	} totaal 1450 F.D.
STRAUB-alcohol:	5,0 mgr., „ „ 1 „ „ :	200 F.D.	

Tweede proefreeks.

In den winter had ik geen temporariae meer kunnen krijgen, eind April kwam weer pas de eerste bezending aan. Volgens STRAUB ²⁷⁾ dient men de bepalingen te doen tusschen October en Mei; de bepalingen dezer tweede reeks geschiedden in de eerste dagen van Mei; daar deze dagen nog zeer kil waren, meende ik de proeven gerust te kunnen beginnen. Het eenige verschil met de winterkikkers was, dat deze dieren in den bak reeds wat levendiger waren; van cohabitatie echter was nog geen sprake. In ieder geval kreeg ik bij deze proefreeks zeer regelmatige uitkomsten, zelfs veel betere dan bij de eerste reeks in Januari.

HEFFTER-extract.

Op dezelfde wijze als boven werd het extract gemaakt; weer kwam er een neerslag, dat echter vóór de injectie goed doorgeschud werd.

8—5—'19.	1. 21,0 gr. — 0,130 cc of 0,006 cc per gram.	} alle dood.
	2. 17,0 gr. — 0,100 cc of 0,006 cc per gram.	
	3. 26,0 gr. — 0,160 cc of 0,006 cc per gram.	
	4. 20,0 gr. — 0,040 cc of 0,002 cc per gram.	} 1 dood.
	5. 16,0 gr. — 0,030 cc of 0,002 cc per gram.	
	6. 12,5 gr. — 0,025 cc of 0,002 cc per gram.	

9-5-'19.	7.	18,0 gr. — 0,020 cc of 0,001 cc per gram.	} geen dood.
	8.	17,0 gr. — 0,020 cc of 0,001 cc per gram.	
	9.	21,0 gr. — 0,020 cc of 0,001 cc per gram.	
	10.	25,0 gr. — 0,075 cc of 0,003 cc per gram.	} 1 dood.
	11.	21,0 gr. — 0,065 cc of 0,003 cc per gram.	
	12.	20,0 gr. — 0,060 cc of 0,003 cc per gram.	
	13.	16,0 gr. — 0,065 cc of 0,004 cc per gram.	} 2 dood.
	14.	17,0 gr. — 0,070 cc of 0,004 cc per gram.	
	15.	18,0 gr. — 0,070 cc of 0,004 cc per gram.	
12-5-'19.	16.	14,0 gr. — 0,070 cc of 0,005 cc per gram.	} 2 dood.
	17.	16,5 gr. — 0,080 cc of 0,005 cc per gram.	
	18.	20,0 gr. — 0,100 cc of 0,005 cc per gram.	

STRAUB-extract.

Het *koud-water-extract* werd op dezelfde wijze gemaakt en behandeld als boven (één dag bewaard).

30-4-'19.	1.	32,0 gr. — 0,800 cc of 0,025 cc per gram.	} 2 dood.
	2.	18,0 gr. — 0,450 cc of 0,025 cc per gram.	
	3.	27,0 gr. — 0,675 cc of 0,025 cc per gram.	
	4.	21,5 gr. — 0,215 cc of 0,010 cc per gram.	} 1 dood.
	5.	21,0 gr. — 0,210 cc of 0,010 cc per gram.	
	6.	30,0 gr. — 0,300 cc of 0,010 cc per gram.	
1-5-'19.	7.	26,0 gr. — 0,780 cc of 0,030 cc per gram.	} alle dood.
	8.	27,0 gr. — 0,810 cc of 0,030 cc per gram.	
	9.	25,0 gr. — 0,750 cc of 0,030 cc per gram.	
	10.	21,0 gr. — 0,170 cc of 0,008 cc per gram.	} geen dood.
	11.	38,0 gr. — 0,300 cc of 0,008 cc per gram.	
	12.	29,0 gr. — 0,230 cc of 0,008 cc per gram.	

Alcohol-fractie. Het 50 % alcoholisch extract, dat op dezelfde wijze bereid was als in Januari, werd in een groote kolf gedaan en deze schuin in een gummi-ring gezet, zoodat het poeder goed kon bezinken. Dan werden 20 cc van het zeer heldere extract opgezogen en tot droog ingedampt; het ingedampte opgenomen in 8 cc water.

3-5-'19.	1.	15,0 gr. — 0,300 cc of 0,020 cc per gram.	} alle dood.
	2.	22,0 gr. — 0,440 cc of 0,020 cc per gram.	
	3.	15,0 gr. — 0,300 cc of 0,020 cc per gram.	
	4.	15,0 gr. — 0,150 cc of 0,010 cc per gram.	} 1 dood.
	5.	37,0 gr. — 0,370 cc of 0,010 cc per gram.	
	6.	20,0 gr. — 0,200 cc of 0,010 cc per gram.	
6-5-'19.	7.	21,0 gr. — 0,270 cc of 0,013 cc per gram.	} 1 dood.
	8.	21,0 gr. — 0,270 cc of 0,013 cc per gram.	
	9.	20,0 gr. — 0,260 cc of 0,013 cc per gram.	
	10.	22,5 gr. — 0,380 cc of 0,017 cc per gram.	} geen dood.
	11.	24,0 gr. — 0,410 cc of 0,017 cc per gram.	
	12.	16,0 gr. — 0,270 cc of 0,017 cc per gram.	

13—5—'19.	13.	20,0 gr. — 0,340 cc of 0,017 cc per gram.	} beide dood.
	14.	16,0 gr. — 0,270 cc of 0,017 cc per gram.	
	15.	30,0 gr. — 0,240 cc of 0,008 cc per gram.	
	16.	22,0 gr. — 0,175 cc of 0,008 cc per gram.	} geen dood.
	17.	19,0 gr. — 0,150 cc of 0,008 cc per gram.	

Aldus vind ik wederom, wanneer ik de dosis tot mgr.poeder herleid:

	Dosis	Aantal proeven	Dood	Levend
HEFFTER	0,6	3	3	0
	0,5	3	2	1
	0,4	3	2	1
	0,3	3	1	2
	0,2	3	1	2
	0,1	3	0	3
STRAUB-WATER	1,2	3	3	0
	1,0	3	2	1
	0,4	3	1	2
	0,32	3	0	3
STRAUB-ALCOHOL	2,0	3	3	0
	1,7	5	2	3
	1,3	3	1	2
	1,0	3	1	2
	0,8	3	0	3

De drie verschillende criteria wederom toepassende krijg ik dus:

Volgens criterium I als d.l.m. bij:

HEFFTER: 0,6 mgr., dus in 1 gram folia: 1667 F.D.
 STRAUB-water: 1,2 " " " 1 " " : 833 F.D. }
 STRAUB-alcohol: 2,0 " " " 1 " " : 500 F.D. } totaal 1333 F.D.

Volgens criterium II als d.l.m. bij:

HEFFTER: 0,35 mgr., dus in 1 gram folia: 2857 F.D.
 STRAUB-water: 0,76 " " " 1 " " : 1316 F.D. }
 STRAUB-alcohol: 1,40 " " " 1 " " : 714 F.D. } totaal 2030 F.D.

Volgens criterium III als d.l.m. bij:

HEFFTER: 0,5 mgr., dus in 1 gram folia: 2000 F.D.
 STRAUB-water: 1,0 " " " 1 " " : 1000 F.D. }
 STRAUB-alcohol: 2,0 " " " 1 " " : 500 F.D. } totaal 1500 F.D.

Uit deze bepalingen volgt dus:

1. Dat het infuus véél zwakker is dan het HEFFTER-extract.
2. Dat in beide proefreeksen, welk criterium men ook neemt, steeds het HEFFTER-extract sterker is dan de geadditioneerde STRAUB-extracten.

3. Dat volgens de tweede proefreeks, welke dan ook de meest regelmatige uitkomsten gaf, de verhouding in sterkte van het alcoholisch en het waterig STRAUB-extract volgens elk criterium is als 1 : 2, welke verhouding ook STRAUB vond. Deze verhouding is in de eerste proefreeks veel grooter, wat er, dunkt mij, op wijst, dat de getallen gevonden voor de dosis letalis minima der alcohol-fractie te hoog zijn. Het schijnt dus voorzeker van invloed te zijn geweest, dat ik bij deze bepalingen vrouwelijke kikkers heb moeten nemen.

De bevindingen genoemd onder 1 en 2 schijnen in flagrante tegenspraak met de uitkomsten verkregen met de HATCHER-methode; immers met de HATCHER-methode vond ik bij katten het infuus iets sterker dan het HEFFTER-extract, terwijl ik met de tijdloze methode bij kikkers het infuus veel zwakker dan het HEFFTER-extract vond; met de HATCHER-methode vond ik bij katten het STRAUB-extract in toto steeds sterker, met de tijdloze methode bij kikkers vond ik het steeds zwakker dan het HEFFTER-extract. Nu zou het mogelijk zijn dat met de extractie volgens HEFFTER meer digitoxine uit de folia wordt getrokken, dat deze digitoxine-fractie bij de kat niet voldoende haar werking kan ontfouwen vanwege den korten duur der proef, bij den kikker echter alle tijd tot opname aanwezig is. Volgens de bepalingen van STRAUB²⁷⁾ echter is na de door hem bereide extracten het poeder volkomen uitgeput en kan men ook met 96% alcohol niets meer uittrekken. Deze veronderstelling kan dus niet juist zijn. Er blijft dan nog over aan te nemen, dat door de extractie met absoluten alcohol in Soxhlet, behalve de actieve specifieke digitalisstoffen nog andere bestanddeelen worden uitgetrokken, die voor den kikker letaal zijn en op de kat geen invloed hebben. Hieruit blijkt tevens, dat men voorzichtig moet zijn om uit de sterkere letale werking op kikvorschen te besluiten tot een hooger gehalte aan digitalisstoffen; de methode op katten wijst duidelijk uit, dat het surplus hier niet te wijten is aan actieve digitalisstoffen.

Vergelijken we nu de verschillende standaardisatie-methoden, dan komen we tot de volgende overwegingen:

De *uur-methoden* voldoen niet; hierbij is het criterium zeer onzuiver en zijn de uitkomsten twijfelachtig. We krijgen twee grensgetallen, die ver uiteenliggen, waarvan het eene aangeeft de dosis, waarbij het hart in alle proeven nog bleef kloppen, het andere de dosis, die zeker systolischen stilstand geeft; de tusschenliggende doses veroorzaken bij injectie zeer moeilijk te beoordeelen toestanden van het hart, terwijl het niet gelukt een grensdosis te bepalen tusschen doses, die in de meerderheid der gevallen systolischen en die, welke in de meerderheid der gevallen diastolischen stilstand veroorzaken.

De *tijdloze methode* voldoet in zooverre, dat het criterium „dood, dan wel levend” zeer scherp is en de waarneming dus gemakkelijk;

de uitkomsten zijn tevens in zooverre regelmatig, dat een zekere dosis alle proefdieren doodt en een veel lagere niet letaal is, terwijl de tusschenliggende doses van hooger naar lager vrij regelmatig een grooter tot een kleiner aandeel van het aantal proefdieren doen sterven. Welke dosis men echter als de minimum-letale zal beschouwen is aan de willekeur van den proefnemer overgelaten. Een ander nadeel van de tijdlooze methode is de zeer lange duur van het experiment; pas na dagen is de uitkomst der waardebepaling vastgesteld. Tevens kan men met deze methode geen preparaten standaardiseeren, die zooals het extract van HEFFTER door uittrekken met absoluten alcohol verkregen zijn, daar we het gegronde vermoeden hebben, dat tengevolge van deze extractie stoffen met letale werking op den kikker worden verkregen, die niet alle behooren tot de specifieke actieve digitalisstoffen, maar waaronder nog stoffen van anderen aard voorkomen.

De *methode van FOCKE* is, zooals in Hoofdstuk II vermeld werd, niet aan te bevelen, voornamelijk omdat deze wijze van proefneming een zeer bijzondere ervaring vereischt en de methode niet eens voor alle preparaten, o.a. niet voor gitaline, bruikbaar is; verder, omdat de dieren niet gevoelloos gemaakt worden en tenslotte, omdat de valor der Nederlandsche bladen gewoonlijk slechts 3 bedraagt en de methode van FOCKE voor dergelijke zwakke bladen onbetrouwbaar is. FOCKE zelf krijgt bij zijn bepalingen sterk uiteenlopende waarden; vergelijken we bijvoorbeeld tabel 11 op blz. 286 van zijn onderzoek van het digitalisinfuus in 1913 ⁵³⁾; in deze tabel zijn slechts de bepalingen opgenomen, waarbij het hart binnen den gemiddelden tijd, namelijk tusschen 7 en 14 minuten, stilstond; de bepalingen van het 10 % infuus geven nu als valor, wanneer een dosis van $1/30$ à $1/60$ van het gewicht van den kikker geïnjecteerd werd: 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 waarden loopen dus uiteen van 3,5 tot 6,0 of circa 70 %; FOCKE moet dan ook een groote reeks van bepalingen doen. Vergeten we bovendien niet, dat de aangegeven serie bepalingen een keuze vertegenwoordigt uit een grootere, waarbij proeftijden onder de 7 en boven de 14 minuten voorkomen. Er is dus een zeer groot aantal proeven noodzakelijk, terwijl deze nog een bijzondere voorzorg vereischen. Theoretisch zijn verder nog ernstige bezwaren tegen de methode van FOCKE in te brengen: SANTESSON ⁵⁴⁾ o.a. zegt, dat, daar te groote doses noodig zijn om binnen den bepaalden tijd hartsstilstand te geven, men niet de werking leert kennen van een zekere dosis op het hart, doch den tijd noodig om zooveel gif te doen resorbeeren, dat het hart binnen korten tijd stilstaat. Ondanks alles krijgt FOCKE met zijne methode, als hij een zeer groot aantal bepalingen doet, goede uitkomsten; in zijn handen blijkt dus de methode tóch te kunnen voldoen; voor algemeen gebruik lijkt zij mij echter niet geschikt.

HOOFDSTUK V.

EIGENSCHAPPEN DER VERSCHILLENDE PREPARATEN, VOORNAMELIJK VAN HET PREPARAAT MEULENHOF I (GITALINE-FRACTIE) EN VAN HET PREPARAAT GITALINE & DIGITALEÏNE.

A. Prikkelende werking.

A. HOLSTE ⁵⁵⁾ onderzocht de prikkelende werking van zeer vele digitalispreparaten aan het konijnenooog door twee druppels van het preparaat met een fijne pipet in den coniunctivaalzak te brengen en na te gaan, in hoeverre hyperaemie en zwelling daarvan het gevolg waren.

LOEB en LOEWE ⁵⁶⁾ onderzochten verschillende digitalispreparaten ten opzichte van hun prikkelende werking op de varkenshuid.

WESSELY ⁵⁷⁾ nam waar, dat na subconiunctivale injectie van verschillende oplossingen het kamerwater een verhooging van het eiwitgehalte toont, zoodat het normale gehalte van circa 0,025 % eiwit stijgt tot 1 % en meer. Het eiwitgehalte van het kamerwater is volgens een vorige publicatie van WESSELY ⁵⁸⁾ niet met KJELDAHL te bepalen (zelfs voor micromethode zijn de hoeveelheden te klein) en ook niet door het nagaan van het S. G., daar dit ook van zouten kan afhangen; hij bepaalde het door vergelijking met verdunningen van runderserum in bepaalde graden, nl. 10 % tot 1 % en 0,9 % tot 0,1 %, waarbij het serum verdund werd met 0,75 % NaCl; WESSELY vulde daartoe zeer kleine, goed gereinigde buisjes met 0,2 cc der serumverdunning en gebruikte als eiwitreactie's: 1e. 1 druppel 5 % azijnzuur met 1 druppel 3 % ferrocyanaalkalium; 2e. 1 druppel 10 % tannine en 3e. 2 druppels Esbach's reagens; van deze drie voldeed hem de laatste het best.

De methoden van HOLSTE en van WESSELY heb ik voor verschillende digitalis-preparaten aangewend en wel voor het 0,5 % infuus, het preparaat MEULENHOF II, bij 90 ° C. gesteriliseerd, digalen LA ROCHE, digitalis BALJET, digifoline CIBA, het preparaat VISSER II en tevens voor de volgende oplossingen: 1e. glycerine 25 cc, alcohol 5 cc, water ad 100 cc als controle voor digalen LA ROCHE, daar dit in een dusdanig middel is opgelost, en 2e. 1,5 cc glycerine in 10 cc water als controle-oplossing voor VISSER II.

Prikkelende werking op de coniunctiva.

Twee druppels werden in den coniunctivaalzak aan het rechter onderooglid gebracht en dan op bepaalde tijden de reactie van het oog

daarop nagegaan, waarbij dan het linkeroog als controle diende. De volgende resultaten werden hiermede verkregen:

PREPARAAT	30 min.	50 min.	70 minuten	90 min.	110 min.	170 min.	18 $\frac{1}{2}$ uur
Meulenhoff	niets	niets	niets	niets	niets	niets	niets
Infuus	niets	niets	spoor hyp.	niets	niets	niets	niets
la Roche	l.hyp.	l.hyp.	duidelijke hyp.	l.hyp.	l.hyp.	l.hyp.	niets
controle	—	niets	—	—	niets	niets	niets
Baljet	niets	niets	spoor hyp.	spoor	niets	niets	niets
digifoline	niets	niets	niets	l.hyp.	l.hyp.	niets	niets

Hieruit volgt dus, dat indruppeling van de preparaten MEULENHOF, 0,5 % infuus, BALJET en controle-oplossing van digalen LA ROCHE geen reactie aan het oog teweegbrengt, terwijl digifoline een lichte hyperaemie, digalen LA ROCHE een duidelijke, snel in hevigheid afnemende hyperaemie veroorzaakt. HOLSTE vond voor de overeenkomstige preparaten, dat digifoline en gitaline geen reactie te zien gaven, terwijl het 1 % infuus roodheid en digalen LA ROCHE roodheid en zwelling veroorzaakten. In ieder geval blijkt dus, dat het preparaat MEULENHOF II en gitaline geen irritatie veroorzaken.

Een jaar later werden deze proeven herhaald met het preparaat, waarin de gitaline- en digitaleïne-fractie's beide vertegenwoordigd waren; ingedruppeld werden 2 konijnen, als preparaat werd het bij een temperatuur van 80° C. gesteriliseerde g & d benut. Bij één konijn traden geen verschijnselen op; bij het tweede werd 40 minuten na de applicatie een spoor hyperaemie, 1 uur na toediening een lichte hyperaemie waargenomen, die zeer spoedig weer verdween. Ook dit preparaat heeft dus geen irriterende werking.

Methode-WESSELY.

Voor deze proef werden heele kleine reageerbuisjes vervaardigd met ongeveer 1 cc inhoud; deze werden vóór en na elke proef als volgt schoongemaakt: eerst werden zij één voor één met een fijn uitgetrokken pipet met warme soda-oplossing gevuld en dan in een schaal met diezelfde soda-oplossing gelegd; daarna op dezelfde wijze behandeld met warm water en nog tweemaal met koud water, vervolgens met 96 % alcohol; hierop werden zij met een veer schoon geveegd en dan met aether schoongemaakt; na dit alles werden zij door uitslaan van aether bevrijd en tusschen bladen filtreerpapier bewaard. In enkele proeven werd tot vervaardiging der scala gebruik gemaakt van gedefibrineerd en gecentrifugeerd hondeserum, in andere van konijneserum. Hondeserum werd genomen, omdat terzelfder tijd in het laboratorium proeven op honden aan het STARLING-apparaat gedaan werden; later werd van konijneserum gebruik gemaakt, dat als

volgt verkregen werd: een oor werd met xylol gewreven, dan in een ader een sneetje gegeven en over het oor een glazen buis bij wijze van oncometer geschoven, met vaseline afgesloten; de buis werd met de waterstraalluchtpomp verbonden, zoodat in korten tijd onder in de buis zich enkele cc bloed bevonden; dit werd dan gecentrifugeerd.

De verdunningen van het serum werden gemaakt met 0,75 % NaCl en wel nam ik dezelfde schaal als WESSELY, nl. 10 % tot 1 % en 0,9 % tot 0,1 %. Volgens LEWINSKI⁵⁹⁾ bevat hondeserum 5,4 % eiwit (zonder fibrinogeen); terwijl konijneserum op 1000 cc serum 62,2 cc eiwit zou bevatten. Ik krijg dus in mijn oplossingen het volgende gehalte aan eiwit, resp. voor honde- en konijne-serum.

	Serum	Hond	Konijn		Serum	Hond	Konijn
I	10 %	0,540 %	0,622 %	XI	0,9 %	0,049 %	0,056 %
II	9 %	0,486 %	0,560 %	XII	0,8 %	0,043 %	0,050 %
III	8 %	0,432 %	0,497 %	XIII	0,7 %	0,038 %	0,044 %
IV	7 %	0,378 %	0,435 %	XIV	0,6 %	0,032 %	0,037 %
V	6 %	0,324 %	0,373 %	XV	0,5 %	0,027 %	0,031 %
VI	5 %	0,270 %	0,311 %	XVI	0,4 %	0,022 %	0,025 %
VII	4 %	0,216 %	0,248 %	XVII	0,3 %	0,016 %	0,019 %
VIII	3 %	0,162 %	0,186 %	XVIII	0,2 %	0,011 %	0,012 %
XI	2 %	0,108 %	0,124 %	XIX	0,1 %	0,005 %	0,006 %
X	1 %	0,054 %	0,062 %				

In elk buisje werd nu 0,2 cc der serum-oplossing (in buisje XX 0,2 cc van 0,75 % NaCl-oplossing) gedaan, waaraan later 0,1 cc ESBACH's reagens werd toegevoegd.

Subconiunctivaal werd 0,25 cc van elk preparaat geïnjecteerd; in de eerste reeks proeven werd slechts de uitwendig zichtbare reactie daarop nagegaan, in de overige werd ook het gehalte aan eiwit van het kamerwater bepaald, hetwelk ontnomen werd door — na bulbusluxatie — een fijne naald in de voorste oogkamer te steken, welke naald verbonden was met een record-injectiespuitje zonder zuiger. Bij het bepalen van het eiwitgehalte deed zich een moeilijkheid voor; bij de eerste serie proeven had ik het reagens van ESBACH direct aan de serum-oplossingen toegevoegd; het eiwit vlokt echter pas heel langzaam-aan uit, zoodat ik in het begin het uitvlokkende kamerwater niet met de uitgevlokte serum-oplossingen kon vergelijken en geruimen tijd wachten moest; bij de volgende serie's werd nu tegelijkertijd in de buisjes met kamerwater en in die van de scala het reagens toegevoegd, en kon ik zelfs in verschillende stadia de uitvlokking vergelijken.

Uitwendig zichtbare reactie:

PREPARAAT	Na 30 min.	Na 50 min.	Na 70 min.	Na 90 min.
Meulenhoff	lichte hyp.	hyperaemie	duidelijke hyp. zwelling weg	duidelijke hyp.
Infuus	lichte hyp.	lichte hyp.	hyperaemie	hyperaemie zwelling weg
la Roche	hyperaemie	hyperaemie sterke zwelling	hyperaemie rondom chem.	hyperaemie ontz. zwelling
Controle		duidelijke hyp. lichte zwelling		
Baljet	niets	lichte hyp.	hyperaemie	hyperaemie
Digifoline	niets	spoor hyp.	lichte hyp.	niets
PREPARAAT	Na 110 min.	Na 170 min.	Na 18,5 uur	Na 2 $\frac{3}{4}$ dag
Meulenhoff	hyperaemie	lichte hyp.	hyperaemie	spoor hyp.
Infuus	hyperaemie	hyperaemie	lichte hyp.	niets
la Roche	hyperaemie ontz. zwelling	hyperaemie ontz. zwelling	hyperaemie nog wat zwell.	lichte hyp.
Controle	duidelijke hyp.	duidelijke hyp.	duidelijke hyp. zwelling weg	hyperaemie
Baljet	hyperaemie	lichte hyp.	duidelijke hyp.	spoor hyp.
Digifoline	niets	lichte hyp.	hyperaemie zwelling weg	lichte hyp.

