



De gevoeligheid van het pericardlooze hart voor digitalis

<https://hdl.handle.net/1874/358375>

DE GEVOELIGHEID
VAN HET PERICARDLOOZE HART
VOOR DIGITALIS

at

DE GEVOELIGHEID
VAN HET PERICARDLOOZE HART
VOOR DIGITALIS

Diss. Utrecht 1941

DE GEVOELIGHEID VAN HET
PERICARDLOOZE HART
VOOR DIGITALIS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. H. R.
KRUYT, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSI-
TEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VER-
DEDIGEN OP DINSDAG 28 JANUARI 1941
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

LEENDERT WILHELM MONICH
GEBOREN TE UTRECHT

DRUKKERIJ J. VAN BOEKHOVEN - UTRECHT - AMSTERDAM



De eerste twee maanden van mijn leven
 heb ik geleefd in de armen van mijn vader.
 Toen ik drie maanden oud was, heb ik
 mijn vader verloren. Hij is gestorven
 van een ziekte die nu bekend is als
 tuberculose. Toen ik vier maanden
 oud was, heb ik mijn moeder verloren.
 Zij is gestorven van een ziekte die nu
 bekend is als tyfus. Toen ik vijf
 maanden oud was, heb ik mijn grootvader
 verloren. Hij is gestorven van een
 ziekte die nu bekend is als cholera.
 Toen ik zes maanden oud was, heb ik
 mijn oma verloren. Zij is gestorven
 van een ziekte die nu bekend is als
 dysenterie. Toen ik zeven maanden
 oud was, heb ik mijn opa verloren.
 Hij is gestorven van een ziekte die nu
 bekend is als malaria. Toen ik acht
 maanden oud was, heb ik mijn tante
 verloren. Zij is gestorven van een
 ziekte die nu bekend is als kanker.
 Toen ik negen maanden oud was, heb ik
 mijn oom verloren. Hij is gestorven
 van een ziekte die nu bekend is als
 leishmaniose. Toen ik tien maanden
 oud was, heb ik mijn neef verloren.
 Hij is gestorven van een ziekte die nu
 bekend is als hepatitis. Toen ik elf
 maanden oud was, heb ik mijn nichtje
 verloren. Zij is gestorven van een
 ziekte die nu bekend is als meningitis.
 Toen ik twaalf maanden oud was, heb ik
 mijn opa verloren. Hij is gestorven
 van een ziekte die nu bekend is als
 tuberculose.

AAN MIJN OUDERS

Bij de voltooiing van dit proefschrift is het mij een aangename plicht mijn leermeesters, Hoogleraren en Lectoren der Utrechtsche Universiteit te danken voor het genoten onderwijs. Dezen dank zou ik als Duitscher willen uitbreiden tot allen, die mij hier steeds zoo welwillend zijn tegemoetgekomen. Ook onder de dreiging der in de laatste jaren toenemende politieke spanningen is deze persoonlijke band sterk gebleken.

Meiner Reichsregierung bin ich grossen Dank verschuldet, dass sie im neu entbrannten Völkerringen mir die Möglichkeit gab, mein Studium zu beenden.

Hooggeleerde Bijlsma, U in het bijzonder, die mij reeds als student de gelegenheid boodt in Uw laboratorium te werken en die mij bij mijn eerste onderzoekingen zoo daadwerkelijk geholpen hebt, ben ik veel dank verschuldigd. Dit werk dankt zijn ontstaan geheel aan U.

Hooggeleerde Noyons, Hooggeachte Promotor. Met Uw warme menselijkheid hebt U mijn moeilijkheden begrepen en zich aanstonds bereid verklaard de bewerking van mijn proefschrift te leiden toen het door de afwezigheid van Professor Bijlsma onmogelijk scheen het verrichte werk tot zijn doel te brengen. De gesprekken met U zullen voor mij een onvergetelijke herinnering blijven.

Hooggeleerde Boeke, dat Gij mij de hulp van Uw laboratorium ter beschikking stelt, heb ik zeer dankbaar aanvaard.

Zeergeleerde Le Heux, hoe zeer hebt Gij mij aan U verplicht door Uw steeds opbouwende critiek. Op de volgende bladzijden zult U in bijna elke alinea Uw invloed op mijn werk weerspiegeld vinden.

Zeergeleerde Ernst, waarde Toxopaeus, Gij hebt door Uwe
vriendschappelijke hulp op velerlei mij onbekend gebied mij zeer
aan U verplicht.

Zeer geachte mejuffrouw De Looze, Uw hulp bij het maken der
histologische praeparaten heeft mij in staat gesteld het gebied
der histologie te betreden.

Waarde Van Doorne, ook langs dezen weg breng ik U mijn
dank voor het maken der microfoto's.

Waarde Imhof en Heesbeen, Uw dagelijksche prettige assistentie
heeft er in zeer groote mate toe bijgedragen mijn werk te doen
slagen, waarvoor ik U evenals alle anderen, die mij geholpen
hebben, hartelijk dank zeg.

De Faculteit der Geneeskunde te Utrecht ben ik zeer dankbaar
voor de toestemming onder deze abnormale omstandigheden te
mogen promoveeren.

INHOUD.

	Blz.
INLEIDING	11
HOOFDSTUK I.	
De pericardlooze kat	23
HOOFDSTUK II.	
De bepaling van de Hatcher-dosis	27
HOOFDSTUK III.	
Het geïsoleerde hart	34
HOOFDSTUK IV.	
Electrocardiografisch onderzoek	50
HOOFDSTUK V.	
Histologisch onderzoek	84
SAMENVATTING	90
LITERATUURLIJST	93

INLEIDING.

Wie nader kennis wil maken met de digitalis, doet het beste zich te verdiepen in het boekje van William Withering, dat bij zijn verschijnen in 1785 de oogen van de toenmalige wetenschappelijke wereld opende voor de buitengewone eigenschappen van het uit de volksgeneeskunde afkomstige vingerhoedskruid, en dat den titel draagt:

An
ACCOUNT
of the
FOXGLOVE,
and
Some of its Medical Uses
with
Practical Remarks on Dropsy,
and other Diseases.

Bij het lezen van dit voortreffelijke werk wordt men getroffen door de nauwkeurigheid en eerlijkheid van Withering's observaties, de helderheid zijner conclusies en de grondigheid, waarmee hij zijn onderwerp bewerkte. De plant, de werkzame deelen ervan, het beste jaargetijde om ze te oogsten, de toebereiding, de indicaties, de doseering en de toxicologie zijn zoo juist beschreven, dat hetgeen een student in de medicijnen honderd en vijftig jaar later hiervan moet weten, in vele opzichten slechts weinig méér is.

Op pharmacologisch terrein evenwel bleef langen tijd onze kennis

zeer beperkt. Pas tegen het eind van de negentiende eeuw begon met het ontwikkelen van de physiologische onderzoeksmethoden ook op het gebied der pharmacologie het inzicht in de werking van de digitalis te groeien. Toen het eenmaal mogelijk bleek op geïsoleerde organen proeven te nemen onder omstandigheden, die de onderzoeker zelf regelen kan, toen men de werking van een kikkerhart op een beroet stuk papier leerde opteekenen, kwam er een stroom van publicaties over dit onderwerp. Een stroom, die nog steeds groeit. Veel onderzoekers werden blijkbaar door dit eeuwig kloppende orgaan geboeid. Inderdaad, als men een geïsoleerd hart tusschen zijn vingers voelt bewegen, meent men het levensraadsel in handen te hebben.

In de vrijwel onafzienbare literatuur over digitalis vindt men de meest tegenstrijdige resultaten en conclusies. Pas langzamerhand werd het duidelijk, dat men door het verschil in glycosiden, door het gebruiken van verschillende diersoorten en door het verschil in methodiek de gegevens onderling niet vergelijken kon. Van het begin af aan bleek het bovendien een groot bezwaar, dat het niet mogelijk was een goed omschreven effect en daarmee een duidelijke doseering aan te geven.

Het was dan ook een groote verbetering, toen Hatcher (1) in 1910 een methode aangaf, waarmee men nauwkeurig althans de doodelijke dosis digitalis kon bepalen. Onder de leiding van Magnus is in Utrecht door De Lind van Wijngaarden (2) zijn methode verder uitgewerkt en geschikt gemaakt voor het ijken van digitalis-praeparaten. Over de geheele wereld werd zij daartoe als een der standaardmethoden aanvaard en ook door den volkenbond als zoodanig aanbevolen.

De aldus gevonden doodelijke dosis digitalis is bekend geworden als de HATCHER-DOSIS. Dit is die hoeveelheid glycoside, die bij langzame intraveneuze infusie een kat in ongeveer 40 minuten door hartstilstand doodt. Zij wordt uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht. Aanvankelijk bedoeld om digitalis-praeparaten van verschillende herkomst te ijken, bleek al spoedig, dat men met deze methode ook verschillen in gevoeligheid der proefdieren kon vaststellen, welke door allerlei omstandigheden ontstaan konden zijn.

Zoo vonden Cohn en Stewart (3), die bij honden een kunstmatige mitralis-insufficiëntie gemaakt hadden, waardoor zij na jaren een gedilateerd en hypertrophisch hart met een volledig gecompenseerde circulatie verkrijgen, dat bij deze dieren de dood reeds optreedt bij een half zoo groote dosis als anders noodig is. Ook Dieckhoff (4), die bij katten een aorta-insufficiëntie maakte, deelde mee, dat de intraveneus doodelijke dosis met 25 % gedaald was ten opzichte van de contrôle-dieren.

Külbs en Weilguny (5) evenwel vonden, dat een dier met een door arbeid in een tredmolen hypertrophisch geworden hart door de normale Hatcher-dosis gedood wordt. Weliswaar merken zij op, dat per gram hart gerekend minder glycoside gebruikt wordt, doch ten opzichte van het geheele dier is dat niet het geval, ja, als men hun getallen goed bekijkt, schijnt het, alsof de gevonden dosis iets grooter dan normaal is.

Het lag nu voor de hand om deze tegenstrijdigheid met andere hypertrophische harten nader te onderzoeken.

Door de vele proeven, die in den loop van de laatste jaren in het pharmacologisch laboratorium te Utrecht over de functie van het pericard zijn gedaan (Bijlsma en Le Heux 6, Tjia 7, Nelemans 8), was gebleken, dat door resectie van het pericard bij katten na verloop van eenigen tijd een matige hypertrophie ontstaat, terwijl de dieren in hun uiterlijk gedrag weer geheel normaal worden. Professor Bijlsma verzocht mij nu na te gaan hoe de gevoeligheid van deze pericardlooze dieren ten opzichte van de digitalis-glycosiden was. Dit onderzoek zou door de volgende overwegingen een grootere beteekenis krijgen.

In de laatste jaren is door Weese (9, 10, 11, 12) sterk naar voren gebracht het feit, dat de digitalis-glycosiden zoo uiterst snel uit het bloed verdwijnen na een intraveneuze injectie. Reeds in 1913 had Lhota (13) hierop gewezen. Deze onderzoeker kon na een doodelijke intraveneuze digitoxine-injectie (1 mg) bij een konijn in het bloed van dat dier met het zoo uiterst gevoelige kikkerhart als testobject geen digitoxine aantoonen. Ook als hij de tienvoudige hoeveelheid inspoot, lukte hem dit niet. Strophanthine kon hij evenwel reeds na weinig meer dan de doodelijke dosis aantoonen. Toch mag men hieruit nog niet concludeeren, dat het digitoxine

in de organen gebonden wordt. Immers Hoekstra (70) kon aantonen, dat digitoxine aan het plasma-eiwit gebonden wordt en dan niet meer inwerkt op het kikkerhart, maar wel op het eigen hart. Voor strophanthine is dit in veel mindere mate het geval, waarmee ook zou kloppen, dat Lhota strophanthine veel eerder met het kikkerhart kon aantonen.

Clark (14) meende, dat strophanthine in het geheel niet of slechts in zeer geringe hoeveelheid door de organen opgenomen werd. Dit resultaat is achteraf wel verklaarbaar, want hij doorstroomde een konijnenlever met 1 mg strophanthine. Deze hoeveelheid, die voldoende zou zijn om het geheele konijn te doden, wordt natuurlijk niet in aantoonbare mate door de lever verminderd, daar, zooals Weese later aantoonde, deze slechts ongeveer $\frac{1}{10}$ van de intraveneus doodelijke dosis kan opnemen.

Gottlieb vond bij muizen na een subletale dosis strophanthine, dat na twee minuten nog 24 %, na vijf tot vijftien minuten nog 10 % en na zestig minuten niets meer van het glycoside in het bloed met de kikkerhartproef aantoonbaar was (15). Ook Hatcher en Eggleston (16) bevestigden dit. Zij konden dit verschijnsel evenwel niet verklaren, daar in de organen, door extractie of door ze aan andere dieren te eten te geven, het verdwenen glycoside niet aantoonbaar bleek.

Ondertusschen was voor koudbloedige dieren gevonden, dat de werking der digitalis-glycosiden op het geïsoleerde kikkerhart sterk afhangt van de concentratie (17) en dat de digitalis-stilstand door toevoeren van versche Ringer weer opgeheven wordt, zoodat de glycosiden uitwaschbaar moeten zijn (Garcawy-Landau 18). Digitoxine is evenwel niet uitwaschbaar (De Giacomi 19). In 1917 had v. Weiszäcker (20) vastgesteld, dat strophanthinehoudende Ringer door kikkerharten minder giftig wordt. Op grond van deze feiten kon Fischer (21, 22) het volgende aantonen:

1. Kikkerharten hebben voor het tot stilstand komen een bepaalde hoeveelheid digitoxine noodig. Dit wordt irreversibel gebonden.
2. De concentratie van het aangeboden glycoside bepaalt slechts den tijd, waarin de werking optreedt.

3. Ook skeletspieren kunnen een bepaalde hoeveelheid digitoxine irreversibel binden. Deze kan slechts door rotting van de spier weer in vrijheid worden gesteld.
4. Door verhooging van de temperatuur wordt het binden van digitoxine versneld en kunnen ook lagere concentraties werkzaam worden.

Hierop waren de buitengewoon fraaie onderzoeken van Weese gebaseerd. Hij gebruikte het hartlong-praeparaat van Starling, een gesloten circulatie dus alleen van het hart en de longen. Als proefdieren koos hij de zeer gevoelige katten. Hiermee toonde hij aan, dat er een bepaalde dosis digitoxine nodig is, om het hart tot stilstand te brengen. Deze dosis noemde Weese „AUF-BRAUCH- of EFFECTIEF-DOSIS”. Zij wordt kwantitatief uit het bloed opgenomen, en is per gram hart gerekend voor alle harten gelijk. In het bloed blijft slechts dan glycoside achter, als er meer dan de „Aufbrauch-dosis” gegeven is. Ook hier is de concentratie slechts een tijdfactor. Bij grootere concentratie wordt de „Aufbrauch-dosis” sneller opgenomen.

De „Aufbrauch-dosis” bedraagt per gram hart 0,0046 mg digitoxine. Daar de intraveneus letale dosis volgens Hatcher 0,33 mg digitoxine per kg lichaamsgewicht is, zijn er dus bij een gemiddeld relatief hartgewicht van 4 pro mille 90 % van het glycoside bij de infusie niet in het hart terecht gekomen.

Weese ging nu een stap verder. In zijn hartlong-praeparaat schakelde hij een of ander orgaan in en injecteerde het digitoxine in het naar dit orgaan voerende bloedvat. Er bleek nu voorloopig heelemaal geen glycoside in het hart terecht te komen. Pas als een zekere dosis was gegeven, welke voor elk orgaan een bepaalde waarde heeft („Aufbrauch-dosis” van dat orgaan), wordt het glycoside doorgelaten en kan op het hart inwerken. Hij vond de volgende Aufbrauch-dosis voor digitoxine per gram voor de volgende organen:

Hart	0,0046 mg
Lever	0,0008 mg
Nieren	0,003 mg
Spierweefsel	0,0004 mg

Weese stelde aldus vast, dat het opnamevermogen voor digitoxine, uitgedrukt in „hartdoses”, bedraagt:

Hart	1
Longen	0
Spiereu	20—10
Lever	1 $\frac{2}{3}$
Nieren	1 $\frac{1}{2}$

Voor het geheele lichaam komt men op ongeveer 23 „hartdoses”. Ten slotte vond Weese, dat dit eenmaal gebonden digitoxine niet meer te verwijderen is. Als in een hartlong-praeparaat een doodelijke dosis aan het hart is toegevoerd (waarvan de werking pas na eenigen tijd optreedt — latentiephase), kan deze stof niet meer verwijderd worden door uitspoelen met versch bloed. Anders is dit met de geninen, afbraakproducten van de glycosiden, die een reversibelen stilstand geven.

Weese vormde zich nu de volgende voorstelling van de opname van het digitoxine bij intraveneuze injectie: wanneer het met glycoside beladen bloed het hart bereikt, wordt een gedeelte ervan door de coronairvaten geleid en hier ontdaan van het digitoxine. Misschien wordt ook via het endocard nog wat opgenomen. De rest van het bloed stroomt naar de periferie van het lichaam, waar in de capillairen al het glycoside er uit gehaald wordt. Met andere woorden, het eenmaal in de aorta gekomen digitoxine is voor het hart verloren.

Als dit waar is, moet het mogelijk zijn in de aorta een intraveneus, volgens Hatcher doodelijke dosis in te spuiten zonder dat op het hart eenig spoor van glycoside inwerkt. En inderdaad bleek de „intra-arterieel” doodelijke dosis veel grooter te zijn dan de intraveneuze.

Het komt dus hierop neer, dat de hoeveelheid digitoxine, die het hart krijgt, afhangt van de „zeer bijzondere plaats” (Lendle), die dit orgaan in de circulatie inneemt. De gebonden hoeveelheid digitoxine hangt niet af van het electieve bindingsvermogen van het hart. Wel kan het hart per gram een zeer groote dosis glycoside binden, welke slechts door de nier benaderd wordt, maar bij een

intraveneuze injectie heeft dit weinig invloed. Over het latere lot van de digitalisstoffen in het lichaam weet ook Weese niets mede te delen.

Spoedig evenwel verscheen er critiek op deze interessante visie. In de eerste plaats bevestigde Nyary (23) de vondst van Hatcher en Bailey (24), dat bij infusie van de digitoxine-oplossing in de vena porta de dodelijke dosis even groot was als bij infusie in de vena femoralis. En toch, als de opvattingen van Weese juist waren, moest er een groot gedeelte van het glycoside, dat immers nu primair de lever passeert, daar vastgehouden worden en mocht men dus een grootere letale dosis verwachten. Ter verklaring wijst Nyary reeds er op, dat ook bij infusie in de vena femoralis aan de lever met het bloed uit de aorta digitoxine toegevoerd wordt. De letale dosis kan dus slechts zooveel grooter zijn als het verschil bedraagt tusschen dezen gedeeltelijken toevoer via de arteria hepatica bij de infusie volgens Hatcher en de totale Aufbrauch-dosis, die de lever opneemt voordat zij het glycoside doorlaat, bij infusie in de vena porta. Wanneer men bedenkt, dat de Aufbrauch-dosis van de lever $\frac{1}{10}$ is van de Hatcher-dosis, dan zal men begrijpen, dat het dus nog kleinere te verwachten verschil niet kan worden waargenomen. Bovendien hebben Kiese, Gummel en Garan (25) bij een hart-long-leverpraeparaat, waar de Aufbrauch-dosis van de lever ongeveer 60 % van het totale bindingsvermogen (lever $1\frac{1}{2}$, hart 1 „hartdosis") uitmaakt, een groot verschil bij toediening in de vena porta en vena cava superior gevonden.

Ernstiger waren dan ook de bezwaren, die zich voordeden, toen men coronair-verwijdende middelen, speciaal coffeïne, toediende en nu verwachtte, dat door het gestegen aandeel van de coronairstroom in de totale „output" van het hart de Hatcher-dosis verlaagd zou zijn. Door Preobaschensky (26), Kohn en Costopanagiotos (27) en Lendle (28) werd overeenstemmend gevonden, dat coffeïne de Hatcher-dosis verhoogt. Slechts Wiethaup meende, dat het tegendeel het geval was (29). Men heeft met behoud van Weese's opvattingen deze verminderde gevoeligheid voor digitalis slechts kunnen verklaren door aan te nemen, dat coffeïne de giftigheid van digitalis vermindert, en wel:

1. juist door het verwijderen der coronairvaten, welke digitalis vernauwt (Osterwald 30, Blommers 31 enz.). Deze vernauwing zou bijdragen tot het tot stilstand komen van het hart door anoxaemie;
2. door een specifieke werking van coffeïne, temeer waar b.v. het toch eveneens vaatverwijdende theobromine de Hatcher-dosis verlaagt (27).

Een derde bezwaar tegen Weese's opvattingen ontstond toen Fromherz en Welsch (32) aantoonde, dat de Hatcher-dosis geen dosis letalis minima was. Immers, na een intraveneuze injectie van slechts 50 % van de Hatcher-dosis gaan in den loop van de volgende dagen (bij de z.g. „zeitlose" dosisbepaling) de meeste dieren dood.

