



Quantitatieve betrekking tussen vagusprikkeling en hartswerking

<https://hdl.handle.net/1874/255463>

1907

QUANTITATIEVE BETREKKING TUSSCHEN
VAGUSPRIKKELING EN HARTSWERKING.

PAULUS WOLTERSON.

u.
2

A. qu.
192

QUANTITATIEVE BETREKKING TUSSCHEN
VAGUSPRIKKELING EN HARTSWERKING

QUANTITATIEVE BETREKKING TUSSCHEN
VAGUSPRIKKELING EN HARTSWERKING.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. S. D. VAN VEEN

Hoogleeraar in de Faculteit der Godgeleerdheid,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op DONDERDAG 16 MEI 1907, des namiddags te 4 uur,

DOOR

PAULUS WOLTERSON,
ARTS,

geboren te Amsterdam.



QUANTITATIEVE BETREKKING TUSSEN
VAGUE RIJKEID EN HARTSWERING

PROEFSCHRIFT

VOOR DE GRADE VAN
DOCTOR IN DE GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

DAVID VAN VLIET

DE FACULTeit DER GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN
TE AMSTERDAM

DE FACULTeit DER GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN
TE AMSTERDAM

TE AMSTERDAM

OP VERZOEK VAN DE RECHTER DER OORDEELINGEN
TE AMSTERDAM

FABRIS WOLFFSON

AMST.

GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Aan mijn Ouders.

Bij het verschijnen van dit proefschrift, maak ik gaarne van de mij thans geboden gelegenheid gebruik, U, Professoren en Lectoren der medische en philosophische faculteit, mijn dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, breng ik in het bijzonder mijn dank voor de vriendelijke hulp, die ik bij de bewerking van dit proefschrift voortdurend van U mocht ondervinden.

HOOFDSTUK I.

Inleiding en Litteratuuroverzicht.

Nadat in 1845 door de gebroeders WEBER ontdekt was, dat periphere prikkeling van den nervus vagus de hartsbeweging vertraagt en zelfs tot volkomen stilstand van het hart in diastole aanleiding kan geven, hebben talrijke onderzoekers zich bezig gehouden, deze werking van den vagus op het centraal orgaan van den bloedsomloop, door toediening van electriche prikkels aan genoemde zenuw, na te gaan. Een voornamste aanleiding hiertoe was het opstellen van de „Hemmungstheorie” van WEBER.

De strijd, die ontbrandde tusschen de voor- en tegenstanders van deze theorie, is de hoofdoorzaak geweest, dat dit deel der hartsphysiologie een der meest belangrijke onderwerpen der physiologie is geworden.

En ook nu, na de vestiging der thans op enkele uitzonderingen na door alle physiologen omhelsde myogene theorie van GASKELL—ENGELMANN, zijn en worden er steeds meer en meer resultaten bijeengebragen, omtrent de werking van den electricch geprikkelden vagus, ditmaal achtgevende op de verschillende eigenschappen van de hartspier zelve.

BUDGE (¹), (aldus citeert PRAHL in de Onderz. ged. in het Phys. Lab. der Utr. Hoogeschool 2de Reeks II bl. 147) en met hem SCHIFF en MOLESCHOTT, die tot de voornaamste tegenstanders der Hemmungstheorie gerekend mogen worden, prikkelde den nervus vagus met een galvanischen stroom van gemeten sterkte en vond, dat bij een bepaalde

1) Archiv. für Physiol. Heilkunde von Roser und Wunderlich 1846.

stroomsterkte een vermeerderde frequentie optreedt van de hartslagen en dat de waargenomen vertraging der hartsbeweging respect. stilstand van het hart onder invloed van den galvanischen prikkel moet worden toegeschreven aan uitputting van den bijzonder irritabelen nervus vagus.

Hiermede grondden zij de „Erschöpfungstheorie”.

Wij noemen als onderzoekers, die de Hemmungstheorie omhelsden: VOLKMANN, LUDWIG en HOFFA, vooral deze laatste deed reeksen van proefnemingen, die als steunsels dienen voor de Hemmungstheorie.

Memoreeren wij nu nog de namen van von BEZOLD, in zijn werk „über die Innervation des Herzens” en van PLFÜGER in zijn „Untersuchungen zur Theorie der Hemmungsnerven”, onderzoekingen, die de Hemmungstheorie overwinnend uit het veld doen treden, dan is de strijd beslecht, en treden we een nieuw tijdperk binnen, dat zijn glanspunt bereikt bij de vestiging der bovengenoemde myogene hartstheorie.