Hierbij viel op twee dingen te letten, nl. én op de zwelling, of deze ook sterker werd dan zij oorspronkelijk was en wanneer zij verdween, én of er hyperaemie optrad.

Bij alle preparaten trad, zooals uit de tabel blijkt, hyperaemie op, bij digifoline het minst, bij het preparaat MEULENHOF sterker.

Verder blijkt uit de tabel, dat nergens de zwelling toenam, behalve bij digalen la ROCHE en bij de controle-oplossing daarvan; terwijl de oorspronkelijke zwelling van alle preparaten het eerst bij MEULENHOF verdween. De chemosis was bij de controle-oplossing van digalen LA ROCHE in deze proefreeks niet sterk, in de andere proefreeksen echter

even sterk als bij het digalen zelf. Eenzelfde sterke zwelling trad ook op bij het preparaat VISSER en de controle-oplossing daarvan, zoodat zij op rekening van de glycerine mag geschreven worden.

Het preparaat MEULENHOF heeft dus een veel minder irriterende werking dan digalen LA ROCHE, terwijl het vrijwel daarin gelijk staat met digifoline, dat van alle onderzochte preparaten — ook volgens HOLSTE en volgens LOEB en LOEWE — het minst prikkelt.

Een jaar na deze proeven werd nagegaan de prikkelende werking van het preparaat, waarin gitaline en digitaleïne vervat zijn, gesteriliseerd bij 80° C., en werden deze uitkomsten verkregen bij twee konijnen: na 20 minuten bleek er hyperaemie opgetreden te zijn, die na 40 minuten nog bestond, na 60 minuten was er nog slechts een lichte hyperaemie, na 80 minuten idem, terwijl toen de oorspronkelijke zwelling bijna verdwenen was.

Ook het preparaat g & d blijkt dus bij deze applicatie geen noemenswaard prikkelende werking te bezitten.

Bepaling van het eiwit-gehalte:

De eiwit-schaal voldeed slechts tot op zekere hoogte; van een langzaam-aan van 10 % tot 0,1 % serum-oplossing minder wordende uitvlokking was geen sprake, duidelijke verschillen waren slechts waar te nemen bijv. tusschen één buisje en het vierde of vijfde daaropvolgende of daaraan voorafgaande. Wanneer ik wachtte tot den volgenden dag, wanneer de uitvlokking geheel was afgelopen, waren wel fijnere verschillen waar te nemen. Ik heb getracht deze verschillen op een photographische plaat vast te leggen, hetgeen mij echter niet mocht gelukken.

In de verschillende proefreeksen werden de volgende waarden gevonden:

MEULENHOF	0,015	0,050	0,05	0,50
Infuus	0,045	0,250	0,06	
LA ROCHE	0,020	0,050		
Controle LA ROCHE	0,350	0,200	0,07	
Digifoline	0,070	0,130	0,30	
BALJET	0,020	0,055		
VISSER	0,100			
Controle VISSER	0,020			
Normaal oog	0,015	0,015		

Er werden dus onderling sterk verschillende waarden gevonden; we kunnen hieruit dus geen conclusie's trekken en moeten ons bepalen tot de bevindingen, opgedaan bij de uitwendig waarneembare reactie.

B. Intramusculaire injectie.

Hiervan werd gebruik gemaakt, primo om de dosis letalis bij intramusculaire injectie te bepalen, secundo om de braakwerking, en tertio om de cumulatie na te gaan. Over de beide laatste onderwerpen zal onder C en D van dit hoofdstuk bericht worden. De injectie had plaats in de dijspieren; als regel werden de katten hierbij licht genarcotiseerd, omdat de injectie dan gemakkelijker was; na de injectie werden zij apart in een hok of kooi gezet in het laboratorium.

De dosis letalis werd bepaald voor het preparaat MEULENHOF 1 met de toevoeging van $\frac{1}{2}$ % phenol en voor het preparaat MEULENHOF, waarbij en de gitaline- en de digitaleïne-fractie vertegenwoordigd zijn. De dosis letalis pro K.G. kat bedroeg bij deze preparaten bij intraveneuze injectie volgens de methode van Hatcher resp. 2,20 en 1,54 cc.

Mogen hier eerst de protocollen volgen:

I. 17—3—'19. Kat 1,52 K.G. Injectie om 4 u. 45 nm. van 4,56 cc MEULENHOF 1 of 3 cc pro K.G. kat. Braakt enkele malen. Bevindt zich den volgenden dag in zeer desolaten toestand, houdt steeds den kop naar beneden en kan vrijwel niet lopen. Om 10 uur nm. is zij moribund, en wordt dan ook 19—3—19 des morgens dood gevonden; bij sectie vond ik een lichte pneumonie rechts.

II. 18—3—'19. Kat 3,05 K.G. Injectie om 5 u. 45 nm. van 12,2 cc MEULENHOF 1 of 4 cc pro K.G. kat. Werd om 8 u. 15 nm. dood gevonden, in braaksel liggende.

III. 20—3—'19. Kat 1,6 K.G. Injectie om 3 u. 15 nm. van 4,16 cc MEULENHOF 1 of 2,6 cc pro K.G. kat. Braakt. Is den volgenden dag normaal en blijft zoo.

IV. 24—3—'19. Kat 1,54 K.G. Injectie om 3 u. 30 nm. van 4,3 cc MEULENHOF 1 of 2,8 cc pro K.G. kat. Braakt. Is om 5 u. 30 nm. wel suf, maar blaast en broemt, als men haar nadert; om 6 uur is zij dood.

V. 25—3—'19. Kat 1,2 K.G. Injectie om 9 u. 45 vm. van 3,12 cc MEULENHOF 1 of 2,6 cc pro K.G. kat. Braakt hevig, is om 12 uur dood. Bij sectie bleek de geheele rechterlong door pneumonie aangeast; deze kat valt dus uit bij de berekening der letale dosis.

VI. 25—3—'19. Kat 1,32 K.G. Injectie om 10 uur vm. van 3,7 cc MEULENHOF 1 of 2,8 cc pro K.G. kat. Braakt hevig, defæceert, is in den namiddag in ellendigen toestand, en sterft 26—3—19 omstreeks 4 uur.

VII. 25—3—'19. Kat 1,03 K.G. Injectie om 3 uur nm. van 2,68 cc MEULENHOF 1 of 2,6 cc pro K.G. kat. Is om 5 u. 30 normaal, spint, maar eet niet. Gedraagt zich ook 26 Maart normaal, maar loopt iets wankelend; wordt 27—3—19 in den namiddag wat suf en is den volgenden dag dood.

Als resultaat vinden we dus, dat 2,8 cc MEULENHOF 1, gesteriliseerd met $\frac{1}{2}$ % phenol, steeds letaal is, terwijl 2,6 cc pro K.G. één kat in het leven laat en een tweede na drie dagen doet sterven. De dosis letalis van dit preparaat bedraagt dus bij intramusculaire injectie 2,8 cc pro K.G. kat.

Op dezelfde wijze ging ik te werk met het preparaat „g & d”, en kreeg deze resultaten:

I. 7—4—'19. Kat 1,28 K.G. Injectie om 11 uur vm. van 2,56 cc g & d of 2 cc pro K.G. kat. Braakt sterk, is de volgende dagen zeer ellendig en wordt den 10^{den} dood gevonden.

II. 1—5—'19. Kat 1,45 K.G. Injectie om 3 uur nm. van 2,61 cc g & d of 1,8 cc pro K.G. kat. Werd den volgenden dag dood gevonden.

III. 1—5—'19. Kat 1,69 K.G. Injectie om 3 u. 15 nm. van 3,21 cc g & d of 1,9 cc pro K.G. kat. Werd den volgenden dag dood gevonden.

IV. 2—5—'19. Kat 1,44 K.G. Injectie om 11 uur v.m. van 2,3 cc g & d of 1,6 cc pro K.G. kat. Braakt. Is om 3 uur n.m. normaal en eet gulzig worst, blijft verder ook normaal.

V. 3—5—'19. Kat 2,2 K.G. Injectie om 11 u. 30 v.m. van 3,96 cc g & d of 1,8 cc pro K.G. kat. Was 4 Mei nog in leven, maar werd den 5den dood gevonden.

VI. 3—5—'19. Kat 1,8 K.G. Injectie om 12 uur n.m. van 2,88 cc g & d of 1,6 cc pro K.G. kat. Is den volgenden dag nog wat suf, 5 Mei normaal en blijft zoo.

Hieruit volgt dus, dat 1,6 cc g & d pro K.G. kat subleetaal en 1,8 cc steeds letaal is, zoodat we als dosis letalis pro K.G. kat mogen aannemen **1,8 cc.**

De dosis letalis van het preparaat MEULENHOF I (met phenol) bedraagt bij intraveneuze injectie 2,20 cc pro K.G. kat, bij intramusculaire injectie 2,80 cc pro K.G., zoodat deze dosis zich verhouden als 100:127, terwijl deze zelfde verhouding dus bij het preparaat g & d bedraagt 100:117. De dosis letalis blijkt bij intramusculaire injectie iets hooger te zijn dan bij intraveneuze; het verschil is intusschen gering.

C. Braakwerking.

Zooals bekend, wekken digitalispreparaten bij voldoende doseering braken op, welk verschijnsel dan ook een der dreigende symptomen is van de cumulatieve werking van het middel. Dit braken is centraal volgens onderzoek van HATCHER en EGGLESTON⁶⁰). Bij mijne proeven volgens de methode van HATCHER was een hoogst enkele maal de emetische werking van het preparaat te zien geweest aan enkele braakbewegingen bij het opgespannen dier en wel op een tijdstip, dat ongeveer $\frac{1}{2}$ à $\frac{2}{3}$ van de letale dosis was ingestroomd. Het verschijnsel was echter te zeldzaam en te inconstant, dan dat daaruit gegevens aangaande de braakwekkende dosis te putten waren. Een speciaal onderzoek diende tot dat doel te worden ingesteld en dit des te meer, daar bij het vraagstuk der cumulatie de kennis dier dosis van belang zou zijn.

Een zekere dosis van het preparaat MEULENHOF I werd daartoe intramusculair in de dijspieren van de beide achterpooten geïnjecteerd en dan afgewacht, of de kat al dan niet braakte. De kat werd niet genarcotiseerd, maar of vastgehouden in den nek en aan de vier pooten, of opgespannen.

De protocollen volgen hier in de volgorde van de laagste tot de hoogste dosis:

3—3—'19. Kat IX. 2,05 K.G. Injectie om 9 u. 30 v.m. van 1,54 cc of 0,75 cc pro K.G. Toen na $5\frac{1}{4}$ uur nog geen braken was opgetreden, werd opnieuw 0,51 cc gegeven of 0,25 cc pro K.G. Om 3 uur 35 n.m. braken; de kat likte het braaksel direct weer op, bleef verder geheel normaal.

5—3—'19. Kat X. 2,13 K.G. Injectie om 10 u. 15 v.m. van 1,6 cc of 0,75 cc pro K.G. Ook hier trad eerst geen braken op; na $4\frac{1}{2}$ uur werd wederom 0,53 cc geïnjecteerd of 0,25 cc pro K.G. Er trad geen braken op, maar abortief kwamen drie jongen ter wereld. Deze kat werd hierom van de beoordeeling uitgeschakeld.

18—2—'19. Kat II. 2,1 K.G. Injectie om 5 u. 30 n.m. van 2,1 cc of 1,00 cc pro K.G. De kat braakt niet; zij blijft dagenlang ellendig en suf zitten en wil niet eten, zelfs geen worst, tot 25—2—'19 toe, toen zij voor andere doeleinden gebruikt werd.

19—2—'19. Kat III. 1,75 K.G. Injectie om 11 u. 30 v.m. van 1,75 cc of 1,00 cc pro K.G. Deze kat braakte niet. Zij blijft twee dagen lang suf en wil niets eten, ook geen worst; loopt niet weg, als zij losgelaten wordt. 22—2—'19 stierf zij.

27—2—'19. Kat VIII. 1,23 K.G. Injectie om 11 u. v.m. van 1,23 cc of 1,00 cc pro K.G. Braakt een weinig om 12 u. 45 n.m. of wel $1\frac{3}{4}$ uur na de injectie; deze kat was 's middags weer normaal.

20—2—'19. Kat V. 1,95 K.G. Injectie om 11 u. 45 v.m. van 2,44 cc of 1,25 cc pro K.G. Zij begint te braken om 12 u. 15 n.m., nogmaals om 12 u. 25 zeer heftig en om 12 u. 30, tenslotte om 3 u. 15. Den volgenden dag is zij vrijwel normaal en den 22sten at zij weer.

20—2—'19. Kat VI. 0,97 K.G. Injectie om 12 uur van 1,21 cc of 1,25 cc pro K.G. Het katje braakt om 2 u. 45; eet 's middags weer, is heel monter, spint. 's Middags braakte het wederom, at daarna echter met graagte. Ook den volgenden morgen vond ik braaksel; verder gedroeg het dier zich normaal.

19—2—'19. Kat IV. 2,3 K.G. Injectie om 3 uur n.m. van 3,45 cc of 1,50 cc pro K.G. Braakt onder zeer heftige bewegingen, zoodat zij zich bijna niet staande kan houden om 3 u. 45, wederom om 3 u. 55, 4 u. 05 en 4 u. 30; telkens verscheidene malen achtereen. Den 21sten doet zij zich normaal voor, wil echter pas den 24sten weer eten.

18—2—'19. Kat I. 2,8 K.G. Injectie om 12 uur n.m. van 4,2 cc of 1,50 cc pro K.G. Om 2 u. 15 n.m. weer in het laboratorium komende

vond ik braaksel. Om 5 u. 30 n.m. braakte zij weer. Zij is zeer mak, ofschoon zij tevoren erg valsch was, doet geen moeite om op te staan, ook niet, als het deurtje van het hok open is. Den 21sten heeft zij sterken speekselvloed en heeft nog eens gebraakt. Den 24sten pas wil zij eten.

22—2—'19. Kat VII. 1,94 K.G. Daar deze kat niet op te spannen was, moest narcose worden toegepast; de injectie van 4,17 cc of 2,15 pro K.G. dier had plaats om 9 u. 50 v.m. Deze dosis is de letale dosis bij intraveneuze injectie. Om 10 u. 50 v.m. had zij gebraakt, daarna deed zij het nog tweemaal. Den 25sten eet zij pas weer worst.

Uit deze proeven blijkt dus, dat een dosis van 1,25 cc van het preparaat MEULENHOF I braakverwekkend is, terwijl 0,75 cc nooit braking opwekte. Bij 4 proeven met 1,00 cc pro K.G. trad tweemaal geen braken op en tweemaal wel, hoewel veel minder dan na een hogere dosis. De minimum-emetische dosis bedraagt dus 1,00 cc pro K.G. en verhoudt zich dus tot de letale bij intramusculaire injectie als 100 : 280.

D. Cumulatie.

Dit verschijnsel is voor digitalis het eerst grondig onderzocht door FRÄNKEL ⁶¹⁾; voor digitoxine vooral werd een sterk cumulatieve werking aangetoond. Men wijt haar hieraan, dat de actieve digitalisstoffen vast gebonden worden aan de gifgevoelige elementen van het hart en langzaam uitgescheiden worden; zekere gegevens hieromtrent heeft men nog niet. HATCHER ⁶²⁾ ging de cumulatieve werking van verschillende digitalisstoffen na bij kat, hond en konijn; de uitscheiding van digitoxine is bij het konijn zeer snel, bij den hond ook vrij snel, bij de kat langzaam; volgens HATCHER gelijkt de kat in haar gedrag het meest op den mensch. Bij katten ging hij de cumulatieve werking voor g.-strophantine op de volgende wijze na: eerst werd van het preparaat volgens HATCHER's methode de dosis letalis bepaald; dan werd in een tweede reeks proeven een toxische, maar subletale dosis met een injectiespuit intraveneus geïnjecteerd en na eenigen tijd de dosis letalis bepaald; het verschil tusschen de dosis letalis, die nu gevonden wordt, en de dosis letalis van het preparaat geeft de resisteerende actie der eerste (subletale) dosis aan. Bij de bepaling der cumulatieve werking voor andere digitalisstoffen injecteerde hij de te onderzoeken stof intraveneus in subletale quantiteit en bepaalde dan na gezetten tijd de letale dosis voor g.-strophantine. Een soortgelijke methode is ook door mij toegepast; eerst heb ik echter in aansluiting aan het onderzoek over de braakwerking een andere wijze aangewend, die nu vermelding moge vinden. Aan enkele katten, die gediend hadden ter bepaling van de minimum-emetische dosis, gaf ik na eenigen tijd een sub-emetische dosis en wachtte af, of braken optrad. Onderzocht werd het preparaat MEULENHOF I; de proefvoorwaarden waren dezelfde als bij de proeven over braakwerking.

a. 22—2—'19. Kat V. Deze kat van 1,95 K.G. heeft twee dagen tevoren 1,25 cc pro K.G. van het preparaat MEULENHOF I gekregen. Nu werd na een worstmaaltijd om 11 u. 45 v.m. geïnjecteerd 1,46 cc van het preparaat of 0,75 cc pro K.G. kat, welke dosis op zich zelf geen braken opwekt. Nu trad echter braken op en wel om 12 uur, 12 u. 10 en 12 u. 30. Twee dagen later was het dier weer normaal.

b. 22—2—'19. Kat VI heeft 20—2—'19 ontvangen 1,25 cc pro K.G. en krijgt nu totaal 0,73 cc of 0,75 cc pro K.G. om 11 u. 45 v.m. Braken trad op om 12 u. 20 en 12 u. 30. Twee dagen later is het dier weer normaal.

c. 25—2—'19. Kat I had 18—2—'19 ontvangen 1,50 cc pro K.G.; zij weegt nu 2,65 K.G. en krijgt 1,99 cc of wel 0,75 cc pro K.G. om 11 u. 15 v.m. Deze kat braakte niet in een tijdsverloop van meer dan $3\frac{1}{2}$ uur; zij maakte in dien tusschentijd geen zieken indruk, maar wilde toch niet meer wegllopen, als zij op den grond werd losgelaten. Om 4 uur n.m. werd nu een tweede dosis gegeven van 0,66 cc of 0,25 cc pro K.G.; zonder gebraakt te hebben stierf het dier om 5 uur 45 n.m.; bij sectie bleken de longen sterk hyperaemisch te zijn; deze kat wordt bij de beoordeeling uitgesloten.

d. 25—2—'19. Kat IV. Den 19en had deze kat 1,50 cc pro K.G. ontvangen; zij woog nog 2,3 K.G.; heden bedroeg de injectie-dosis 1,70 cc of 0,75 cc pro K.G., welke werd gegeven om 11 u. 30 v.m. Deze kat braakte pas om 2 u. 30 n.m., toen haar een stuk worst werd voorgehouden, en wel tweemaal; gedroeg zich overigens volkomen normaal. Om 3 u. 15 maakt zij na angstig mauwen nog onduidelijke braakbewegingen. Den volgenden dag is zij wederom normaal.

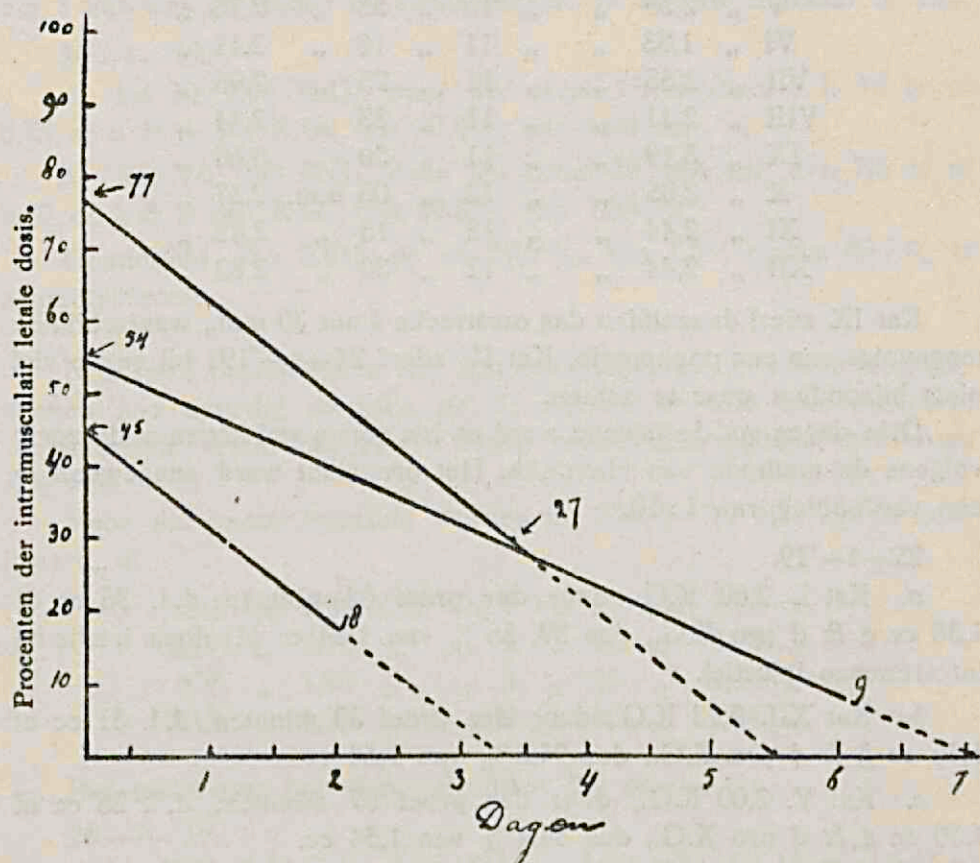
e. 25—2—'19. Kat VII, die 22—2—'19 pro K.G. 2,15 cc ontving. Zij weegt nu 1,8 K.G. en krijgt 0,90 cc of 0,50 cc pro K.G. om 2 uur 45 n.m. Braken trad op om 3 u. 25 en om 3 u. 55. Den volgenden dag is zij nog suf en erg pijnlijk bij aanraken, en blijft zoo nog eenige dagen.

Katten *a* en *b* hadden aldus in eerste instantie 1,25 cc pro K.G. ontvangen; na 2 dagen braakten zij intensief na een dosis van 0,75 cc pro K.G. Intensief braken treedt pas op bij een dosis van 1,25 cc, dus waren op zijn minst nog 0,50 cc der oorspronkelijke gift in het dier aanwezig. Wanneer wij deze getallen uitdrukken in procenten van de letale dosis bij intramusculaire injectie (2,8 cc), dan zien we dus, dat van een oorspronkelijke dosis van 45 % der letale na 2 dagen nog minstens 18 % der dosis letalis aanwezig is.

Kat *d* kreeg in eerste instantie 1,50 cc of 54 % der dosis letalis; na 6 dagen trad na een gift van 0,75 cc wat braken op, doch pas na 3 uur; een dergelijke emetische werking kan reeds optreden na een dosis van 1,0 cc pro K.G.; dus was op zijn minst nog aanwezig 0,25 cc of 9 % der dosis letalis.

Kat *e* kreeg tevoren 2,15 cc of 77 % der dosis letalis en daarop

na $3\frac{1}{2}$ dag 0,50 cc, waarna flink gebraakt werd; minstens was dus toen nog aanwezig 0,75 cc of 27 % der dosis letalis.



Wanneer we onze lijnen in de graphische voorstelling doortrekken tot op de abscis, dan geeft volgens HATCHER het snijpunt vrijwel den tijd aan, waarop alle gif uit het dier verdwenen is. Aldus zou een dosis van 1,25 cc pro K.G. na circa 3 dagen, eene van 1,50 na circa 7 dagen en eene van 2,15 na circa 5 dagen uitgescheiden zijn; deze getallen hebben natuurlijk, vooral om het geringe aantal proeven, geen wettelijke kracht, vermogen echter in ieder geval wel eenig beeld te geven van de snelheid van uitscheiding van ons preparaat.