Het leek nu voor de hand te liggen toch een circulatie van digitalis aan te nemen, zoodat het hart met zijn groot bindingsvermogen nog glycoside zou kunnen bemachtigen, dat aanvankelijk in de periferie gebonden was. Ook Van Esveld (33) vond bij zijn cumulatieproeven reeds een dergelijk verschijnsel. Hij gaf een betrekkelijk hooge dosis digitalis en bepaalde in de daarop volgende dagen met hoeveel deze aangevuld moest worden, tot de dood intrad. Hij stelde daarbij nu vast, dat deze aanvullingsdosis, die over het geheel genomen langzamerhand stijgt en na korter of langer tijd weer 100 % der Hatcher-dosis bedraagt, van den tweeden tot den vijfden dag een neiging tot dalen vertoonde. Hij veronderstelde, dat dan extra-cardiaal gebonden glycoside weer naar het hart terugkeerde. Ook dacht hij aan de mogelijkheid, die Cloetta (34) reeds overwogen had, dat omstreeks dezen tijd het glycoside, afgebroken tot genine, dat immers uitwaschbaar is (onder andere 11), in de circulatie zou komen en dit verschijnsel zou veroorzaken.

Later vonden Bauer (35) en Büchner (36), en vele anderen bevestigden dit, dat twee tot drie dagen na een hooge dosis digitoxine in de hartspier necrosen ontstaan. Deze zouden het hart voor digitalis sensibiliseeren, temeer, waar dergelijke hardjes ook bij op andere wijze ontstane overgevoeligheid van het hart voor digitalis worden gevonden (37, 38).

Ten slotte zij nog opgemerkt, dat ook het volgens Weese

bestaande verschil tusschen de intra-arterieele (in de aorta ingespoten) en intraveneuze doodelijke dosis in den loop der jaren onder de loupe genomen is. Door Haferkorn en Lendle (39) en Kingisepp en Lendle (40) werd vastgesteld, dat bij het toedienen der doodelijke dosis in 30—40 minuten, volgens De Lind's voorschrift, er wel een verschil was, namelijk intra-arterieel 0,5 mg/kg digitoxine tegen een Hatcher-De Lind-dosis van 0,4 mg/kg. Bij de zoogenaamde „zeitlose" observatie was evenwel reeds 0,25 mg/kg intra-arterieel doodelijk, een hoeveelheid, die volgens Weese nog geheel in de periferie van het lichaam had moeten blijven.

Men mag concluderen, dat, hoewel voor den toestand onmiddellijk na de injectie van digitoxine Weese's opvattingen juist zijn, er toch een circulatie van minieme hoeveelheden glycoside in het bloed plaats vindt, waardoor er tusschen de organen naar verhouding tot hun electief bindingsvermogen een evenwicht ontstaat. Op grond van zijn aldus in een eenigszins gewijzigden vorm, toch juiste voorstelling van de gebeurtenissen *tijdens* de injectie van het digitoxine, vermoedde Weese nu, dat hypertrophische en gedilateerde harten een verhoogde gevoeligheid voor digitalis zouden bezitten, immers zij hebben een grootere adsorptieoppervlakte, en vangen tijdens de infusie volgens Hatcher-DeLind een grooter aandeel van het door het hart doorgepompte bloed in hun coronairstelsel op.

En inderdaad bleken, zooals reeds meegedeeld, dieren met een door aorta-stenose of mitraal-insufficiëntie hypertrophisch geworden hart een lagere Hatcher-dosis noodig te hebben dan normale dieren. Evenwel, door de vondst van Külbs en Weilguny, die bij dieren met een door overmatigen arbeid vergroot hart een normale Hatcher-dosis vaststelden, bleek de toestand toch minder eenvoudig te zijn.

Het leek nu mogelijk dit verschil als voorloopige hypothese aldus te verklaren: Door de onderzoekingen op het gebied van de coronair-circulatie (41) is in de laatste jaren komen vast te staan, dat de coronairdoorstroming ten nauwste verband houdt met den door het hart verrichten arbeid. Het is nu duidelijk, dat van een hypertrophisch hart met een klepgebrek, waarbij tijdens of na elke hartcontractie een gedeelte van het uitgestooten bloed

weer terugstroomt, voor een te bereiken minutenvolume van stel 100 cc, de linker ventrikel b.v. 150 cc moet uitstooten. Daar de dieren van Cohn en Stewart en Dieckhoff volkomen gecompenseerd waren, mag men het minutenvolume dezer dieren per gewichtseenheid gelijk stellen aan dat der dieren zonder klepgebrek bij Külbs en Weilguny. Toch moet het hart der eerstgenoemde dieren veel meer werk presteeren. Op het minutenvolume van 100 cc zal dus in het eene geval een veel grootere coronair-doorstrooming komen dan in het andere. Stel b.v. 10 cc tegen 5 cc per minuut. Dan zal gedurende de digitalis-infusie het hart in het eerste geval 10/110, en in het tweede geval 5/105 van het aangeboden glycoside-houdende bloed ontvangen. Het eerste hart zal dus zijn „Aufbrauch-dosis” bereikt hebben bij een kleinere Hatcher-dosis dan het tweede.

Dit lijkt een plausibele verklaring. Maar ook deze voorstelling is te simplistisch. Dieckhoff bepaalde de digitalis-gevoeligheid van zijn hypertrophische harten in het Starling-praeparaat. Hij deed hierbij de min of meer verrassende vondst, dat deze harten ook geïsoleerd belangrijk gevoeliger waren dan normale harten.

De Aufbrauch-dosis bedroeg voor strophanthine per gram hart 0,00127 mg, tegen normaal 0,002 mg. Külbs en Weilguny hebben de gevoeligheid van hun hypertrophische harten niet voor het geïsoleerde orgaan bepaald.

Men kan nu het feit, dat bij de dieren van Dieckhoff de Hatcher-dosis laag is, op twee manieren verklaren:

1. Doordat de gevoeligheid van het hart vergroot is, als eenige factor van beteekenis.
2. Weliswaar is de Aufbrauch-dosis per gram hart kleiner dan normaal, maar door het grootere hartgewicht heeft het hart toch ongeveer dezelfde hoeveelheid glycoside nodig als het normale, zooals de volgende berekening aantoonst:

$$\text{normaal } 4 \times 0,002 = 0,008 \text{ mg.}$$

$$\text{thans } 5,9 \times 0,00127 = 0,0075 \text{ mg.}$$

Hierin stellen 4 en 5,9 de relatieve hartgewichten van normale en hypertrophische harten voor. Slechts door de grootere coronair-stroom krijgt het hypertrophische hart deze glycoside-hoeveelheid sneller toegevoerd dan een normaal hart.

Als wij een poging wagen om dit eenigszins te berekenen, kunnen wij uitgaan van een gegeven van Wiggers (42), dat per 100 g hart 50—75 cc coronairstroom p. m. noodig is. Dat wil dus zeggen, dat voor een kat van 1 kg het hart 3 cc, maar het hypertrophische hart 4,5 cc bloed p. m. ontvangt. Gedurende de digitalis-infusie zal dus het hypertrophische hart zijn doodelijke dosis in een geringer aantal minuten en dus bij een lagere Hatcher-dosis ontvangen. Beschouwen wij nu het vergrootte hart der dieren van Külbs en Weilguny, dan zijn er ook hier ter verklaring van de normale Hatcher-dosis twee mogelijkheden:

1. De „Aufbrauch-dosis” per gram hart is normaal. Door het grootere gewicht is een grootere hoeveelheid glycoside voor het geheele hart noodig. Door de met het gewicht evenredige coronairstroom wordt deze juist in den normalen tijd geleverd.
2. De „Aufbrauch-dosis” per gram hart is verlaagd. Door het grootere gewicht is een vrijwel evengroote hoeveelheid glycoside voor het geheele hart noodig als normaal. De coronairstroom is in verband met de onveranderde hoeveelheid te verrichten werk gelijk aan die van een normaal hart (daar deze hypertrophie berekend is op een grooteren arbeid, gaat in rust, dus bij sub-normalen arbeid, de evenredigheid met het gewicht niet op). De doodelijke dosis wordt in normalen tijd en bij normale Hatcher-waarde bereikt.

Op grond van deze overwegingen moest het dus bijzonder aantrekkelijk zijn om deze factoren nader te onderzoeken bij een hypertrophisch hart, dat evenals het hart der dieren van Külbs en Weilguny geen verhoogden arbeid behoefde te presteeren, namelijk het pericardlooze hart.

Bij het doen van dit onderzoek ondervonden wij wel zeer sterk het bezwaar, dat bijna alle digitalis-bepalingen berusten op het vaststellen van de doodelijke dosis. Hoever is dit niet verwijderd van de zegenrijke werking van de digitalis bij den zieken mensch! De pharmacologie van de digitalis, hoe omvangrijk ook, zal nog geheel andere methoden moeten vinden, alvorens zij een zuiver inzicht kan geven in de veranderingen, die dit middel bij zijn therapeutische toepassing in het zieke organisme teweeg brengt.

HOOFDSTUK I.

De pericardlooze kat.

Gezonde katten van een niet te zwaar gewicht zijn geschikt voor deze proeven. Daar bij versch door den handelaar afgeleverde katten vaak een afwijkend electrocardiogram gevonden wordt, waarop Nelemans (8) wees, hebben wij dit later meestal ook vooraf opgenomen.

Operatie.

Vorbereidende aethernarcose onder glazen klok. Inbrengen van de canule voor tracheale insufflatienarcose volgens Meltzer. Vastbinden op de operatietafel. Scheren van het operatieterrein. In tegenstelling met Tjia werd de borstholte meestal aan de linkerzijde geopend. Huidsnede evenwijdig aan de ribben, een weinig craniaal van de hartpunt, vrijwel loodrecht op en dicht bij de mediaanlijn (Cave art. mamm.) Lengte der snede 3—4 cm. Klieven van de spieren. Tusschen twee ribben indringen. Openen van de pleuraholte, uiteentrekken der twee ribben. Door het samenvallen der longen, met het narcosetoestel te regelen, wordt het hart geheel zichtbaar. Met een fijn chirurgisch pincet het pericard pakken en inknippen. Verlengen der opening naar de basis en naar de punt. Beiderzijds vanaf de basis zooveel mogelijk pericard afknippen (waarbij het belangrijk is de vaak duidelijk zichtbare nn. phrenici te sparen). Door een slip om de punt heen te trekken, is het meestal mogelijk ook van het achterblad een groot gedeelte te verwijderen.

Op dit tijdstip is het hart meestal langzaam en onregelmatig geworden. Sluiten van de thorax onder overdruk, hechten der mm. intercostales. Daarna hechten van de groote spieren en van de

huid. Aanvankelijk werd de wond onbedekt gelaten. Later meenen wij door Hansaplast-elastisch, dat meestal wel 1—2 dagen blijft zitten, het aantal wondettersingen sterk verminderd te hebben.

Verloop.

In totaal werden 35 katten geopereerd.

4 hiervan stierven tijdens de operatie, waarvan 3 door hartstilstand na arhythmie. Bij 1 kat werd het hartoor ingeknipt.

Bij 1 kat werd de rechter ventrikel ingeknipt. De gemaakte opening werd direct met een Kocher gesloten en afgebonden. Toen het dier 4 dagen later stierf, werd een groote thrombus in de rechter ventrikel gevonden, vastzittend aan de uiterlijk bijna weer normaal geworden ventrikelwand.

Bij 1 kat werd waarschijnlijk een longvena geraakt. Tijdens de operatie kon de oorsprong van de bloeding niet opgespeurd worden. Na den 2 dagen later volgenden dood werd in de borstholte een groot stolsel gevonden, waarvan ook nu het uitgangspunt niet duidelijk werd.

De andere katten maakten alle de eerste dagen een slechten indruk. Zij bleven liggen en vermagerden. Een deel der katten herstelde zich spoedig, de andere (5 dieren) gingen onder toenemende zwakte dood. Bij de sectie vonden wij een groot gedilateerd en in den regel reeds wat hypertrophisch hart, geen andere doodsoorzaak. Wondinfecties kwamen 6 maal voor. Twee dezer dieren verloren wij. Bij 1 kat werd een etterige pericarditis als doodsoorzaak vastgesteld. Ten slotte verloren wij van onze laatste, in de naherfst geopereerde groep katten 5 dieren aan infectieuze rhinitis, een in dien tijd ook onder de niet geopereerde katten heerschende laboratoriumsinfectie. Pogingen ondernomen, deze met sulfanilamid per os of per inject. te bestrijden, hadden geen duidelijk succes (dosis 300 mg dgs).

Resultaat.

Er bleven dus 16 katten beschikbaar voor proefnemingen. Bij de sectie bleek hierbij in 13 gevallen de operatie volkomen geslaagd te zijn en het hart vrij in de pleuraholte te liggen.

In 1 geval waren er aan de dorsale zijde enkele geringe adhaesies met de resten van het pericard ontstaan.

In 1 geval bleek slechts de onderste helft van het pericard verwijderd te zijn.

In 1 geval was er om het hart een gelatineuze weefselmassa, die op enkele plaatsen met het hart vergroeid was, gevormd. Het dier was den eersten tijd ziek geweest, doch had de laatste weken een uitstekenden indruk gemaakt.

De eerste serie proefdieren werd vanaf den 8sten dag na de operatie

Normale katten				Geopereerde katten				
Nr.	Gew. in kg	Hartgewicht		Nr.	Gew. in kg	Hartgewicht		Dagen na oper.
		g	‰			g	‰	
40	1,43	4,90	3,40	6	2,35	9,35	3,95	45
37	2,70	9,30	3,44	31	2,70	10,80	4,00	34
39	1,30	4,70	3,70	28	2,50	10,30	4,12	36
17	1,96	7,40	3,77	47	1,55	7,00	4,15	16
36	1,90	7,20	3,79	29	2,70	11,35	4,20	34
42	2,10	8,00	3,80	11	2,20	10,10	4,59	50
34	2,40	9,36	3,90	33	2,00	9,30	4,65	36
49	2,15	8,40	3,90	5	1,65	7,70	4,67	45
14	1,94	7,85	4,05	46	1,50	7,10	4,73	27
20	1,70	6,90	4,06	48	1,70	8,30	4,90	19
41	1,70	6,90	4,06	32	2,05	10,30	5,02	35
35	1,90	7,75	4,08	1	1,38	7,10	5,14	47
38	1,70	7,15	4,20	44	1,40	7,50	5,35	28
21	2,00	8,60	4,30	10	0,95	5,15	5,42	46
50	1,80	7,80	4,30	45	2,30	13,10	5,70	28
51	1,50	6,80	4,53	43	1,75	10,20	5,80	12
18	1,68	7,65	4,55	gemiddeld			4,77	
52	2,00	9,50	4,75					
gemiddeld			4,03					

Tabel 1.

dagelijks voor korteren of langeren tijd in een tredmolen geplaatst. Toen in overeenstemming met Tjia bleek, dat dit van geringen invloed op de hartgrootte was, doch de dieren in een zeer slechte conditie bracht, werd in het verdere verloop hiervan afgezien.

Er werd door individueele voeding op gelet, dat het gewicht niet te veel veranderde.

Het wegen der dieren en der harten leverde de in tabel 1 bijeengebrachte gegevens.

Wij vinden derhalve een gemiddelde hypertrophie van 18 %. Dit cijfer is in overeenstemming met de gegevens van Tjia (7). Deze noemt geen gemiddelde waarden, doch geeft voor normale harten op, dat het relatieve hartgewicht varieert tusschen 4,33 en 2,83 pro mille, terwijl ik voor zijn pericardlooze katten een gemiddelde waarde van 4,78 voor dieren, die niet, en 4,99 voor dieren, die wel in een tredmolen geloopt hebben, berekende.

HOOFDSTUK II.

De bepaling van de Hatcher-dosis.

De Hatcher-dosis, in den door De Lind van Wijngaarden (3) aangegeven definitieven vorm, is de hoeveelheid glycoside, die bij intraveneuze infusie onder constante snelheid een kat in ongeveer 40 minuten door hartstilstand doodt.

Deze dosis te bepalen moest noodzakelijkerwijs de eerste schrede zijn bij de vergelijking van normale en pericardlooze dieren.

Methodiek.

Vorbereiding van het dier.

Een kat wordt na weging onder een klok in aethernarcose gebracht. Opbinden. Tracheotomie. Aanbrengen van de trachea-canule, waardoor kunstmatige ademhaling met regelbare aetherhoeveelheid toegevoerd wordt. De narcose vrij oppervlakkig houden. Vrij praepareeren van een vena femoralis en inbrengen van een vena-canule. Aansluiten der canule aan het infusietoestel.

Infusietoestel, fig. 1.

Uit een Mariotte'sche flesch, die voor deze gelegenheid den vorm van een buret heeft, zoodat een zeer fijne aflezing van de infusiesnelheid mogelijk is en waarvan de luchttoevoerbuis met hetzelfde doel capillair uitgetrokken is, wordt de vloeistof door een in een warmwaterbad met thermoregulator geplaatste spiraal geleid, zoodat zij op lichaamstemperatuur komt. Ten slotte bereikt zij door een zeer fijn regelbare klem de vena femoralis.

Infusiesnelheid.

Deze moet zooveel mogelijk van het begin tot het eind constant gehouden worden en liefst ongeveer 1 cc per minuut bedragen.

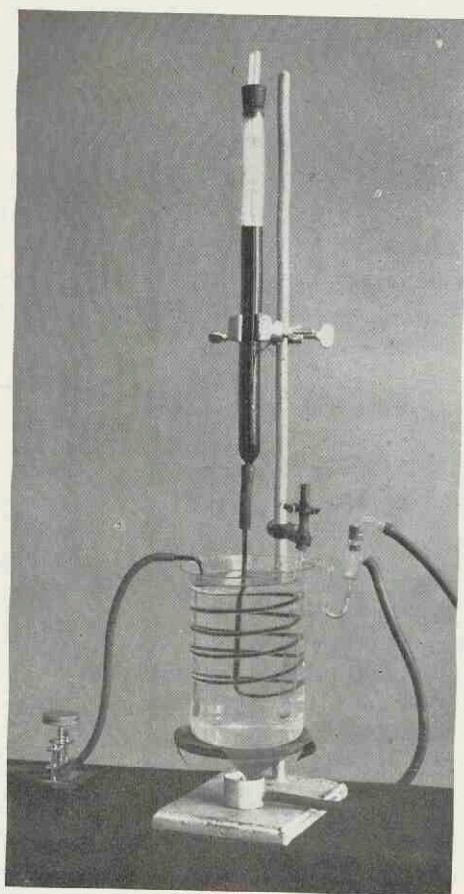


Fig. 1.

De concentratie van de vloeistof wordt zoodanig gekozen, dat na ongeveer 40 minuten de te verwachten letale dosis gegeven is.

Infusievloeistof.

Voor al onze proeven hebben wij gekozen Digitalinum Crystallisatum (Digitoxinum) Merck. Met deze stof en met strophanthine zijn de meeste onderzoekingen gedaan, zoodat de gevonden waarden met die uit andere laboratoria vergeleken kunnen worden. Slechts bij het bewerken van Hoofdstuk IV hebben wij van deze keuze spijt gehad, daar wij door de sterk cumuleerende eigenschappen van digitoxine gedwongen waren na elke injectie langen tijd te wachten totdat het effect geheel verdwenen zou zijn.

Van het digitoxine werden alcoholische oplossingen in verschillende sterkte bereid, welke wij voor het gebruik met een passende hoeveelheid physiologische zoutsolutie verdunden, zoodanig, dat de te verwachten doodelijke dosis in ongeveer 40 cc opgelost was.

Verloop der infusie.

Aflezen van den stand van de buret. Begin van de infusie. Na eenigen tijd wordt de polsfrequentie minder. Tegen het einde der infusie begint de frequentie weer te stijgen, onregelmatigheden treden op en vrij snel daarna staat het hart stil. Men leest nu weer den stand van de buret af en beëindigt de infusie. De kat maakt nog enkele krampachtige ademhalingsbewegingen.

Het is doelmatig nu direct sectie te doen om te controleeren of het hart werkelijk stil staat (meestal kloppen nog de harttoeren), maar vooral om te zien of er afwijkingen bestaan, die de proef ongeldig maken. Slechts normale katten zijn voor de Hatcher-proef te gebruiken. In het bijzonder geven graviditeit en pneumonie afwijkende resultaten, zoodat men deze dieren zonder meer kan uitschakelen.

Verder moet op het gewicht der dieren gelet worden. Volgens De Lind van Wijngaarden mag dit varieeren van 1,7 tot 2,7 kg, bij andere gewichten zouden onbruikbare waarnemingen gedaan worden.

Hoe eenvoudig de Hatcher-methode ook lijkt, toch heeft zij eenige eigenaardigheden, welke men bij de beoordeeling der

resultaten in het oog moet houden. In het bijzonder is het noodig de aandacht aan de infusiesnelheid te schenken.

Dit is een van de belangrijkste punten der methode. Wel voornamelijk door den langen latentietijd der werking van digitalis is het te verklaren, dat de gevonden dosis in zeer sterke mate van den tijd afhangt. In de laatste jaren is hierop in het bijzonder de nadruk gelegd door de onderzoekingen van Fromherz en Welsch (32) en Bauer (35), toen bleek, dat eenige dagen na toediening een betrekkelijk kleine dosis digitalis nog doodelijke gevolgen kan hebben. Sindsdien is dit door vele anderen onderzocht. Men zag, dat bij infusie in minder dan veertig minuten de gevonden dosis aanzienlijk steeg, terwijl bij een duur van 80 minuten de letale dosis nog slechts 60 % van die bij 40 minuten bedroeg (Mehnert 45). Bij nog langzamere infusie stijgt de dosis weer een weinig, mogelijk tengevolge van de eliminatie van het glycoside (Herre 46).