Verschillend in aard waren de electrische prikkels, die men toediende aan den nervus vagus, en uitgebreid de resultaten, die uit deze verscheidene manieren van experimenteren werden gewonnen.

DONDERS en zijn leerlingen PRAHL en NUEL zijn de eersten geweest, die niet alleen het feit der Hemmung in het algemeen hebben bestudeerd, maar, tevens eene nauwkeurige beschrijving hebben gegeven van de bijzonderheden.

PRAHL ⁽¹⁾ nam proeven op honden en konijnen met aanhoudende en afgebroken tetanische prikkelingen van verschillende intensiteit met het sledetoestel van Du Bois—REYMOND en met inductieslagen, die stijgende werden genomen van onwerkzame tot groote intensiteit, en concludeert uit zijne waarnemingen, dat het eerste effect van prikkeling is: vertraging der perioden door verlenging der pauzen, en dat dit effect pas optreedt na een latente periode. DONDERS ⁽²⁾

1) Onderzoekingen gedaan in het Physiol. Laborat. der Utr. Hoogeschool 2^{de} Reeks II^{de} ged. 1868—1869, pag. 146.

2) Onderz. ged. in het Physiol. Labor. der Utr. Hoogeschool 2^{de} Reeks II^{de} ged. 1868—1869, pag. 289.

zelf, onder medewerking van PLACE, ging het effect van één enkelen inductieslag in het algemeen en van één sluitings- en openingsslag in het bijzonder, beide zoowel opstijgend als neerdalend, na op konijnen. Hij stelde den duur der latente werking, het verloop der vertraging, den invloed van de kracht en van de richting van den stroom vast.

Om het Pflügersche Zuckungsgesetz, hetwelk voor motorische kikkerzenuwen voldoende bewezen was, te toetsen aan den nervus vagus van warmbloedige dieren, onderzocht DONDERS ⁽¹⁾ de werking van den constanten stroom op den nervus vagus van konijnen.

COATS ⁽²⁾ onderzocht den arbeid van den hartslag door een vloeistofzuil in een manometerbuis door de hartscontracties te laten opheffen en vond bij den kikvorsch, dat de in de tijdseenheid, zoowel als door een enkelen hartslag geleverden arbeid, na electrische prikkeling van den nervus vagus verminderd is. Tevens vond hij, dat na de prikkeling de hefhoogte meestal afnam (echter ook wel eens dezelfde bleef of toenam).

Het eerste effect der prikkeling was altijd een vermindering der hefhoogte, terwijl eerst de tweede systole te laat kwam; soms zag hij de hefhoogte zinken zonder verlenging der pauzen.

NUEL ⁽³⁾ prikkelde ook wederom den vagus met het slede-toestel van DU BOIS-REYMOND en ging den invloed dier prikkeling na op de hartscontracties bij den kikker. In de eerste plaats den invloed op de hartsbeweging in het algemeen en wel de verlenging der pauzen en de afname der hoogten van de golftoppen en spreekt van extensiteit en intensiteit dier beide functies van de hartspier; hij verstaat daaronder, het tijdsverloop gedurende hetwelk het effect op de periode nog zichtbaar is en de grootte van die functies.

In de tweede plaats onderzocht hij de latente periode.

1) Onderz. ged. in het Physiol. Labor. der Utr. Hoogeschool, 3^{de} Reeks 1^{ste} ged. 1872, pag. 1.

2) Sächs Gesellsch. der Wissensch. 1867, pag. 360.

3) Onderz. ged. in het Physiol. Laborat. der Utr. Hoogeschool, 3^{de} Reeks, II^{de} ged. 1873 pag. 291.