Een grooter aantal experimenten werd verricht op ongeveer dezelfde wijze, waarop HATCHER zijn cumulatieproeven deed. Hiertoe werd eerst in narcose intramusculair een subletale dosis van het preparaat geïnjecteerd en dan na verloop van bepaalde tijden de letale dosis nagegaan volgens de (door ons gewijzigde) methode van HATCHER. Dit onderzoek werd verricht met het preparaat „gitaline & digitaleïne”; geïnjecteerd werd 1,155 cc pro K.G. kat, of 75 % der dosis letalis bij intraveneuze injectie.

22—4—'19 werden 12 katten geïnjecteerd:

I kat 2,79 K.G. om 10 uur 10 v.m. 3,22 cc

II „ 1,87 „ „ 10 „ 20 „ 2,16 „

III kat	1,67 K.G.	om 10 uur 30 v.m.	1,93 cc
IV „	1,99 „	„ 10 „ 45 „	2,30 „
V „	2,39 „	„ 10 „ 55 „	2,76 „
VI „	1,83 „	„ 11 „ 10 „	2,11 „
VII „	2,55 „	„ 11 „ 25 „	2,95 „
VIII „	2,11 „	„ 11 „ 35 „	2,44 „
IX „	3,19 „	„ 11 „ 50 „	3,68 „
X „	2,05 „	„ 12 „ 05 n.m.	2,37 „
XI „	2,44 „	„ 12 „ 15 „	2,82 „
XII „	2,44 „	„ 12 „ 30 „	2,82 „

Kat IX stierf denzelfden dag omstreeks 4 uur 30 n.m., waarschijnlijk tengevolge van een pneumonie. Kat IV stierf 24—4—'19; bij sectie viel niets bijzonders waar te nemen.

Drie dagen na de injectie werd nu het eerste stel katten onderzocht volgens de methode van HATCHER. Het preparaat werd aangewend in een verdunning van 1:10.

25—4—'19.

a. Kat I. 2,60 K.G., duur der proef 54 minuten, d.l. 36 cc of 1,38 cc g & d pro K.G., dus 89,55 % van 1,54 cc (de dosis letalis bij intraveneuze injectie).

b. Kat XII. 2,13 K.G., duur der proef 30 minuten, d.l. 31 cc of 1,46 cc g & d pro K.G., dus 94,8 % van 1,54 cc.

c. Kat V. 2,00 K.G., duur der proef 57 minuten, d.l. 26 cc of 1,30 cc g & d pro K.G., dus 84,4 % van 1,54 cc.

Gemiddeld dus 1,38 cc pro K.G. of 89,55 %, zoodat gemiddeld in de kat is achtergebleven 10,45 %.

Het tweede stel werd onderzocht 6 dagen na de injectie:
28—4—'19.

a. Kat VII. 2,13 K.G., duur der proef 35 minuten, d.l. 11,5 cc of 0,54 cc g & d pro K.G., dus 35 % van 1,54 cc.

b. Kat II. 1,49 K.G., duur der proef 37 minuten, d.l. 16,5 cc of 1,11 cc g & d pro K.G., dus 72,1 % van 1,54 cc.

c. Kat VIII. 1,99 K.G., duur der proef 30 minuten, d.l. 12,5 cc of 0,63 cc g & d pro K.G., dus 40,9 % van 1,54 cc.

De longen van kat a zagen er verdacht uit; zij wogen dan ook 30 gram, terwijl de pulmones normaal bij een kat slechts op zijn hoogst 10 gram per K.G. dier mogen wegen, dus bij deze kat hoogstens 21 gram; het waren dus pathologische longen.

Bij deze waardebepaling moest eigenlijk nog een vierde kat worden gestandaardiseerd; daar echter 25—4—'19 een proef mislukt was (met kat X), waren nog slechts 3 katten over, die ik moest reserveeren voor het derde en laatste onderzoek; het kon dus niet geschieden.

Het gemiddelde van deze bepalingen is nu 0,76 cc of 49,3 % van 1,54 cc, zoodat per K.G. kat is achtergebleven 50,7 %.

Het laatste stel werd onderzocht 8 dagen na de injectie; kat III was echter moribund, werd dus niet voor de bepalingen gebruikt; 's avonds om 7 uur was zij dood; bij sectie bleken de longen normaal te zijn.

30—4—'19.

a. kat XI. 2,05 K.G., duur der proef 15 minuten, d.l. 15 cc of 0,73 cc g & d pro K.G., dus 47,4 % van 1,54 cc.

b. Kat VI. 1,50 K.G., duur der proef 30 minuten, d.l. 7,5 cc of 0,50 cc g & d pro K.G., dus 32,5 % van 1,54 cc.

Gemiddeld dus 0,615 cc of 39,9 % van 1,54, zoodat 60,1 % is achtergebleven.

Nog twee proefreeksen zijn genomen teneinde het residu te onderzoeken zoo spoedig mogelijk na de injectie en zoo laat mogelijk; verondersteld werd, dat na 14 dagen vrijwel alle digitalis verdwenen zou zijn.

Voor de eerste bepaling werden nu 25—4—'19 vier katten geïnjecteerd, nl.

XIII. Kat 2,59 K.G. om 5 uur 25 n.m. 2,99 cc.

XIV. „ 2,73 „ „ 5 „ 30 „ 3,15 „

XV. „ 1,99 „ „ 5 „ 35 „ 2,30 „

XVI. „ 2,20 „ „ 5 „ 40 „ 2,54 „

Het onderzoek had den volgende dag plaats:

26—4—'19.

a. kat XIV. 2,55 K.G. duur der proef 30 min., d.l. 18 cc of 0,71 cc g & d pro K.G., dus 46 % van 1,54 cc.

b. kat XV. 1,86 K.G. duur der proef 20 min., d.l. 15 cc of 0,80 cc g & d pro K.G., dus 51,9 % van 1,54 cc.

c. kat XIII. 2,42 K.G. duur der proef 41 min., d.l. 19 cc of 0,79 cc g & d pro K.G., dus 51 % van 1,54 cc.

De standaardisatie van kat a had plaats 16 uur, van kat b 17 uur, en van kat c 18 uur na de injectie.

4 katten waren geïnjecteerd om reserve te hebben, daar, zooals we zagen, wel eens een kat stierf of ook wel een afwijkende uitkomst geven kon, zoodat een vierde bepaling noodig zou zijn. De gevonden waarden kwamen prachtig overeen, zoodat het hier niet noodig was; daar de kat nu eenmaal was geïnjecteerd, heb ik toch nog een bepaling gedaan, welke evenwel mislukte tengevolge van stolling. Het gemiddelde der 3 bepalingen is dus 0,765 cc of 49,7 % van 1,54 cc, zoodat 50,3 % is achtergebleven.

Opmerkelijk was, dat het bloed zoo gauw stolde bij de meeste katten; van een verhoogde stolbaarheid van het bloed tengevolge van digitalis is mij niets bekend; misschien was het een gevolg van de langzame instrooming. Kat X was op 25—4—'19 om dezelfde reden mislukt; terwijl ik in het verloop van de bepalingen van katten I, XII, VI, XIV en XIII met stollingen te kampen had, welke ik echter weer had kunnen herstellen.

Voor de bepaling der letale dosis 14 dagen na de injectie werden 1—5—'19 vier katten geïnjecteerd:

XVII kat 2,51 K.G. om 10 uur 30 v.m. 2,90 cc.

XVIII „ 2,84 „ „ 11 „ „ 3,28 „

XIX „ 3,05 „ „ 12 „ n.m. 3,52 „

XX „ 2,69 „ „ 12 „ 30 „ 3,10 „

Daar kat XIX om 1 uur 30 n.m. stierf, werd nog een kat geïnjecteerd en wel:

XXI kat 2,29 K.G. om 3 uur n.m. 2,64 cc.

Den 6^{den} Mei stierf kat XVII aan een pneumonie.

De bepalingen werden nu verricht op:

15—5—'19.

a. kat XX. 2,40 K.G. duur der proef 75 min. d.l. 35 cc of 1,46 cc g & d pro K.G. dus 95% van 1,54 cc. (Ook hier met stolling te kampen gehad).

b. kat XXI. 1,89 K.G. duur der proef 40 min. d.l. 39 cc of 2,06 cc g & d pro K.G. dus 134% van 1,54 cc. (Weer stolling gehad).

c. kat XVIII 1,97 K.G. duur der proef 22 min. d.l. 18 cc of 0,88 cc g & d pro K.G. dus 57% van 1,54 cc.

Een vierde bepaling was wenschelijk geweest, kon echter niet verricht worden; het gemiddelde dezer bepalingen is 1,46 cc pro K.G. of 95% van 1,54, zoodat nog 5% is achtergebleven. Practisch is dus na 14 dagen alle digitalis uit de kat verdwenen.

Opmerking verdient, dat bij de verschillende reeksen bepalingen tusschen de waarden van elk stel katten onderling véél grootere verschillen werden gevonden dan bij de toepassing van de methode van HATCHER op nog niet met digitalis behandelde katten. Ook HATCHER vond dit bij zijn onderzoek; de uitscheiding is blijkbaar bij de verschillende katten individueel zeer verschillend. Dat bij kat *b* van 15—5—'19 een waarde gevonden werd hooger dan de normale letale dosis, is niet te verwonderen; deze dosis is immers ook een gemiddelde uit enkele waarnemingen, waarbij ook proeven voorkwamen met uitkomsten boven de tenslotte vastgestelde waarde; dit kon nu, nu alle digitalis uit de kat verdwenen was, evengoed voorkomen.

Resumeerend vinden wij dus, dat na $\frac{2}{3}$ dag is achtergebleven 50,3%, na 3 dagen 10,45%, na 6 dagen 50,7%, na 8 dagen 80,1%, na 14 dagen 5%. De bepalingen van den derden dag na de injectie geven dus een sterk afwijkende waarde; daarom werd deze bepaling met een tweede stel katten herhaald.

27—5—'19 werden daartoe de volgende katten ingespoten:

XXII kat 2,82 K.G. om 5 uur 00 n.m. 3,26 cc.

XXIII „ 2,24 „ „ 5 „ 00 „ 2,59 „

XXIV „ 3,42 „ „ 5 „ 30 „ 3,95 „

XXV „ 3,07 „ „ 5 „ 30 „ 3,55 „

Drie dagen later had de waarde-bepaling plaats:

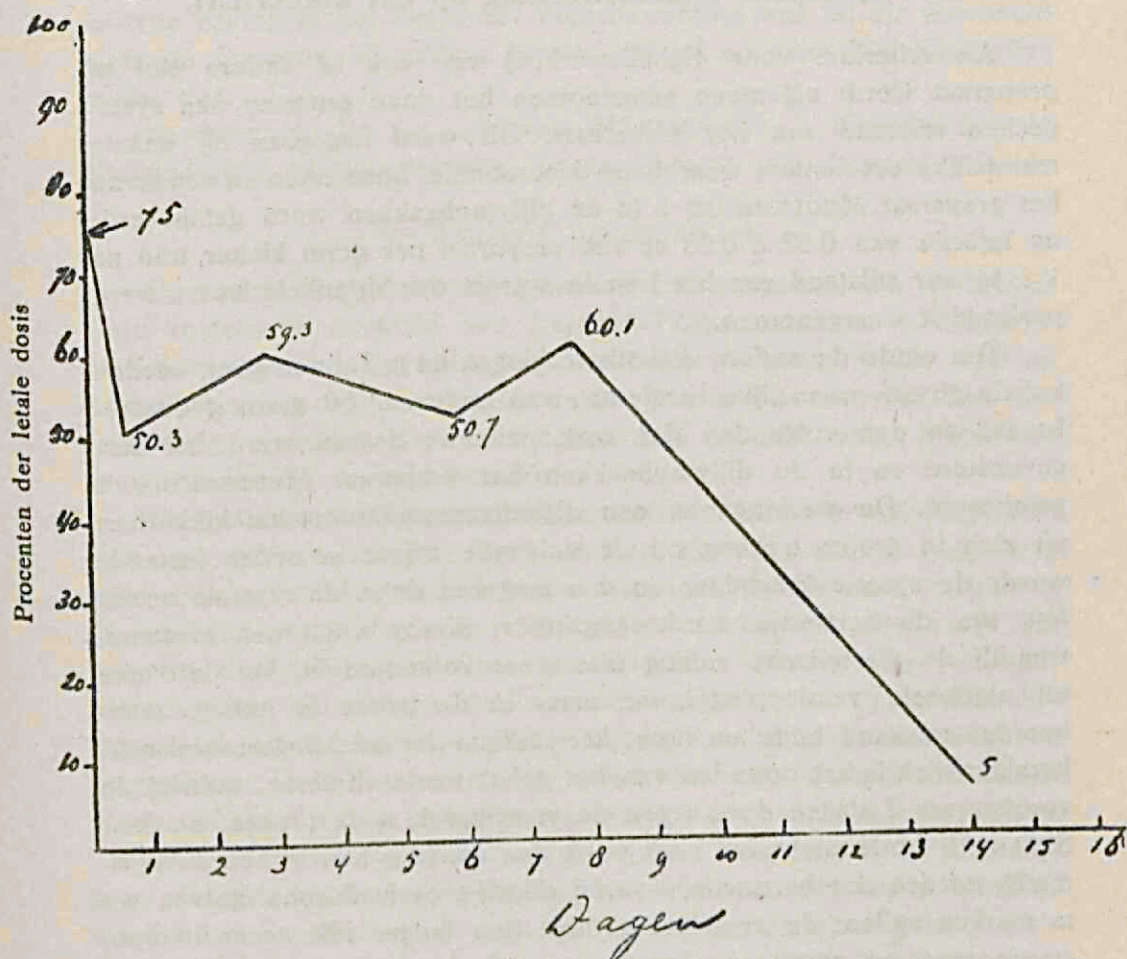
30—5—'19.

a. kat XXIII. 1,94 K.G. duur der proef 45 min. d.l. 13 cc of 0.67 cc g & d pro K.G. dus 43,5% van 1,54 cc. (stolling gehad).

b. kat XXII. 2,01 K.G. duur der proef 45 min. d.l. $13\frac{1}{2}$ cc of 0,67 cc g & d pro K.G. dus 43,5% van 1,54 cc. (deze kat was 's morgens bevallen).

c. kat XXIV. 3,03 K.G. duur der proef 60 min. d.l. $16\frac{1}{2}$ cc of 0,54 cc g & d pro K.G. dus 35% van 1,54 cc.

De vierde kat werd voor andere doeleinden gebruikt. Het gemiddelde dezer bepalingen is 40,7%, zoodat 59,3% is achtergebleven. Deze waarde past zeer goed bij de overige; het lijkt mij gewenscht de vorige bepaling van den derden dag uit te schakelen, zoodat we komen tot de volgende graphische voorstelling:



De schommelingen zijn blijkbaar afhankelijk van de proeffout; deze bepalingen zijn uit den aard der zaak, daar we behalve met de individueele variatie in de letale dosis ook nog te maken hebben met de individueele uitscheidingssnelheid, niet zoo nauwkeurig als overigens bij de HATCHER-methode; de proeffout kan dus grooter zijn. Hieruit zou dus volgen, dat na intramusculaire injectie van $\frac{3}{4}$ der letale dosis van het preparaat „gitaline & digitaleïne” na 8 dagen een aanzienlijk gedeelte dier dosis nog aanwezig is, terwijl na 14 dagen vrijwel alles verdwenen is.

HOOFDSTUK VI.

ALGEMEENE PHARMACOLOGISCHE WERKING VAN HET PREPARAAT.

A. Specifieke digitaliswerking op het kikkerhart.

Als criterium voor digitaliswerking van een of andere stof of preparaat wordt algemeen aangenomen het doen ontstaan van systolischen stilstand van het kikkerhart. Dit werd nagegaan bij enkele mannelijke esculenten, waarbij na decerebratie, opspannen en vensteren het preparaat MEULENHOF 1 in de dijlymphzakken werd geïnjecteerd; na injectie van 0,02 à 0,08 cc van preparaat per gram kikker trad na 1 à $\frac{1}{2}$ uur stilstand van het hart in systole op; bij enkele harten werd peristaltiek waargenomen.

Ten einde de andere digitaliswerkingen na te kunnen gaan, werden enkele groote mannelijke esculenten van ongeveer 50 gram gedecerebreerd en den volgenden dag opgespannen; daarna werd het hart gevensterd en in de dijlymphzakken het preparaat MEULENHOF 1 geïnjecteerd. De werking van een digitalispreparaat op het kikkerhart uit zich in groote trekken op de volgende wijze: in eerste instantie wordt de systole krachtiger en van langeren duur, de diastole neemt iets toe, de hartsactie wordt langzamer; hierop volgt een toestand, waarbij de diastolische vulling niet meer volkomen is, het hart niet tot algeheele verslapping komt, maar in de pauze in half-gecontracteerden toestand blijft; nu komt het stadium der geleidingsstoornissen: karakteristiek is het optreden van het gehalveerde rythme, waarbij de voorkamers 2 slagen doen tegen de ventrikel 1, welk proces vnl. door STRAUB⁶³⁾ onderzocht is; vaak volgt dan spoedig hierop een onregelmatig worden der hartsactie, waarbij dikwijls peristaltische golven op te merken vallen; de ventrikel geraakt hoe langer hoe meer in contractie-stand en staat ten slotte in systolische contractuur stil. Deze verschijnselen waren duidelijk waar te nemen. Voorbeeld:

Mannelijke esculent 48,5 gram.

9 uur 35 venstering.

10 u. 00, het hart klopt regelmatig; 29 slagen per minuut.

10 u. 08, injectie van 0,97 cc MEULENHOF 1 of 0,02 cc per gram kikker.

10 u. 14, 27 slagen per minuut.

10 u. 31, 26 slagen per minuut.

10 u. 42, gehalveerd rythme; 1 ventrikel-contractie tegen 2 boezem-contractie's; langzame harts-actie.

10 u. 51, zeer langzaam kloppen; onregelmatige harts-actie; dan weer valt één, dan vallen meerdere ventrikelslagen uit.

11 u. 04, gehalveerd rythme; 11 ventrikelslagen, 22 boezemcontractie's; per minuut.

11 u. 21, 10 ventrikel- tegen 18 boezem-contractie's.

11 u. 40, nog gehalveerd rythme.

12 u. 03, onregelmatige harts-actie.

De verschillende uitingen der digitaliswerking waren alle aanwezig, terwijl bij het eene hart het eene, bij een ander een ander verschijnsel meer op den voorgrond trad; bij dit hart was vooral het optreden van het gehalveerde rythme duidelijk waar te nemen, de betere dias-tolische vulling in het begin der digitaliswerking was bij dit voorbeeld niet zoo frappant, bij andere harten viel zij op zeer duidelijke wijze in het oog.

Bewezen is, dat het preparaat MEULENHOF 1, hetwelk dus de gitaline-fractie vertegenwoordigt, karakteristieke digitaliswerking heeft.

B. Werking op de vaten.

De vaatwerking werd nagegaan aan een preparaat, dat verkregen werd volgens de methode van LAEWEN-TRENDELENBURG⁶⁴). Digitalis-stoffen brengen i. h. a. vernauwing der vaten te weeg, welke werking aangrijpt in den vaatwand zelf, daar zij ook na uitboring van het ruggemerg optreedt. Aan te toonen bleef nu, dat onze preparaten vaatvernauwende werking bezaten.

De methode van TRENDELENBURG werd door mij als volgt toegepast: Van een grooten esculent werd de kop afgeknipt en het ruggemerg goed uitgeboord; dan werd het dier opgespannen, de huid van thorax en abdomen verwijderd, de clavikels en de spieren vlak langs het sternum doorgesneden en deze sneden naar beneden toe verlengd; hierop werd de vena abdominalis, die ongeveer in de mediaanlijn loopt, vlak bij het hart doorgesneden en de huidlap dan naar beneden omgeslagen. De blaasvene en de beide nierven werden met zijden draden afgebonden en evenzoo het rectum met de blaas; hierop werden alle ingewanden van borst en buik verwijderd, hetgeen zeer gemakkelijk gaat, als men van bovenaf begint; de aorta werd zoo hoog mogelijk afgebonden en daarin een zoo wijd mogelijke canule ingebracht. — Deze canule bestaat uit een kort cylindervormig glazen buisje, waaraan onder een rechten hoek een fijne languitgetrokken canule is geblazen. — De aorta-canule werd dan met twee draden vastgebonden, welke draden met kleefwas op het plankje werden gefixeerd; de canule zelf werd aan zijn aanzetstuk eveneens met kleefwas in den goeden stand vastgehouden. Aan het dikkere eind der canule werd dan een caoutchouc buisje vastgemaakt, waaraan een metalen sluitstukje van een injectiespuit bevestigd werd; over dit sluitstukje werd een nauw lang caoutchouc slangetje getrokken. De heele canule met slangetjes was tevoren gevuld met Ringer (voor den kikvorsch physiologisch gemaakt door tot op $\frac{2}{3}$ te verdunnen), terwijl het dunne slangetje met een knijpertje werd afgeklemd, opdat geen lucht in het systeem kon dringen;

hierop werd een uitgetrokken buis in het kleine slangetje gestoken en van daaruit, na verwijdering van de klem, het systeem met Ringer doorgeblazen, totdat alle bloed uit den kikvorsch was verdwenen, hetgeen gemakkelijk te zien is aan de vloeistof, die uit de vena abdominalis afloopt. (Dit werd natuurlijk gedaan om stolling te voorkomen). De vaten moesten nu doorstroomd worden; dit geschiedde van uit twee flesschen van Mariotte, die respectievelijk gevuld waren met Ringer'sche vloeistof en het digitalispreparaat in de te onderzoeken verdunning met Ringer; door een dubbele kraan kon ik naar believen de eene of de andere vloeistof laten doorstroomen; aan het uiteinde van het aan dit toestel bevestigde slangetje was het bijbehorende sluitstukje aangebracht. Het vaatpreparaat werd nu in een statief op de vereischte hoogte bevestigd en dan, terwijl de Ringer'sche vloeistof uit de eene flesch langzaam uitdruppelde, het kleine slangetje snel van het sluitstukje afgenomen en beide sluitstukjes verbonden; op deze wijze kon geen lucht in het preparaat indringen. Ik liet nu gedurende eenigen tijd de doorstroombingsvloeistof doorloopen, totdat deze met constante snelheid afliiep. TRENDLENBURG bevestigde in de vena abdominalis een lange glazen canule, waaruit de vloeistof uitdruppelde; ik kreeg echter hierdoor vaak afknikking van de vena abdominalis of van een of twee venae iliacae vóór hunne vereeniging tot abdominaalvene, zoodat ik het beter vond de canule niet in te brengen en ik de vloeistof uit liet stroomen uit de in lengterichting doorgeknipte buikvene; (knipt men in dwarse richting door, dan krijgt men vaak spontaan contractie der vaatwanden); de uit de vena abdominalis druppelende vloeistof stroomde nu langs de achterpooten van den kikker en verder over het plankje (dat hellend in het statief bevestigd moet zijn) af naar een aan het plankje aangebracht vergaarbakje; onder in dat bakje was een gat gemaakt, waaruit de druppels vielen op een druppelteller, die bij het vallen van elken druppel een electrisch contact sloot, zoodat elke vallende druppel op een kymographion kon worden opgeschreven. Tevens werd de tijd opgeschreven.

In dit verband moet ik er nog op wijzen, dat het van groot belang is de uitboring van het ruggemerg volkomen te doen plaats hebben; men moet zoolang met de naald in het kanaal in alle richtingen boren, totdat geen enkele beweging van de teenen der achterpooten meer te zien is; doet men dit niet, dan krijgt men geen goede normaal-periode, maar ziet telkens zonder dat het gif is toegediend contractie's der vaten optreden, zoodat men later niet meer kan uitmaken, of de eventueel optredende vaatvernauwing na toediening van digitalis te wijten is aan het gif, dan wel ook spontaan zou opgetreden zijn.