Het is aan deze afhankelijkheid van den tijd, dat de Hatcher-methode vermoedelijk zijn voor een biologische waardebepaling zoo bijzonder groote constantheid dankt. Immers, als een kat door een of andere toevallige reden wat minder gevoelig is, zal het dier na 40 minuten nog niet zijn doodelijke dosis gekregen hebben. De infusie gaat dus voort. Daar de proef nu echter langer duurt, heeft de te vinden dosis een neiging tot dalen. Hierdoor is de gevonden dosis minder groot dan met de lagere gevoeligheid van de betreffende kat overeenkomt. Eenzelfde redeneering toont aan, dat ook een verhoogde gevoeligheid verzwakt tot uiting komt. Alle bepalingen hebben dus de neiging een gemiddelde te naderen onder uitschakeling van de individueele gevoeligheidsverschillen. Dit maakt deze methode zoo buitengewoon geschikt voor het ijken van een digitalispraeparaat.

Bij onze proeven daarentegen, waar het erom te doen was juist de verschillen in gevoeligheid tusschen de verschillende dieren te zien, moest dit nadeelig geacht worden.

De factoren, welke bij deze tijd kwestie een rol spelen, zijn o.a. de bindingstijd, de latentietijd, de eliminatiesnelheid, terwijl ten slotte na een verloop van eenige dagen ook het ontstaan van secundaire hartspierafwijkingen een rol speelt. Dit aantal factoren

is te groot, dan dat het mogelijk zou zijn een eenvoudige correctie voor den tijd aan te geven.

Reeds verscheiden onderzoekers hebben de Hatcher-dosis van digitoxine bepaald. De resultaten varieren tusschen 0,33 mg/kg. (Weese 9) en 0,41 mg/kg (Fromherz en Welsch 32). Van Esveld (33) noemt 0,39 mg/kg. Lendle geeft in zijn monografie op een variatie tusschen 0,30 en 0,40 mg/kg. Ook wij zijn begonnen met een serie normale katten.

Wij vonden hierbij de volgende waarden (tabel 2).

Kat	Gewicht	Relatief Hartgew.	Hatcher-dosis	Afwijking
20	1,70 kg	4,06 $\frac{0}{00}$	0,22 mg	0,14
21	2,00	4,30	0,24	0,12
37	2,70	3,44	0,30	0,06
35	1,90	4,08	0,32	0,04
34	2,40	3,90	0,36	0,00
18	1,68	4,55	0,42	0,06
36	1,90	3,79	0,48	0,12
14	1,94	4,05	0,52	0,16
	gemiddeld	4,02	0,36	0,087

Tabel 2. Normale katten.

In zijn dissertatie geeft De Lind van Wijngaarden de voorwaarden aan voor het geldig zijn eener ijking van digitalispraeparaten volgens de Hatcher-methode. Op grond van den eisch, dat een herbepaling slechts 6,67 % naar boven en naar beneden mag afwijken, welke in de Ned. Pharm. Ed. V gesteld wordt, berekende hij, dat een bepaling door n katten voldoet, als „de gemiddelde afwijking van elke kat t.o.v. het gemiddelde der ijking kleiner is dan $6,67 \sqrt{(n-1)}$ ”. Hoewel het in ons geval niet gaat om een ijking van een digitalispraeparaat en hoewel in de literatuur over ons onderwerp de eischen van De Lind

slechts zelden overgenomen worden, leek het toch juist om bij onze „ijkingen” van katten ermee rekening te houden.

De in bovenstaande tabel berekende gemiddelde afwijking bedraagt 24 % van het gemiddelde. Bij een achttal dieren heeft genoemde formule een waarde van 17,6. Onze gemiddelde afwijking voldoet dus niet aan den eisch. Wij hadden dus een grooter aantal dieren moeten nemen om daardoor een meer vaststaand gegeven te verkrijgen. Daar evenwel de gevonden Hatcher-dosis goed binnen de voor digitoxine aangegeven grenzen viel, hebben wij hiervan afgezien.

De Hatcher-dosis van pericardlooze katten vindt men in tabel 3.

Kat	Gewicht	Relatief Hartgew.	Hatcher-dosis	Afwijking
5	1,65 kg	4,67 $\frac{0}{100}$	0,18 mg	0,16
6	2,35	3,95	0,32	0,02
11	2,20	4,59	0,33	0,01
29	2,70	4,20	0,33	0,01
28	2,50	4,12	0,38	0,04
32	2,05	5,02	0,39	0,05
33	2,00	4,65	0,39	0,05
31	2,70	4,00	0,43	0,09
gemiddeld		4,40	0,34	0,054

Tabel 3. Pericardlooze katten.

In bovenstaande tabel bedraagt de gemiddelde afwijking 16 %. Daar wij ook hier 8 katten hebben, is de volgens De Lind toelaatbare gemiddelde afwijking wederom 17,6 %. Deze bepaling voldoet dus wel aan den eisch. Evenwel moeten wij nu nog volgens De Lind die dieren uitschakelen, die meer dan een zeker percentage van het gemiddelde afwijken. Bij 8 dieren is de grens 24 %, zoodat wij kat 5 en kat 31 mogen uitschakelen. Van de resteerende 6 dieren wordt dan de gemiddelde Hatcher-dosis 0,36 mg met een

gemiddelde afwijking van 0,037, dat is 10 %. Deze waarde lijkt ook daarom juister, omdat de serie pericardlooze katten een gelijkmatig resultaat geeft, behoudens in het bijzonder kat 5.

Wij mogen dus concludeeren, dat bij 6 katten, waarbij het pericard geheel verwijderd is, de Hatcher-dosis practisch gelijk is aan die van normale dieren. Het gemiddelde relatieve hartgewicht bedraagt 4,42 pro mille, zoodat de hypertrophie 10 % is.

Deze hypertrophie is zeer gering. Wij hebben daarom deze groep gesplitst in dieren met een hoog en in dieren met een laag relatief hartgewicht.

Kat 11,	hartgewicht	4,59 ‰	Hatcher-dosis	0,33 mg	digitoxine.
Kat 32,	„	5,02 ‰	„	0,39 mg	„
Kat 33,	„	4,65 ‰	„	0,39 mg	„
Gemiddeld	..	4,75 ‰	„	0,37 mg	„

Ook bij deze groep pericardlooze dieren, waarbij de hypertrophie gemiddeld 18 % bedraagt, is de Hatcher-dosis dus geheel normaal. Volgens Weese (zie zijn digitalis-monografie) is bij een hypertrophie tengevolge van een aorta-insufficiëntie de Hatcher-dosis evenveel verlaagd als de hypertrophie bedraagt. Als dit ook voor het pericardlooze dier gegolden had, zou voor deze katten de Hatcher-dosis ongeveer 0,30 mg digitoxine moeten zijn. Evenals bij de arbeidshypertrophie der proefdieren van Külbs en Weilguny gaat dus ook bij het pericardlooze hart de hypertrophie niet gepaard met een verlaging der Hatcher-dosis.

HOOFDSTUK III.

Het geïsoleerde hart.

Na de bepaling van de Hatcher-dosis, waarbij, zooals wij zagen, de verdeling der glycosiden tusschen hart en lichaam een groote rol speelt, willen wij thans de gevoeligheid van het geïsoleerde „pericardlooze hart” voor digitoxine vergelijken met die van het normale hart. Als methode hebben wij het Langendorff-praeparaat gekozen, waarbij de doorstroming van het coronairstelsel van uit de aorta geschiedt. Deze methode leek juist voor onze doeleinden zeer geschikt. Zij heeft het voordeel eenvoudig te zijn, weinig mislukkingen te geven en in die gevallen, waarin niet de dynamiek van het hart een punt van onderzoek vormt, meestal te voldoen.

In de laatste jaren heeft alleen Genuit (47) de gevoeligheid voor digitalis van het hart volgens Langendorff bepaald, doch daar hij het ongevoelige en langzaam glycoside bindende rattenhart gebruikte, moest hij hierbij een gesloten circulatie maken, om door herhaalde glycoside-passages zijn vloeistof uit te putten.

Hieronder moge een beschrijving van de methode, zooals wij die toepasten, volgen.

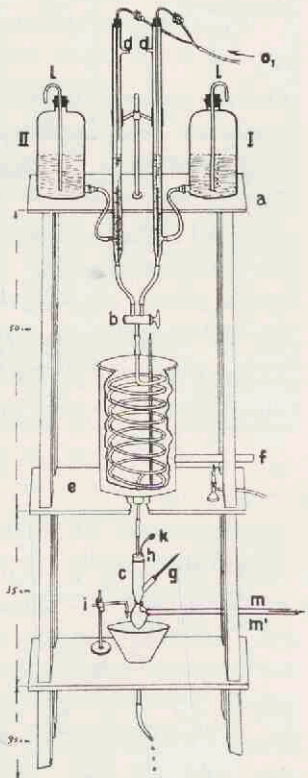


Fig. 2.

Toestel. Fig. 2.

Vanuit een Mariotte'sche flesch wordt de doorstromingsvloeistof na passage van een zuurstofstroom via een spiraal door een warmwaterbad geleid, zoodat zij op lichaamstemperatuur in de aortacanule komt. Er bestaat een verval van ongeveer 80 cm, waardoor de druk geleverd wordt waarmee de vloeistof door het coronairstelsel vloeit. Een stukje gummibuis tusschen spiraal en canule geeft gelegenheid tot het doen van injecties.

Onder de canule bevindt zich een trechter, die de van het hart afdruipe vloeistof opvangt en naar een stroomvolumemeter volgens Condon voert ter meting en registratie van de coronairstroom. Het bakje kipt om bij een vulling van 12 cc en sluit daarbij een electricch contact, waardoor een teeken op het kymografion gegeven wordt.

Infusievloeistof.

Voor katten is het beste geschikt de oplossing van Locke-Ringer. Daar het gewone in den handel verkrijgbare gedestilleerde water meestal nog te veel verontreinigingen bevat, is het noodig in een geheel glazen apparatuur vooraf dubbel gedestilleerd water te bereiden. Ook de te gebruiken zouten moeten geheel zuiver (liefst pro analyse) zijn. De samenstelling is als volgt:

Natriumchloride. . .	9 $\frac{0}{100}$
Kaliumchloride . . .	0,42 $\frac{0}{100}$
Calciumchloride . .	2,4 cc eener 10 % opl. (= 0,24 $\frac{0}{100}$)
Natriumbicarbonaat .	0,2 $\frac{0}{100}$
Glucose	1 $\frac{0}{100}$

De eerste drie bestanddeelen worden in 800 cc aq. bidest. opgelost, de laatste twee kort voor het gebruik in 200 cc aq. bidest. opgelost en in kleine porties, telkens schuddend om het neerslaan van calciumcarbonaat te voorkomen, toegevoegd.

Het hartpreparaat.

Een kat wordt door 5 cc chlooraethyl in narcose gebracht. Openen der carotiden en laten verbloeden. Openen van de thorax en van het hartzakje (zoo dit nog aanwezig is). Door de groote vaten door te knippen, het hart vrij maken, waarbij men er een ruim

stuk aorta aan moet laten. Het hart overbrengen in een schaalte warme Ringer, zoodat het door het eigen kloppen wordt schoon-
gespoeld. Snel de aorta vrij praepareeren, door de brug van het
pericard tusschen aorta en de groote venen door te knippen. De
aorta kort voor de aftakking van de art. anonyma afsnijden, zoodat
een geheel vrije aortastomp van ongeveer 1 cm lengte overblijft.
Met twee pincetten wordt de aorta over de canule van het infusie-
toestel getrokken en stevig vastgebonden. Hierbij opletten dat
geen luchtbelllen achterblijven. Als men niet te langzaam gewerkt
heeft, gaat het hart onmiddellijk kloppen. Bij onze eerste proeven,
waarbij dat niet het geval was en toevoeging van adrenaline en
dergelijke noodzakelijk bleek, werden abnormale waarnemingen
verkregen. Deze proeven hebben wij dan ook verworpen.
Op deze wijze gepraepareerd kan het hart urenlang onveranderd
blijven kloppen, waarvan wij ons herhaaldelijk hebben kunnen over-
tuigen. De door ons waargenomen veranderingen na het toevoegen
van digitoxine mogen wij dan ook gevoeglijk hieraan toeschrijven.
Registratie van linker of rechter en linker ventrikel, en van een
atrium. De bewegingen daarvan worden door middel van kleine
haakjes met draadjes op hefboomen overgebracht, welke ze met
een glij-inrichting volgens Lucas rechtlijnig registreeren.

Toediening van het digitoxine.

Twee wegen stonden ons open. Het digitoxine in gepaste ver-
dunning in de perfusievloeistof oplossen en deze laten door-
stroomen tot hartstilstand intreedt. Hierbij zou het bezwaar
bestaan hebben, dat de toedieningssnelheid afhankelijk was van de
coronairstroom. Het leek ons beter een meer geconcentreerde
digitoxine-oplossing langzaam in een voor alle proeven gelijken
tijd in kleine hoeveelheden in het naar de aorta-canule leidende
slangetje te injecteren.

Er werd daartoe, uitgaande van een alcoholische standaard-op-
lossing, 1 mg digitoxine per cc bevattend, 1 cc verdund met Ringer
tot 50 cc injectievloeistof. De injectiesnelheid werd vastgesteld
op 1 cc per drie min. Bij een gemiddelde coronairstroom van
30 cc per minuut wordt het digitoxine dus ongeveer gegeven in
een concentratie van 1 : 4.500.000. Het intermitterende toedienen

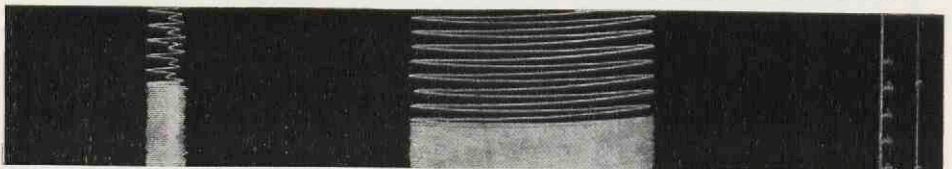
is geen bezwaar, daar reeds Issekutz (17) vond, dat dit op dezelfde wijze letaal werkte, als continue toediening, hetgeen te begrijpen is door de onuitwaschbaarheid van het digitoxine.

De vraag doet zich voor of onze waarnemingen zonder meer te vergelijken zijn met de door Weese aan het hartlong-paraeraat bepaalde Aufbrauch-dosis. De volgende factoren moet men hierbij overwegen.

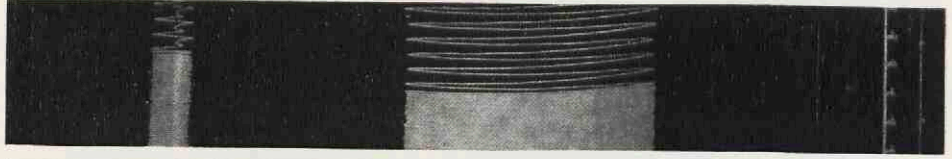
1. Volgens Weese (9, 10, 11, 12) wordt bij het passeeren van een orgaan het digitoxine volledig gebonden.
2. Bij een Starling-paraeraat wordt door een slechter wordende hartactie de door de digitalis toch reeds achteruitgaande coronairstroom minder. Een circulus vitiosus ontstaat, die het hart spoedig doet stilstaan. Bij het Langendorff-paraeraat blijft de voeding van de hartspier, behoudens de digitalis invloed op de coronairvaten, tot het laatst toe intact. Wij mogen dus een grootere dosis digitoxine, tot hartstilstand optreedt, verwachten, dan Weese het vond. Hoogstens zou het kunnen zijn, dat de arhythmie bij een zelfde dosis optrad, daar wij kunnen aannemen, dat bij een Starling-paraeraat de voeding van het hart tot op dat moment ongestoord blijft.
3. Een overigens nog hypothetisch opnemen van het digitoxine vanuit het endocard ontbreekt.

Van de protocollen der proeven heb ik er slechts één meer uitvoerig opgenomen, opdat de lezer een indruk van de wijze van toedienen zou krijgen. Speciaal wil ik er den nadruk op leggen, dat de doodelijke dosis een kleine speelruimte voor subjectieve beïnvloeding vrijlaat, doordat men moet overwegen of er op een zeker moment nog een injectie noodig is of dat het hart nu wel vanzelf tot stilstand zal komen.

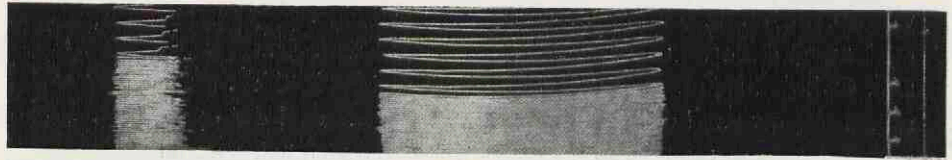
De opgenomen curves vertoonen bovenaan de contracties van het atrium en beneden die van de ventrikel. In enkele gevallen hebben wij zoowel de linker alsook de rechter ventrikel opgenomen, doch zagen dat deze in hun reactie op het digitoxine geheel gelijk zijn. Ook de beide atria geven onderling identieke beelden. Door snelleren gang van het kymografion in het tweede deel der opgenomen mechanogrammen is gelegenheid gegeven zich een oordeel te vormen over den aard der rhythmestoornissen.



I



II



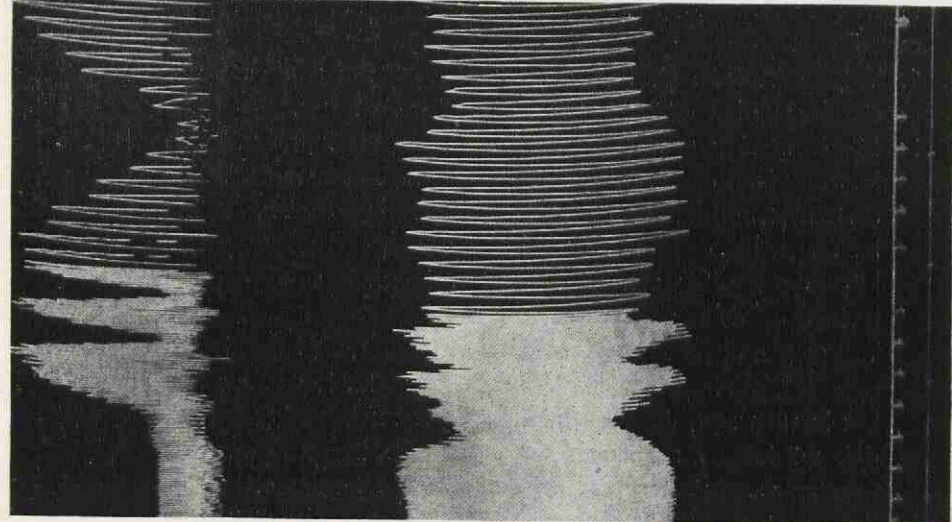
III



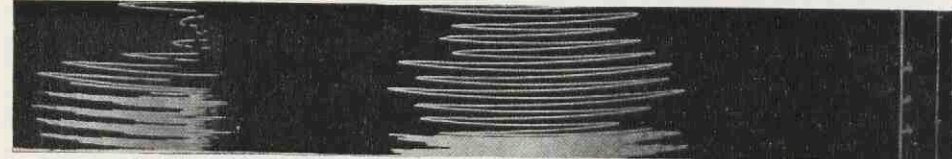
IV



V



VI



VII



VIII

Kat 45. Pericard-extirpatie 28 dagen geleden.

9.35—9.48 Praepareeren van het hart. Pericard-extirpatie blijkt goed gelukt.

9.50 Het hart klopt regelmatig. Opnemen van normaalperiode (I). Frequentie 180 p. m. Coronairdebiet 50 cc p. m.

9.53—9.59 Injectie van 0,04 mg digitoxine. Frequentie 168, regelmatig. (II). Coronairdebiet 50 cc p. m. Uitslagen iets toegenomen. Begin therapeutisch stadium.

10.02—10.08 Injectie van 0,04 mg digitoxine. Frequentie 156 p. m. (III). Coronairdebiet 44 cc p. m. Ventrikeluitslagen toegenomen.

10.10—10.13 Injectie van 0,02 mg digitoxine. Frequentie 144, regelmatig. (IV). Coronairdebiet 40 cc p. m.

10.15—10.18 Injectie van 0,02 mg digitoxine. Frequentie 156, regelmatig. (V). Coronairdebiet 38 cc p. m.

10.20—10.23 Injectie van 0,02 mg digitoxine.

10.25 Plotseling begin van „periodic variations”, ontstaan door interferentie van de in een iets ander rythme slaande atria (freq. 172) en ventrikels (freq. 186). Er bestaat een compleet block. (VI). Coronairdebiet 38 cc p. m.

10.30—10.33 Injectie van 0,02 mg digitoxine. Periodes verkort tot 7 slagen. Verder onveranderd. (VII).