Hij vond bij den kikker en later ook bij het konijn, dat na vagusprikkeling optreedt verlenging der perioden van kamer en voorkamer en verzwakking der voorkamersystolen. NUEL acht deze twee verschijnselen zoo specifiek verschillend en zoo weinig aan elkander parallel loopend, dat het hem tot de uitspraak leidt, dat zij aan verschillende zenuwelementen verbonden dienen te zijn. GASKELL⁽¹⁾ prikkelt met het toestel van DU BOIS-REYMOND en ging in het artikel getiteld „On the action of the cardiac nerves” achtereenvolgens na : de werking van den electrisch geprikkelden vagus op den rythme van het schildpadhart, op de kracht der contracties, op het voortgeleidingsvermogen van de voorkamerspier, en op de opeenvolging der contracties der verschillende hartsholten, en komt tot het besluit, dat de vagus op al deze eigenschappen, die hij toekent aan de hartspier, invloed uitoefent, hetzij in vermeerderenden of verminderenden zin. Verwant aan de denkbeelden van GASKELL blijken in deze perioden ook de voorstellingen te zijn, die ENGELMANN in aansluiting aan zijn ureterstudiën zich allengs betreffende de hartswerking ging vormen, en die hem de myogene theorie deden gronden.

Men beschouwt dan in het licht van deze myogene theorie het hart als een automatisch orgaan, dat geheel onafhankelijk van het centraal zenuwstelsel in staat is te arbeiden, maar tevens kent men het centraal zenuwstelsel invloeden toe op deze automatische werkzaamheid, die op verschillende wijze zich doen gelden.

Zoo deed ENGELMANN ons de verschillende eigenschappen der hartspier kennen : het vermogen de bewegingsprikkel te doen ontstaan ; het voortgeleidingsvermogen, de contractiliteit en de prikkelbaarheid en leerde men de werking van den vagus op al deze eigenschappen kennen en werden de wijzingen door die zenuw als chronotrope, inotope, bathmotrope en dromotrope aangeduid, waarbij nog gevoegd kan worden den invloed op den tonus, de tonotrope wijziging dus.

1) Journal of Physiology, Vol. IV. 1883, pag. 43.

Kenden zooals we zagen DONDERS en zijn leerlingen reeds de latente periode der vaguswerking en berekende DONDERS (1), en naar zijn voorbeeld later ook NUEL (2), volgens de door hem aangegeven methode der grootste minima en der kleinste maxima den duur van het latentietijdperk van de vagusprikkeling aan de kamer en door een constant interval tusschen kamer en voorkamercontractie aan te nemen ook voor de voorkamer, TRENDLENBRUG (3) kwam, dank zij de voorlichting van ENGELMANN's onderzoekingen, tot de uitspraak, dat de latentietijd dient te worden bepaald aan den sinus.

LEGROS en ONIMUS (4) prikkelden den vagus met inductieslagen, waarbij het getal der intermissies wisselend werd genomen in tegenstelling met de meeste onderzoekingen, waarbij de intensiteit der stroomsterkte werd gewisseld. Zij vonden, dat bij alle dieren, die zij voor hunne proeven gebruikten (hond, cavia, konijn, kikker en schildpad) de verzwakking der tensie en de vermindering van het aantal pulsaties des te belangrijker is, naarmate men het aantal intermissies vermindert. Er bestaat, aldus merken zij op, tusschen deze twee een directe betrekking, die onder alle condities en bij alle proefdieren in denzelfden zin optreedt.

TARCHANOFF en PUELMA (5) prikkelden de nervi vagi van den hond met sterke inductie-stroomen, en vonden, dat, wanneer een der vagi zoolang was geprikkeld, dat zijn werking op het hart in die mate was uitgeput, dat de contracties terugkeerden, men door onmiddellijk daarop den anderen vagus te prikkelen geen stilstand van het hart, zelfs geen verandering in frequentie, verkrijgt.

Anders wordt het resultaat, indien men den tweeden vagus één of twee minuten na het ophouden van het prikkelen

1) Onderz. ged. in het Physiol. Labor. der Utr. Hoogeschool, 2^{de} Reeks II^{de} ged. 1868—1869, pag. 289.

2) Onderz. ged. in het Physiol. Labor. der Utr. Hoogeschool, 3^{de} Reeks II^{de} ged. 1873, pag. 291.

3) ENGELMANN's Archiv. 1902 suppl. pag. 301.

4) Journal de l'Anat. et de Physiol. 1872, pag. 561.

5) Archives de Physiologie, Série II Tome II 1876, pag. 757.

van den eersten prikkelt ; dan toch staat het hart onmiddellijk stil.

Zij trokken hieruit de conclusie, dat ieder der vagi het geheele vertragingsapparaat in werking zet en dat, wanneer dit apparaat eenmaal is vermoeid door prikkeling van den eenen vagus, het niet meer in werking kan worden gebracht door prikkeling van den tweeden.