Daar ik bij mijn eerste proeven, waarbij ik doorstroomde met RINGER'sche vloeistof, een geweldig oedeem der achterpooten zag ontstaan, welk oedeem natuurlijk op de wijde der vaten mechanisch van invloed is, heb ik in latere proeven gebruik gemaakt van de door GUNZBURG⁶⁵⁾ aangegeven oplossing, echter zonder glycese. Ook bij

deze doorstroombingsvloeiſtof trad wat oedeem op, ofschoon veel minder; zij was als volgt ſamengeſteld:

NaCl 7 gram

KCl 100 m.gr.

CaCl₂ 2 cc van een 10 % oploſſing

NaHCO₃ 200 m.gr.

aq. deſt. ad 1000 cc

Ik verkreeg nu de volgende uitkomsten:

Proefreeks met de *gitaline*-fractie:

Verdunning 1:100.000 van MEULENHOF I met RINGER-GUNZBURG.

30—1—'19. Normaal was de periode 60 druppels per minuut; na toediening van het gif daalde het druppelgetal tot 21 druppels per minuut; door toeval brak de canule, zoodat de proef moeſt worden afgebroken.

Verdunning 1:1.000.000.

13—1—'19. Normaalperiode 11 druppels per minuut; na toediening van het gif daling tot 4 per minuut.

31—1—'19. Normaalperiode 20, door *gitaline* dalende tot 7 per minuut.

3—2—'19. Normaalperiode 17 druppels per minuut, daling na toediening van het gif tot 11 per minuut; toen werd weer doorſtroemd met GUNZBURG en ſteeg het aantal druppels weer tot 17, het normale getal.

Verdunning 1:5.000.000.

4—2—'19. Normaalperiode 35 per minuut; met *gitaline* kwam een daling tot 1 druppel in de minuut. Na deze zeer sterke vermindering werd wederom GUNZBURG doorgeleid en herſtelde het preparaat zich langzaam tot 15 druppels per minuut.

Verdunning 1:10.000.000.

5—2—'19. Vermindering van het normale getal, dat 28 bedroeg, tot 20 per minuut.

Verdunning 1:30.000.000.

5—2—'19. Hierdoor werd het getal der normaalperiode van 45 verminderd tot op 19 per minuut; na doorſtrooming met GUNZBURG kwam herſtel tot 38 druppels per minuut, dus bijna volkomen.

Verdunning 1:60.000.000.

6—2—'19. In de normaalperiode bedroeg het druppelgetal 17 per minuut; na toediening van het gif 16, zoodat geen vernauwing der vaten door deze concentratie optrad.

Verdunning 1:100.000.000.

4—2—'19. Normaalperiode 50 druppels per minuut; na digitalis 52, zoodat ook hierbij de vaten niet vernauwd werden.

Resumeerende vinden we dus, dat het *gitaline*-preparaat in een verdunning van 1:30.000.000 een zeer sterke vaatvernauwing aan het TRENDLENBURG-preparaat teweegbrengt, terwijl het in de verdunning 1:60.000.000 niet meer werkt.

Eenzelfde reeks proeven werd nog verricht met het preparaat, waarin naast de *gitaline*-fractie de *digitaleïne*-fractie vertegenwoordigd is. Hiermede werden de volgende uitkomsten verkregen:

Datum	Verdunning	Normaalperiode	Na g & d	Uitkomst
16-4-'19	1:100.000	60	42	vernauwing
16-4-'19	1:1.000.000	40	26	vernauwing
24-4-'19	1:4.000.000	92	92	niets
3-4-'19	1:7.000.000	22	29	verwijding
1-4-'19	1:14.000.000	52	52	niets
31-3-'19	1:42.000.000	24	36	verwijding
24-4-'19	1:100.000.000	70	52	vernauwing
24-4-'19	1:1.000.000.000	68	30	vernauwing
3-5-'19	1:1.000.000.000	34	10	vernauwing
5-5-'19	1:1.000.000.000	32	18	vernauwing
6-5-'19	1:10.000.000.000	22	22	niets

Bij de proeven met 1:100.000 en de eerste twee van 1.000.000.000 werd na eenigen tijd weer GUNZBURG doorgeleid, waardoor steeds weer herstel kwam tot het normale druppelgetal.

Uit deze proeven blijkt dus, dat het preparaat „gitaline & digitaleïne” in een concentratie van 1:1 milliard nog een duidelijk vaatvernauwende werking heeft, terwijl het in de verdunning 1:10 milliard niet meer werkt. Hoe het komt, dat bij de proeven met de verdunnidgen 1 op 4, 7, 14 en 42 millioen vaatverwijding tot stand kwam of geen werking optrad, heb ik niet kunnen uitmaken; het is mogelijk, dat digitaleïne in deze concentratie een vaatverwijdenden invloed heeft en daardoor de vernauwing van de gitaline-fractie tegengaat; ik heb dit echter niet speciaal onderzocht. In dit verband zij erop gewezen, dat SAMELSON ⁶⁶⁾ bij gebruik van digipuratum en digitalisdialysat Golaz vaatverwijding zag optreden; MOOG ⁶⁷⁾ kon dit echter (voor digipuratum) niet bevestigen.

C. Proeven met de canule van STRAUB.

STRAUB ⁶⁸⁾ maakt gebruik van een vrij groote wijde canule, waaraan in schuine richting een gebogen nauwe canule is gesmolten; het nauwe buisje wordt door de aorta in den ventrikel van een geïsoleerd esculentenhart ingebracht, welk hart in een vochtige kamer klopt; in de canule bevindt zich RINGER-, c.q. de digitalis-oplossing; door de vloeistof wordt zuurstof of lucht geleid. Ik heb deze methode als volgt toegepast:

Van een grooten esculent wordt de kop afgeknipt en het ruggemerg uitgeboord; een deel van de huid en de spieren aan den thorax wordt weggesneden, zoodat hart en aortae goed zichtbaar zijn; het pericard wordt met een fijn schaartje ingeknipt en verwijderd. Nu worden beide aortae afgebonden, een draadje onder den truncus gelegd, een gat geknipt in de sterk volgepompte linker-aorta en de STRAUB-canule

daardoor ingevoerd. Het invoeren der canule brengt in den beginne zeer veel moeilijkheden mede, als men nog niet geleerd heeft lege artis door de kleppen heen te komen. De canule wordt tot vlak aan de punt ingebracht, maar mag natuurlijk niet met de opening tegen den wand raken; men kan dit uitwendig aan het hart gemakkelijk nagaan; de lus om den truncus wordt nu toegehaald en een tweede lus om de vena cava gelegd, zoo ver mogelijk van den sinus af om dezen niet te kwetsen. Het hart wordt nu uit het dier geknipt en in de vochtige kamer opgehangen; in de punt wordt een serre-fine gestoken, waaraan een draad bevestigd wordt, die met behulp van een hefboom op het kymografion de hartswerking opschrijft.

De werking der digitalisstoffen is aan dit preparaat zeer goed te zien; STRAUB onderscheidt vier werkingsgraden, vier „Stufen”:

Stufe 1. Langzaam zich ontwikkelende, submaximale systolische contractuur; door uitwasschen komt het hart niet meer tot kloppen; het is dood. Volgens STRAUB wordt deze Stufe veroorzaakt door 0,01 m.gr. strophantine cryst. Merck.

Stufe 2. De spontane rhythmus blijft lang bestaan; bij uitwasschen komt het rythme weer terug, echter slechts tot hoogstens $\frac{1}{4}$ der normale frequentie; het hart is blijvend geschaad; verscheidene malen uitwasschen geeft niets. Met 0,005 m.gr. strophantine wordt dit in het leven geroepen.

Stufe 3. Het rythme duurt langer; geringe contractuur. Na uitwasschen direct herstel, na eenige malen uitwasschen de oude frequentie, volledig herstel. Dit met 0,0025 m.gr. strophantine.

Stufe 4. Het spontane rythme blijft; uitwasschen geeft direct het normale rythme, dat slechts in frequentie verminderd was. Minimale contractuur. Dit met 0,00125 m.gr. strophantine.

Het karakteristieke symptoom der halveering is aan dit preparaat zeer goed waar te nemen.

STRAUB verkiest als proefdieren esculenten, omdat deze groot zijn en gemakkelijker te verkrijgen en zeker zoo goede uitkomsten geven als temporariën. Mevr. KROGH⁶⁹⁾, die een apparaat gebruikte, dat in principe met de STRAUB-canule overeenkomt, daarvan technisch alleen wat afwijkt, wil alleen gebruik maken van esculenten; zij vindt bij deze dieren, evenals STRAUB, dat een kleinste concentratie op te sporen is, die stilstand geeft, terwijl kleinere zelfs na dagen lang inwerken dat niet doen, en dat het gif kan worden uitgewasschen. Bij temporaria (var. plathyrina) kon zij geen kleinste concentratie vinden, ook zeer zwakke oplossingen gaven op den duur een stilstand; verder was het gif zeer moeilijk uit te wasschen en bleek haar, dat het temporariënhart het gif absorbeert, zoodat niet alleen de concentratie, maar ook de absolute hoeveelheid van belang is. Ik heb bij mijne proeven aan de STRAUB-canule slechts gebruik gemaakt van esculenten.

Bij aanwending van het gitaline-preparaat MEULENHOF I verkreeg ik nu de volgende gegevens:

13—2—'19. Gitaline-preparaat *onverdund*. Hieraan werden natuurlijk de noodige voedingszouten toegevoegd; de RINGER-oplossing voor kikkers physiologisch gemaakt, is aldus samengesteld:

24,0 cc 5% NaHCO_3

9,6 cc 10% CaCl_2

16,8 cc 10% KCl

36,0 gr. NaCl

aq. dest. ad 6000 cc.

In overeenstemming daarmee voegde ik aan 25 cc van het gitaline-preparaat de volgende zouten toe:

5 m.gr. NaHCO_3 ; 4 m.gr. CaCl_2 ; 7 m.gr. KCl ; 150 m.gr. NaCl .

Eerst moet het hart natuurlijk een normaal-periode schrijven op kikker-RINGER; men overtuige zich van de goede ligging der canule door na te gaan, of de vloeistof in de canule met de hartswerking op en neer gaat. Na ongeveer 20 minuten normaal-periode werd het gitaline gegeven, tengevolge waarvan onder geleidelijk afnemen van systolische en diastolische samentrekkingen na $5\frac{1}{2}$ minuut stilstand in middenstand optrad, die niet meer door uitwasschen was op te heffen.

13—2—'19. Gitaline, verdund met Ringer 1:2,5.

Dit had verkleining van den diastolischen uitslag ten gevolge. Na 7 minuten vielen enkele contractie's uit, terwijl de hartsactie daarna hoe langer hoe onregelmatiger werd; na $1\frac{1}{2}$ uur trad stilstand op in diastole. Na uitwasschen trad eerst bijna volledig herstel op, maar na enkele minuten werd de hartsactie weer veel minder.

11—2—'19. Gitaline 1:5.

Na $2\frac{1}{2}$ minuut komt een sterke toename van den systolischen uitslag, die eenige minuten aanhoudt, daarna wordt de hartswerking onregelmatig en volgt na 18 minuten stilstand in diastole. Nadat het hart meer dan een uur had stilgestaan werd uitgewasschen, hetgeen niets gaf; gedurende den nacht herstelde het zich echter weer, hoewel de contractie's onregelmatig bleven.

12—2—'19. Gitaline 1:7,5.

Hierdoor kwam een geringe toename van den systolischen uitslag tot stand; na 12 minuten stilstand in diastole; na uitwasschen komt aanstonds herstel, terwijl het hart in systolischen stand gaat kloppen; na circa 1 uur komt weer onregelmatige werking, die na uitwasschen overgaat in een volkomen regelmatig flinken hartslag.

10—2—'19. Gitaline 1:10 (en 1:100).

Nadat het hart langen tijd een mooie normaalcurve had geschreven, werd gitaline in de verdunning 1:100 gegeven; tengevolge daarvan zag ik een geringe verkleining van den systolischen uitslag optreden; nadat dit preparaat ongeveer $1\frac{1}{4}$ uur had ingewerkt werd uitgewasschen en gitaline in de verdunning 1:10 gegeven; nu trad een flinke toename van den systolischen uitslag op, spoedig gevolgd door een gelijktijdig afnemen van systolische en diastolische uitslagen, zoodat het hart na 21 minuten stilstond ongeveer in middenstand, maar veel meer naar

den diastolischen dan naar den systolischen kant; deze stilstand werd gevolgd door groepsgewijze contractie's, die hoe langer hoe sterker werden, terwijl ik geen stilstand van het hart kon verkrijgen; door uitwasschen werd de onregelmatige hartsactie in een regelmatige veranderd.

14—2—'19. Gitaline 1 : 50.

Tengevolge van het toedienen van het gif in deze concentratie zag ik een geringe vergrooting van den systolischen uitslag optreden; pas na een half uur kwamen er onregelmatigheden, na nogmaals een half uur krachtiger slagen gescheiden door langere pauzen; na uitwasschen trad volledig herstel op.

14—2—'19. Gitaline 1 : 100.

Gedurende een half uur was niets aan het preparaat te zien; toen trad een kleine vergrooting van den systolischen uitslag op en heel geringe onregelmatigheden, doordat nu en dan eens een slag uitviel.

14—2—'19. Gitaline 1 : 200.

Direct komt een versterking van de systole, die echter spoedig weer afneemt; na 20 minuten komen onregelmatigheden, verscheidene ventrikelslagen vallen uit.

21—2—19. Gitaline 1 : 500.

Dit brengt in het geheel geen verandering in de hartswerking teweeg.

20—2—'19. Gitaline 1 : 1000.

Ook dit brengt geen verandering teweeg.

Resumeerende vinden we dus, dat gitaline onverdund stilstand veroorzaakt in middenstand, die door uitwasschen niet is op te heffen; dat het in [de verdunningen 1 : 2,5 en 1 : 5 stilstand in diastole met onvolkomen herstel door uitwasschen, in die van 1 : 7,5 stilstand in diastole met vrijwel volkomen herstel geeft; dat de doses 1 : 10 tot 1 : 100 geen stilstand meer veroorzaken, maar nog wel een onregelmatige hartswerking, minder onregelmatig naarmate de concentratie van het gif kleiner wordt, terwijl uitwasschen steeds volledig herstel der normale hartsactie tengevolge heeft; dat tenslotte concentratie's van 1 : 500 en lager geen invloed meer hebben.

ULM vond bij kikkers de vaten veel gevoeliger voor inwerking van digitalisstoffen met name digitoxine, dan het hart; hij kreeg aan het LAEWEN-TRENDELENBURG'sche preparaat met digitoxine nog een vaatvernauwing in de concentratie 1 : 300.000.000, terwijl hij met de STRAUB-canule geen werking meer kon opwekken met een concentratie van 1 : 1.000.000. Ik verkreeg aan het LAEWEN-TRENDELENBURG'sche preparaat met MEULENHOF I een zeer duidelijke vernauwing in de concentratie 1 : 30.000.000, welke werking optrad, toen 15 druppels na omzetting der kraan waren doorgelopen; op 1 cc komen 15 druppels GUNZBURG, zoodat in die 15 druppels op zijn hoogst (daar de eerstkomende druppels nog wel zuivere GUNZBURG geweest zullen zijn) 0,0000005 cc MEULENHOF I aanwezig was. Met de STRAUB-canule kreeg ik in de concentratie 1 : 200 nog een werking op het hart; daar in de canule 1 cc vloeistof aanwezig is, konden dus 0,005 cc MEULENHOF I hun

werking ontvouwen. De gevoeligheid van het vaatpreparaat is dus veel grooter.

Nog enkele proeven met de STRAUB-canule zijn genomen met het preparaat, waarin gitaline en digitaleine beide zijn vervat:

25—3—'19. Het preparaat onverdund gaf direct een sterk afnemen van den systolischen uitslag, gevolgd door minimale uitslagen in diastolischen stand, daarop stilstand in diastole; uitwasschen bracht geen herstel meer.

26—3—'19. In de verdunning 1:3,5, overeenkomende dus met gitaline in de verdunning 1:2,5, bracht het preparaat een gelijktijdige vermindering van diastolische en systolische uitslagen; na eenige minuten bleven de systolische contractie's even groot, de diastolische verslappingsen namen echter steeds af, totdat het hart bijna in systolischen stand ging stilstaan.

27—3—'19. Tenslotte werd nog een proef gedaan met de verdunning 1:140, overeenkomende met gitaline 1:100, waardoor een versterking der systole tot stand kwam.

D. Proeven aan het LANGENDORFF-hart.

Een zeer gemakkelijke methode om aan een overlevend zoogdierhart te werken is die van LANGENDORFF⁷⁵); hierbij stroomt een voedingsvloeistof onder druk in de aorta van het geïsoleerde hart, hetgeen natuurlijk tengevolge heeft, dat de aortakleppen zich sluiten en de vloeistof slechts ontwijken kan door de coronairvaten; zij stroomt dan uit het rechteratrium weg; het hart zelf is dus leeg en pompt met leeg holten, het wordt gevoed door zijn doorstroomde kransarteriën; de hartsactie is hierbij sterk afhankelijk van de doorstrooming en van de temperatuur, het is dus zaak deze constant te houden. Een dergelijk hart is nu zeer geschikt om de werking van pharmaca op het hart na te gaan; men lost dan n.l. het middel in de vereischte hoeveelheid in de voedingsvloeistof op en laat dit dan het hart doorstromen. Ik heb deze methode als volgt toegepast:

Een konijn wordt door nekslag gedood en dan verbloed uit de carotiden; de thorax wordt geopend, het hart uitgesneden en in Ringer'sche vloeistof van 37° C. uitgespoeld; daarna wordt het aan de hartcanule van het toestel bevestigd door het kleine stukje der aorta om het uiteinde der canule te binden; het wordt gefixeerd door een in de rechterkamer geknoopte draad vast te binden aan een aan het toestel vlak achter het hart zich bevindend glazen staafje. Ongeveer 1 Meter boven de canule bevinden zich op het toestel twee flesschen, waarvan de een gevuld is met Ringer, de andere met Ringer, waarin de vereischte dosis van het te onderzoeken preparaat is opgelost; de slangetjes, die van beide flesschen afgaan, komen samen in een dubbele kraan, die of de vloeistof uit de eene of die uit de andere kan doen toestroomen of beide kan afsluiten; van deze kraan loopt een slangetje

naar een glazen spiraal, die zich bevindt in een bak water, dat op temperatuur gehouden moet worden; de spiraal loopt uit in een wijde canule, waarin zijdelings een thermometer gesmolten is en waarvan distaal de hartcanule uitgaat. De contractie's van een der atria en van den linkerventrikel worden opgeschreven op een kymographion door serre-fine's in den hartwand te steken en die met draadjes aan een schrijvende hefboom te verbinden. De vloeistoffen worden gedurende de doorstrooming met zuurstof of lucht verzadigd.

De proeven zijn gedaan met het preparaat g & d; bij het kiezen der te onderzoeken dosis ging ik van de volgende overwegingen uit: VAN EGMOND ⁷⁶⁾ zag aan het LANGENDORFF-hart een therapeutisch stadium optreden bij gebruik van een oplossing van 1,5 mgr. g.strophantine in 500 cc RINGER; daar volgens DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN ⁴⁷⁾ de letale dosis van g.strophantine, bepaald volgens de HATCHER-methode, 0,1375 mgr. per K.G. kat bedraagt en deze dosis volgens dezelfde methode naar mijn onderzoek voor g & d 1,54 cc bedraagt, is de dosis g & d, die aan het LANGENDORFF-hart een therapeutisch stadium geven zal, hoogstwaarschijnlijk niet al te zeer afwijkend van de dosis x cc der volgende vergelijking: $0,1375 : 1,54 = 1,5 : x$, waaruit $x = 16,8$ cc op 500 cc RINGER.

LANGENDORFF I.

7—7—'19. Registreering van linkerventrikel en linkeratrium. Het hart klopte in den beginne goed, maar ging na enkele minuten hoe langer hoe slechter kloppen; dit is bij deze proeven absoluut geen bezwaar, integendeel, dit zijn gewoonlijk juist de harten, die het best de werking van het digitalispreparaat kunnen doen zien. De temperatuur bedroeg eerst 37° C., na enkele minuten 36° C. en bleef aldus gedurende de geheele proef. Na een normaalperiode, zooals zij zoojuist reeds beschreven is, werd de kraan omgezet en kon een oplossing van 16,8 cc g & d in 500 cc RINGER doorstroomen. Na 2 minuten werd daarvan de werking duidelijk zichtbaar op den ventrikel, waarvan de contractie's hoe langer hoe grooter werden; het atrium kwam eerst tot bijna volkomen stilstand, doch 4 minuten na de omzetting der kraan trad een versterking der slagen op, die steeds toenam. De hoeveelheid vloeistof, die doorstroomde, bedroeg 7 cc per minuut en werd gemeten door een maatbuisje onder den uit het rechter atrium komenden stroom te houden. De toename in sterkte der contractie's gaat bij den ventrikel meer dan 10 minuten door, dan beginnen onregelmatigheden op te treden en worden de contractie's ook kleiner; op hetzelfde tijdstip traden onregelmatigheden bij het atrium op, maar nam de kracht der contractie's tot aan het einde toe. Na 10 minuten werden aan het atrium de groote contractie's vaak afgewisseld door kleinere en viel nu en dan een contractie uit; de frequentie werd hoe langer hoe geringer; aan den ventrikel vielen telkens slagen uit, er trad een blok op: na 10 minuten n.l. werd gedurende een korten tijd het kymographion op snelleren gang gezet, waardoor de afzonderlijke contractie's beter zicht-

baar worden, en bleek aldus, dat de voorkamer 8 contractie's uitvoerde tegen de kamer 1. De doorstromingshoeveelheid bedroeg nog 7 cc per minuut. Na 18 minuten stond de kamer stil, na 22 minuten de voorkamer; de stilstand der kamers kwam tot stand in systole.

LANGENDORFF II.

8—7—'19. Registreering van linker ventrikel en linker atrium. Dit hart klopte van het begin af goed, maar de uitslagen werden toch gaandeweg wat minder, totdat digitalis werd gegeven. De temperatuur bedroeg 35 à 36° C.; de doorstromingssnelheid 19 cc per minuut. Terwijl bij het omzetten der kraan zóó, dat de oplossing 16,8 cc g & d in 500 cc Ringer kon doorstromen, eerst de slagen nog minderende waren, zagen we 2 minuten nadien ventrikel- en atrium-contractie's in sterkte toenemen, zoodat de kamercontractie's tweemaal, de voorkamer-slagen wel driemaal zoo groot werden als voorheen; in dit therapeutisch stadium bleven de slagen regelmatig, maar de doorstromingssnelheid nam af tot 10 cc in de minuut. Ongeveer na 7 minuten werden de kamerslagen weer minder en minder; na 11 minuten waren zij minimaal, na 15 minuten stond de kamer stil in systole; van blok werd bij deze proef niets gemerkt, ook onregelmatigheden anderszins traden niet op. De voorkamerslagen bleven gedurende 12 minuten grooter worden, waarbij echter de frequentie verminderde en onvolledige contractie's nu en dan optraden; daarna werden ook de atriumcontractie's kleiner; na 22 minuten stond ook het atrium stil. De doorstromingssnelheid was afgenomen tot 7 cc in de minuut.

LANGENDORFF III.

9—7—'19. In deze proef werd de dubbele dosis g & d gegeven van die der beide vorige, dus 33,6 cc in 500 cc Ringer. Dit hart verkeerde in zoo slechte conditie, dat de ventrikel in het geheel niet sloeg, het atrium kleine contractie's uitvoerde. De temperatuur bedroeg 37,5° C., op het eind der proef 37° C. De doorstroming bedroeg 16 cc per minuut. Na digitalis maakte de kamer minimale contractie's om spoedig daarop weer stil te staan; het resultaat der digitaliswerking op de voorkamer echter was schitterend, de contractie's namen gaandeweg in sterkte toe, tot zij 7 minuten later maximaal waren, d.w.z. ongeveer 10-maal zoo groot als zonder digitalis; de doorstroming bedroeg toen 11 cc per minuut; spoedig daarop vielen enkele slagen uit, terwijl tevoren ook al de voorkamerslagen niet volkomen regelmatig geweest waren, en na 11 minuten stond het atrium stil in systole.