10.35—10.38 Injectie van 0,02 mg digitoxine. De uitslagen worden langzamerhand kleiner en na 8 à 10 min. komt het tot een systolische stilstand. (VIII). Coronairdebiet 24 cc p. m.

Gewicht kat 2,3 kg. Gewicht hart 13,1 g. Relatief hartgewicht $5,7 \text{ ‰}$

Dosis tot het ontstaan van grootere uitslagen (therapeutische dosis):

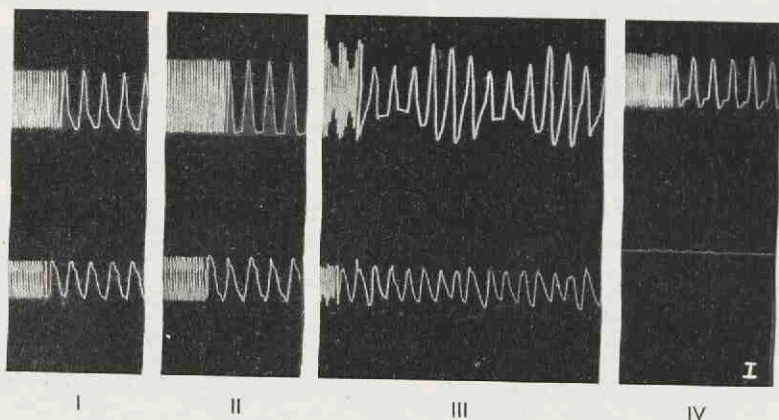
0,04 mg digitoxine, per gram hart 0,0030 mg digitoxine.

Dosis tot het ontstaan van arhythmie (toxische dosis):

0,14 mg digitoxine, per gram hart 0,0107 mg digitoxine.

Dosis tot ventrikelstilstand (letale dosis):

0,18 mg digitoxine, per gram hart 0,0137 mg digitoxine.



Kat 46. Fig. 4. Pericard-extirpatie 27 dagen geleden.

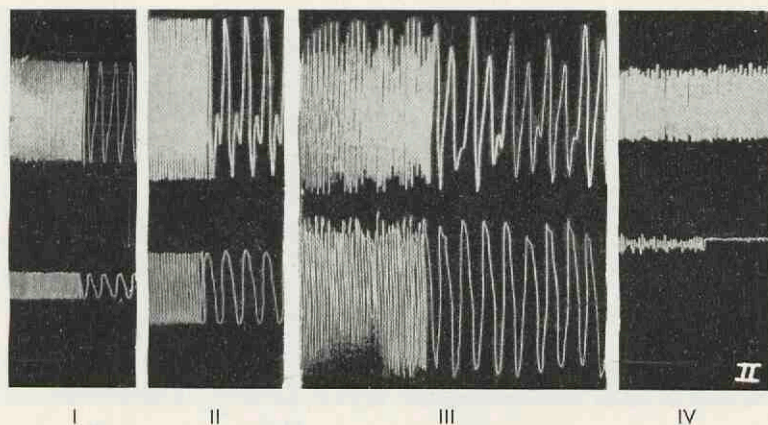
- 2.55—3.10 Praepareeren van het hart. Pericard-extirpatie blijkt goed gelukt. Opnemen van normaalperiode. (I). Hart klopt regelmatig. Frequentie 150 p. m. Coronairdebit 48 cc p. m.
- 3.25 Na injectie van 0,04 mg digitoxine is het therapeutische stadium bereikt. Frequentie 128 p. m. regelmatig. Coronairdebit 44 cc p. m. Uitslagen zoowel van atrium als van ventrikel toegenomen. (II).
- 3.40 Na injectie van 0,11 mg digitoxine is het toxische stadium bereikt. Plotseling ontstaan van de „periodic variations”. (III). Frequentie van het atrium 120, ventrikel 138 p. m. Coronairdebit 36 cc p. m.
- 3.55 Na injectie van 0,16 mg digitoxine begint het letale stadium. De ventrikel komt tot systolischen stilstand, terwijl het atrium nog regelmatig doorklopt. (IV). Na toevoeging van nog 0,02 mg komt ook dit tot stilstand. Coronairdebit 22 cc p. m.

Gewicht kat 1,5 kg. Hart 7,1 g. Relatief hartgewicht 4,73 ‰.

Therapeutische dosis 0,04 mg, dat is per gram hart 0,00563 mg.

Toxische dosis 0,11 mg, „ „ „ „ „ 0,0155 mg.

Letale dosis 0,16 mg, „ „ „ „ „ 0,0255 mg.



Kat 44. Fig. 5. Pericard-extirpatie 28 dagen geleden.

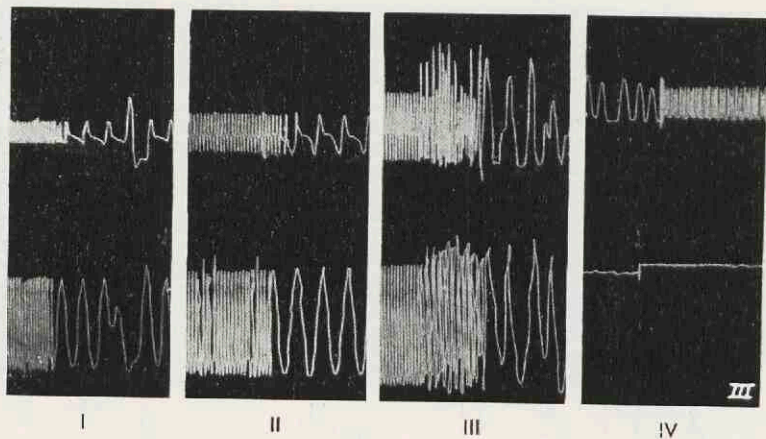
- 2.00—2.15 Praepareeren van het hart. Dit blijkt in een gelatineuze massa, die er op sommige plaatsen mee vergroeid is, verpakt te zijn. Desondanks gelukt het praepareeren goed. Opnemen van normaalperiode. (I). Frequentie 158 p. m., regelmatig. Coronairdebit 72 cc p. m.
- 2.33 Na injectie van 0,04 mg digitoxine is het therapeutisch stadium bereikt. (II). Frequentie 144, regelmatig. Coronairdebit 60 cc p. m.
- 2.55 Na injectie van 0,14 mg digitoxine wordt het hart onregelmatig, in den vorm van periodic variations. Toxische stadium. (III). Hartblock. Frequentie atrium 168, ventrikel 154 p. m. Coronairdebit 48 cc p. m.
- 3.00 Letale stadium bereikt na injectie van 0,16 mg digitoxine. Na enkele minuten stilstand van de ventrikel in systole (IV). Het atrium komt pas na toevoeging van nog 0,04 mg digitoxine tot stilstand. Coronairdebit 34 cc p. m.

Gewicht kat 1,4 kg. Hart 7,5 g. Relatief hartgewicht 5,35‰.

Therapeutische dosis 0,04 mg, per gram hart 0,0053 mg digitoxine

Toxische dosis 0,14 mg, „ „ „ 0,0186 mg „

Letale dosis 0,16 mg, „ „ „ 0,0213 mg „

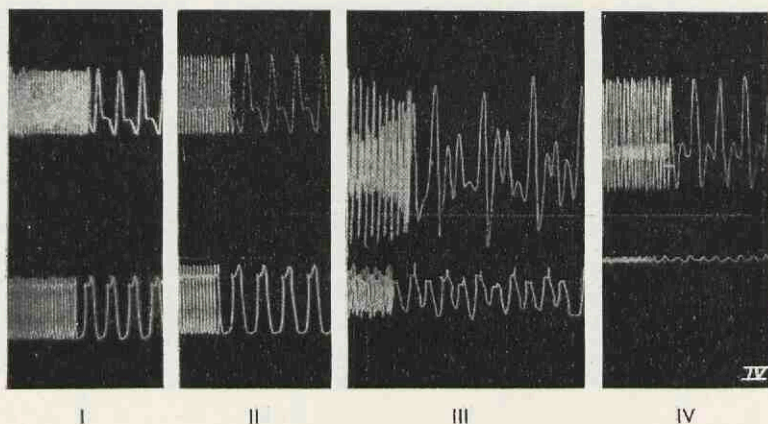


Kat 48. Fig. 6. Pericard-extirpatie 19 dagen geleden.

- 2.05—2.17 Praepareeren van het hart. Het blijkt, dat bij de operatie slechts de onderste helft van het pericard is weggenomen. Opnemen van een normaalperiode. (I). De curve vertoont enkele extra-systolen, waarschijnlijk uitgaande van de ventrikel. Frequentie 132. Coronairdebiet 40 cc p. m.
- 2.35 Na injectie van 0,06 mg digitoxine is het therapeutische stadium bereikt. (II). Frequentie 108. Coronairdebiet 33 cc p. m. Nog steeds enkele extra-systolen.
- 2.45 Na injectie van 0,10 mg digitoxine is plotseling het toxische stadium bereikt. Frequentie ventrikel 144, atrium 132 p. m. Coronairdebiet 38 cc p. m. (III).
- 2.56 Na injectie van 0,16 mg digitoxine komen de ventrikels in systole tot stilstand (IV). Letale stadium. Coronairdebiet 28 cc p. m. De atria worden pas na toevoeging van 0,04 mg tot stilstand gebracht.

Gewicht kat 1,7 kg. Hart 8,3 g. Relatief hartgewicht 4,9^{0/100}.

Therapeutische dosis	0,06 mg,	per gram hart	0,0072 mg	digitoxine
Toxische dosis	0,10 mg,	„	„	0,0120 mg „
Letale dosis	0,16 mg,	„	„	0,0193 mg „

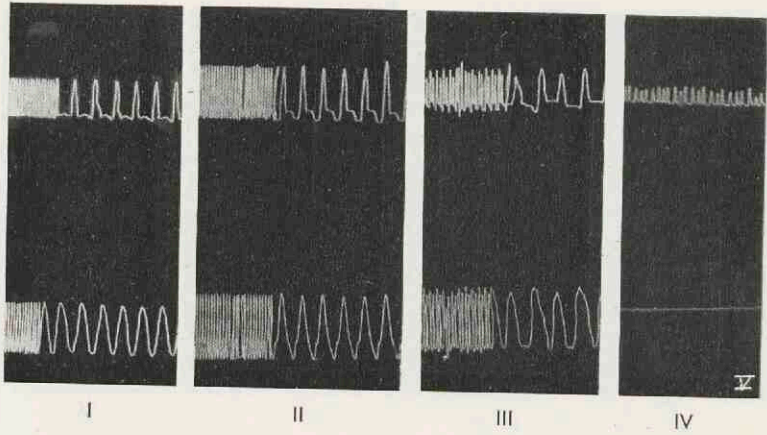


Kat 52. Fig. 7. Normaal dier.

- 9.45—10.00 Praepareeren van het hart. Opnemen van normaal periode. (I). Het hart klopt regelmatig. Frequentie 125. Coronairdebit 30 cc p. m.
- 10.15 Na injectie van 0,04 mg digitoxine therapeutisch stadium. (II). Frequentie 120, regelmatig. Coronairdebit 26 cc p. m.
- 10.38 Na injectie van 0,13 mg digitoxine toxisch stadium. Het atrium klopt in den vorm van een trigeminus, de ventrikel als bigeminus. (III). Frequentie ventrikel 144 p. m. Coronairdebit 23 cc p. m.
- 10.45 Na injectie van 0,14 mg digitoxine letaal stadium. De ventrikels woelen nog wat en komen daarna in systole tot stilstand (IV). Het atrium klopt regelmatig door en heeft nog 0,04 mg digitoxine noodig om tot stilstand te komen. Coronairdebit 15 cc p. m.

Gewicht kat 2 kg. Hart 9,5 g. Relatief hartgewicht 4,75 ‰.

Therapeutische dosis	0,04 mg,	„	„	„	0,0042 mg	digitoxine
Toxische dosis	0,13 mg,	„	„	„	0,0137 mg	„
Letale dosis	0,14 mg,	„	„	„	0,0147 mg	„

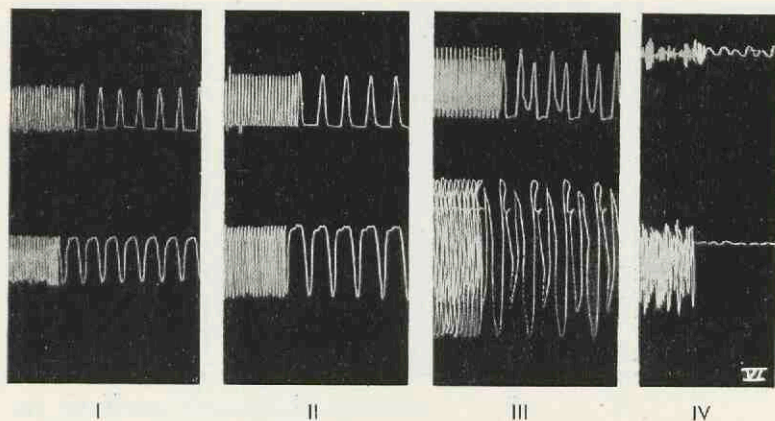


Kat 50. Fig. 8. Normaal dier.

- 9.55—10.15 Praepareeren van het hart. Het hart klopt regelmatig. Opnemen normaalperiode. (I). Frequentie 130 p. m. Coronairdebit 44 cc p. m.
- 10.28 Therapeutisch stadium na injectie van 0,04 mg digitoxine. (II). Frequentie 120 p. m., regelmatig. Coronairdebit 36 cc p. m.
- 10.46 Na injectie van 0,10 mg digitoxine toxisch stadium. Pulsus bigeminus. Frequentie 108 p. m. Coronairdebit 29 cc p. m. (III).
- 10.57 Na injectie van 0,136 mg letaal stadium bereikt. Stilstand van de ventrikels in systole, terwijl de atria nog door-kloppen. (IV). Voor het tot stilstand komen der atria is nog 0,03 mg noodig. Coronairdebit gedaald tot 22 cc p. m.

Gewicht kat 1,8 kg. Hart 7,8 g. Relatief hartgewicht 4,30‰

Therapeutische dosis	0,04 mg,	per gram hart	0,0051 mg	digitoxine
Toxische dosis	0,10 mg,	„ „ „	0,0128 mg	„
Letale dosis	0,136 mg,	„ „ „	0,0172 mg	„



Kat 41. Fig. 9. Normaal dier.

- 10.25—10.40 Praepareeren van het hart. Hart klopt regelmatig. Opnemen normaalperiode. (I). Frequentie 120. Coronairdebiet 66 cc p. m.
- 11.08 Therapeutisch stadium. (II). Na injectie van 0,06 mg digitoxine. Frequentie 100 p. m., regelmatig. Coronairdebiet 40 cc p. m.
- 11.24 Toxisch stadium. Atrium en ventrikel kloppen in bigeminus rhythmie. Frequentie 152 p. m. (III). Coronairdebiet 48 cc p. m. Gebruikt 0,12 mg digitoxine.
- 11.45 Na injectie van 0,18 mg digitoxine letaal stadium. (IV). plotselinge systolische stilstand der ventrikels, terwijl de atria nog kleine contracties vertoonen en dan eveneens zonder verdere toevoeging van digitoxine tot stilstand komen. Het coronairdebiet was gedaald tot 36 cc p. m.

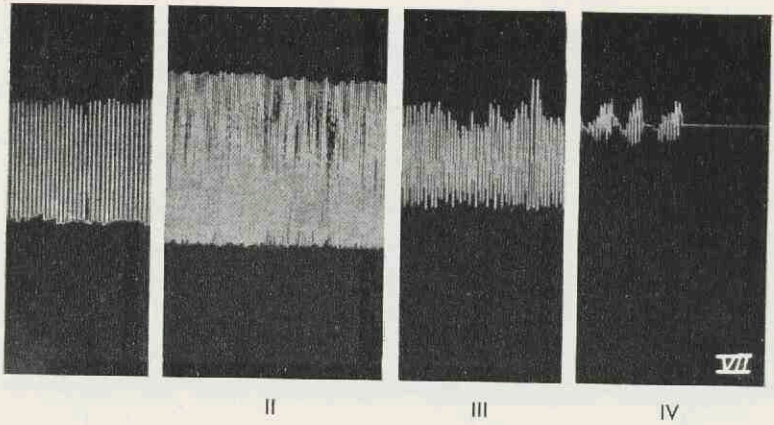
Gewicht kat 1,7 kg. Hart 6,9 g. Relatief hartgewicht 4,06 ‰

Therapeutische dosis 0,06 mg, per gram hart 0,0087 mg digitoxine

Toxische dosis 0,12 mg, „ „ „ 0,0174 mg „

Letale dosis 0,18 mg, „ „ „ 0,0261 mg „

De letale dosis schijnt wat hoog te zijn, daar ook de atria zonder verdere toevoeging van digitoxine tot stilstand kwamen.



Kat D. Fig. 10. Normaal dier.

- 9.30—9.43 Praepareeren van het hart. Het hart klopt regelmatig. Opnemen van een normaalperiode. (I). Frequentie 90 p. m. Coronairdebiet 36 cc p. m.
- 10.01 Begin van het therapeutisch stadium na injectie van 0,04 mg digitoxine (II). Frequentie 168 p. m. regelmatig. Coronairdebiet 25 cc p. m.
- 10.25 Na injectie van 0,125 mg digitoxine overgang in het toxische stadium. Arhythmie van niet nader te analyseeren aard. (III). Frequentie 156 p. m. Coronairdebiet 20 cc p. m.
- 10.37 Letale stadium na injectie van 0,165 mg digitoxine. Na de vorming van enkele perioden komt de ventrikel systolisch tot stilstand. (IV). Coronairdebiet 18 cc p. m. Atria niet geregistreerd.

Gewicht kat 2,38 kg. Hart 10,2 g. Relatief hartgewicht 4,33 $\frac{1}{100}$.

Therapeutische dosis	0,04 mg,	per gram hart	0,0039 mg digitoxine
Toxische dosis	0,125 mg, „	„ „ „	0,0123 mg „
Letale dosis	0,165 mg, „	„ „ „	0,0162 mg „

Bespreking der resultaten.

De onderscheiding van een therapeutisch, een toxisch en een letaal stadium is bij de digitalisdoseering aan het volgens Langendorff geïsoleerde hart gemakkelijk. Opmerkelijk is het optreden van de arhythmie in den vorm van de door Cushny beschreven „periodic variations” (48), ten teeken, dat er een dissociatie tusschen atrium en ventrikel is ontstaan, waarbij elk van beiden regelmatig, doch in een iets andere frequentie klopt. Door interferentie ontstaat dan het typische golfverschijnsel in de curves. In drie van de acht intoxicaties zagen wij dit.

Minder vaak zagen wij praemortaal woelen optreden. Slechts in één geval was dit duidelijk zichtbaar.

De coronairdoorstroming verminderde in den loop van al onze proeven onder de inwerking van de digitalis. Deze vermindering was reeds zichtbaar in stadia, in welke nog slechts sprake was van een therapeutische dosis. Tabel 4 over het coronairdebiet moge dit verduidelijken. Dit verloop is in overeenstemming met de gegevens der literatuur (49).

Coronairminutenvolume tijdens:				
Kat No.	Aanvang	Therapeut. dosis	Toxische dosis	Letale dosis
45	50	50	38	24
46	48	44	36	22
44	72	60	48	34
48	40	33	38	28
52	30	26	23	15
50	44	36	29	22
41	66	40	48	36
D	36	25	20	18
Gemiddeld	48 cc	39 cc	35 cc	25 cc

Tabel 4.

Bij het bestudeeren van dit cijfermateriaal valt op, dat zoowel voor normale als voor pericardlooze katten het hartgewicht wat aan den hoogen kant is. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het feit, dat het bindweefsel vooral aan de hartbasis tijdens de doorstroming zeer oedemateus wordt. Naar wij vermoeden wordt dit veroorzaakt door het ontbreken van eiwitten en daarmee van een colloïd-osmotischen druk in de doorstromingsvloeistof. Uit de tabel kunnen wij concludeeren, dat zoowel de therapeutische als de toxische en de letale dosis digitoxine, bepaald aan het volgens Langendorff geïsoleerde orgaan, voor normale en pericardlooze kattenharten, waarbij een harthypertrophie van 18,5 % is opgetreden, per gram hart berekend, gelijk is.

Vergeleken met de Starlingproeven van Weese (9), die een Effectiv-dosis van 0,0046 mg per gram hart vond, is onze letale dosis drie maal zoo hoog. Een van de hoofdredenen hiervan hebben wij reeds uiteengezet. Weese geeft echter bovendien aan dat een capillairstelsel, dat voordien alle glycoside uit de doorstromingsvloeistof tegenhield, tegen het bereiken van de Effectiv-dosis gaat lekken. Het zou dus mogelijk zijn dat het hieraan te wijten was dat mijn dosis letalis zoo groot is. In dat geval evenwel zou mijn therapeutische dosis en ook de toxische dosis zeer ver van de letale dosis verwijderd moeten zijn en ongeveer overeenkomen met de waarden van Weese. Dit is niet het geval. De verhouding tusschen therapeutische, toxische en letale dosis is ongeveer dezelfde, als ook elders voor digitalis opgegeven wordt (zie b.v. de digitalismonographie van het Rijks-Instituut voor pharmacotherapeutisch onderzoek 49).

HOOFDSTUK IV.

Electrocardiografisch onderzoek.