LANGENDORFF IV.

9—7—'19. Ook dit hart werkte uitermate slecht; de kamer contracteerde zich niet, de voorkamer minimaal; misschien was hier de temperatuur te hoog, nl. 41° C. De doorstroming bedroeg aanvankelijk 20, daalde al vóór digitalistoediening op 18 cc per minuut. Na g & d in de dosis 33,6 cc in 500 cc RINGER was de kamer niet tot kloppen te krijgen, de voorkamer echter voerde hoe langer hoe sterker wordende contractie's uit, die 5 minuten na toediening maximaal waren, daarna

echter spoedig afnamen, zoodat de voorkamer na 7 minuten in systole stilstond. De doorstrooming bedroeg 5 minuten na de toediening van digitalis 13; 7 minuten er na 11 cc per minuut.

LANGENDORFF V.

10—7—'19. Dit hart werkte vóór de digitalistoediening zóó slecht, dat de kamer zich niet samentrok, het atrium minimale contractie's uitvoerde; de temperatuur bedroeg 41° C, de doorstrooming 17 à 18 cc per minuut. G & D werd gegeven in de dosis 33,6 cc in 500 cc RINGER, hetgeen het schitterende resultaat had, dat de kamer flinke contractie's ging uitvoeren en de voorkamer zéér sterke; de versterking van den hartsslag was bij beide zeer duidelijk; de kamer begon 3 min. na de toediening te slaan, de contractie's namen gedurende 5 minuten nog in sterkte toe, daarna af, terwijl de kamer na 10 min. in systole stilstond; de frequentie verminderde op het eind sterk, onregelmatigheden traden niet op. Ook het atrium begon na 3 min. versterkte contractie's uit te voeren, die eveneens gedurende 5 min. nog in kracht toenamen, terwijl de voorkamer ongeveer $\frac{1}{2}$ min. na de kamer stilstond. De doorstrooming bedroeg 5 minuten na digitalistoediening 10 cc, 9 minuten erna 12 cc per minuut.

Resumeerende vinden we dus, dat tengevolge van toediening van g. & d. aan de voedingsvloeistof van het overlevende zoogdierhart de volgende typische digitalissymptomen optreden:

1e. de hartswerking wordt bij aanwending van g & d in de verdunningen 16,8 en 33,6 cc op 500 cc Ringer in alle gevallen zeer duidelijk versterkt.

2e. stilstand van het hart komt tot stand in systole.

3e. de kamer staat eerder stil dan de voorkamer.

4e. In enkele gevallen kan blok optreden; onregelmatige contractie's treden vaak op.

5e. de doorstroomingssnelheid neemt gedurende het therapeutisch stadium reeds af, in het toxische nog meer.

E. STARLING-apparaat.

KNOWLTON en STARLING⁷¹⁾ beschreven in 1912 een werkwijze, waarbij aan het geïsoleerde hart-long-preparaat van zoogdieren onder vrijwel physiologische conditie's het tijdvolume te bepalen was, terwijl naar believen arterieele weerstand, veneuze druk, vulling van het hart en temperatuur van het doorstroomende bloed konden gewijzigd worden. Dit apparaat, in de latere litteratuur bekend onder den naam STARLING-apparaat, is voor nog vele andere experimenten op physiologisch en pharmacologisch gebied geschikt gebleken. In hoofdzaak komt het hierop neer, dat in plaats van de normale groote circulatie een systeem is aangebracht, waarin gemakkelijk allerlei wijzigingen voor het doel van het experiment geschikt zijn tot stand te brengen. Ik heb gebruik gemaakt van de modificatie's, die door SCHRAM⁷²⁾ zijn aangegeven, en als volgt mijn experiment ingericht:

Het hart pompt het bloed door de arteria anonyma in een buizenstelsel, dat de groote circulatie voorstelt; een ingeschakelde kwikmanometer dient om den bloedsdruk aan te geven en op het kymographion op te schrijven; het bloed moet verder in het arterieele systeem een kunstmatigen weerstand passeeren (vóór dien weerstand is een reageerbuisje aangebracht, dat als windketel fungeert); de weerstand zelve bestaat uit een cilindervormige glazen buis met twee kleine zijbuisjes; binnenin bevindt zich een gummi cylinder, waarvoor een vinger van een handschoen diende en die aan weerszijden om den glazen cylinder is omgeslagen, terwijl eroverheen gummislangetjes zeer stevig vastgebonden zijn, die met de toe- en afvoerende buis zijn verbonden met een pompje, waardoor de weerstand in den gummicylinder, de arterieele weerstand dus, kan vergroot worden; het andere is met een kwikmanometer verbonden, die den arterieelen weerstand moet aangeven; in de verbindingsslang met dezen manometer is een zijbuisje aangebracht, waardoor lucht kan ontsnappen en de weerstand dus verminderd kan worden. Het door den weerstand gepompte bloed valt nu uit een kort omgebogen buisje in een volumenmeter van Condon ⁷³⁾; telkens, wanneer het bakje van dezen volumenmeter gevuld is, slaat het om en stort het bloed in een trechter, die eronder geplaatst is, terwijl tevens door een aangebracht electrisch contact het omkippen van het bakje op het kymographion geregistreerd wordt. Het in den trechter stortende bloed passeert dan een glazen spiraal, die met een caoutchoucslang verbonden is aan de canule in de vena cava superior; de spiraal bevindt zich in een bekersglas, gevuld met water, dat door een thermoregulator op 37° C wordt gehouden.

De operatie geschiedde als volgt:

Een kat wordt in aethernarcose gebracht en opgespannen; tracheotomie wordt verricht en kunstmatige ademhaling toegepast, terwijl voorloopig de narcose onderhouden blijft; daarna worden de vagi doorgesneden, opdat door eventueele prikkeling van den vagus geen hartsstilstand teweeggebracht zou worden. De borstkas wordt opengeknipt, terwijl de artt. mammae intt. onderbonden worden; de borstkas wordt flink opgehouden door aan beide zijden sterk touw door de tusschenribsruimten te rijgen en aan de plank vast te binden; tevens wordt door het diaphragma en de buikhuid een touw getrokken om ook aan die zijde den toegang wijd open te maken (dit touw mag nog niet aangetrokken worden, opdat niet door het sterk distaalwaarts trekken de cava afgeklemd worde). De phrenici worden doorgesneden; om de vena cava inferior wordt een lus aangebracht, die later toegehaald zal worden. Nu worden vena azygos en arteria subclavia sinistra onderbonden; om de aorta thoracica wordt een lus gelegd, maar nog niet toegehaald. In het distale gedeelte van het pericard worden 4 draden vastgemaakt, die voorloopig met een klemmetje gefixeerd worden aan de huid van het abdomen. Zoo noodig wordt de thymus geëxtirpeerd. Hierop wordt de vena cava superior stomp vrijgeprepareerd en worden eventueele zijtakjes onderbonden; ook de arteria anonyma wordt vrijgeprepareerd; 2 draden worden om de anonyma gelegd, waarvan er een de arterie zoo hoog mogelijk moet afsnoeren, terwijl dan zoo dicht mogelijk bij het hart een veerende klem de arterie proximaal tijdelijk afsluit. Daar nu de hersenen niet meer van bloed worden voorzien, kan de aethernarcose worden afgebroken. In de art. anonyma wordt nu een zoo wijd mogelijke canule ingebracht, die met de tweede ligatuur wordt vastgebonden; op dezelfde wijze wordt een wijde canule in de v. cava sup. ingebracht. Het apparaat is intusschen met gedefibrineerd bloed gevuld na met physiologische NaCl opl. doorgespoeld te zijn geweest; dit bloed werd verkregen door vóór de operatie eenige katten uit de carotis te verbloeden en het bloed door flink kloppen te defibrineren; naar gelang de grootte der katten waren 3 à 5 dieren noodig om de benoodigde hoeveelheid bloed, ongeveer 200 cc, te leveren; dit bloed is op lichaamstemperatuur verwarmd geworden tijdens het verloop der operatie; goed dient erop gelet te worden, dat in de toevoerende veneuze slang

geen luchtbellens zitten, deze dienen er eerst uitgeknepen te worden. De venecanule wordt gevuld met physiologische NaCl oplossing en verbonden met de slang van het toestel; de slang wordt nog dichtgeschroefd gehouden. De canule in de anonyma wordt verbonden met een verbloedingsbuis en de kat hierdoor verbloed; in het begin der verbloeding wordt de lus om de aorta flink dichtgehaald, opdat alle bloed via de anonyma kan ontwijken; flink drukken op het abdomen en hoog houden van de distale lichaamshelft van de kat bevordert de ontbloeding; komt geen bloed meer uit de verbloedingscanule, dan wordt de v. cava inf. afgebonden en ook de lus door het diaphragma aangehaald en toegeknoopt; langzaam wordt de schroef der veneuze slang losgedraaid, zoodat bloed uit het reservoir kan doorstroomen; als voldoende gedefibreerd bloed door hart en kleine circulatie is heengestroomd, zoodat geen gevaar meer bestaat voor latere stolling, wordt de verbloedingsbuis verwijderd en de art. anonyma met de arterieele slang van het apparaat verbonden onder tijdelijke afsluiting van den veneuzen toevoer. Het is soms noodig om hartsmassage toe te passen, wanneer het hart spontaan niet goed wil kloppen; dit is voornamelijk het geval tijdens de verbloeding, wanneer het bloed uit het apparaat gaat toestroomen. Soms waren enkele druppels adrenaline noodig. Men neme als aanvangsweerstand ongeveer 50 à 60 mm. Hg, waarbij men van een krachtige coronaircirculatie verzekerd kan zijn. Nu moet nog de oncometer om het hart aangebracht worden, teneinde de volumen-veranderingen van het hart tijdens het experiment te kunnen nagaan; hiervoor werd gebruikt een plethysmograaf van ROTHBERGER⁷⁴), bestaande uit een peervormigen glazen ballon met een zijbuisje; om de breede opening wordt een dunne gummimembraan vlak gespannen en achter den omgekrulden rand bevestigd; in de membraan wordt met een staaf, die gedurende de operatie flink verwarmd is geworden boven een BUNSEN'schen brander, een gat gebrand. Het pericard wordt aan de punt van het hart ingeknipt en het hart door het gat van den oncometer geschoven, waarna de vier slippen van het hartezakje met de in het begin der operatie aangebrachte draden over den rand van den ballon worden vastgebonden. Deze oncometer wordt nu verbonden met een pistonrecorder, die de volumen-verandering op het kymographion opteekeent. Nog wordt op het kymographion de tijd in seconden opgeschreven. Als kymographion werd een groot model van BRODIE gebruikt, waarop een strook papier van 3 Meter kan beschreven worden. Na afloop van elke proef werd de abscis bepaald; het is zeer gemakkelijk deze te doen samenvallen met de tijdlijn; tevens werd de pistonrecorder geijkt door aan het einde der slang, dat aan het zijbuisje van den plethysmograaf bevestigd was geweest, een injectiespuit te verbinden en deze telkens met 1 cc in te drukken. Het kiptoestel werd ook geijkt door na te gaan, hoeveel cc bij gemiddelde stroomsnelheid het bakje kon bevatten op het tijdstip van kippen; de veranderingen bij grootere en kleinere snelheid van stroomen zijn zoo gering, dat zij practisch verwaarloosd kunnen worden.

Verscheidene proeven zijn mislukt, doordat longoedeem optrad; waaraan dit telkens te wijten was, kan ik niet zeggen.

STARLING I.

26—5—'19. Ten einde 200 cc bloed te verkrijgen werden 4 katten verbloed. De kipper werd geijkt en bleek 11 cc te kunnen bevatten. 3 druppels adrenaline moesten worden toegevoegd. De stand van het veneuze reservoir was 23 cm. boven het niveau van het hart. De kat, die voor het STARLING-experiment diende, woog 1,9 K.G.

De aanvangsweerstand bedroeg 50 mm. Hg, de arterieele druk 73 mm. Hg, het hart werkte op een zoodanig niveau, dat de onderste begrenzing der systolische uitslagen op de curve zich 117 mm. boven

de abscis bevond; elke 6 seconden kipte de volumenmeter, zoodat het tijdvolumen $(60:6) \times 11 \text{ cc} = 110 \text{ cc}$ in de minuut bedroeg.

In onderstaande tabel worden nu de verschillende veranderingen opgegeven bij verandering van den arterieelen weerstand:

weerstand	bloedsdruk	tijdvolumen	hartvolumen
50	73	110	117
72	96	94	118
96	117	94	119,5
112	137	94	121
131	155	94	123,5
152	175	94	127 tot 129
170	193	druppels	tot 146
95	117	101,5	125
115	138	94	127

Tengevolge van de weerstandsvermeerdering neemt eerst het tijdvolumen iets af, zoodat het toestel om de 7 seconden omslaat en 94 cc bloed per minuut passeeren; het hart stelt zich op een hooger niveau in. De weerstand van 152 mM. Hg geeft reeds een geringe dilatatie van het hart; die van 170 mM. is maximaal: er is geen geregelde bloedstroom meer (druppels), terwijl het hart zich sterk gaat uitzetten tot 146; direct wordt nu de weerstand verminderd tot op 95 mM., waardoor weer de toestand verkregen wordt als bij 96 mM. druk vóór de maximale drukverhooging, maar het hart werkt op een hooger niveau, het heeft een grootter volumen nodig om tegen dezen druk te werken dan vóór de sterke dilatatie; het hart is wat geschaad, zoodat het, hoewel het tijdvolumen even groot gebleven is, een grootere aanvangsvulling nodig heeft. Nadat het hart een tijdlang gewerkt had bij den weerstand 115 mM., werden 0,38 cc g & d toegevoegd of 0,2 cc pro K.G. kat. Verandering van den weerstand gaf het volgende:

weerstand	bloedsdruk	tijdvolumen	hartvolumen
115	138	94	127
140	169	94	130 tot 131
172	191	druppels	146
92	118	101,5	127
114	144	94	129

Doel van deze proef was o.a. om aan te toonen, dat de absolute kracht van het hart door toediening van digitalis toeneemt; we hadden dan dus een grooteren maximalen weerstand moeten vinden dan vóór toevoeging van g & d. Ik meen echter, dat we wat onvoorzichtig zijn geweest in deze proef, daar $w = 152$ reeds een geringe dilatatie ten gevolge had, hebben we hoogstwaarschijnlijk door de verhooging tot 170 mM. Hg een al te sterken weerstand gemaakt, een hypermaximalen; zoo is dan na toediening van g & d de weerstand 172 ook hypermaximaal geweest voor het digitalishart en kunnen we uit deze proef hieromtrent geen besluiten trekken.

Verder was ons doel een therapeutisch stadium van digitaliswerking

te vinden, tengevolge waarvan dus na toevoeging van het preparaat de hartvolumencurve moest dalen, zoodat het hart bij kleiner volumen in staat was een evengrooten of nog grooteren weerstand te overwinnen dan vòòr de digitalistoediening; wij zien dit alles hier echter nog niet optreden. Wederom werd daarom g & d toegevoegd en wel nogmaals 0,38 cc of 0,2 cc pro K.G.; dit had eerst geen gevolg, zoodat ten derde male dezelfde dosis werd gegeven, waarop direct vergrooing van het hartvolumen, onregelmatigheden in den bloedsdruk en sterke vermindering van het tijdvolumen (tot druppels) optraden; deze laatste dosis kon het hart nog niet bereikt hebben, zoodat het hart door 0,4 cc g & d per K.G. geschaad is geworden en deze dosis reeds een toxische moet genoemd worden; de laatste 0,2 cc hebben natuurlijk het hunne aan het verder verloop bijgedragen; na enkele minuten stond het hart stil en wel in systole.

Bij ijking van den pistonrecorder bleek 20 mM. afstand op de curve overeen te komen met 5 cc; 1 mM. stijgen op de hartvolumencurve wijst dus op een vermeerdering van het volumen van het hart van $\frac{1}{4}$ cc.

STARLING II.

27—5—'19. Vijf katten gaven bij verbloeding 220 cc bloed, waarvan 200 cc gebruikt werden. De kipper werd opnieuw geijkt, daar er aan de balanceering iets veranderd was, en bleek nu 12,5 cc te kunnen inhouden. De kat woog 2,2 K.G. 4 druppels adrenaline werden toegevoegd. Verdere proefvoorwaarden als bij STARLING I.

Ik kreeg nu de volgende gegevens:

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
42	74	187,5 à 214	119
78	108	187,5	123,5
93	124	187,5	125
128	160	167 à 187,5	128
150	178	167	129
146	176	167	129
160	187	150	130
190	214	150	133,5
186	211	150	135

Men ziet, dat dit hart zeer krachtig is, een weerstand van 190 mM. nog vrij goed verdraagt; deze weerstand is echter maximaal, hetgeen we aan de dilatatie van het hart bemerken. Nu was dus g & d geïndiceerd en werd daarom 0,66 cc daarvan of 0,3 cc pro K.G. kat toegevoegd; ondanks deze dosis gaat de dilatatie verder:

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
185	210	150	136
182	208	150	136
186	210	136	137
183	208	150	137 tot 140
133	162	167	138
130	160	167	138

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
128	156	167	138
124	154	150	138

Ook na vermindering van den weerstand tot op 130 mM. blijkt, dat het hart meer gedilateerd is dan vóór de maximale weerstands-verhooging bij $W = 130$; hieruit volgt dus, dat deze dosis digitalis geen effect gehad heeft, want ook zonder die zou precies hetzelfde zijn opgetreden. Wederom werd dan 0,22 cc g & d of 0,1 cc pro K.G. toegevoegd:

125	152	125 à 150	141
-----	-----	-----------	-----

De longen komen echter in slechte conditie; dit is misschien de oorzaak geweest, dat het preparaat zonder invloed is gebleven. Na nogmaals 0,1 cc g & d pro K.G. komt tenslotte een geweldige dilatatie en exitus in middenstand.

IJking pistonrecorder: 20 mM. = 5 cc.

STARLING III.

28—5—'19. Vier katten leverden 200 cc bloed. Adrenaline werd toegevoegd. De kat woog 2,2 K.G. Andere proefvoorwaarden als boven.

Bij deze proef hebben we geen g & d als digitalisstof gegeven, maar g.-strophantine; we wilden, daar we met ons preparaat nog niet de gewenschte uitkomsten hadden gekregen, eerst de werking aan het STARLING-apparaat nagaan van een beter bekende stof.

De uitkomsten waren nu als volgt;

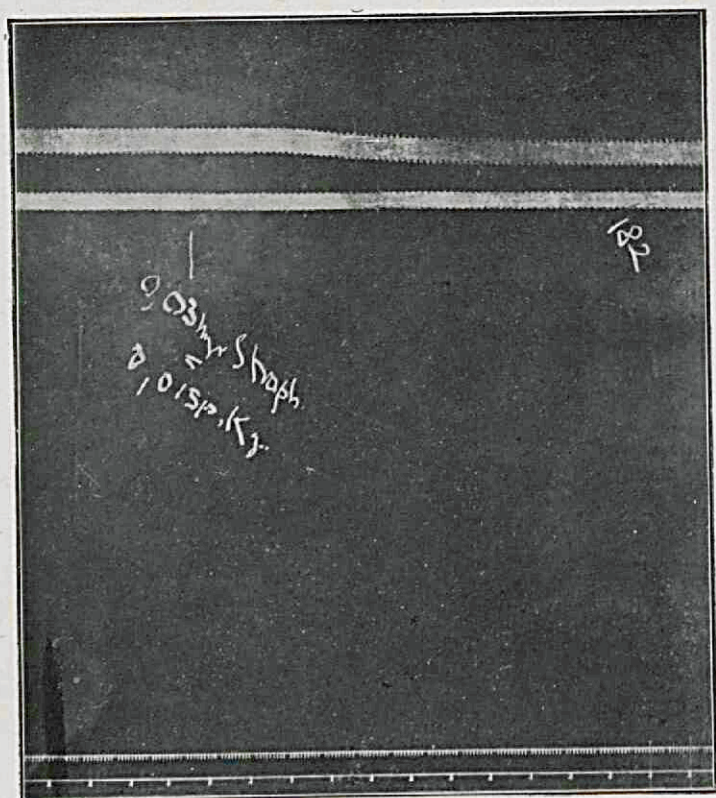
Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
64	90	150	121
82	112	125	127
116	138	68	132 tot 133,5
150	150	druppels	136,5
69	93	75	132,5

We hebben dus een zwak hart, dat een weerstand van 116 mM. Hg al niet meer kan overwinnen; hier werd nu 0,3 m.gr. strophantine of 0,015 m.gr. pro K.G. gegeven; ondanks deze dosis gaat de dilatatie bij denzelfden weerstand 69 door tot 135; verhooging van den weerstand op 122 gaf ophouden van den bloedstroom en dilatatie tot 138; zelfs bij teruggaan op $W = 65$ werd de stroom niet hersteld; de longen werden weer slecht. Ook hier was dus geen resultaat verkregen.

STARLING IV.

2—6—'19. Vijf katten leverden 225 cc bloed; 4 druppels adrenaline werden toegevoegd. De kat woog 2 K.G. Overige proefvoorwaarden als boven.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
35	56	62,5	107
50	71	53,5	108
60	86	58	109
78	103	62,5	110
90	116	62,5	110
115	138	68	111



FIGUUR 1.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
133	154	62,5	112
152	176	62,5	113
160	186	62,5	113
170	194	62,5	113
182	209	62,5	114

De weerstand kon niet meer verhoogd worden, daar dan de manometer zou overgelopen zijn; het hart hield een weerstand van 182 mM. Hg nog goed uit, het was dus zeer krachtig. Nu werd 0,03 m.gr. strophantine toegevoegd of 0,015 m.gr. pro K.G.; dit heeft aanstonds een vermindering van het hartvolumen tengevolge, die een tijd lang aanhoudt:

182	209	62,5	111
181	206	68	109

Het hart heeft dus hier bij $W = 182$ eenzelfde volumen als vóór digitalis bij $W = 115$ en even later bij $W = 181$ eenzelfde als tevoren bij $W = 60$; het is dus in staat bij kleiner volumen een grooteren weerstand te overwinnen dan tevoren. De therapeutische dosis voor g.-strophantine is hiermede gevonden. (Zie figuur 1).

Nogmaals wordt dezelfde dosis toegevoegd, maar na enkele minuten wordt de ademhaling slechter en het bloed donkerder; na tweemaal herhalen der dosis sterft het hart in systole, terwijl niets bijzonders zich meer voordoet. IJking van den pistonrecorder, waaraan iets veranderd was, gaf als uitkomst, dat 25 mM. overeen kwamen met 5 cc of 1 mM. met 0,2 cc.

STARLING V.

Vier katten leverden bij verbloeding 225 cc bloed. 4 druppels adrenaline werden toegevoegd. De kat woog 2,1 K.G. Verdere proefvoorwaarden als boven.

De uitkomsten waren als volgt:

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
62	74	150	124
85	98	150	125
115	128	150	126
132	148	150	126,5
151	161	150	127
166	176	150	128 tot 129,5
177	186	107 tot druppels	tot 165

Reeds bij $W = 166$ ging het hart uitzetten. De weerstand van 177 was hypermaximaal; snel werd teruggegaan tot op:

115	126	150	125 à 124,5
-----	-----	-----	-------------

Nu werden toegevoegd 0,63 cc g & d of 0,3 cc pro K.G., hetgeen tengevolge had, dat langzaam het hartvolumen daalde tot op 121. Nu hebben we dus ook voor ons preparaat g & d hier de verlangde therapeutische werking en wel bij een dosis van 0,3 cc pro K.G. We kregen aldus:

115	125	150	124 tot 121
-----	-----	-----	-------------

Na nogmaals 0,21 cc g & d of 0,1 cc pro K.G.

115	124	150	120
-----	-----	-----	-----

We zien dus een kleine vermindering van het hartvolumen. Nu werd de weerstand weer verhoogd, en gevonden:

115	124	150	120
135	147	136	120,5
151	159	125	121 tot 122
168	177	druppels	tot 173

Reeds bij $W = 151$ kwam een geringe dilatatie; de weerstand 168 is hypermaximaal; wanneer we in het begin de weerstand niet zoo bruut tot 177 hadden doen stijgen, was het hart waarschijnlijk niet blijvend geschaad geweest en hadden we nu een hooger maximum weerstand kunnen vinden; misschien ook is het hart geschaad door de hooge gift digitalis, nl. 0,4 cc pro K.G., die waarschijnlijk al toxisch is.

Na teruggegaan te zijn tot op $W = 115$ en weer 0,2 cc g & d pro K.G. te hebben toegevoegd, sterft het hart in systole zonder verdere bijzonderheden. IJking van den pistonrecorder: 5 cc = 25 mM.

STARLING VI.

18—6—'19. Vijf katten leverden 225 cc. *Geen* adrenaline toegevoegd. De kat woog 1,5 K.G. Overige proefvoorwaarden als boven.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
56	60	83	119
84	90	83	125
101	106	75	128
120	124	75	131
142	148	75	140
155	166	druppels	147

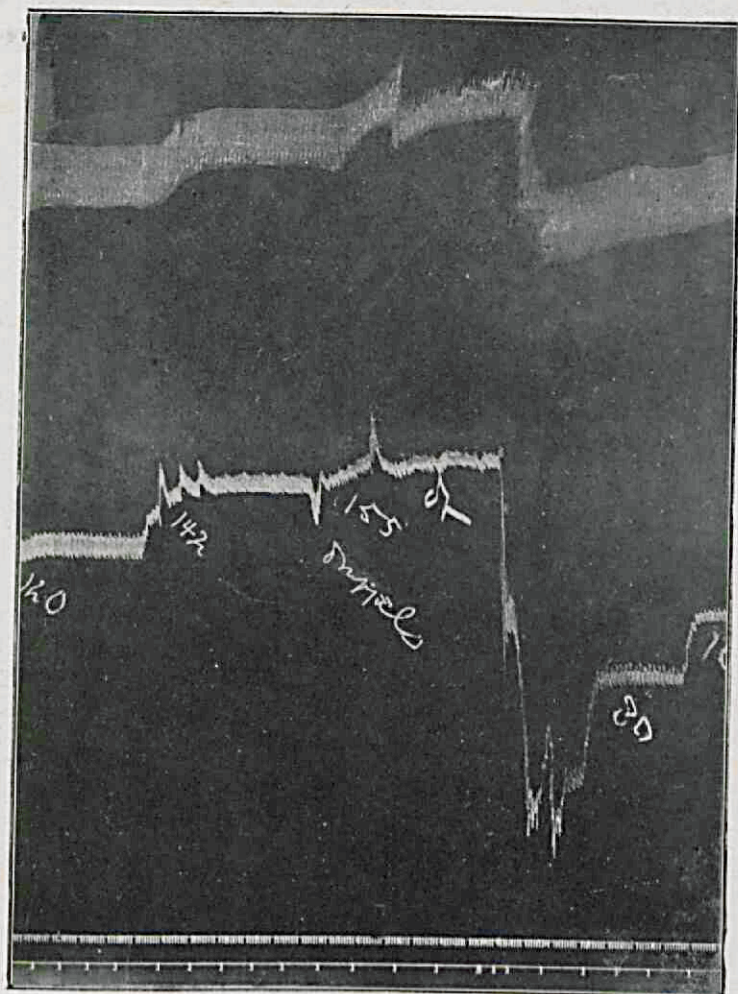
Bij $W = 142$ kwam het op een oogenblik zoover, dat tijdelijk de bloedstroom in druppeling veranderde; eenige dilatatie viel reeds waar te nemen; $W = 155$ is maximaal. (Zie figuur 2). Hetzelfde werd nogmaals herhaald na eerst teruggegaan te zijn tot:

80	80	62,5	124
101	104	62,5	132
120	124	62,5	137
121	124	42 à 62,5	137
140	142	druppels	149

Het hart is iets geschaad, hoewel weinig; nu wordt teruggegaan tot $W = 130$, waarbij de bloedsdruk 134, het hartvolumen 144 wordt, terwijl de bloedstroom zóó was, dat een zeer fijne straal af en toe werd afgewisseld door druppeling, in het kort aangeduid door de benaming: „grens van druppels”. Dus:

130	134	grens van druppels	144
-----	-----	--------------------	-----

Hier werd toegevoegd 0,45 cc g & d of 0,3 cc pro K.G. met schitterend effect; de bloedstroom werd continu en het hartvolumen, dat eerst een weinig steeg van 145 tot 148, daalde toen tot 140; aan de polsen in de bloedsdrukcurve was tevens te zien, dat het hart beter



FIGUUR 2.

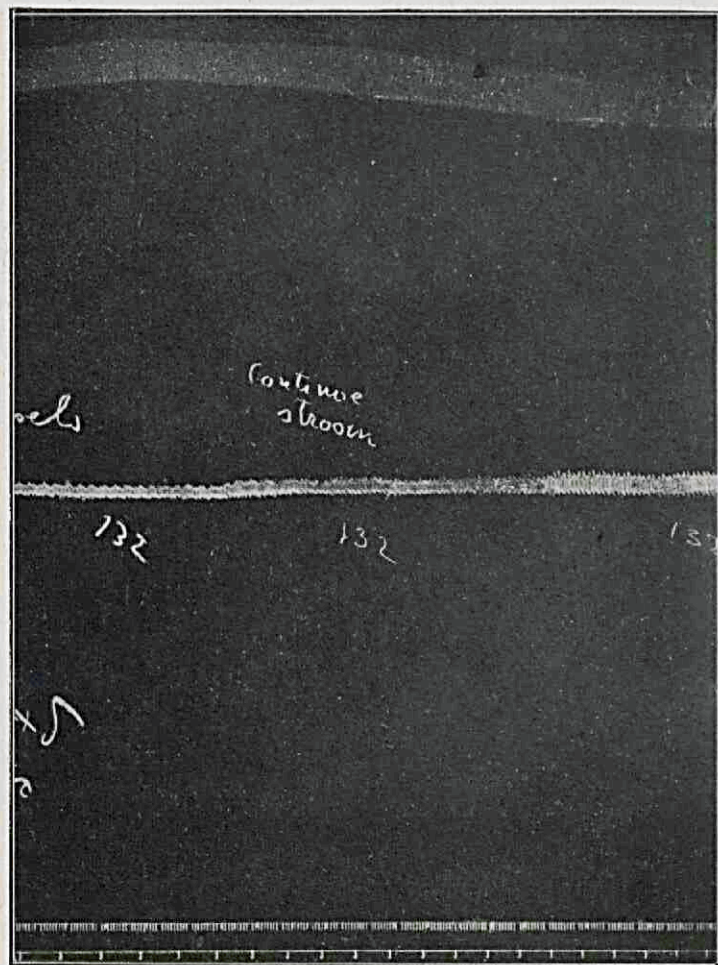


FIGURE 3.

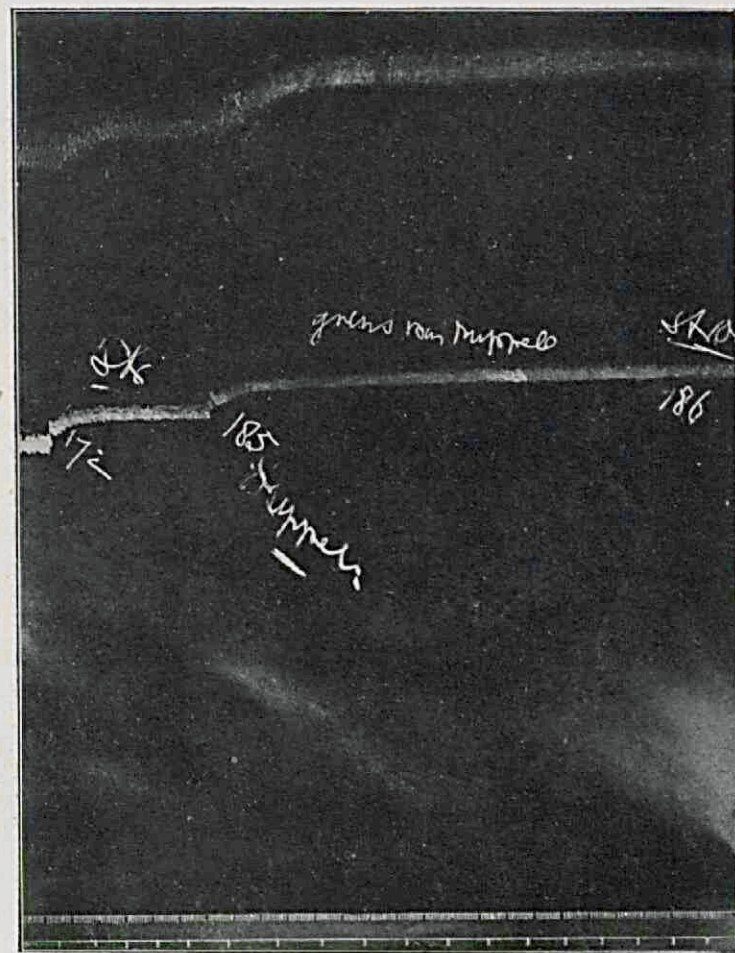


FIGURE 4.

werkte. Het hart werkte met kleiner volumen, terwijl bovendien meer bloed werd uitgeworpen (zie figuur 3); dus:

W	Bd	TV	HV
132	134	75	145 tot 148, dan tot 140
140	148	75	140,5
150	156	75	142
160	166	75	144
172	178	62,5 à 68	149
185	188	eerst druppels, dan grens van druppels, dan continue stroom met TV = 58.	
			157 à 158

We zien dus ten eerste, dat het hart bij $W = 172$ met een even groot volumen werkt als tevoren bij $W = 140$ en bovendien, dat de maximale weerstandsgrens verhoogd is van 140 tot zeker 185, daar we hier bij 185 nog continuen stroom hebben en nog maar weinig uitzetting. Hieruit zou dus volgen, dat de absolute kracht van het hart door toevoeging van digitalis grooter is geworden. (Zie figuur 4).

Nadat was terugggegaan tot $W = 130$ en nog driemaal 0,1 en tweemaal 0,2 cc g & d pro K.G. waren toegevoegd, stierf het hart zonder verdere opmerkingswaardige verschijnselen. IJking pistonrecorder: 5 cc = 27 mM.

STARLING VII.

18—6—'19. De kat woog 2,5 K.G. Verder dezelfde voorwaarden als bij STARLING VI. Het bloed werd tijdens de proef veneus door slechte werking van de longen.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
65	60	167	120
98	95	167	124
120	116	167	127,5
132	128	167	129
148	143	167	132
160	155	150	145 à 146
180	168	druppels	tot 162
148	144	187,5	148 à 157
136	130	167	152 à 157

Bij $W = 160$ trad voor het eerst een geringe dilatatie op; $W = 180$ is hypermaximaal geweest, wat o.a. hieruit blijkt, dat daarna bij $W = 148$ het hart dilateert, terwijl tevoren bij $W = 148$ het hart bij kleiner volumen dit volumen behouden kon, en zelfs nu bij $W = 136$ nog dilatatie optrad.

Nu werd toegediend 0,75 cc g & d of 0,3 cc pro K.G. kat, hetgeen tengevolge had, dat het dilateerende hart zijn volumen verminderde tot op 154. Ook hier werd dus een mooi therapeutisch effect verkregen:

136	130	167	154
151	144	167	164
164	159	125	175
180	162	druppels	189

164	154	grens van druppels	187
135	130	167	173
70	69	187,5	dilatatie tot den dood

Verhooging van den maximalen weerstand konden we dus niet verkrijgen, hoogstwaarschijnlijk doordat het hart tevoren te sterk geschaad was geworden. IJking pistonrecorder: 5 cc = 27 mM.

STARLING VIII.

23—6—'19. De kat woog 2,6 K.G. Zelfde proefvoorwaarden.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
56	58	187,5	} pistonrecorder niet geëquilibreerd
84	86	187,5	
104	107	187,5	
126	128	150	125
152	153	150	127
174	172	125	130
192	190	druppels	136
138	138	136	tot 161
140	140	150	136
154	154	150	135
			137,5

Nu werd toegevoegd 0,78 cc g & d of 0,3 cc pro K.G.:

154	154	150	139
-----	-----	-----	-----

Nogmaals werden toegevoegd 0,26 cc of 0,1 cc g & d pro K.G.:

170	170	150	148 à 154
182	178	druppels	tot 182

We konden dus geen verhooging van den maximalen weerstand krijgen, hetgeen we ook a priori bij dit krachtig hart, dat pas bij W = 192 ging dilateeren, moeilijk konden verwachten. De proef werd hier verder afgebroken. IJking van den pistonrecorder: 5 cc = 25 mM.

STARLING IX.

25—6—'19. De kat woog 1,5 K.G. Verdere proefvoorwaarden als boven.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
69	88	125	117
92	109	107	120
102	123	107	122
137	147	68	tot 146
122	140	94	terug naar 134, daarna stijgend tot 143

Hier werden toegevoegd 0,45 cc g & d of 0,3 cc pro K.G. kat, hetgeen een zeer sterke vermindering van het hartvolumen tengevolge had, en wel van 143 tot 126 (zie figuur 5), dus:

122	140	94	143
122	140	107	126
146	153	druppels	tot 163

De laatste stijging is te bruto geweest; verleid als we waren door de schitterende therapeutische werking, dachten we een veel hooger

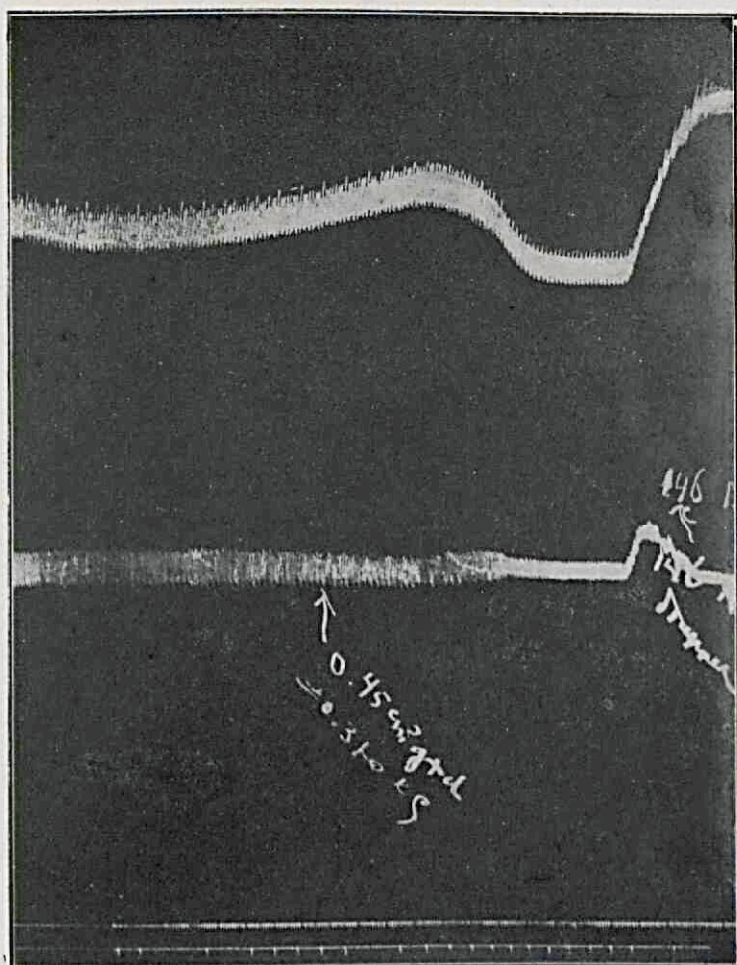


FIGURE 5.

maximalen weerstand te vinden dan voorheen, hetgeen hierdoor echter niet gelukte. Het verdere verloop gaf geen bijzonderheden.

STARLING X.

1—7—'19. Gewicht der kat 2,3 K.G. Verdere proefvoorwaarden als boven.

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
60	64	107	137
84	87	107	140
110	113	107	142,5
132	132	107	145,5
150	149	107	149
163	160	75	tot 175
140	140	107	156

Nu wordt 0,69 cc g & d gegeven of 0,3 cc pro K.G.; dit heeft geen gevolg op het hartvolumen. Verhooging van den weerstand geeft:

140	140	107	156
154	154	83	168 tot 180
165	156	druppels	tot 205
143	140	68	198
102	103	107	160

Ondanks toevoeging van g & d was het hart dus niet in staat denzelfden maximalen weerstand te overwinnen als voorheen.

Nogmaals werd 0,23 cc gegeven of 0,1 cc pro K.G.; ook nu nog zonder gevolg op dilatatie bij den weerstand 102.

Verandering van den weerstand gaf:

Weerstand	Bloedsdruk	Tijdvolumen	Hartvolumen
132	131	107	168
144	144	107	184 tot 185,5
169	158	druppels	tot 208
142	132	druppels	199
120	120	94	186

Ook nu dus weer zonder resultaat; hier werd deze proef verder afgebroken.

Resumeerende vinden we dus, dat aan het STARLING-apparaat een dosis van 0,3 cc g & d per K.G. kat een schitterend therapeutisch effect heeft, tengevolge waarvan het hart, als het tegen een hoogen weerstand in werkt, waarbij het min of meer gedilateerd is, een kleiner volumen gaat aannemen; verder, dat we aanwijzingen hebben, dat het hart door deze therapeutische dosis in staat is een hooger maximalen weerstand te overwinnen dan tevoren, hetgeen echter slechts in ééne proef op zeer duidelijke wijze aan het licht kwam.

Uit de besproken proeven:

- A. met het esculentenhart,
 - B. met het vaatpreparaat volgens de methode van TREDELENBURG,
 - C. met de STRAUB-canule,
 - D. met het overlevend konijnenhart met de opstelling van LANGENDORFF,
 - E. met de STARLING-methode aan het kattenhart
- blijkt, dat de onderzochte preparaten MEULENHOF I en het zoogenaamde g & d (d. i. gitaline met digitaleïne-fractie) typische digitaliswerking hebben.

HOOFDSTUK VII.

ONDERZOEK DER PREPARATEN ACETUM DIGITALIS EN DIGALEN-CLOËTTA.

A. Acetum digitalis.

Acetum digitalis is een bijzonder preparaat der Nederlandsche Pharmacopee; in buitenlandsche Pharmacopeeën wordt het niet aangetroffen. A priori lijkt het een ondoelmatig digitalis-preparaat; het is immers bekend, dat een infuus spoedig in werking achteruit gaat en dat deze achteruitgang samengaat (waarschijnlijk samenhangt) met een zuur-worden van de vloeistof; zou nu niet door het azijnzuur een dergelijk proces voltrokken worden? De meeste clinici, o.a. PEL⁷⁸⁾, keuren het preparaat af. Om deze redenen zijn de hier volgende onderzoeken verricht.

Acetum digitalis wordt bereid door 10 deelen folia digitalis te bewerken met 90 deelen van een oplossing van 90 deelen 6% azijnzuur en 10 deelen 70% alcohol.

In eerste instantie deed ik een onderzoek naar de sterkte van enkele preparaten van acetum digitalis uit 4 apotheken te Utrecht. De waarde daarvan werd bepaald met de gewijzigde methode van HATCHER, zooals in hoofdstuk II en III nauwkeurig is beschreven.

Apotheek A. 6 cc acetum op 100 cc RINGER.

- 6—10—'17. kat a. 1,30 K.G. d.l. 60,0 cc of 2,77 cc acetum pro K.G.
13—10—'17. kat b. 2,00 K.G. d.l. 60,5 cc of 1,81 cc acetum pro K.G.
20—10—'17. kat c. 1,40 K.G. d.l. 51,5 cc of 2,21 cc acetum pro K.G.
kat d. 2,45 K.G. d.l. 89,0 cc of 2,18 cc acetum pro K.G.
27—10—'17. kat e. 2,70 K.G. d.l. 98,5 cc of 2,19 cc acetum pro K.G.

Deze proeven behooren onder de eerste, die met de gewijzigde HATCHER-methode werden verricht; wij hebben later, omdat te kleine katten onregelmatige uitkomsten gaven, geen katten onder 1,70 K.G. gebruikt; ik wil daarom katten a en c uitsluiten en vind dus als gemiddelde 2,035 cc pro K.G.

Apotheek B. 6 cc acetum op 100 cc RINGER bij kat a; bij b en c 12 cc acetum op 100 cc RINGER, omdat de proeven anders te lang zouden duren.

- 3—11—'17. kat a. 3,35 K.G. d.l. 117,0 cc of 2,10 cc acetum pro K.G.
9—11—'17. kat b. 2,42 K.G. d.l. 65,0 cc of 3,22 cc acetum pro K.G.
10—11—'17. kat c. 2,50 K.G. d.l. 55,5 cc of 2,66 cc acetum pro K.G.

Gemiddeld dus 2,66 cc acetum pro K.G. kat.

Apotheek C. 12 cc acetum op 100 cc RINGER.

- 10—11—'17. kat a. 1,52 K.G. d.l. 22,0 cc of 1,74 cc acetum pro K.G.
 kat b. 1,50 K.G. d.l. 32,0 cc of 2,56 cc acetum pro K.G.
 kat c. 1,53 K.G. d.l. 13,0 cc of 1,00 cc acetum pro K.G.
 kat d. 1,80 K.G. d.l. 32,5 cc of 2,16 cc acetum pro K.G.

Hier werden eigenlijk 3 katten van te gering gewicht gebruikt; daar 1 cc per minuut instroomde, waren a en c veel te spoedig dood; ik meen hieruit de sterk afwijkende waarde van c te kunnen verklaren; als we a en c daarom uitschakelen, vinden we als gemiddelde 2,36 cc pro K.G.; de werkelijke waarde zal daarvan niet al te sterk afwijken.

Apotheek D. 12 cc acetum op 100 cc RINGER.

- 17—11—'17. kat a. 2,42 K.G. d.l. 80 cc of 3,97 cc pro K.G.
 kat b. 1,50 K.G. d.l. 88 cc of 6,40 cc pro K.G.

De tweede kat is wederom te licht; de werkelijke waarde van het preparaat zal ongeveer 4 cc pro K.G. geweest zijn; door omstandigheden moesten deze proeven worden afgebroken.

In groote trekken vinden we dus, dat het acetum uit de 3 eerste apotheken ongeveer even sterk was, terwijl dat uit de vierde ongeveer de halve sterkte had van de overige. Door het gebruik van te lichte katten, die vaak afwijkende waarden gaven, is de standaardisatie niet zoo nauwkeurig geweest, dat we vaste gegevens omtrent de waarde durven verstrekken; het gebruik van kleine katten blijkt te moeten worden afgeraden, zooals ook DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN⁴⁷⁾ vermelden.

Met het acetum digitalis heb ik ook enkele proeven genomen aan het LANGENDORFF-apparaat⁷⁵⁾ op het overlevende konijnenhart, waarvan hier de resultaten mogen volgen:

23—11—'17. Acetum digitalis in de doseering van 2 cc op 100 cc RINGER-sche voedingsvloeistof gaf in deze proef direct hartsstilstand; daar we meenden, dat deze stilstand misschien te voorschijn was ge-roepen door het sterke zuurgehalte, deden we een controle-proef, waarbij aan 100 cc RINGER werden toegevoegd 2 cc van een oplossing van 90 deelen 6% azijnzuur en 10 deelen 70% alcohol; ook hier kregen we direct hartsstilstand.