Na aldus de gevoeligheid van de kat na pericard-extirpatie voor de doodelijke dosis digitalis zoowel bij het geïsoleerde orgaan als bij intraveneuze infusie volgens Hatcher-De Lind te hebben vergeleken met die van het normale dier, deed zich de behoefte gevoelen dit ook met een wijze van toedienen te doen, die meer het therapeutisch gebruik der digitalisglycosiden benadert. Het kenmerkende verschil van deze wijze van toedienen met de tot nu toe gevolgde methoden is, dat men hier niet te maken heeft met de werking van digitalis, zooals die zich in een kort tijdsbestek openbaart, maar met de werking op langeren termijn. Deze werking is in vele opzichten verschillend.

In vroeger tijd is dit wel eens over het hoofd gezien. Zoo meenden Levine en Cunningham (50) uit hun electrocardiografisch onderzoek gedurende de infusie volgens Hatcher conclusies te kunnen trekken voor de therapeutische doseering van digitalis. Zij vonden de therapeutische dosis bij 25 % der Hatcher-waarde en de toxische dosis bij 48 %.

De mededeelingen van Fromherz en Welsch (32), die vonden, dat de Hatcher-waarde geen dosis letalis minima was, zetten deze constructie op losse schroeven. Het bleek namelijk, dat een dosis van 50 % der Hatcher-waarde nog in staat was alle proefdieren binnen 14 dagen te doden. Ja, zelfs na 30 % der Hatcher-dosis blijven niet alle proefdieren in leven.

Het is wel duidelijk, dat hiermee de bewering, dat 25 % der Hatcher-dosis de therapeutische dosis voorstelt, nogal wankel komt te staan.

Het is nu niet zóó, dat de werking op langen termijn, de „zeitlose”

werking van de digitalisglycosiden, in een eenvoudig verband tot de directe werking staat.

Aan Li en Van Dyke (51) ontleen ik de volgende gegevens: De Hatcher-dosis van digitoxine voor katten is 0,39 mg per kilogram lichaamsgewicht, terwijl zij voor lanadigine 0,3 mg bedraagt. Doch bij toedienen van 0,10 mg intraveneus om den anderen dag treedt bij digitoxine de dood na twee injecties in, maar bij lanadigine pas na drie tot vier injecties. Had men strophanthine of een van de geninen in plaats van lanadigine gebruikt, dan was dit verschil nog sterker tevoorschijn gekomen. (32).

Naast den invloed van het gebruikte praeparaat vindt men een minstens even zoo grooten invloed van de diersoort. Wij citeeren weer Li en Van Dyke:

Voor honden is de Hatcher-waarde van digitoxine 0,37 mg per kg lichaamsgewicht en van lanadigine 0,33. Door 45 % der Hatcher-waarde van digitoxine dagelijks toe te dienen treedt de dood in na gemiddeld 15 dagen. Een dagelijksche dosis van 27 % der Hatcher-waarde van lanadigine is evenwel reeds in staat om de honden na 14 dagen te dooden.

Het moest dus mogelijk geacht worden, dat door de pericard-extirpatie in het hart een toestand ingetreden zou kunnen zijn, waardoor dit bij „zeitlose” observatie anders zou reageeren dan het normale hart.

Om de werking van niet doodelijke en evenmin toxische doses digitalis op het hart waar te nemen, waren wij wel genoodzaakt, tot de electrocardiograaf onze toevlucht te nemen. Over de kwestie digitalis en electrocardiogram is reeds zeer veel geschreven, waarbij de schrijvers tot de meest verschillende conclusies kwamen. Hieruit blijkt wel, dat de methode niet ideaal is.

Nadat de oudste onderzoekers Straub (53), Rothberger en Winterberg (54) de aandacht gevestigd hadden op de grove electrocardiografische veranderingen tengevolge van de door digitalis veroorzaakte rhythmestoornissen, kwamen gedurende den wereldoorlog mededeelingen over afwijkingen in het electrocardiogram, die in hoofdzaak betrekking hadden op het ventriculaire gedeelte (Cohn, Fraser en Jamieson 55). De beschreven verschijnselen bestaan in hoofdzaak uit een verlaging, respectievelijk

een negatief worden van den zoogenaamden T top. Ongeveer tegelijkertijd gaf De Boer (56) in een experimenteel onderzoek aan kikkerharten een verklaring, die in wezen nog thans geaccepteerd wordt.

In de klinische literatuur der Angelsaksische landen heeft in de volgende jaren deze negatieve T top zeer de aandacht getrokken. Ten slotte raadde Pardee aan bij de doseering van digitalis zich te laten leiden door de T top veranderingen (57). Bromer en Blumgart (58) baseerden op deze afwijking in het electrocardiogram zelfs een doseerings-systeem.

In de Europeesche literatuur vond men op dit gebied slechts weinig gegevens. Blumenfeld en Strauss (59) zagen klinisch bij slechts één op de veertig met digitalis behandelde patiënten een diphasisch worden van den T top; wel werd deze in een grooter percentage verlaagd. Coelho (60) kon bij honden zelfs geen neiging tot negatief worden van T ontdekken onder invloed van digitalis. Grünbaum meende, dat een negatieve T top slechts bij hogere doseering zou optreden dan in Europa gebruikelijk was (61) en dat het als een toxisch verschijnsel moest worden opgevat, dat gevaar voor een beschadiging van het hart oplevert. Van farmacologische zijde kreeg in de laatste jaren deze vrees voor hoge digitalisdoses nieuw voedsel, toen Büchner en Bauer (35, 36) inderdaad anatomische hartspierafwijkingen vonden na hoge doses digitalis. De neiging ontstond om elke verandering in het electrocardiogram tengevolge van digitalis aan anatomische veranderingen toe te schrijven. Bovendien deelden Dietrich en Schwiegk (62) mee, dat zij een negatieven T top door zuurstofgebrek konden opwekken en dat dit bijzonder gemakkelijk ging bij lijders aan angina pectoris. Voor ons waren deze gegevens van belang, daar Tjia (7) in zijn harten na pericard-extirpatie kleine bindweefselhaardjes vond, welke mogelijkerwijze eveneens een invloed in deze richting zouden kunnen uitoefenen.

Zoowel van klinische zijde (Aschenbrenner 63), als door eveneens door klinici verrichte farmacologische proeven (Korth en Spang 64) is aangetoond, dat de genoemde electrocardiografische afwijkingen na digitalistoediening ook zonder anatomische veranderingen kunnen voorkomen.

Ten slotte zij nog gemeld, dat Pietrkowski (65) bij kikkers door uittrekken van de atria electrocardiografische afwijkingen, analoog aan die na het gebruik van digitalis kon opwekken. Daar in ons geval door de pericard-extirpatie aanleiding gegeven werd tot dilatatie van het hart, welke zich ook aan de atria zal uiten, moest ook om deze reden het mogelijk geacht worden dat het pericard-looze hart anders dan het normale hart zou reageeren.

In het voorafgaande was alleen sprake van de veranderingen die de T top ondergaat; het is geenszins de bedoeling de andere reeds sinds lang bekende afwijkingen daarbij over het hoofd te zien.

Op de volgende bladzijden zal beschreven worden hoe aan een serie katten een subcutane injectie digitoxine gegeven wordt, waarna electrocardiografisch het effect op het hart gecontroleerd wordt. Door variatie in de doseering verkregen wij een overzicht over de uitwerking bij toenemend groote doses. Hierbij hebben wij ervoor gezorgd onder de grens te blijven, waarbij anatomische veranderingen in de hartspier optreden, daar deze doses voor de practijk minder van belang zijn. Deze grens hebben wij volgens Bauer en Reindel (66) bij een dosis van 0,14—0,16 mg digitoxine per kg lichaamsgewicht aangenomen.

Een electrocardiogram werd opgenomen 5 uur en 29 uur na de injectie. Pardee (57) geeft op, dat de werking op het electrocardiogram 2 uur na toediening intreedt en het maximum na 6 tot 10 uur bereikt. De duur ervan zou 24 uur zijn, hoewel het ook veel langer kan duren. Bauer (66) vond reeds na minimale doses digitoxine enkele minuten na de injectie optredende afwijkingen in het electrocardiogram, die echter spoedig weer verdwijnen, doch waar hij intraveneus injecteerde, kon dit voor ons buiten beschouwing blijven.

Voor onze proeven stond ons een electro-cardiograaf volgens Einthoven, model „Edelmann”, ter beschikking. Het bleek niet mogelijk door elektroden op de huid, na deze van haren bevrijd te hebben, of door onder de huid gestoken stalen naalden voldoende kleinen weerstand te krijgen, zoodat wij ons moesten beperken tot de oesophagus-anus afleiding, waarmee ook de meeste andere onderzoekers, behalve Bauer en Reindel (66), hebben volstaan. Door de eenigszins andere ligging van het hart bij de kat, meer

in de as van het lichaam, meenen wij, dat deze afleiding ongeveer gelijk is aan afleiding II bij den mensch.

Als electroden werden zilveren, met zilverchloride bedekte, staven gebruikt; in een deel der gevallen deden ook vernikkeld koperen electroden dienst.

In de anus komt een 10 cm lange en 1 cm dikke staaf. Voor de oesophagus is een $\frac{1}{4}$ cm dikke staaf bestemd, die circa 15 cm ver vanaf de tandenrij ingebracht wordt, hetgeen gemakkelijk gaat, als de kop geheel in het verlengde van den hals gestrekt wordt. Daar het niet mogelijk was de katten bij de telkens te herhalen opname van een electrocardiogram iederen keer weer te narcotiseeren, hebben wij geprobeerd of de narcose ook gemist kon worden. Bij een voorzichtige behandeling en als men niet al te wilde dieren uitzoekt, lukt het inderdaad wel de electroden buiten narcose in te brengen zonder dat geweld gebruikt behoeft te worden. De frequentie van het hart ondergaat dus geen wijzigingen. Wij hebben ons bij de vele voorproeven ervan kunnen overtuigen, dat de vooraf in rust door auscultatie bepaalde hartfrequentie volkomen onveranderd electrocardiografisch opgenomen werd.

Op de volgende bladzijden worden de resultaten van het onderzoek vermeld. De gegevens, die het uitmeten der electrocardiogrammen opleverde, worden in tabelvorm gebracht.

Daar het niet mogelijk is alle electrocardiogrammen af te beelden, hebben wij van elke groep de meest karakteristieke uitgekozen, terwijl bovendien enkele afwijkende gevallen opgenomen zullen worden.

De volgende punten werden verwerkt:

De afstanden RR, PR, QS, RT in honderdste seconden.

De toppen P, R, T in millivolts.

Bijzonderheden betreffende het ST stuk enz. vindt men in de kolom „opmerkingen”.

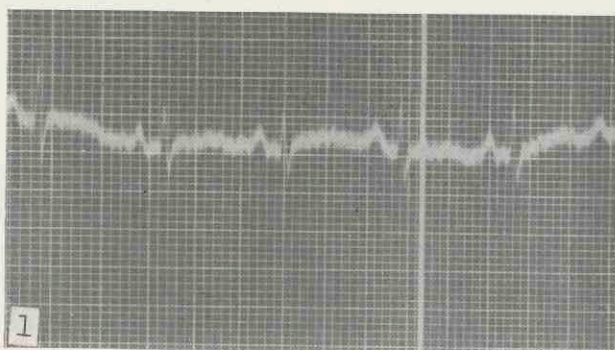
Het al of niet optreden van braken.

Op de afgebeelde electrocardiogrammen is de tijd aangegeven in $\frac{1}{50}$ sec.

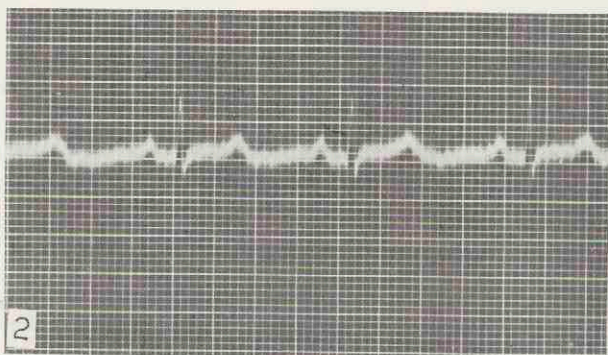


RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK





Kat 14, vóór de injectie.



Kat 14, 5 uur nà de injectie.
Sterke verlangzaming, T top hoger.

NORMALE KATTEN.

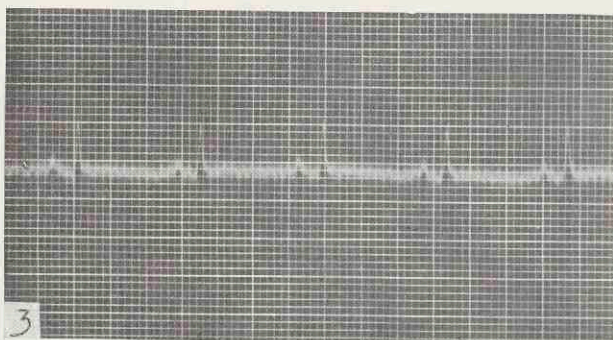
DOSIS 0,04 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 21.										
vóór	26	5	10	2	0,2	0,7	0,05	231		—
5 uur nà	38	5	10	2	0,2	0,7	0,1	158		—
29 uur nà	25	5	10	2	0,3	0,6	0,1	250		—
Kat 52.										
vóór	22	6	11	1	0,2	0,05	0,2	273	S laag, R klein	—
5 uur nà	26	5	12	1	0,2	0,05	0,2	231		—
29 uur nà	26	5	11	1	0,15	0,05	0,2	231		—
Kat 14.										
vóór	30	6	12	2	0,2	0,7	0,2	200		—
5 uur nà	40	7	14	2	0,2	0,7	0,25	150		—
29 uur nà	32	6,5	6	2	0,2	0,6	0,2	188		—

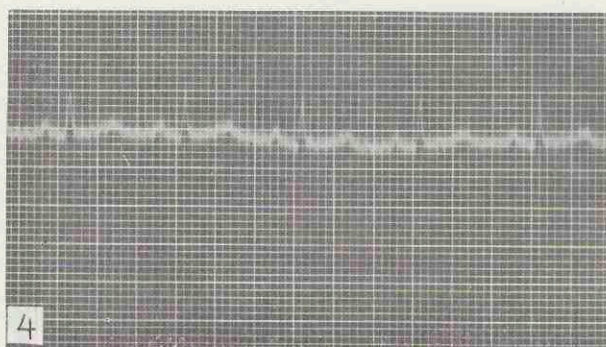
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur na injectie		29 uur na injectie	
			afwijking in %		afwijking in %
Frequentie	235	180	— 23	223	— 5
PR in 1/100 sec.	5,7	5,7	—	5,5	— 3,5
QS in 1/100 sec.	1,7	1,7	—	1,7	—
RT in 1/100 sec.	11	12	+ 9	12,3	+ 12
P in millivolts	0,2	0,2	—	0,22	+ 10
R	0,48	0,48	—	0,42	— 12,5
T.	0,15	0,18	+ 20	0,17	+ 13

We zien, dat behoudens een verlangzaming van het hart en een matige toename van den T top nauwelijks eenige verandering is opgetreden, weshalve wij ervan hebben afgezien deze dosis aan pericardlooze dieren te geven.



Kat 49, vóór de injectie.



Kat 49, 5 uur nà de injectie.
T top zichtbaar geworden.

NORMALE KATTEN.

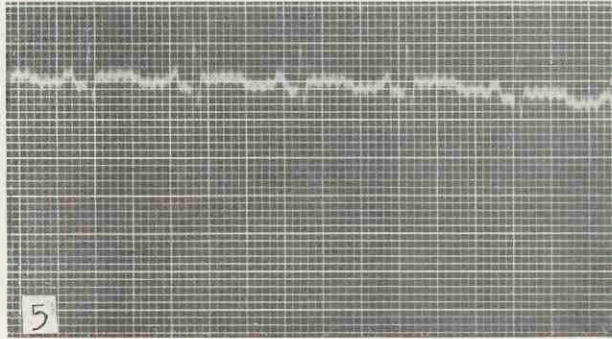
DOSIS 0,06 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra-ken
Kat 20.										
vóór	34	7	13	2	0,2	0,6	0,05	176		—
5 uur ná	34,5	6,5	10	2,5	0,2	0,7	0,1	178		—
29 uur ná	37	6	12	2	0,15	0,7	0,1	162		—
Kat 49.										
vóór	34	6	?	2	0,15	0,75	0	176		—
5 uur ná	30	6	12	2	0,20	0,85	0,20	200		—
29 uur ná	30	6	11	2	0,20	0,85	0,15	200		—
Kat 50.										
vóór	30	6	12	3	0,3	0,6	0,2	200	Notch in RS	—
5 uur ná	28	7	11	1,5	0,2	0,6	0,2	215	Notch dichterbij S	—
29 uur ná	32	6,5	10	1,5	0,2	0,6	0,2	188	Onveranderd.	—

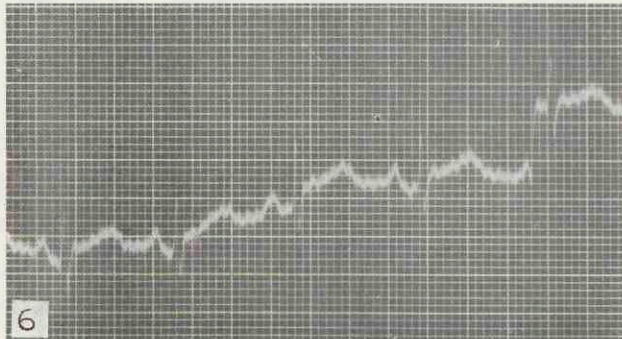
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur ná injectie		29 uur ná injectie	
			verandering in %		verandering in %
Frequentie	184	198	+ 7,6	183	—
PR in 1/100 sec.	6,3	6,5	+ 3	6,17	— 2
RT	12,5	11	— 12	11	— 12
QS	2,33	2,0	— 14	1,83	— 21
P in millivolt	0,22	0,2	— 10	0,18	— 20
R	0,65	0,72	+ 11	0,72	+ 11
T	0,08	0,17	+ 112	0,15	+ 87

We zien, dat de frequentie een weinig toeneemt, evenals de geleidingstijd en de hoogte van de R uitslag. Belangrijk is de verandering in de grootte van den T top. Deze neemt in twee van de drie gevallen belangrijk toe. In deze twee gevallen was de T top voordien klein. In het derde geval was de T top voor de injectie normaal van grootte en bleef onveranderd. Door de kleine aanvangswaarde is de toename van den T top geflatteerd.



Kat 48, vóór de injectie.



Kat 48, 29 uur nà de injectie.
Geringe afname van de frequentie.
De T top wordt hoger.

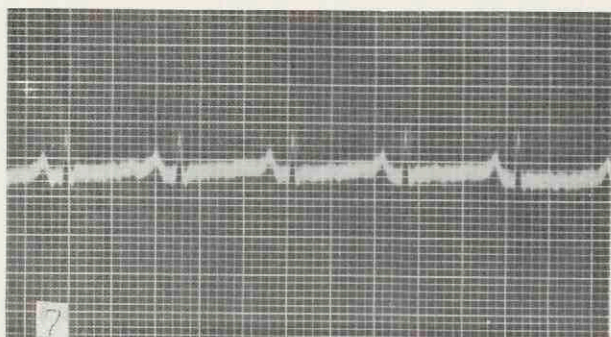
PERICARDLOOZE KATTEN. DOSIS 0,06 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 44.										
vóór	21	7	5	2,5	0,2	1,0	0,15	285	ST stuk begint hoog	—
5 uur nà	23	7	4	2	0,25	0,7	0,15	260		—
29 uur nà	20	7	4,5	2	0,3	1,0	0,2	300		—
Kat 47.										
vóór	30	7	12	2	0,2	0,8	0,2	200	S zeer laag.	—
5 uur nà	25	6	12	1,5	0,3	0,6	0,2	240		—
29 uur nà	28	7	12	2	0,3	0,6	0,2	215		—
Kat 48.										
vóór	30	4,5	12	2	0,25	0,9	0,12	200	S laag	—
5 uur nà	34	6	12	2	0,25	0,8	0,20	176		—
29 uur nà	34	6	12	2	0,25	0,5	0,20	176		—

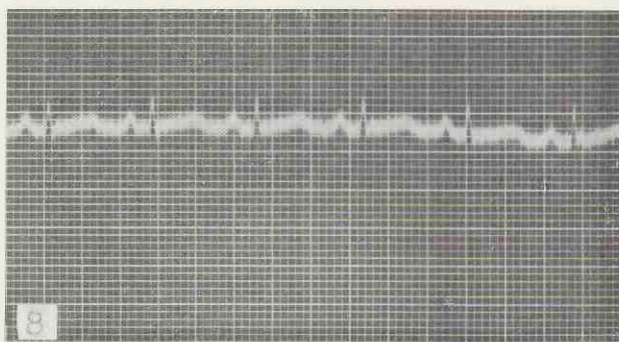
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur nà injectie		29 uur nà injectie	
			ver- andering in %		ver- andering in %
Frequentie	228	225	—	230	—
PR in 1/100 sec.	6,17	6,3	+ 2	6,67	+ 8
RT	9,67	9,33	— 3,5	9,5	— 2
QS	2,17	1,83	— 15	2	— 8
P in millivolt	0,22	0,27	+ 22,5	0,28	+ 27
R	0,9	0,7	— 22	0,7	— 22
T	0,16	0,18	+ 12,5	0,20	+ 25

We zien een geringe toename van PR. De P en T top zijn in grootte toegenomen. De uitslag van R is verminderd. De duur van QS is korter geworden.