27—11—'17. Hier werden aan 200 cc RINGER toegevoegd 1 cc acetum digitalis (apothek C) en 2 cc 5% bicarbonas natricus; dit had na ongeveer 15 minuten een krachtige versterking der werking van voorkamer en kamer tengevolge; in het verder verloop der proef namen de contractie's weer af en werden zij onregelmatig; er ontstond een blok, verscheidene kamerslagen vielen uit, eerst 2 kamerslagen op 3 voorkamerslagen, later 1 ventrikelcontractie tegen 8 atriumcontractie's; na 1½ uur was nog geen stilstand opgetreden.

8—12—'17. In deze proef werden aan 100 cc RINGER toegevoegd 2 cc acetum digitalis (C) met 4 cc 5% bicarbonas natricus; de dosis

is hier dus 4-maal zoo groot als bij de vorige proef. Na eenige seconden trad bijna stilstand op; aanstonds werd weer doorstroomd met RINGER, maar het hart herstelde zich niet meer geheel.

2—2—'18. Nu werd 1 cc acetum digitalis (C) gegeven met 2 cc 5% bicarbonas natricus op 100 cc RINGER, dus de dubbele dosis van de proef van 27—11—'17. Dit hart sloeg zeer krachtig; de contractie's van atrium en ventrikel werden eerst duidelijk kleiner en minder frequent; na 20 minuten werden zij iets krachtiger; de kamercontractie's namen echter daarna weer sterk in kracht af, de voorkamercontractie's namen duidelijk in kracht toe; 30 minuten na de toediening van het acetum was een duidelijk blok waar te nemen, waarbij de voorkamer tweemaal zoo frequent sloeg als de kamer; na 40 minuten stond de kamer stil in systole, terwijl de voorkamer onregelmatig en zwak bleef doorkloppen en na 1 uur nog niet stilstond.

9—2—'18. In dit experiment werd gegeven 0,5 cc acetum digitalis (C) met 1 cc 5% bicarbonas natricus op 100 cc RINGER; eerst werden de uitslagen iets minder sterk, dan werden zij gedurende langen tijd duidelijk vergroot; na $\frac{1}{2}$ uur gingen zij weer afnemen in sterkte; na $2\frac{1}{2}$ uur was nog geen volkomen stilstand ingetreden.

23—2—'18. Hier werd op 100 cc RINGER gegeven 0,75 cc acetum digitalis (C) met 1,5 cc 5% bicarbonas natricus; nadat gedurende korten tijd de contractie's iets minder geworden waren, trad na 10 minuten een zeer sterke vergrooing der uitslagen op, zoowel aan het atrium als aan den ventrikel; na 20 minuten vielen nu en dan slagen uit en werd de hartswerking wat onregelmatig; na 35 minuten werden de slagen weer minder krachtig en zagen we contractie's optreden met kleine uitslagen met systolische neiging; na $1\frac{1}{2}$ uur stond de ventrikel stil in systole, de voorkamer klopte nog wat, maar kwam later ook in systolischen stand tot staan.

Resumeerende vinden we dus, dat acetum digitalis in doses van 0,50 en 0,75 cc op 100 cc RINGER een duidelijk therapeutisch stadium tevoorschijn roept; terwijl de laatste dosis ook stilstand in systole veroorzaakt.

In de doseering 1 cc acetum op 100 cc RINGER was het therapeutisch stadium niet duidelijk; ook hier kwam stilstand in systole tot stand.

In enkele proeven trad hartblok op.

De kamer stond altijd eerder stil dan de voorkamer.

De dosis acetum worde geneutraliseerd met de dubbele hoeveelheid 5% bicarbonas natricus.

Uit de voorgaande proeven blijkt dus:

1e. Acetum digitalis heeft typische digitaliswerking.

2e. Volgens de standaardisatie heeft het ongeveer de halve werkzaamheid van het infuus; deze bepaling is wat vaag, omdat we niet weten, hoe sterk de folia waren, waaruit het preparaat bereid werd.

B. Digalen-CLOËTTA.

Dit in de kliniek veel gebruikte preparaat werd eveneens nog onderzocht. De waarde-bepalingen werden verricht op katten, die met aether genarcotiseerd waren, en waarbij daarna de narcose onderhouden werd door per K.G. kat 1 gram urethaan in 10% oplossing subcutaan in te spuiten. Het digalen werd verdund met RINGER.

15-6-'17	kat a	1,70 K.G.	10,0%	digalen d.l.	31,0 cc of 1,82 cc digalen pro K.G.			
16-6-'17	kat b	2,40 K.G.	7,5%	" d.l.	67,0 cc of 2,09 cc	"	"	"
	kat c	1,85 K.G.	6,6%	" d.l.	53,0 cc of 1,91 cc	"	"	"
22-6-'17	kat d	2,00 K.G.	10,0%	" d.l.	61,5 cc of 1,85 cc	"	"	"
23-6-'17	kat e	1,65 K.G.	10,0%	" d.l.	59,5 cc of 2,16 cc	"	"	"
17-9-'17	kat f	2,20 K.G.	6,0%	" d.l.	68,0 cc of 1,85 cc	"	"	"
	kat g	1,60 K.G.	6,5%	" d.l.	63,0 cc of 2,56 cc	"	"	"

Het gemiddelde van deze bepalingen bedraagt 2,03 cc pro K.G., zoodat digalen-CLOËTTA, zooals reeds op blz. 22 opgemerkt werd, in sterkte overeenkomt met het preparaat MEULENHOF I.

HOOFDSTUK VIII.

BEOORDEELING VAN DE METHODE VAN HATCHER, ZOOALS DEZE IN GEWIJZIGDEN VORM IN HET PHARMACOLOGISCH INSTITUUT TE UTRECHT WORDT TOEGEPAST.

Doel van dit hoofdstuk is alle door anderen en mij in het Pharmacologisch Instituut te Utrecht verrichte proeven met de gewijzigde HATCHER-methode te beoordeelen. Daarom dien ik hier eerst alle andere proeven te vermelden, die nog niet in de vorige bladzijden zijn besproken, en ten deele nog niet zijn gepubliceerd.

STORM VAN LEEUWEN en Mej. VAN DER MADE verrichtten de volgende standaardisatie's:

I. 4—7—'17. Digitalisstelen. Pro K.G. kat werd voor het $\frac{1}{2}\%$ infuus gevonden 28, 33 en 27 cc, dus gemiddeld 29,3 cc.

II. 11—9—'17. Digitalisstelen. Pro K.G. kat werd gevonden 28, 23 en 26 cc of gemiddeld 25,7 cc.

III. 21—9—'17. Zuid-Limburgsche folia digitalis. Pro K.G. kat werd gevonden 14,7; 17 en 14,4 cc of gemiddeld 15,37 cc.

IV. 10—10—'17. Noordwijksche folia digitalis. Pro K.G. kat werd gevonden 20, 16 en 21,7 cc of gemiddeld 19,23 cc.

V. 14—1—'18. Folia van mij onbekende herkomst. Pro K.G. kat werd gevonden 19,7 en 16,2 cc of gemiddeld 17,95 cc.

VI. 29—1—'18. Dagenlang bij kamertemperatuur boven kalk in een exsiccator gedroogde bladen gaven als dosis letalis pro K.G. kat 22 en 22 cc; den 30—1—'18: 21,6 en 23,5 cc en 1—6—'18: 22,3 cc; gemiddeld dus 22,28 cc.

VII. 8—5—'18. Digitalis Baljet; 2 cc in 25 cc physiologische zoutoplossing. Pro K.G. kat werd gevonden 33,2 en 44,4 cc, gemiddeld 38,8 cc.

VIII. 4—10—'17. 0,1 % oplossing van een 10 % strophantustinctuur gaf pro K.G. kat 24 en 25,8 cc of gemiddeld 24,9 cc.

IX. 15—1—'18. 0,1 % oplossing van een 10 % strophantustinctuur van andere herkomst gaf pro K.G. kat 17,17; 35,8 en 26,4 cc of gemiddeld 26,46 cc. Hier was zeker een vierde bepaling noodig geweest.

X. 6—4—'18. 0,1 % oplossing van een 10 % strophantustinctuur van weer andere herkomst gaf pro K.G. kat 24,6 en 25,3 cc of gemiddeld 24,95 cc.

DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN⁴⁷⁾ vonden voor g. strophantine Thoms de volgende waarden: 0,119; 0,139 en 0,160 of

gemiddeld 0,139 mgr. Bij een volgende reeks vonden zij: 0,111; 0,256; 0,161; 0,154; 0,119; 0,152 en 0,117 mgr. Hierbij werd de tweede bepaling uitgeschakeld, daar een kat van 1,2 K.G. gebruikt was, en dus een gemiddelde gevonden van 0,136 mgr. Voor een digitalistinctuur, waarbij de oxydasen gedood waren, vonden zij 1,385; 1,321 en 1,666 of gemiddeld 1,457 mgr. en voor eene, waarbij de oxydasen niet waren gedood: 1,364; 1,825 en 1,403 of gemiddeld 1,531 mgr. Voor het $\frac{1}{2}$ % infuus van pulvis fol. dig. titrata FOCKE 1909 vonden zij in 1917 in ééne reeks 16,3; 17,6 en 20,9 of gemiddeld 18,3 cc en in een tweede reeks 18, 17,83 en 21,8 of gemiddeld 19,21 cc pro K.G. kat.

De waarde van de HATCHER-methode blijkt natuurlijk het best uit de uitkomsten van twee bepalingenreeksen van eenzelfde stof. Hiertoe leenen zich de genoemde bepalingen van DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN. Zij bepaalden in ééne reeks de waarde van een strophantine-preparaat en vonden als valor 0,139; en in een tweede reeks voor hetzelfde preparaat 0,136. Deze beide bepalingen komen glansrijk overeen; het verschil bedraagt 2 %.

N.B. Wil men hiertegen aanvoeren, dat de tweede serie uit 6 bepalingen bestaat en dus hier niet zonder meer als bewijs mag gebruikt worden, dan kan men de eerste serie vergelijken met de eerste 3 proeven der tweede serie, als afzonderlijke standaardisatie beschouwd, en ook met de laatste 3 afzonderlijk; men vindt dan resp. 2 % en 7 % proeffout.

Een tweede voorbeeld vinden we in hun bepalingen van de sterkte van het poeder van FOCKE uit 1909, waarbij de eerste reeks van 3 standaardisatie's als gemiddelde 18,30 opleverde, de tweede reeks 19,21. Het verschil tusschen beide bedraagt ongeveer 5 %. Hierbij sluit zich dan aan mijne standaardisatie van het poeder van FOCKE uit 1917, die als sterkte daarvan 18,14 aangaf, een verschil van 3 % met het gemiddelde (18,75) der beide bepalingen van DEN BESTEN en DE LIND VAN WIJNGAARDEN.

Een derde voorbeeld moge wezen de overeenstemming in de beide bepalingen van MEULENHOF's gitaline, nl. 2,155 op 14—5—'18 en 2,12 op 16—12—'18, waarvan het verschil nog geen 2 % bedraagt.

Ten vierde meen ik te mogen wijzen op de sterk overeenkomende waardebepalingen van het poeder der zoogenaamde derde en vierde zending. Uitgaande van de op goede gronden gevestigde veronderstelling, dat de HATCHER-methode goed was, heb ik uit deze proeven de conclusie getrokken, dat het desbetreffende poeder stabiel was. Als strikt bewijs voor de bruikbaarheid der HATCHER-methode kan ik ze dus niet laten gelden, maar in ieder geval pleiten de gevonden waarden toch ten zeerste vóór de methode; de waarden, in die vier proefreeksen gevonden, waren immers: 14,52; 14,30; 14,01 en 14,24 cc. Hiervan bedraagt het gemiddelde 14,27 cc, zoodat de afwijkingen van het gezamenlijke gemiddelde van elk der bepalingen resp. 1,7; 0; 2 en 0 % bedroegen.

We zien derhalve, dat de nauwkeurigheid der methode een zeer

groote is; dit gevoegd bij de andere voordeelen reeds genoemd in het 2^{de} hoofdstuk pleit sterk ten haren gunste.

Het is hier de plaats nog op een enkel onderdeel te wijzen. Zooals gezegd, verdient het aanbeveling 3 katten voor eene bepaling te gebruiken; wanneer de uitkomsten der afzonderlijke bepalingen dan groote verschillen toonen, zou een vierde bepaling vereischt zijn. Ik meen te moeten aanraden hiertoe over te gaan, wanneer van de 3 bepalingen eene (of meer) een afwijking van het gezamenlijke gemiddelde van meer dan 20% toont (toonen); wanneer men de door mij verrichte standaardisatie's hierop nagaat, blijkt, dat vrijwel alle aan dezen eisch voldoen; als uitzonderingen noem ik: de waarde-bepaling van de alcohol-fractie van STRAUB's extract van poeder III op 15—11—'18, waarbij kat a een afwijking van het gemiddelde van 29% toont (zie blz. 17); verder de standaardisatie van MEULENHOF II, gesteriliseerd bij 100° C op 19—6—'18 (blz. 23); de bepaling der sterkte van het op 80° C verhitte g & d op 6—9—'19 (blz. 29); bij al deze zou dus een vierde bepaling gewenscht geweest zijn. Ik merk hierbij nog op, dat over het algemeen de afwijking van het gemiddelde niet groot is; afwijkingen boven 20% komen betrekkelijk zelden voor.

Voor nauwkeurige bepalingen lijkt het mij bovendien gewenscht een vierde proef te doen, zoodra van 3 katten 2 een afwijking van het gezamenlijk gemiddelde van meer dan 10% toonen.

Als tweede criterium voor de bruikbaarheid der methode meen ik te moeten gebruiken de waarde-bepaling van een infuus van een den onderzoeker onbekende sterkte.

Eerst heb ik getracht mijn doel te bereiken door door een ander een zekere hoeveelheid pulvis foliorum digitalis te laten mengen met een hoeveelheid zetmeelpoeder in mij onbekende verhoudingen; ik nam dan daarvan 1 gram en maakte daarmee op de gewone wijze een infuus met 200 cc water. Deze methode bleek echter niet bruikbaar; op het coleerdoek vormde zich een laag, waardoorheen tenslotte niets meer coleerde; onder in het maatglas vormde zich bij staan een vlok-kige massa en eveneens in de HATCHER-buret; in de spiraalbuis bleef een deel dier massa achter, een ander deel ging door naar de vene-canule; om deze redenen heb ik van deze methode afgezien.

In het vervolg werd nu door Dr. J. W. LE HEUX een hoeveelheid van X gram digitalispoeder afgewogen en bedeed met 200 cc water; dan maakte ik daarvan op de gewone wijze een infuus, maakte physiologisch met 1,8 gram NaCl en trachtte de „X” te bepalen.

25—10—'18.

- a. kat 2,30 K.G. duur der proef 35 min. d.l. 61,0 cc of 26,50 cc pro K.G.
 - b. kat 2,15 K.G. duur der proef 33 min. d.l. 48,5 cc of 22,56 cc pro K.G.
 - c. kat 1,85 K.G. duur der proef 30 min. d.l. 39,5 cc of 20,26 cc pro K.G.
- Kat b toonde, toen 32 cc waren ingestroomd, braakbewegingen.

Het gemiddelde dezer bepalingen bedraagt 23,11 cc, zoodat dus de afgewogen hoeveelheid X zou bedragen: 14,52: 23,11 of 0,628 gram; in werkelijkheid was afgewogen 0,667 gram, de fout bedraagt dus bijna 6%.

29—10—'18.

- a. kat 2,25 K.G. duur der proef 40 min. d.l. 24,5 cc of 10,90 cc pro K.G.
- b. kat 2,21 K.G. duur der proef 40 min. d.l. 36,0 cc of 16,30 cc pro K.G.
- c. kat 2,15 K.G. duur der proef 42 min. d.l. 32,0 cc of 14,90 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 13,03 cc pro K.G., zoodat X bedraagt 1,114 gram; afgewogen was 1,2 gram, hetgeen dus een fout oplevert van 7%.

25—11—'18.

- a. kat 2,27 K.G. duur der proef 35 min. d.l. 31,5 cc of 13,88 cc pro K.G.
- b. kat 2,44 K.G. duur der proef 70 min. d.l. 43,0 cc of 17,62 cc pro K.G.
- c. kat 1,85 K.G. duur der proef 55 min. d.l. 33,0 cc of 17,88 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 16,46 cc, zoodat X bedraagt 0,88 gram; in werkelijkheid was afgewogen 0,8 gram, dus 10 % fout.

26—11—'18.

- a. kat 2,02 K.G. duur der proef 37 min. d.l. 28,0 cc of 13,86 cc pro K.G.
- b. kat 2,52 K.G. duur der proef 30 min. d.l. 28,0 cc of 11,11 cc pro K.G.
- c. kat 2,13 K.G. duur der proef 74 min. d.l. 30,0 cc of 14,08 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 13,02 cc, zoodat X bedraagt 1,115 gram; afgewogen was 1,1 gram, dus 1,4 % fout.

29—11—'18.

- a. kat 1,88 K.G. duur der proef 44 min. d.l. 36,0 cc of 19,26 cc pro K.G.
- b. kat 1,82 K.G. duur der proef 60 min. d.l. 40,0 cc of 21,98 cc pro K.G.
- c. kat 1,87 K.G. duur der proef 56 min. d.l. 30,0 cc of 16,04 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 19,09 cc, zoodat X bedraagt 0,76 gram; afgewogen was 0,9 gram, dus 15,5 % fout.

18—12—'18.

- a. kat 2,30 K.G., duur der proef 40 min., d.l. 45,0 cc of 19,57 cc pro K.G.
- b. kat 2,12 K.G., duur der proef 45 min., d.l. 47,0 cc of 22,17 cc pro K.G.
- c. kat 1,71 K.G., duur der proef 53 min., d.l. 29,0 cc of 16,96 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 19,57 cc, zoodat X zou bedragen 0,742 gram; afgewogen was 0,9 gram, dus 17,6 % fout.

De voorgaande proeven werden alle verricht met het poeder der derde zending, waarvan de valor dus 14,52 cc pro K.G. kat bedroeg. De volgende bepaling werd verricht met poeder van Focke 1917, dat daags tevoren gestandaardiseerd was, en waarbij als sterkte 18,14 cc pro K.G. kat gevonden was.

22—1—'19.

- a. kat 2,06 K.G., duur der proef 55 min., d.l. 45,0 cc of 21,84 cc pro K.G.
- b. kat 1,74 K.G., duur der proef 52 min., d.l. 32,5 cc of 18,68 cc pro K.G.
- c. kat 2,13 K.G., duur der proef 65 min., d.l. 46,5 cc of 21,83 cc pro K.G.

Gemiddeld dus 20,78 cc pro K.G. kat, zoodat X zou bedragen 0,88 gram; afgewogen was 0,85 gram, dus 3,5 % fout.

We vinden dus bij deze standaardisatie's fouten in de bepalingen van 6; 7; 10; 1,4; 15,5; 17,6 en 3,5 %. De standaardisatie's van 29—11—'18 en 18—12—'18, waarbij een veel grootere fout gevonden werd dan bij de overige bepalingen, behooren niet onder de beste; bij de eerste wijken kat b en c resp. 15 en 16 % van het gemiddelde af; bij de tweede kat b en c 13 en 14 %.

Uit de meervoudige bepalingen van de sterkte van eenzelfde preparaat blijkt de proeffout op zijn allerhoogst 5 % te bedragen en gewoonlijk minder; uit de laatste bepalingen tot aan 17,5 %. Ik moet hierbij echter opmerken, dat de laatste serie controle-bepalingen niet onder de beste standaardisatie's behoort; zeer vaak komen daarbij afwijkingen van het gemiddelde van meer dan 10 % voor.

Uit deze gegevens ter beoordeeling der HATCHER-methode blijkt dus, dat van totaal 15 bepalingen de proeffout 10-maal 5 % en minder, 13-maal 10 % en minder, en slechts 2-maal boven 10 % bedroeg, doch steeds minder dan 20 %; terwijl opgemerkt wordt, dat van de 5 standaardisatie's, waarbij de proeffout meer dan 5 % bedroeg, 4 niet voldoen aan de eischen, die aan een nauwkeurige bepaling moeten gesteld worden. Ik geloof hieruit te mogen concludereen, dat de methode van HATCHER, wanneer aan de op blz. 89 opgesomde eischen voldaan wordt, betrouwbare gegevens kan verstrekken, aangezien we altijd bij physiologische waardebepalingen met fouten van deze orde moeten rekenen.

HOOFDSTUK IX.

CONCLUSIE'S.

1. Voor de Pharmacopee zal het voldoende zijn, indien uitsluitend de folia digitalis gestandaardiseerd worden en niet de daaruit bereide preparaten, zooals: infuus, tinctuur, acetum digitalis, „digalenersatz”, enz.
2. De folia kunnen het best gestandaardiseerd worden als infuus, omdat:
 - a. de bereiding zeer eenvoudig is,
 - b. de therapeutische toepassing vaak in dezen vorm geschiedt,
 - c. uit mijne proeven gebleken is, dat op deze wijze bevredigende uitkomsten worden verkregen.
3. De Pharmacopee kan twee dingen eischen:

- a. dat voor elk monster digitalis de valor bepaald en op het etiket vermeld wordt; de apotheker zou dan infuzen, tincturen, enz. van gewenschte physiologische sterkte kunnen bereiden en op deze manier zouden in de apotheken folia van verschillende sterkte aanwezig mogen zijn,
- b. dat alle folia denzelfden valor hebben.

Het eerste standpunt zal tot tal van moeilijkheden aanleiding geven, zal b.v. bij het voorschrijven van pulvis foliorum digitalis voortdurend vergissingen doen tot stand komen, en dient daarom verlaten te worden, terwijl het tweede standpunt ons in elk opzicht aanbevelenswaardig voorkomt.

4. Hoe zal deze valor in de Pharmacopee gefixeerd kunnen worden?
 - a. De Amerikaansche Pharmacopee eischt, dat de folia op kikkers even sterk moeten werken als een bepaalde hoeveelheid ouabaïne (g. strophantine); dit is principieel verkeerd, omdat de vergelijkende gevoeligheid van kikkers voor folia en ouabaïne 's zomers en 's winters verschillend is.
 - b. Er zou een bepaalde toxische dosis voor kikkers kunnen worden opgegeven volgens een der boven besproken kikkermethoden. Dit is niet onmogelijk, zooals de uitkomsten der door FOCKE gedane bepalingen doen zien; aangezien echter de gevoeligheid der kikkers zeer sterk wisselt en bij elke standaardisatie opnieuw moet worden bepaald, lijken ons de practische bezwaren betrekkelijk groot, zoodat we meenen deze methode te moeten afraden.
 - c. Naar de resultaten bij mijn onderzoek verkregen, lijkt het mij verreweg het beste te eischen, dat 1 gram folia digitalis, onderzocht als $\frac{1}{2}$ % infuus volgens de Nederlandsche Pharmacopee bereid, een bepaalde hoeveelheid letale doses voor katten moet bevatten, wanneer de bepalingen volgens de door

ons gebruikte gewijzigde Hatcher-methode geschiedt. Wordt daarbij de fout in aanmerking genomen, die aan deze methode verbonden is, dan zou een speling van 5 % naar boven en beneden van het in de Pharmacopee opgenomen getal geoorloofd mogen zijn.

Zwakkere monsters kunnen door toevoeging van sterkere folia, sterkere door vermenging met zwakke op den juiste valor gebracht worden.