Kat 18, vóór de injectie.



Kat 18, 5 uur na de injectie.

T top duidelijk zichtbaar geworden.

Uitslag van R verkleind.

NORMALE KATTEN.

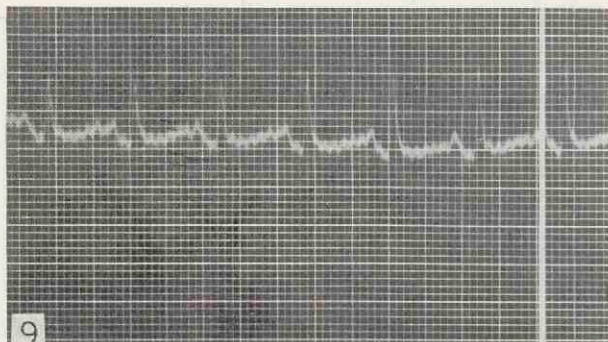
DOSIS 0,08 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra-ken
Kat 18.										
vóór	26	5	?	1,5	0,2	0,6	0	231		—
5 uur nà	27	5,5	12	1,5	0,2	0,4	0,2	220		—
29 uur nà	26	6	14	1,5	0,2	0,35	0,1	231		—
Kat 38.										
vóór	26	5	10	3	0,15	0,4	0,1	231		—
5 uur nà	25	6	10	3	0,2	0,4	0,15	240	ST stuk verlaagd	—
29 uur nà	26	6	9	2	0,2	0,2	0,1	231		—
Kat 39.										
vóór	24	5	12	3	0,25	0,25	0,3	250	QRS klein, notch in RS en in ST	—
5 uur nà	25	5	11	2	0,25	0,15	0,4	240	onveranderd	—
29 uur nà	25	4	11	2	0,25	0,1	0,5	240	onveranderd	—

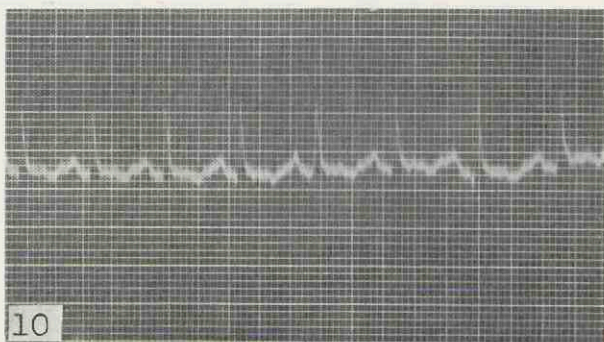
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur nà injectie		29 uur nà injectie	
			verandering in %		verandering in %
Frequentie	237	233	— 2	234	— 1
PR in 1/100 sec.	5	5,5	+ 10	4,7	— 6
RT	11	11	—	11,3	+ 3
QS	2,5	2,2	— 12	1,8	— 28
F in millivolt	0,20	0,22	+ 10	0,22	+ 10
R	0,42	0,32	— 24	0,22	— 47
T	0,13	0,25	+ 92	0,23	+ 77

De frequentie, de afstand PR en de afstand RT zijn weinig veranderd. De duur van het QRS complex is verminderd. De uitslag van R wordt kleiner, terwijl de T top grooter wordt. De veranderingen van de R en van den T top zijn tegengesteld. Mogelijkerwijs moet hier aan het lateralisatie-effect van Winternitz (67) gedacht worden.



Kat 44, vóór de injectie.



Kat 44, 5 uur nà de injectie.
Negatieve T top.

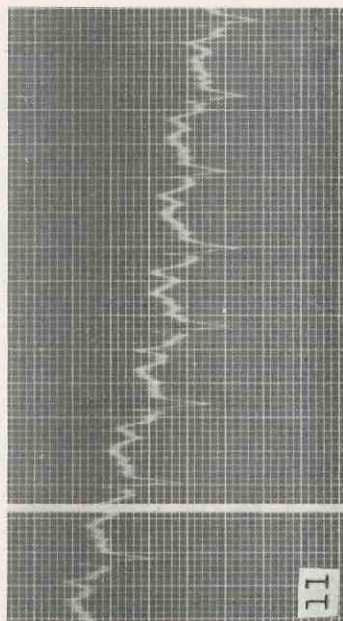
PERICARDLOOZE KATTEN. DOSIS 0,08 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 43.										
vóór	24	7	11	3	0,2	0,5	0,2	250	Notch in QR onveranderd	—
5 uur ná	26	7	9	2	0,3	0,7	0,2	231		—
Kat 44.										
vóór	23	6	?	2,5	0,25	1,0	0	260	ST stuk dalend	—
5 uur ná	24	6	12	2,5	0,25	1,0	-0,1	250		—
29 uur ná	23	6	10	2,5	0,25	1,0	-0,1	260		—
Kat 45.										
vóór	34	6,5	10	1,5	0,25	0,7	0,2	176	ST stuk begint hoog	—
5 uur ná	30	6,5	10	1,5	0,25	0,7	0,2	200		—
29 uur ná	28	6	10	2	0,25	0,7	0,25	215		—

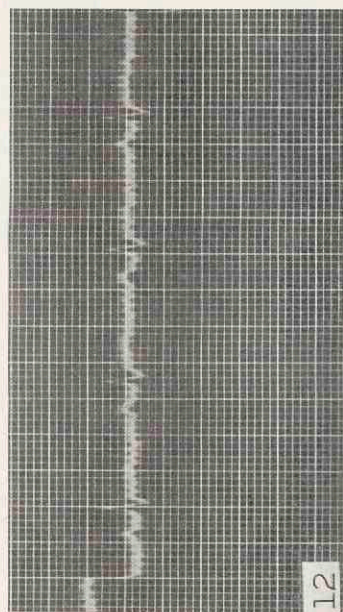
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur ná injectie		29 uur ná injectie	
			ver- andering in %		ver- andering in %
Frequentie	229	227	— 1	238	+ 4
PR in 1/100 sec.	6,5	6,5	—	6	— 8
RT	10,5	10,3	— 2	10	— 5
QS	2,3	2	— 13	2,3	—
P in millivolt	0,23	0,27	+ 17	0,25	+ 4
R	0,73	0,8	+ 10	0,85	+ 16
T	0,13	0,1	— 23	0,08	— 38

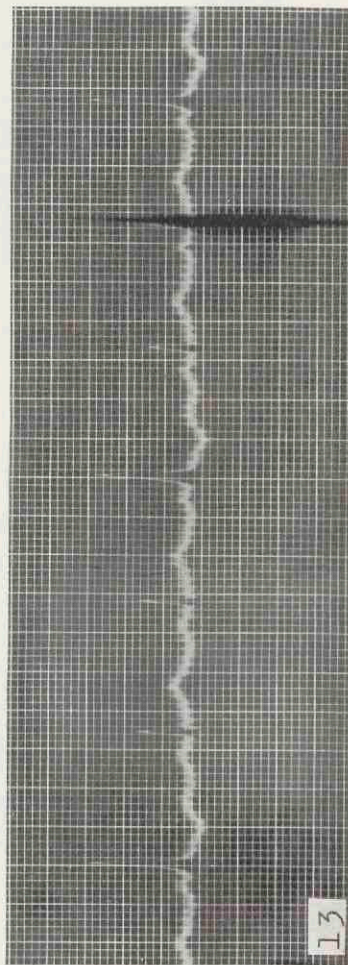
We zien, dat de frequentie onveranderd blijft. Ook PR en RT veranderen weinig. De afstand QS is 5 uur na de injectie verkort. Slechts de grootte der uitslagen is belangrijk veranderd. P en R zijn in grootte toegenomen, terwijl de T top gemiddeld kleiner werd. Deze verlaging van den T top vond echter slechts in één van de drie gevallen plaats, in beide andere bleef de T top onveranderd.



Kat 42, vóór de injectie.



Kat 42, 5 uur ná de injectie.
Sterke verlangsaming en verlaging van den T top.
Afstand PR verlengd.



Kat 41, 5 uur ná de injectie.
Regelmatige extra-systolie.

NORMALE KATTEN.

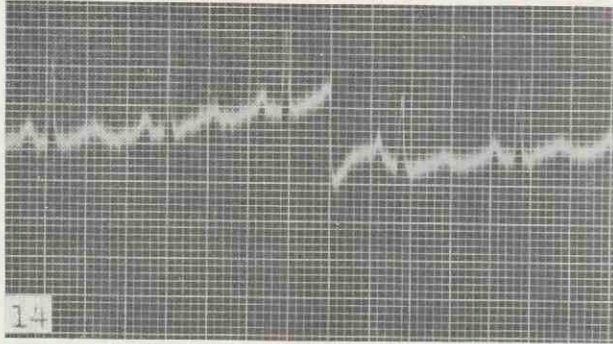
DOSIS 0,10 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 40.										
vóór	24	5	10	2,5	0,3	0,6	0,3	250		—
5 uur nà	30	6	9	2,5	0,2	0,6	0,1	200		+
29 uur nà	26	5,5	8	2,5	0,25	0,5	0,1	231	ST stuk iets ver- hoogd	—
Kat 41.										
vóór	26	6	12	2	0,25	0,75	0,15	231		—
5 uur nà	33	6,5	12	2	0,15	0,80	0,15	182	Om de 2 slagen een E.S. uitgaande v. d. R. Ventr.	+
29 uur nà	29	6	10	2,5	0,15	0,90	0,25	208		—
Kat 42.										
vóór	28	6	12	2	0,3	0,5	0,25	215		—
5 uur nà	35	7	10	2	0,18	0,5	0,05	172		—
29 uur nà	29	9	12	2	0,10	0,6	0,25	208		—

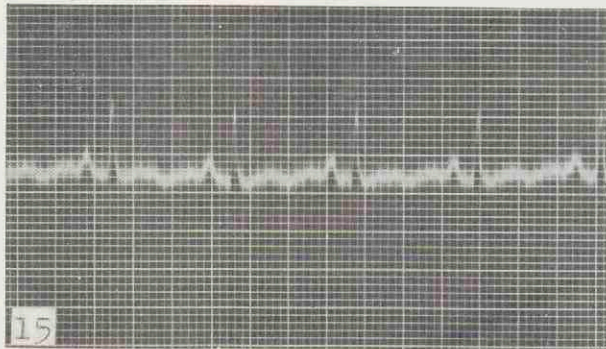
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur nà injectie		29 uur nà injectie	
			ver- andering in %		ver- andering in %
Frequentie	232	185	— 20	216	— 7
PR in 1/100 sec.	5,7	6,5	+ 14	6,8	+ 19
RT	11,3	10,3	— 9	10	— 11,5
QS	2,2	2,2	—	2,3	+ 4
P in millivolt	0,28	0,18	— 36	0,17	— 39
R	0,62	0,63	+ 1,5	0,67	+ 8
T.	0,23	0,10	— 56	0,20	— 13

De opgetreden veranderingen bestaan uit een vermindering van de frequentie, een verlenging van den afstand PR en een verkorting van RT. De grootte der uitslagen van P en T is verminderd, terwijl R grooter werd. Twee katten hebben gebrakt. Bij één kat trad extra-systolie op.



Kat 6, vóór de injectie.



Kat 6, 29 uur nà de injectie.
T top diphasisch geworden.

PERICARDLOOZE KATTEN. DOSIS 0,10 mg/kg lichaamsgewicht.

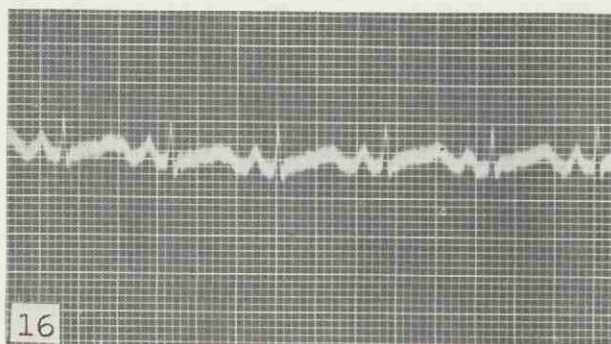
	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 6.										
vóór	29	6,5	12	2,5	0,3	1,0	0,2	207		—
5 uur nà	30½	6	10	3	0,3	0,9	0,1	197		+
29 uur nà	34	6,5	12	2,5	0,25	0,9		176	T top diphasisch	—
Kat 10.										
vóór	22	4	10	2	0,2	0,2	0,1	273		—
5 uur nà	26	4	?	2	0,25	0,4	0	231		+
29 uur nà	26	4	?	2	0,25	0,4	0	231	Notch in RS	—
Kat 46.										
vóór	26	6,5	13	2	0,25	0,15	0,3	231		—
5 uur nà	32	8	14	3	0,25	0,25	0,2	188		+
29 uur nà	30	8	6	3	0,25	0,20	0,3	200		—

De gemiddelde waarden hiervan zijn:

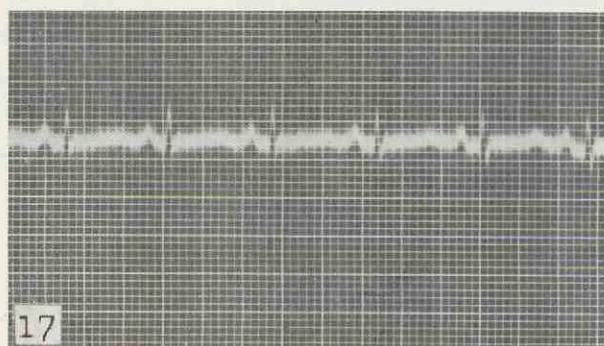
	Vóór de injectie	5 uur nà injectie		29 uur nà injectie	
			ver- andering in %		ver- andering in %
Frequentie	237	205	— 13	202	— 15
PR in 1/100 sec.	5,7	6	+ 5	6,2	+ 9
RT	11,7	12	+ 2,5	9	— 23
QS	2,2	2,7	+ 22	2,5	+ 13
P in millivolt	0,25	0,27	+ 8	0,25	—
R	0,45	0,52	+ 15	0,50	+ 11
T	0,20	0,10	— 50	0,10	— 50

Bij deze dosis zijn belangrijke veranderingen ontstaan.

Er is een vermindering van de frequentie te zien. De afstanden PR en QS zijn verlengd. RT is, althans na 29 uur, verkort. De uitslag van R is vergroot, die van T belangrijk kleiner geworden. Deze verandering trad bij alle drie katten op. Alle katten hebben gebrakt.



Kat 18, vóór de injectie.



Kat 18, 5 uur nà de injectie.
T top sterk verlaagd.

NORMALE KATTEN.

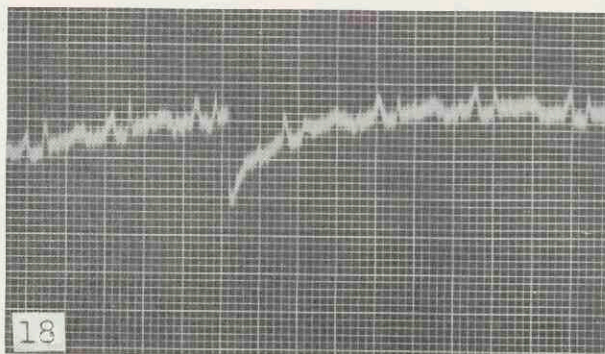
DOSIS 0,12 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 16.										
vóór	24	6,5	9	3	0,2	0,5	0,05	250	R top gespleten	—
5 uur ná	30	7	7,5	3	0,2	0,6	0,1	200	onveranderd	+
29 uur ná	35	8	8	3	0,2	0,5	0,15	172	onveranderd	—
Kat 24.										
vóór	32	6	12	3	0,2	0,4	0,3	188		—
5 uur ná	30	7	10	3	0,15	0,3	0,15	200		+
Kat 18.										
vóór	26	5	14	2	0,2	0,5	0,2	231		—
5 uur ná	27	5,5	13	2	0,15	0,35	0,1	223		+
29 uur ná	24	5	12	2	0,2	0,3	0,15	250		—

De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur ná injectie		29 uur ná injectie	
			ver- andering in %		ver- andering in %
Frequentie	223	208	— 6,5	211	— 5
PR in 1/100 sec.	5,8	6,5	+ 12	6,5	+ 12
RT	11,7	10,2	— 13	10	— 14,5
QS	2,7	2,7	—	2,7	—
P in millivolt	0,2	0,17	— 15	0,2	—
R	0,47	0,42	— 11	0,40	— 15
T	0,18	0,12	— 33	0,15	— 17

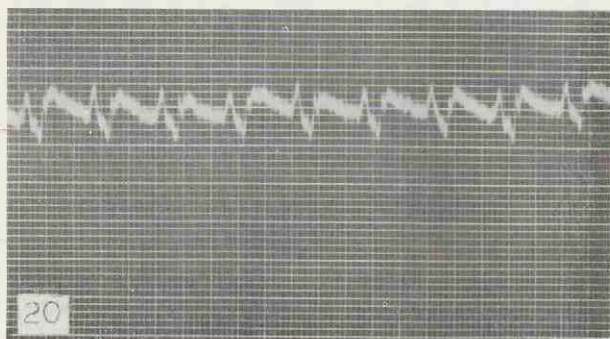
Ook hier duidelijke veranderingen. Wat den tijdsduur betreft, de frequentie is verminderd, de afstand RT is verkort, terwijl PR verlengd is. De uitslagen zijn alle kleiner geworden. Bij twee van de drie katten werd de T top kleiner, slechts bij één kat werd deze grooter. Alle katten hebben gebraakt.



Kat 5, vóór de injectie.



Kat 5, 5 uur nà de injectie.
T top negatief geworden, afstand PR verlengd.



Kat 5, 10 dagen nà de injectie.
Abnormaal prikkelverloop.

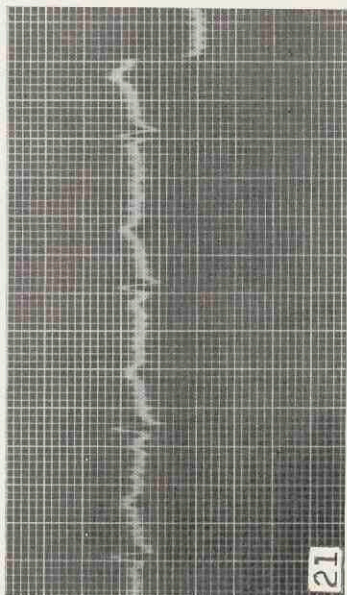
PERICARDLOOZE KATTEN. DOSIS 0,12 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 1.										
vóór	34	?	12	2	?	0,5	0,15	176	P nauwelijks zicht- baar	—
5 uur nà	40	8	12	2	0,15	0,5	0,15	150	P zichtbaar	+
29 uur nà	33	?	10	3	?	0,35	0,15	182		—
Kat 5.										
vóór	24	5	8	2	0,3	0,3	0,2	250		—
5 uur nà	24	6	10	2	0,2	0,5	-0,2	250	ST stuk begint hooger	+
29 uur nà	30	8	9	2,5	0,05	0,5	0,1	200	Mogelijkerwijze een 2 : 1 blok	—
Kat 11.										
vóór	26	6	11	2,5	0,2	0,6	0,3	231		—
5 uur nà	30	6	10	3	0,2	0,6	0,1	200		+
29 uur nà	29	7	8	2,5	0,3	0,7	0,1	208		—

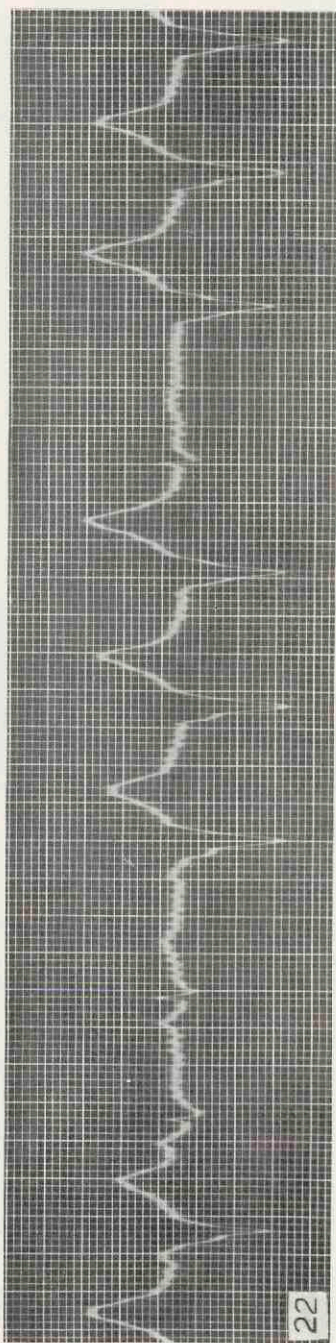
De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	5 uur nà injectie		29 uur nà injectie	
			ver- andering in %		ver- andering in %
Frequentie	219	200	— 9	197	— 10
PR in 1/100 sec.	5,5	6,7	+ 22	7,5	+ 36
RT	10,3	10,7	+ 4	9	— 12,5
QS	2,2	2,3	+ 4,5	2,7	+ 23
P in millivolt	0,17	0,18	+ 6	0,12	— 29
R	0,47	0,53	+ 13	0,52	+ 11
T	0,22	0,02	— 91	0,12	— 45,5

De frequentie is verminderd, PR is verlengd, RT na 29 uur verkort. Ook QS is verlengd. De T top is in twee van de drie gevallen verlaagd, in het derde onveranderd. Eén maal werd de T top zelfs negatief. De uitslagen van R zijn vergroot, die van P na 29 uur verkleind. Bij één kat is misschien een 2:1 blok ontstaan. Om dit zeker vast te stellen zouden meerdere afleidingen noodig geweest zijn. Dezelfde kat had 10 dagen na de injectie een niet precies te localiseeren heterotopie(?). Alle katten hebben gebraakt.



Kat 51, vóór de injectie.



Kat 51, 29 uur ná de injectie.
Series heterope slagen.

NORMALE KATTEN.

DOSIS 0,14 mg/kg lichaamsgewicht.

	RR	PR	RT	QS	P	R	T	Freq.	Opmerkingen	Bra- ken
Kat 22.										
vóór	28	6	12	2	0,2	0,3	0,25	215		—
5 uur nà	25	6	13	2	0,2	0,3	0,2	240		+
29 uur nà	36	8	9	2	0,2	0,4	0,35	167		+
Kat 51.										
vóór	34	5	15	2,5	0,1	0,3	0,3	176	R niet overal zichtbaar	—
5 uur nà	32	8	14	2,5	-0,1	0,25	0,3	188		+
29 uur nà	Series heterotope slagen, van de linker ventrikel uit- gaande, waartusschen enkele normale slagen. Freq. 176									+
Kat 23.										
vóór	34	8	12	3	0,2	1,0	0,1	176		—
5 uur nà	Heterotope prikkelvorming. Uitgangspunt niet duidelijk.									+
								Freq. 300		

De gemiddelde waarden hiervan zijn:

	Vóór de injectie	Na 5 uur (alleen kat 22 en 51)	
			afwijking in %
Frequentie	186	214	+ 15
PR in 1/100 sec.	6,3	7	+ 11,5
RT	13	13,5	+ 4
QS	2,5	2,5	—
P in millivolts	0,17	0,05	— 71
R	0,53	0,28	— 47
T	0,22	0,25	+ 13,5

De toxische dosis blijkt te zijn bereikt. De frequentie neemt toe. In twee van de drie gevallen nemen heterotope centra de leiding. PR is verlengd. De uitslagen worden kleiner, behalve de T top, die grooter wordt. Dit kan echter ook een toevallige verandering zijn, daar kat 23 met zijn kleinen T top slechts eenmaal in rekening gebracht kon worden. Laat men deze buiten beschouwing, dan is T zelfs iets kleiner geworden.

Uit vrees voor beschadiging der harten werd er van afgezien pericardlooze katten met deze dosis in te spuiten.

Alle katten hebben op de injectie met braken gereageerd.

In deze op het eerste gezicht zeer verwarrende hoeveelheid cijfers blijken toch enkele groote lijnen aantoonbaar. Wij zullen ons in het volgende voorloopig beperken tot het normale dier om daarbij het verloop der digitaliswerking te analyseeren.

Om het overzicht te vergemakkelijken heb ik de veranderingen in procenten der verschillende onderdeelen van het electrocardiogram van het normale dier in tabel 6 bijeengebracht.

Ter vermijding van dubbele getallen is daarbij het gemiddelde van de veranderingen na 5 en na 29 uur genomen (behalve bij dosis 0,14 mg).

Dosis	Freq.	PR	RT	QS	P	R	T	Heterotopie	Braken
0,04	-14	- 1,8	+10,5	--	+ 5	- 6,3	+16	-	-
0,06	+ 3,8	- 0,5	-12	-17,5	-25	+11	+99,5	-	-
0,08	- 1,5	+ 2	+ 1,5	-20	+10	-35,5	+84,5	-	-
0,10	-13	+16,5	-10,3	+ 2	-37,5	+ 4,8	-34,5	(+)	+
0,12	- 5,8	+12	-13,8	--	- 7	-13	-25	-	+
0,14	+15	+11,5	+ 4	--	-71	-47	+13,5	++	++

Tabel 6. Normale dieren.

Het blijkt direct, dat wij de veranderingen van de grootte van den P en R top wegens de onregelmatigheid ervan kunnen uitschakelen.

De frequentie.

Wij zien een polsverlangzaming welke bij hooge doses voor een versnelling plaats maakt, zooals dit in den regel het geval is. De aandacht wordt echter getrokken door het optreden in twee fasen van de verlangzaming. Ik geloof niet dat dit een toevallige vondst is, want de verlangzaming trad in alle drie gevallen, waarbij 0,04 mg digitoxine gegeven werd, op, terwijl ik nog over een vierde niet opgenomen geval beschik, waarbij eveneens een verlangzaming volgde en wel van 240 op 188.

Zonder hierover een oordeel te willen vellen wil ik slechts

aanhalen, dat de polsverlangzaming na digitalis-toediening op twee verschillende manieren verklaard wordt, n.l.:

1. door prikkeling van het vaguscentrum (eventueel door de nervus depressor);
2. door directe inwerking van de digitalis op het hart.

Beide opvattingen bestrijden elkaar heftig. (Zie voor literatuur Lendle, *Ergänzungsband I* bij Heffters Handbuch).

Bovenstaand verloop schijnt er een aanwijzing voor, dat de vertraging inderdaad op twee manieren tot stand kan komen.

De geleidingstijd PR.

In overeenstemming met de algemeen gangbare opvatting wordt deze door digitalis verlengd. Een verbetering der geleiding bij kleine doses, zooals Schellong (68) die vond, is nauwelijks zichtbaar.

De afstand RT.

Deze is, evenals Cheer (69) vond, in de meeste gevallen verkort, doch de verandering lijkt onregelmatig. Wanneer men bedenkt, dat de RT afstand, hoewel niet gelijk aan, toch nauw verband houdt met den duur der systole, dan zal het duidelijk zijn dat wij hier een belangrijk gegeven over de werking van digitalis in handen hebben.

Nu is de duur van de systole een functie van de frequentie. Bij grotere frequentie wordt in de eerste plaats de diastole korter, maar ook de systole neemt in duur af. Vele formules zijn over dezen samenhang opgesteld (zie Wiggers, *Circulation in health and disease*. 1923, bladz. 103). Bijna alle komen zij daarop neer, dat de duur van de systole omgekeerd evenredig is met den wortel uit de frequentie. Voor ons doel leek de formule van Lombard en Cope het meest geschikt. Zij luidt:

$$\text{Systole} = \frac{60}{K \cdot \sqrt{\text{Frequentie}}}$$

Hierin is K de factor, die het verband tusschen de systole en

de frequentie aangeeft. Hij wordt door allerlei omstandigheden beïnvloed en is slechts onder volkomen gelijke omstandigheden voor alle dieren gelijk.

$$K = \frac{60}{RT. \sqrt{\text{Frequentie}}}$$

Het leek ons van belang de grootte van K onder invloed van digitalis na te gaan. Om aan te toonen dat de factor K voor katten een vaste grootte is voor verschillende dieren en voor verschillende frequenties, hebben wij in tabel 7 over de verandering van K na digitalis bij de waarde vóór de injectie tevens de frequentie vermeld. De waarde van K blijkt te varieeren tusschen 0,338 en 0,356 voor onbehandelde dieren, terwijl geen verband met de frequentie bestaat.

In de laatste kolom van tabel 7 is weer voor de verdere verwerking het gemiddelde van de percentages verandering na 5 en na 29 uur genomen.

Dosis	Vóór injectie		5 uur na injectie		29 uur na injectie		Gemidd. verandering in %
	K	Freq.	K	verandering in %	K	verandering in %	
0,04	0,356	235	0,373	+ 4,8	0,327	- 8	- 1,6
0,06	0,354	184	0,388	+ 10	0,403	+ 14	+ 12
0,08	0,354	237	0,357	+ 1	0,347	- 2	- 0,5
0,10	0,349	232	0,428	+ 22,5	0,408	+ 17	+ 19,8
0,12	0,343	223	0,407	+ 18,6	0,413	+ 20,4	+ 19,5
0,14	0,338	186	0,304	- 10			- 10

Tabel 7.

Wij zien, dat het verhoudingsgetal K een duidelijke relatieve verkorting van den duur der systole tengevolge van de werking van digitalis aantoonst. Hierbij worden de volgende bijzonderheden opgemerkt:

1. Bij doses, die aanleiding geven tot arhythmieën treedt een verlenging op, ook bij die harten, die niet arhythmisch zijn geworden.
2. Bij een dosis van 0,06 mg is er een verkleining van de factor K, die bij 0,08 mg weer ontbreekt.

Opgemerkt moet worden, dat Cheer een andere formule gebruikte, zoodat zijn waarden niet direct te vergelijken zijn.

De afstand QS.

Deze vertoont in het gebied van 0,06 en 0,08 mg een verkorting. Bijzonder interessant zijn de bij kat 41 optredende extra-systolen. Hierbij vinden wij een breed QRS complex, een hooge R en een negatieven T top. Deze configuratie herinnert sterk aan de oorspronkelijke afbeeldingen van De Boer (56). Deze vond bij vervroegde prikkeling een vertraging van de prikkelgeleiding tengevolge van een nog niet geheel voltooid herstel na de vorige contractie, welk herstel onder invloed van digitalis verlangsamd is. Hierdoor ontstaat een verschuiving van de basale en apicale negativiteit, uit de interferentie waarvan hij het afwijkende beeld kon verklaren. Het is dus niet noodig in het onderhavige geval aan te nemen, dat de extra-systole van de rechter ventrikel uitgaat, doch zij kan ook in het atrium ontstaan zijn.

De T top.

Deze vertoont karakteristieke veranderingen:

1. Bij kleine doses een neiging tot grooter worden. Hierop wees reeds Bauer (71). Dat dit verschijnsel bij onze proeven geflatteerd is, hebben wij reeds uiteengezet. Het treedt ook niet bij alle katten op. Het hier bedoelde toenemen van den T top is niet geheel identiek met het „low voltage effect”, daar P en R er in wisselende mate aan deelnemen.
2. Bij groote doses een neiging tot kleiner worden. Een negatieven T top zagen wij bij de normale katten geen enkele maal.

Figuur 11 moge het verband tusschen de veranderingen van den T top en die van de factor K aantoonen. Hierin is de waarde vóór de injectie van beide grootheden als 100 aangenomen en worden

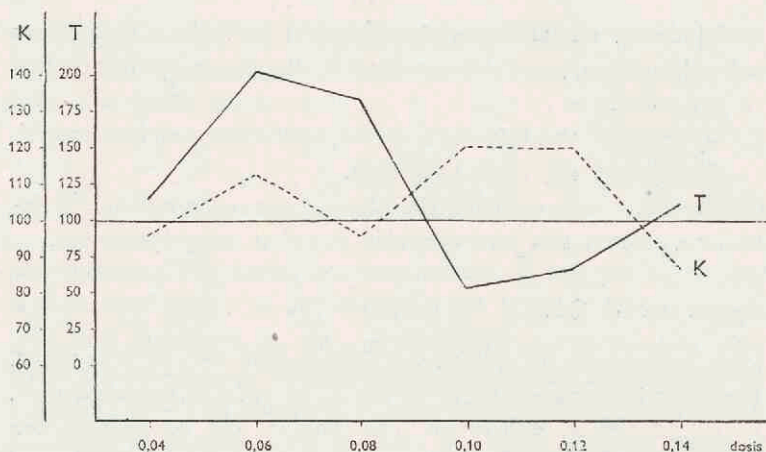


Fig. 11.

de veranderingen in positieven of negatieven zin naar boven resp. naar beneden afgezet.

De prikkelvorming in heterotope centra.

Na enkele extra-systolen reeds bij een lagere doseering, nemen bij 0,14 mg/kg de lagere centra in twee van de drie gevallen de leiding over.

Braken.

Dit treedt vanaf een dosis van 0,10 mg bij alle katten in de eerste uren na de injectie op. Na 0,14 mg zijn de dieren ook den volgenden dag nog misselijk.

ST verloop.

In de meeste gevallen weinig uitgesproken veranderingen.

Wij kunnen nu op grond van het electrocardiografisch onderzoek de volgende tabel 8 van de veranderingen tengevolge der verschillende digitalis-doseeringen geven:

In de tabel beteekenen: + een vergrooting.

— een kleiner worden.

θ een onveranderd zijn.

Dosis	T top	Freq.	Index K	PR afstand	Braken	Heterotopie
0,04	+	-				
0,06	++	θ	+			
0,08	++	θ	θ			
0,10	-	-	+	+	+	(+)
0,12	-	-	+	+	+	-
0,14	+ of (θ)	+	-	+	++	++

Tabel 8.

Uit deze electrocardiografische veranderingen conclusies over de therapeutische doseering te trekken, brengt ons een weinig op hypothetisch gebied. Daar wij met normale dieren te doen hadden, bestond er natuurlijk geen mogelijkheid een „verbetering” van de circulatie te vinden. Evenwel is de verandering van de factor K een aanwijzing ervoor, dat digitoxine reeds bij een lage doseering de actie van het hart verbetert, doch dat het maximum van werkzaamheid bereikt wordt bij een dosis, die slechts weinig onder de toxische ligt. Het is bij deze hoge doseering, dat de T top verlaagd wordt.

Invloed van digitoxine op het E. C. G. der pericardlooze dieren.

De gegevens, verkregen door het uitmeten der electrocardiogrammen worden in tabel 9 samengebracht. Hierin zijn

Dosis	Freq.	PR	RT	QS	P	R	T	Heterotopie	Braken
0,06	-	+5	- 2,8	-11,5	+25	-22	+19	-	-
0,08	+ 1,5	-4	- 3,5	- 6,5	+10,5	+13	-30,5	-	-
0,10	-14	+7	-10,3	+17,5	+ 4	+13	-50	-	+
0,12	- 0,5	+29	- 4,3	+13,8	-11,5	+12	-68,3	(+)	+

Tabel 9. Pericardlooze dieren.

weer de gemiddelden der veranderingen na 5 en 29 uur, uitgedrukt in procenten, genomen.

De getallen, betreffende de formules van Lombard en Cope zijn in tabel 10 samengevat. Het blijkt, dat de factor K bij de pericardlooze dieren vóór de injectie grootere verschillen vertoont dan bij normale dieren. Bovendien ligt de waarde ervan hooger. Bij de normale dieren is het gemiddelde 0,349, terwijl dit bij de pericardlooze dieren 0,379 bedraagt. Een verschil derhalve van 9%. De relatieve duur van de systole is dus korter. Het lijkt waarschijnlijk, dat we hierin een uiting van de hypertrophie mogen zien, waardoor het pericardlooze hart zijn inhoud in korteren tijd kan uitwerpen dan het normale hart.

Dosis	Vóór injectie		5 uur na injectie		29 uur na injectie		Gemidd. verandering in %
	K	Freq.	K	verandering in %	K	verandering in %	
0,06	0,411	228	0,429	+ 4	0,416	+ 1	+ 2,5
0,08	0,378	229	0,387	+ 2	0,389	+ 3	+ 2,5
0,10	0,333	237	0,349	+ 4,8	0,469	+ 40,8	+ 23
0,12	0,394	219	0,397	+ 1	0,475	+ 20,5	+ 11

Tabel 10.

Vergelijken we nu den invloed van digitoxine op het E.C.G. der pericardlooze dieren met dien op het E.C.G. der normale dieren, dan kunnen we vaststellen, dat deze in groote trekken gelijk is. Er zijn evenwel de volgende bijzonderheden waar te nemen:

1. De T top vertoont reeds na een dosis van 0,08 mg/kg de neiging lager te worden, tegen bij de normale katten na 0,10 mg/kg.
2. Bovendien wordt de T top in twee gevallen negatief, hetgeen we bij de normale katten niet zagen.

3. De factor K uit de formule van Lombard en Cope, die reeds voor de injectie grooter was, bereikt na de toediening van digitoxine een hogere waarde dan bij de normale dieren. De verandering uitgedrukt in procenten is evenwel bij beide groepen ongeveer gelijk.

Of wij nu uit deze verschillen mogen concludeeren, dat de gevoeligheid voor digitoxine bij het hypertrophische hart grooter is? Wat de T top betreft, deze vertoont reeds bij een ongeveer 20% kleinere dosis een neiging tot lager worden. Neemt men evenwel de grootte van de factor K in aanmerking, dan blijkt, dat een belangrijke verkorting van den relatieven systolen-duur pas intreedt na 0,10 en 0,12 mg digitoxine per kg lichaamsgewicht, dus na een zelfde dosis als bij de normale dieren. Het pericardlooze hypertrophische hart is dus niet gevoeliger dan het normale hart, wat betreft de dosis digitoxine, welke werkzaam is.

Wel is de grootste waarde, die K na digitoxine bereikt, bij de pericardlooze dieren ongeveer 10% hooger dan bij de normale dieren, n.l. 0,475 tegen 0,428. De spiermassa van het pericardlooze hypertrophische hart heeft dus na toedienen van digitoxine een grootere kracht dan die van het normale hart. En dit lijkt me een zeer belangrijk resultaat. Immers, hiermee kunnen we de oude ervaring uit de kliniek verklaren, dat sterk gedilateerde en gehypertrophieerde harten beter op digitoxine reageeren dan andere harten. Deze hypertrophische harten met hun groote spiermassa krijgen na digitalistoediening een veel grootere kracht dan minder sterk of heelemaal niet gehypertrophieerde harten.

HOOFDSTUK V.

Histologisch onderzoek.

In verband met de door Büchner c.s. (36, 37) vastgestelde overgevoeligheid van het hart voor digitalis bij de aanwezigheid in de hartspier van anatomische veranderingen zooals degeneraties, necrosen, cel-infiltraten, was het noodig, het gebruikte hartenmateriaal aan een histologisch onderzoek te onderwerpen. Temeer was dit van belang, waar Nelemans (8) in kattenharten na het kunstmatig maken van een aorta-insufficiëntie cel-infiltraten vond, die hij als myocarditische hardjes opvatte. Zijn beschrijving en zijn afbeelding lijken zeer veel op die in de publicatie van Büchner, hoewel deze hardjes op een geheel andere wijze waren ontstaan. Nu had Tjia bij zijn pericardlooze katten in enkele gevallen een bindweefselvermeerdering gevonden. Daar hij zijn katten na de pericardresectie ten deele vrij lang in leven liet, moet aan de mogelijkheid gedacht worden, dat dit bindweefsel ontstaan is na de organisatie van necrosen. In onze proeven hebben de katten meestal slechts vier tot zes weken na de operatie geleefd. Als dus na de pericardresectie evenals na het aanbrengen van een klepgebrek hardjes in de hartspier ontstonden, was het waarschijnlijk, dat wij deze nog zouden aantreffen.

Van een groot gedeelte van onze katten werd derhalve het hart in formol gefixeerd. Na insluiting in paraffine werden deze dan met haematoxyline-eosine gekleurd (zie voor techniek Romeis 72). Voor het onderzoek werden stukjes spierweefsel uitgekozen van den wand van de linker ventrikel bij de basis van de papillairspieren, waar volgens Korth en Spang (64) de gezochte afwijkingen het meest voorkomen.

Wij zullen hier niet de resultaten van dit onderzoek kat voor kat

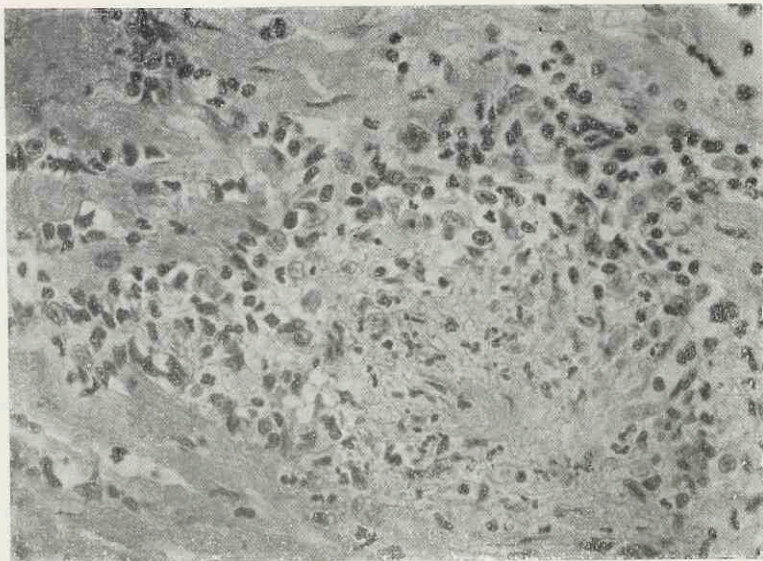


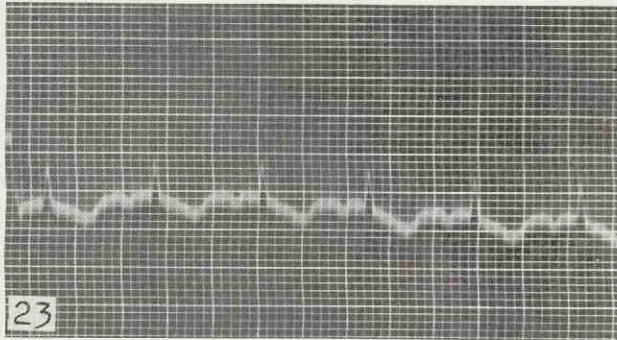
Fig. 12.

bespreken, doch slechts wijzen op enkele interessante afwijkingen, die gevonden werden. Daarnaast werden bij de meeste dieren, ook bij de normale, verschillen in de dichtheid en de verdeling van de cellen gevonden.