5. De onderzoekingen, voorzoover ik ze zelf heb kunnen verrichten en ze tot nu toe in het Pharmacologisch Instituut te Utrecht zijn verricht, doen vermoeden, dat de algemeene opvatting, dat in Holland gekweekte folia digitalis slechts een valor van ca. 3 zouden hebben, te pessimistisch is; immers de door mij onderzochte folia hadden een valor van 3.9, 5.2 en 5.2, de vroeger op het laboratorium onderzochte een van 4.9, 3.9 en 4.2. Ik geloof daarom, dat het mogelijk zou wezen een valor van hooger dan 3, misschien zelfs van 4 te eischen; doch hieromtrent zijn nog specieele onderzoekingen noodig. *)
- Wanneer mocht blijken, dat in een of andere streek, bv. Limburg, folia met hooger valor konden worden verkregen, zou het aanbeveling verdienen de cultuur vnl. in die streek te bevorderen.
6. Of een valor 4 in de Pharmacopee zou kunnen worden geeischt, hangt af:
 - a. van de uitkomst der nog te verrichten bepalingen van verschillende oogsten van in Holland op verschillende plaatsen gekweekte folia.
 - b. hiervan, of men wenscht vast te houden aan den eisch, dat alleen gekweekte folia mogen worden gebruikt.
7. Indien een dergelijke bepaling in de Pharmacopee wordt opgenomen, blijkt zonder meer, dat in het algemeen deze standaardisatie alleen in het groot zou kunnen worden verricht en dat niet elke apotheker de door hemzelf verzamelde of gekweekte digitalisbladen zou kunnen standaardiseeren.
8. Het doel van het onderzoek een preparaat te vinden, dat constant in waarde is, zooveel mogelijk therapeutisch waardevolle stoffen bevat en voor injectie gebruikt kan worden is bereikt in de beide door Dr. MEULENHOF bereide preparaten, waarin de gitaline-, resp. de gitaline- en digitaleïne-fractie's vertegenwoordigd zijn.
9. Of het preparaat, dat alleen het gitaline bevat, of wel dat, hetwelk en de gitaline- en de digitaleïne-fractie bevat, voor gebruik bij den mensch de voorkeur verdient, zal door klinisch onderzoek uitgemakt moeten worden.

*) Prof. Dr. STORM VAN LEEUWEN deelde mij echter mede, dat het hem twijfelachtig voorkomt, of wel steeds een valor 4 zal worden bereikt; nog onlangs kreeg hij verschillende preparaten ter onderzoek, waarvan de meeste een valor hadden van ongeveer 3, enkele zelfs van minder dan 3.

LITERATUUR.

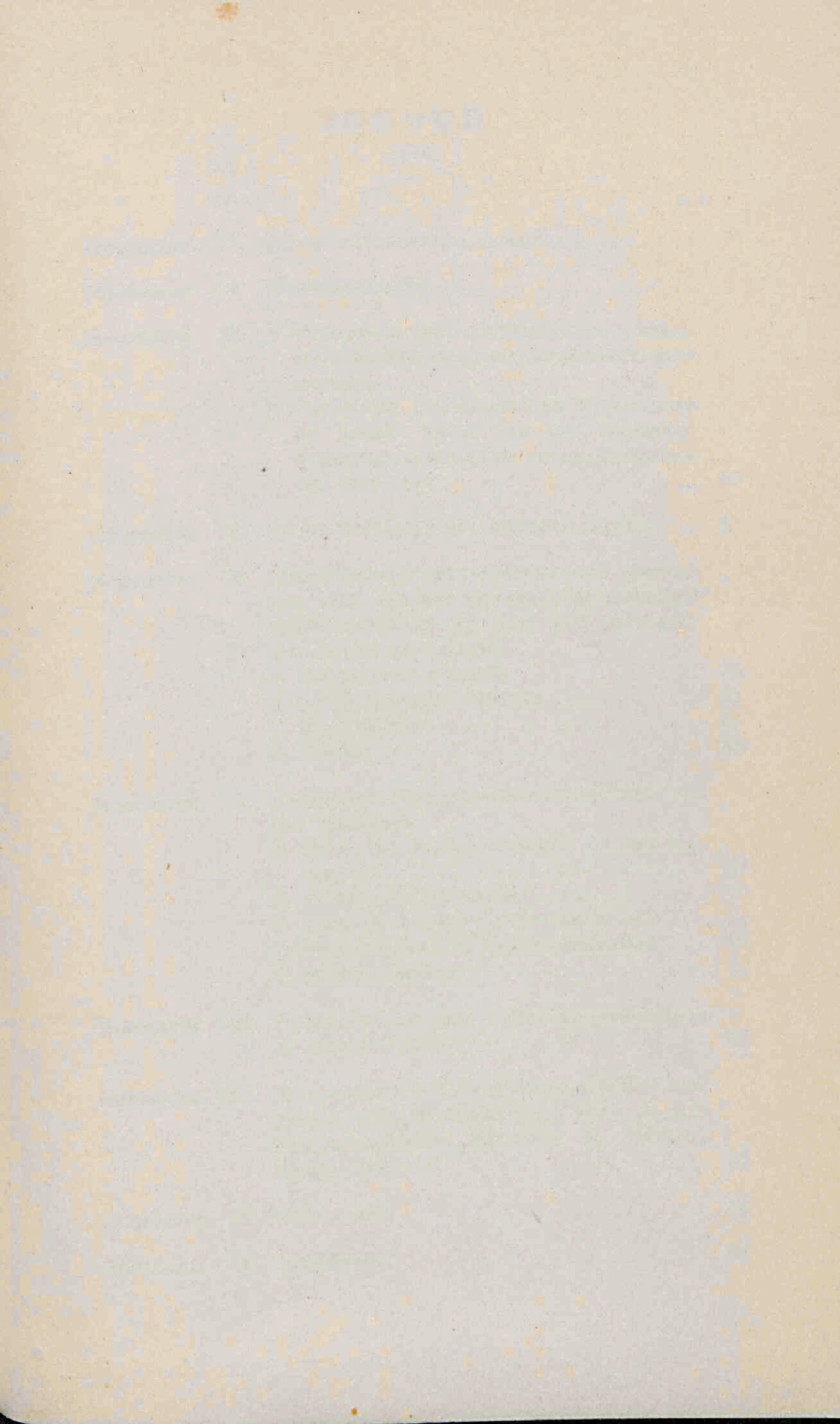
- 1) O. SCHMIEDEBERG. Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile der *Digitalis purpurea* L. Archiv für Exp. Path. und Pharm. Band 3. 1875. S. 16.
- 2) Geciteerd naar VAN HASSELT. Handleiding tot de Vergiftleer. 1856. p. 547.
- 3) R. KOPPE. Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitaleïns. Archiv für Exp. Path. und Pharm. Band 3. 1875. S. 274.
- 4) KILIANI geeft in Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft Jg. 51. 1918. S. 1613 een opgave van al zijne onderzoekingen op dit gebied.
- 5) A. SLUYTERMAN. Zur allgemeinen Pharmakologie digitalisartig wirkender Substanzen. Z. f. Biol. Band 57. 1912. S. 112.
- 6) R. KOBERT. Ueber die wirksamen Bestandteile und die Verordnungsweise der Digitalis. Münch. med. Woch. 1912. S. 1864.
- 7) H. KILIANI. Ueber Digitonin. Archiv der Pharmazie. Band 243. 1905. S. 5.
- 8) H. KILIANI. Ueber die Darstellung von Digitogenin. A. d. Ph. Band 230. 1892. S. 261.
- 9) H. KILIANI. Ueber einige Derivate des Digitogenins. A. d. Ph. Band 231. 1893. S. 448.
H. KILIANI und M. BAZLEN. Ueber neue Derivate des Digitonins. A. d. Ph. Band 232. 1894. S. 334.
- 10) H. KILIANI. Ueber Digitalinum pur. pulv. germanic. und über die Darstellung von Digitalinum verum. A. d. Ph. Band 233. 1895. S. 299.
- 11) H. KILIANI. Ueber β Digitoxin. A. d. Ph. Band 233. 1895. S. 311.
- 12) M. CLOËTTA. Zur Kenntniss der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglycoside. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 45. 1901. S. 435.
- 13) C. C. KELLER. Ueber Digitalinreaktionen und den Nachweis des Digitoxins in Digitalispräparaten. Berichte der Pharmaz. Ges. Jahrgang 5. 1895. S. 275.
- 14) F. KRAFT. Die Glycoside der Blätter der *Digitalis purpurea*. A. d. Ph. Band 250. 1912. S. 118.
- 15) Aangehaald door T. SOLLMANN. A manual of Pharmacology. 1917. p. 382.
- 16) H. KILIANI. Digitalin verum. A. d. Ph. Band 230. 1892. S. 250.
- 17) H. KILIANI. Ueber Digitoxin und Gitalin. A. d. Ph. Band 251. 1913. S. 562.
- 18) H. KILIANI. Ueber Digitalin verum und seine Spaltungsprodukte. A. d. Ph. Band 237. 1899. S. 455. Zie ook ¹⁵⁾.

- 19) H. KILIANI und A. WINDAUS. Ueber Digitalein. A. d. Ph. Band 237. 1899. S. 458.
- 20) M. CLOËTTA. Ueber Digalen (Digitoxinum solubile). Münch. med. Woch. Jahrgang 51. 1904. S. 1466.
- 21) H. KILIANI. Ueber Digitoxin und Digalen. Münch. med. Woch. Jahrgang 54. 1907. S. 886.
- 22) M. CLOËTTA. Ueber die Kumulativwirkung der Digitalis. Münch. med. Woch. Jahrgang 53. 1906. S. 2281.
- 23) H. KILIANI. „Gitalin“ - ein Gemenge. A. d. Ph. Band 252. 1914. S. 13.
- 24) Svensk Farmac. Tidskr. 1910. N. 21, volgens aanhaling bij SANTESSON. Nordiskt Medicinskt Arkiv. 1915. Häft 1. N. 1.
- 25) H. KILIANI. Ueber Digitoxin. A. d. Ph. Band 234. 1896. S. 481.
- 26) H. KILIANI. Ueber den Nachweis der Digitalisglycoside und ihrer Spaltungsprodukte durch eisenhaltige Schwefelsäure. A. d. Ph. Band 234. 1896. S. 273.
- 27) W. STRAUB. Die Mengen der wirksamen Bestandteile in Digitalissamen und Digitalisblatt. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 80. 1917. S. 52.
- 28) H. KILIANI. Zur Digitalisfrage. A. d. Ph. Band 235. 1897. S. 425.
- 29) Zie voornamelijk O. SCHMIEDEBERG. Beiträge zur Kenntnis der Pharmakologischen Gruppe des Digitalins. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 16. 1883. S. 149.
- 30) J. A. GUNN. The Congenital Tolerance of the Rat to Strophantus. The Journal of Pharm. and Exp. Therapeutics. IV. 1912/3. p. 225.
- 31) R. GOTTLIEB und R. TAMBACH. Ueber Digipuratum. Münch. med. Woch. 1911. S. 10.
- 32) W. STRAUB. Die Mengen der digitalisartig wirkenden Substanzen im Oleanderblatt und die Art ihres natürlichen Vorkommens. (Tannoidfrage). A. für Exp. P. u. Ph. Band 82. 1918. S. 327.
- 33) E. MEYER. Die Actifglycoside von Digitalisblättern verschiedener Abstammung und einiger Galenika des Handels in quantitativer Messung. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 81. 1917. S. 261.
- 34) H. ZIEGENBEIN. Wertbestimmung der Digitalisblätter. A. d. Ph. Band 240. 1902. S. 454.
- 35) C. BÜHRER. Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger toxischen Fluid-extracte der Pharm. helv. ed. III mit besonderer Berücksichtigung der Herkunft und des Jahrganges der verschiedenen Präparate. Inaug. Diss. Basel. 1900.
- 36) C. FOCKE. Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter. A. d. Ph. Band 241. 1903. S. 128.
- 37) Geciteerd naar W. HALE. Digitalis Standardization and the Variability of crude and of medicinal Preparations. Hygienic Laboratory. Bulletin Nr. 74 Washington. 1911.

- 38) C. FOCKE. Was lehrt die medicinische Casuistik über die Jahreszeitlichen Schwankungen in der Stärke der officinellen Digitalisblätter? Zeitschr. für klinische Medicin. Band 46. 1902. S. 377.
- 39) C. C. KELLER. Die Glycoside der Digitalisblätter und ihre quantitative Bestimmung. Berichte der d. Pharm. Ges. Jg. VII. 1897. S. 125.
- 40) C. FOCKE. Näheres über die Wertbestimmung der Digitalisblätter und über das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt. A. d. Ph. Band 241. 1903. S. 669.
- 41) Geciteerd naar EDMUNDS and HALE. The Physiological Standardization of Digitalis. Hygienic Laboratory. Bulletin 48. Washington 1909.
- 42) R. GOTTLIEB und R. MAGNUS. Ueber die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 47. 1902. S. 135.
- 43) C. LOEB. Ueber die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 51. 1904. S. 64.
- 44) W. STORM VAN LEEUWEN. Physiologische Waardebepalingen van Geneesmiddelen en methoden tot het onderzoeken van de werkzaamheid van mengsels van Narcotica en van Locaalanaesthetica. Acad. Proefschr. Utrecht. 1919.
- 45) R. HATCHER and J. BRODY. The Biological Standardization of Drugs. The Amer. Journ. of Pharmacy. Vol. 82. 1910. p. 360.
- 46) W. STORM VAN LEEUWEN. Physiologische Waardebepalingen. IV. Pharmaceut. Weekblad. 1917. Blz. 890.
- 47) G. DEN BESTEN en C. DE LIND VAN WIJNGAARDEN. De physiologische waardebeplating van digitalispreparaten op een warmbloedig dier. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1917. II. blz. 479.
- 48) A. HEFFTER. Zur Wertbestimmung der Digitalisdroge. Berl. kl. Woch. 1917. No. 28.
- 49) W. STRAUB. Digitaliskultur. II. A. d. Ph. Band 256. 1918. S. 196.
- 50) R. GOTTLIEB. Ueber die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. Münch. med. Woch. 1908. S. 1265.
- 51) R. GOTTLIEB. Ueber die Methodik der Wertbestimmung von Digitalispräparaten am Frosch. Münch. med. Woch. 1914. S. 813.
- 52) W. STRAUB. Ueber Messung der Resorbierbarkeit von Digitalisglycosiden. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 80. 1917. S. 72.
- 53) C. FOCKE. Die Weiterentwicklung der physiologischen Digitalisprüfung. Z. f. Exp. Path. u. Ther. Band 14. 1913. S. 262.
- 54) C. G. SANTESSON. Die Methoden für experimentelle Prüfung der Stärke der Digitalispräparate. Nordiskt Medicinskt Arkiv. 1915. Abt. II. (Inre Medicin). Häft I. N. 1.
- 55) A. HOLSTE. Ueber lokale Reizwirkung von Herzmitteln mit Rücksicht auf deren Verwendbarkeit zur subkutanen Injektion. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 73. 1913. S. 457.

- 56) O. LOEB und S. LOEWE. Die örtliche Reizwirkung der zur Injektionsbehandlung empfohlenen Digitalispräparate. *Therapeutische Monatshefte*. Jg. 30. 1916. S. 74 und S. 220.
- 57) K. WESSELY. Experimentelles über subconjunctivale Injektionen. Ein Beitrag zur Kenntnis der Wirkung lokaler Reize. *Deutsche med. Woch.* Jg. 29. 1903. S. 120 und S. 136.
- 58) K. WESSELY. Experimentelle Untersuchungen über Reizübertragung von einem Auge zum andern. *Von Gräfe's Archiv für Ophthalmologie*. Band L. 1900. S. 123.
- 59) J. LEWINSKI. Beobachtungen über den Gehalt des Blutplasmas an Serumalbumin, Serumglobulin und Fibrinogen. *Pflüg. Archiv*. Band 100. 1903. S. 626.
- 60) R. HATCHER and C. EGGLESTON. The emetic action of the digitalis bodies. *The Journ. of Pharmacology and Exp. Therap.* Vol. IV. 1912/3. p. 113.
- 61) A. FRÄNKEL. Vergleichende Untersuchungen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper. *A. f. Exp. P. u. Ph.* Band 51. 1904. S. 84.
- 62) R. HATCHER. The persistence of action of the Digitalins. *Investigations of the Therapeutic Research Committee of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American medical Association*. 1912. p. 57.
- 63) W. STRAUB. Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. *A. f. Exp. P. u. Ph.* Band 45. 1901. S. 346.
- 64) A. LAEWEN. Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. *A. f. Exp. P. u. Ph.* Band 51. 1904. S. 415.
P. TRENDELENBURG. Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Messmethode. *A. f. Exp. P. u. Ph.* Band 63. 1910. S. 161.
- 65) I. GUNZBURG. Contribution à l'étude de la Pathogénie de l'Oedème. *Archives Néerlandaises de Physiologie de l'Homme et des Animaux*. Tome II. 1918. p. 364.
- 66) S. SAMELSON. Ueber gefäßverengernde und erweiternde Substanzen nach Versuchen an überlebenden Froschgefäßen. *A. f. Exp. P. u. Ph.* Band 66. 1911. S. 347.
- 67) O. MOOG. Beiträge zur Gefäß- und Herzwirkung des g.-Strophantins und des Extractum Digitalis depuratum am Frosch. *Inaug. Diss.* Heidelberg. 1912.
- 68) W. STRAUB. Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophantinwirkung. *Biochem. Zeitschr.* Band 28. 1910. S. 392.
- 69) MARIE KROGH. Den fysiologiske Standardisering af Digitalis. *Ugeskrift for Læger*. 1917. p. 474.

- 70) M. ULM. Beiträge zur Gefäß- und Herz-wirkung des Digitoxins am Frosch. Inaug. Diss. Heidelberg. 1912.
 - 71) F. KNOWLTON and E. H. STARLING. The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. Journal of Phys. Vol. 44. 1912. p. 206.
 - 72) P. W. SCHRAM. De dynamica van het zoogdierenhart bij aortaïnsufficiëntie. Acad. Proefschr. Utrecht. 1915.
 - 73) N. CONDON. A magnet tipper for recording outflow. Journ. of Phys. Vol. 46. Proc. of the Physiol. Soc. June 28. 1913.
 - 74) C. ROTHBERGER. Ueber eine Methode zur directen Bestimmung der Herzarbeit im Tierexperimente. Pflüg. Arch. Band 118. 1907. S. 353.
 - 75) O. LANGENDORFF. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflüg. Archiv. Band 61. 1895. S. 291.
 - 76) A. VAN EGMOND. Over de Werking van Geneesmiddelen bij totaal en partieel hartblok. Acad. Proefschr. Utrecht. 1919.
 - 77) A. FRÄNKEL. Abhandlungen zur Digitalistherapie. II. Zur Frage der Kumulation, insbesondere beim Digalen. A. f. Exp. P. u. Ph. Band 57. 1907. S. 123.
 - 78) P. K. PEL. De Ziekten van Hart en Bloedvaten. 1920. Blz. 270.
-



INHOUD.

	BLADZ.
HOOFDSTUK I. CHEMIE VAN DIGITALIS PURPUREA L.	1
HOOFDSTUK II. WAARDE-BEPALING	5
HOOFDSTUK III. A. ONDERZOEK VAN OP VERSCHILLENDE MANIEREN BEREIDE EXTRACTEN VAN PULVIS FOLIORUM DIGITALIS	11
B. ONDERZOEK DER PREPARATEN MEULENHOF EN VISSER. KEUZE VAN HET PREPARAAT. STERILISEERBAARHEID EN HOUDBAARHEID VAN HET PREPARAAT	19
HOOFDSTUK IV. STANDAARDISATIE'S MET KIKKER-METHODEN . . .	32
HOOFDSTUK V. EIGENSCHAPPEN DER VERSCHILLENDE PREPARATEN, V.N.L. VAN HET PREPARAAT MEULENHOF I (GITALINE-FRACTIE) EN VAN HET PREPARAAT GITALINE EN DIGITALEÏNE.	
A. PRIKKELENDE WERKING	45
B. INTRAMUSCULAIRE INJECTIE	50
C. BRAAKWERKING	51
D. CUMULATIE	53
HOOFDSTUK VI. ALGEMEENE PHARMACOLOGISCHE WERKING VAN HET PREPARAAT.	
A. SPECIFIEKE DIGITALISWERKING OP HET KIKKERHART	60
B. WERKING OP DE VATEN.	61
C. PROEVEN MET DE CANULE VAN STRAUB . . .	64
D. PROEVEN AAN HET LANGENDORFF-HART . . .	68
E. STARLING-APPARAAT	71
HOOFDSTUK VII. ONDERZOEK DER PREPARATEN ACETUM DIGITALIS EN DIGALEN-CLOËTTA.	83
HOOFDSTUK VIII. BEOORDEELING VAN DE METHODE VAN HATCHER, ZOOALS DEZE IN GEWIJZIGDEN VORM IN HET PHARMACOLOGISCH INSTITUUT TE UTRECHT WORDT TOEGEPAST	87
HOOFDSTUK IX. CONCLUSIE'S	92
HOOFDSTUK X. LITERATUUR	94

INDEX

1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14
15	15	15	15
16	16	16	16
17	17	17	17
18	18	18	18
19	19	19	19
20	20	20	20
21	21	21	21
22	22	22	22
23	23	23	23
24	24	24	24
25	25	25	25
26	26	26	26
27	27	27	27
28	28	28	28
29	29	29	29
30	30	30	30
31	31	31	31
32	32	32	32
33	33	33	33
34	34	34	34
35	35	35	35
36	36	36	36
37	37	37	37
38	38	38	38
39	39	39	39
40	40	40	40
41	41	41	41
42	42	42	42
43	43	43	43
44	44	44	44
45	45	45	45
46	46	46	46
47	47	47	47
48	48	48	48
49	49	49	49
50	50	50	50
51	51	51	51
52	52	52	52
53	53	53	53
54	54	54	54
55	55	55	55
56	56	56	56
57	57	57	57
58	58	58	58
59	59	59	59
60	60	60	60
61	61	61	61
62	62	62	62
63	63	63	63
64	64	64	64
65	65	65	65
66	66	66	66
67	67	67	67
68	68	68	68
69	69	69	69
70	70	70	70
71	71	71	71
72	72	72	72
73	73	73	73
74	74	74	74
75	75	75	75
76	76	76	76
77	77	77	77
78	78	78	78
79	79	79	79
80	80	80	80
81	81	81	81
82	82	82	82
83	83	83	83
84	84	84	84
85	85	85	85
86	86	86	86
87	87	87	87
88	88	88	88
89	89	89	89
90	90	90	90
91	91	91	91
92	92	92	92
93	93	93	93
94	94	94	94
95	95	95	95
96	96	96	96
97	97	97	97
98	98	98	98
99	99	99	99
100	100	100	100

STELLINGEN.

I.

In de Pharmacopee neme men voorschriften op ter physiologische waardebeoordeling van enkele geneesmiddelen.

II.

De gewijzigde methode van HATCHER, zooals zij o. a. in dit proefschrift beschreven is, verdient de voorkeur boven andere methoden van digitalis-standaardisatie.

III.

Het extract van folia digitalis volgens HEFFTER bevat behalve de actieve digitalisglycosiden andere stoffen met letale werking op den kikvorsch.

IV.

Digitalis vergroot de absolute kracht van het hart.

V.

Het zoogdierhart werkt slechts als perspomp, niet als pers- en zuig-pomp.

VI.

Pepsine en chymosine zijn identiek.

VII.

Het is geenszins zeker vastgesteld, dat alcohol therapeutische waarde heeft, terwijl een gunstige uitwerking met grootere zekerheid van andere geneesmiddelen is te verwachten; alcohol kan dus als therapeuticum gemist worden.

VIII.

Niet elke bij sectie gevonden zandloopermaag is het gevolg van pathologische processen.

IX.

Ten onrechte wordt door sommigen arthritis deformans aangenomen als primaire oorzaak van de compressio ossis lunati carpi.

X.

Placenta praevia behandel men liever met den metreurynter dan volgens de methode van BRAXTON HICKS.

XI.

Invoering van het Taylor-stelsel op fabrieken is uit hygienisch oogpunt ten sterkste af te keuren.

XII.

De primaire oorzaak van het zoogenaamd megacolon congenitum (ziekte van Hirschsprung) is een klepmechanisme.

XIII.

Het is wenschelijk in de Ongevallen-Wet een bepaling op te nemen, waardoor iemand, wien volgens de thans heerschende wetsbepalingen een blijvende rente moet uitbetaald worden, omdat hij tengevolge van een ongeval geheel of gedeeltelijk ongeschikt is voor zijn vroeger beroep, verplicht wordt een ander voor hem in zijn tegenwoordigen toestand geschikt beroep te kiezen.