Bij kat 29, een pericardloos dier, werd een zeer groot aantal hardjes in de hartspier waargenomen. In elke coupe vindt men op meerdere plaatsen groote en kleine ronde necrosen met pyknotische en kariolytische kernen. Een gedeelte der spierkernen is blazig opgezwollen. In de necrotische massa lagen enkele polynucleairen, terwijl rondom grootkernige cellen, celdeelingsfiguren en fibroblasten gevonden werden (zie fig. 12). Het spierweefsel is op deze plaatsen duidelijk onderbroken.

Ook het electrocardiogram van kat 29 vertoonde afwijkingen (zie E.C.G. kat 29). Wij zien een negatieven P en een negatieven T top. Het ST stuk gaat dadelijk na het begin dalen en is niet van den T top te scheiden. De frequentie is 250.

Kat 29 was 34 dagen tevoren geopereerd. Het relatieve hartgewicht bedroeg 4,20 pro mille. In mijn aantekeningen over den



E.C.G. kat 29.

toestand van het dier lees ik: kat 29 was dadelijk na de operatie geheel normaal en speelsch. De eetlust was goed. Het dier nam zoo in gewicht toe, dat tot rantsoeneering van het voedsel overgegaan moest worden.

Ondanks de sterke anatomische veranderingen van de hartspier vertoonde deze kat geen verhoogde gevoeligheid voor digitalis. De Hatcher-dosis bedroeg 0,33 mg digitoxine per kg lichaamsgewicht en is dus nauwelijks verlaagd te noemen.

Bij kat 31, eveneens pericardloos, vonden wij op een minder groot aantal plaatsen, maar toch in elke coupe, cel-ophoopingingen, zooals



E.C.G. kat 31.

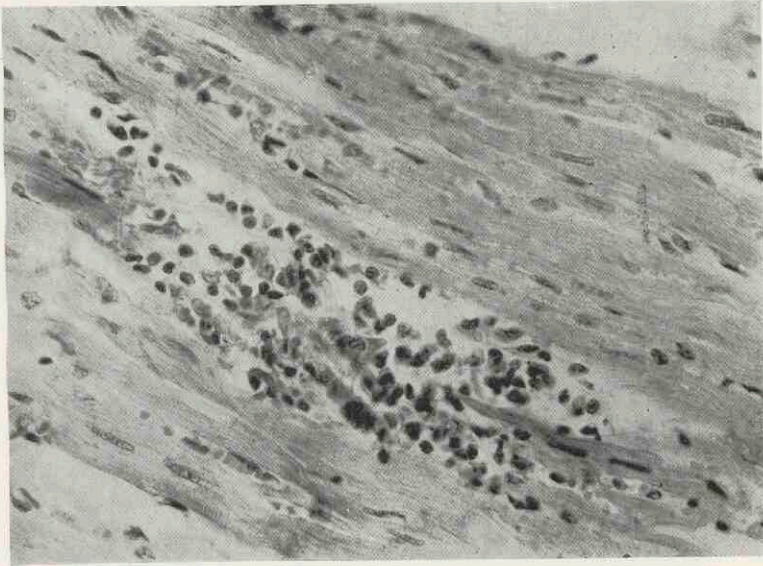


Fig. 13.

fig. 13 toont. Deze fraaie foto laat duidelijk zien, dat ook hier de spiervezels in de celmassa eindigen. Polynucleairen ontbreken. Vele der cellen hebben het type van plasmacellen, andere zijn meer lymphocytair.

Electrocardiografisch was er in het verloop van RS een „notch” zichtbaar en is QS verbreed, terwijl de T top vlak of zelfs negatief is (zie E.C.G. kat 31).

De operatie was 34 dagen geleden geschied. Het relatieve hartgewicht bedroeg 4,00 pro mille. Klinisch had het dier een goeden indruk gemaakt. Slechts was er gedurende de eerste dagen na de operatie een kleine ettering van de operatiewonde, welke na het uiteenwijken der wondranden, waardoor de wonde zich reinigen kon, spoedig genas. Dit dier had zelfs een vrij hooge Hatcher-dosis nodig, namelijk 0,43 mg digitoxine per kg lichaamsgewicht.

Bij kat 44, eveneens pericardloos, waarbij (zie bladz. 41) het hart in een gelatineuze massa ingebed bleek, werd het epicard verdikt gevonden door bindweefselvermeerdering en door infiltratie van

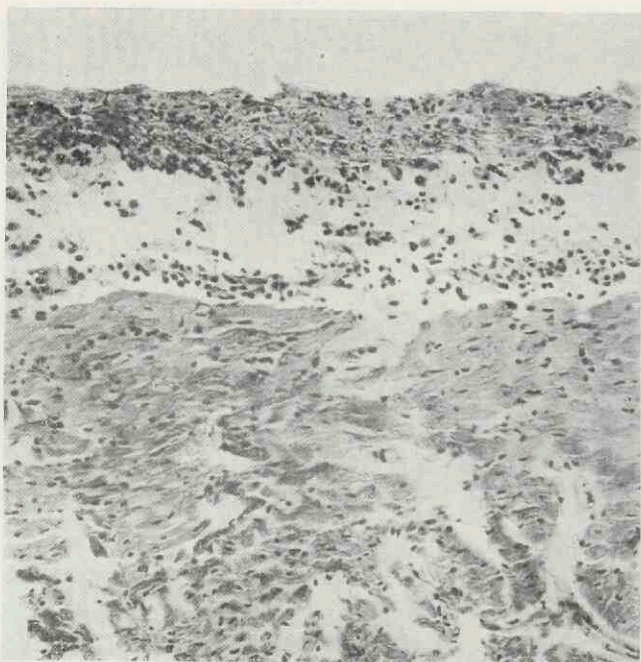


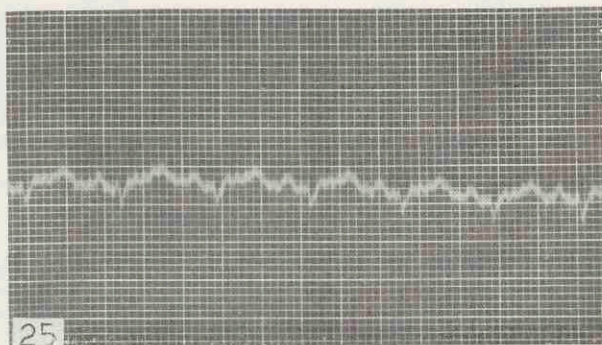
Fig. 14.

kleine cellen. De hartspier zelf was geheel normaal. Electrocardiografisch was een lage T top gevonden, terwijl ook de duur van het QRS complex verlengd is (zie E.C.G. kat 44, bladz. 64).

Kat 44 was 28 dagen tevoren geopereerd. Het relatieve hartgewicht bedroeg 5,35 pro mille. Klinisch heeft het dier na het doorstaan van een infectieuze rhinitis een goeden indruk gemaakt. Bij de bepaling van de gevoeligheid van dit hart voor digitalis als geïsoleerd orgaan volgens Langendorff bleek de dodelijke dosis normaal of zelfs aan den hoogen kant te zijn.

Van de normale dieren werd alleen bij kat 52 een afwijking gevonden. In en onder het verdikte epicardium was een infiltratie van polynucleaire leucocyten, die ook in de buitenste lagen van het spierweefsel zijn doorgedrongen (zie fig. 14). Macroscopisch waren geen teekenen van pericarditis waargenomen.

Het electrocardiogram van kat 52 vertoonde eveneens een afwijkend beeld. Wij zien een negatief QRS complex, met grooten afstand QS, terwijl soms in den opstijgenden tak een „notch“ zichtbaar is. Ook het ST stuk is niet fraai en vertoont enkele schommelingen (zie E.C.G. kat 52). De frequentie is 273.



E.C.G. kat 52.

De gevoeligheid van het hart van deze kat voor digitalis was bij doorstroming volgens Langendorff laag te noemen. Het relatief hartgewicht bedroeg 4,75 pro mille, hetgeen de hoogste waarde vertegenwoordigt, die bij niet geopereerde dieren gevonden werd.

Uit het microscopisch onderzoek kunnen wij de volgende conclusie trekken: Bij katten ontstaan na pericardresectie in enkele gevallen korten tijd na de operatie sterk uitgesproken hartspieraandoeningen. Hierbij blijft de gevoeligheid voor digitalis echter onveranderd. Helaas ontbrak de tijd een onderzoek in te stellen naar de oorzaak van deze hartspieraandoeningen en naar het verband, waarin zij staan met de ook in de andere harten gevonden verschillen in de verdeeling der cellen.

SAMENVATTING.

Bij 35 katten werd het pericardium geresceerd. Hiervan bleven 16 katten beschikbaar voor het onderzoek naar de gevoeligheid voor digitoxine. Bij deze dieren was gemiddeld een harthypertrophie van 18 % opgetreden.

De letale intraveneuze dosis volgens Hatcher-De Lind was, berekend per kg lichaamsgewicht, bij de pericardlooze dieren gelijk aan die bij normale dieren.

Bij het volgens Langendorff geïsoleerde hart der pericardlooze dieren werd geen verschil met de normale dieren gevonden, zoowel wat betreft de dosis, die het hart doet stilstaan, als wat betreft de therapeutische en toxische dosis digitoxine, wanneer deze per gram hart berekend wordt. De aldus gevonden dosis welke tot hartstilstand leidt, is viermaal zoo groot als Weese's „Aufbrauchdosis“.

De in de inleiding gestelde vraag naar de grootte van het coronairdebiet bij hypertrophische harten, welke de grootte van de letale intraveneuze dosis bepaalt, moet dus in dien zin worden beantwoord, dat bij het pericardlooze hart de coronairdoorstroming evenredig met de hypertrophie is toegenomen.

Voorts werd electrocardiografisch de invloed van een enkele dosis digitoxine nagegaan. Het bleek mogelijk een verband te leggen tusschen de veranderingen in het electrocardiogram en de grootte der gegeven dosis. In het bijzonder wordt de aandacht gevestigd op de relatieve verkorting van den duur der systole, uitgedrukt door den afstand RT in het electrocardiogram, onder invloed van therapeutische doses digitoxine.

Bij pericardlooze katten werd eenzelfde serie injecties gegeven. In groote trekken werden dezelfde veranderingen als bij normale dieren gevonden. Er bleek evenwel een grootere neiging tot negatief worden van den T top te bestaan. De kracht van het hart, gemeten aan den relatieven duur van RT, was reeds vóór de injectie grooter en bereikte ook na de toediening van digitoxine een hoogere waarde dan bij het normale dier.

Tenslotte werd een histologisch onderzoek ingesteld. Hierbij werden in twee gevallen na pericardextirpatie celfiltraten in de hartspier gevonden. In beide gevallen was de gevoeligheid voor digitoxine normaal.

ZUSAMMENFASSUNG.

Bei 35 Katzen wurde der Herzbeutel reseziert. Von diesen Tieren blieben 16 Katzen am Leben, mit denen Versuche über die Empfindlichkeit für Digitoxin ausgeführt wurden. Bei diesen Tieren war eine Herzhypertrophie von im Durchschnitt 18 % entstanden. Bei intravenöser Infusion nach Hatcher-De Lind wurde die gleiche tödliche Dosis, berechnet pro kg Körpergewicht, gefunden wie bei normalen Tieren.

Am Langendorff Herzpraeparat wurde gleichfalls kein Unterschied in therapeutischer und toxischer Dosis gefunden, während auch die Dosis, die das Herz zum Stillstand brachte, berechnet pro Gramm Herz unverändert war. Letztere Dosis war ungefähr viermal so gross wie Weeses Aufbrauchdosis.

Es ergibt sich also, dass die Grösse der Coronardurchblutung, wodurch die Grösse der intravenös letalen Dosis bestimmt wird, beim Tier ohne Herzbeutel der Herzhypertrophie entsprechend zugenommen hat.

Weiterhin wurde elektrokardiografisch der Einfluss einer einzigen Dosis Digitoxin bei normalen Tieren untersucht. Indem dies mit verschiedenen hohen Dosen geschah, ergab sich die Möglichkeit, genauer als bisher die elektrokardiografischen Veränderungen im Verhältnis zu der Höhe der Dosis zu erfassen. Dabei wurden die hoch-toxischen Dosen, mit denen Bauer arbeitete, vermieden. Es zeigte sich die Möglichkeit, bestimmte Merkmale für die Digitaliswirkung auf zu stellen. Besonders ist hierfür die Verkürzung von RT, der elektrischen Systole geeignet.

Bei den Tieren ohne Herzbeutel waren die Elektrokardiografischen Veränderungen die gleichen wie bei den normalen Tieren. Nur zeigte sich eine grössere Tendenz der Endschwankung, negativ zu werden. Die Kraft des Herzens, gemessen an der relativen Dauer der Systole, war der Hypertrophie entsprechend grösser und erreichte auch nach der Injektion von Digitoxin höhere Werte wie beim normalen Tier.

Schliesslich wurde histologisch kontrolliert, ob hier nur eine Herzhypertrophie vorlag, oder ob auch im Herzmuskel anatomische Veränderungen eingetreten waren. Es wurde bei den Tieren ohne Herzbeutel in zwei Fällen Zellinfiltrate und Necrosen in grosser Anzahl gefunden, ohne dass sich bei diesen Tieren eine grössere Empfindlichkeit für Digitoxin gezeigt hatte.

LITERATUURLIJST.

1. Hatcher and Brody; Amer. Journ. of Pharmac. 82, 360 (1910).
2. De Lind van Wijngaarden; Dissertatie Utrecht, (1925).
3. Cohn and Stewart; Journ. of clinic. invest. 6, 79 (1928).
door de omstandigheden niet te krijgen, cit. Weese, monografie, bldz. 143.
4. Dieckhoff; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 182, 285 (1936).
5. Külbs und Weilguny; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 167, 95 (1933).
6. Bijlsma en Le Heux; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 159, 12 (1930).
7. Tjia; Dissertatie Utrecht (1934).
8. Nelemans; Dissertatie Utrecht (1939).
9. Weese; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135, 228 (1928).
10. Weese; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 141, 329 (1929).
11. Weese; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150, 14 (1930).
12. Weese; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 175, 757 (1934).
13. Lhota; Biochem. Zeitschr. 48, 144 (1913).
14. Clark; Journ. of Pharm. and exp. Therap. 4, 225 (1913).
15. Gottlieb; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 82, 1 (1917).
16. Hatcher and Eggleston; Journ. of Pharm. and exp. Therap. 12, 405 (1919).
17. Von Issekutz; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78, 155 (1915).
18. Garcawy-Landau; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 108, 207 (1925).
19. De Giacomi; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 117, 69 (1926).
20. Weiszäcker; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81, 250 (1916).
21. Fischer; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 130, 111 (1927).
22. Fischer; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135, 39 (1928).
23. Nyary; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 65, 432 (1932).
24. Hatcher and Bailey; Journ. of the Amer. Med. Assoc. 52, 5 (1909).
25. Kiese, Gummel und Garan; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 184, 197 (1937).
26. Preobaschensky; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 71, 72 (1930), 96, 608 (1934).
27. Kohn und Costopanagiotos; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 170, 226 (1934).

28. Lendle; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 169, 585 (1934).
29. Wiethaup; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 168, 554 (1932).
30. Osterwald; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 190, 535 (1938).
31. Blommers; Dissertatie Utrecht (1936).
32. Fromherz und Welsch; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 161, 266 (1931).
33. Van Esveld; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 160, 375 (1931).
34. Cloetta; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54, 294 (1906), 88, 113 (1920) en 112, 261 (1926).
35. Bauer; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 176, 65 (1934).
36. Büchner; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 176, 59 (1934).
37. Dieckhoff und Schulze; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 183, 561 (1936).
38. Dieckhoff; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 182, 293 (1936).
39. Haferkorn und Lendle; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 175, 248 (1934).
40. Kingisepp und Lendle; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 187, 106 (1937).
41. Rein; Zeitschr. f. Biol. 89, 195 (1929), 92, 101 en 127 (1931).
Hochrein und Keller; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 159, 300 en 312, en 160, 205 (1931).
42. Wiggers; Physiology in health and disease (1934).
43. Cloetta; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 209 (1908).
44. Wolfer; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 169, 466 (1933).
45. Mehnert; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 184, 182 (1937).
46. Herre; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 184, 716 (1937).
47. Genuit; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 188, 285 en 302 (1937).
48. Cushny; Digitalis monografie London, 1925.
49. Digitalismonografie van het Rijks Instituut v. Pharmaco-Therapeutisch Onderzoek, (1938).
50. Levine and Cunningham; Arch. of int. Med. 26, 293 (1920).
51. Li and Van Dyke; Journ. of Pharm. and exp. Therap. 54, 415 (1935).
52. Fränkel; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 84 en 57, 123 (1904).
53. Straub; Zeitschr. f. Biologie 53, 106 (1910).
54. Rothberger und Winterberg; Pflügers Archiv 132, 233 (1910).
55. Cohn, Fraser, Jamieson; Journ. of exp. Med. 21, 593 (1915).

56. De Boer; Pflügers Archiv 173, 78 (1919).
57. Pardee; Journ. of the Amer. Med. Ass. 81, 186 (1923) en 91, 147 (1928).
58. Bromer and Blumgart; Journ. of the Amer. Med. Ass. 92, 204 (1928).
59. Blumenfeld und Strauss; Zeitschr. f. klin. Med. 113, 502 (1930).
60. Coelho; Soc. de Biologie 100, 518 (1929).
61. Grünbaum; Zeitschr. f. klin. Med. 116, 746 (1931) en 120, 415 (1932).
62. Dietrich und Schwiegk; Klin. Wochenschr. 1933, 135.
63. Aschenbrenner; Klin. Wochenschr. 1936, 1039.
64. Korth und Spang; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 184, 349 (1937) en 188, 690 (1938).
65. Pietrkowski; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81, 35 (1917).
66. Bauer und Reindell; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 190, 461 (1938).
67. Winternitz; Zeitschr. f. klin. Med. 119, 632 (1932).
68. Schellong; Zeitschr. f. klin. Med. 113, 502 (1930).
69. Cheer; Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 28, 856 (1931).
70. Hoekstra; Dissertatie, Utrecht (1931).
71. Bauer und Reindell; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 191, 322 (1938).
72. Romeis; Taschenbuch der Mikroskopischen Technik.

Als handboeken werden geraadpleegd:

Cushny; Digitalis and its allies. London, 1925.

Lendle; Digitaliskörper und verwandte herzwirksame Glycoside (Digitaloide). Handbuch der experimentellen Pharmakologie von Heffter. Erster Ergänzungsband.

Weese; Digitalis. Leipzig, 1936.

De digitalis monografie van het Rijksinstituut voor Pharmaco-Therapeutisch Onderzoek, 1938.

Meyer und Gottlieb; Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Neunte Auflage, Wien 1936.

STELLINGEN

I.

De tuberculeuze longcaverne moet onder bepaalde omstandigheden behandeld worden met drainage.

II.

Voor de prophylaxis van de trichophytie en sarcopteschurft bij den mensch dienen de huidschimmelziekte bij runderen en paarden en de sarcopteschurft van het rund in artikel 7 van de veewet te worden opgenomen.

III.

De exarticulatio digiti wegens hamerteen is een kunstfout.

IV.

De hypothese van Hassman, dat melaena vera neonatorum een bacterieele ziekte zou zijn, dient onderzocht te worden.

Arch. f. Kinderheilkunde 121, 113 (1940).

V.

De poging van Holle om de onderscheiding tusschen amyloidose en paramyloidose of tusschen typische en atypische amyloidose te doen vervallen, verdient geen ondersteuning.

Zieglers Beiträge bd 105, Heft 1 (1940).

VI.

Het geven van narcose bij een normale baring is een kunstfout.

VII.

Volgens de onderzoeken van Kögl en zijn medewerkers zou het lymphogranuloom niet behooren tot de maligne tumoren.

VIII.

Ter behandeling van myasthenia gravis pseudo-paralytica verdient thymus-extirpatie de voorkeur boven thymus-reductie en boven Röntgenbestraling van de thymus.

D. z. f. Chir. 250, 614 (1938).

IX.

Een bepaald klinkergeluid is gekarakteriseerd door één constante trillingsfrequentie, die uit de harmonische componenten (deeltönen) berekend kan worden. Deze trillingsfrequentie is onafhankelijk van de wijze, waarop de klank wordt voortgebracht, meer in het bijzonder onafhankelijk van de trillingsfrequentie der stembanden, mits op het gehoor steeds dezelfde klank wordt voortgebracht.

Arch. Néerland. de Phonét. exp. 1940, 39.

X.

Het standpunt van Lendle, dat kleine doses digitalis niet door een aanwezig blijven van de stof cumuleeren, is onbewezen.

Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 180, 518 (1935).

D
Ut
1