TARCHANOFF ⁽¹⁾ breidt deze proeven nog uit door ook op kikkers te experimenteeren en komt op grond van experimenten op deze dieren tot de conclusie, dat bij warmbloedigen (hond en konijn) de beide vagi op één gemeenschappelijk remapparaat uitloopen, bij den kikker echter iedere zenuw op een verschillend apparaat werkt.

Bij den kikker toch reageerde na uitputting van de eerste vagus het hart direct bij prikkeling van den tweeden.

GAMGEE en PRIESTLEY ⁽²⁾ controleeren deze proeven op konijnen en later ook op honden en kikkers eveneens met inductiestroomen.

Hoewel zij vrijwel dezelfde uitkomsten verkrijgen als DE TARCHANOFF, verklaren zij het feit anders ; volgens hen wordt de vagus vermoeid, volgens DE TARCHANOFF het intracardiale remapparaat.

HÜFLER ⁽³⁾ onderzocht den invloed van samenkoppeling der beide geprikkelde vagi met inductiestroomen op het hart, bij zwakke en sterke prikkeling.

In de eerste afdeeling van zijn experimenten werd een prikkel gezocht, die zoowel bij prikkeling van den linker als van den rechter vagus een zwakke, doch merkbare frequentieverandering teweegbracht ; dit geschiedde bij een bepaalde rolafstand. In de eerste plaats werd dan ieder der zenuwen voor zich gedurende 10 seconden geprikkeld en de verandering in frequentie uitgerekend, daarna na 4 à 5 minuten rust werden beide zenuwen tegelijkertijd 10 seconden bij den zelfden rolafstand geprikkeld en de verandering

1) MAREY's *Physiol. Expérim.* II. Année 1876 pag. 289.

2) *Journal of Physiology*, Vol. I. pag. 39.

3) Du Bois-Archiv. 1889, pag. 305.

in frequentie berekend, na wederom 4 à 5 minuten rust werd iedere zenuw weder 10 seconden geprikkeld en de frequentieafname bepaald. Het bleek, dat er eene duidelijker vermindering in frequentie optreedt bij de gelijktijdige prikkeling van beide vagi dan bij prikkeling van ieder afzonderlijk, echter was deze vertraging niet gelijk aan de som der beide door afzonderlijke vagusprikkeling optredende vertragingen.

In de tweede afdeeling, waarbij geëxperimenteerd werd met sterke inductiestroommen, werd de eerste vagus zoo lang geprikkeld, dat het hart na zijn stilstand ondanks het voortduren van den prikkel wederom was gaan kloppen, dan werd tegelijkertijd de tweede vagus geprikkeld en het effect nagegaan. Het bleek dat deze toevoeging geen verandering teweeg bracht in den duur der perioden.

GASKELL⁽¹⁾ breidt de onderzoekingen van A. B. MEYER, die reeds in 1869 bij den *Emys lutaria* ontdekt had, dat prikkeling van den linker vagus van dezen schildpadspecies geen invloed op den duur der hartsperioden had, uit. In de eerste plaats toont hij hetzelfde verschijnsel aan voor een andere species, de *Testudo graeca*.

In de tweede plaats experimenteert hij op de voortzetting van den vagus, die verloopt van voorkamer naar kamer, op den door hem genoemden „*nervus coronarius*”; hij prikkelt deze met inductieslagen en gaat, door den *nervus coronarius* peripheer en centraalwaarts te prikkelen, den invloed hiervan op den voorkamer en kamer na.

Zoo vindt hij, dat periphere prikkeling van den *nervus coronarius* alleen effect heeft op de contractiehoogte der voorkamersystolen; prikkeling van het centrale stuk verlangzaming der voorkamerperioden en verkleining der voorkamercontracties ten gevolge heeft.

Omtrent de werking van den electrisch geprikkelden vagus op de contractiliteit van de hartspier noemden we reeds de onderzoekingen van COATS en NUEL op het kikkerhart, van GASKELL op het schildpadhart en van NUEL op het

1) Journal of Physiology, Vol. IV. 1883, pag. 83.

zoogdierhart. GASKELL ⁽¹⁾ vond, dat door sterke prikkeling met inductieslagen van den nervus vagus de voorhofscontracties zoo verminderd worden, dat er een schijnbare stilstand van het hart optreedt door de maximale verzwakking der contracties; tevens had volgens zijne bevindingen prikkeling van den vagus hoegenaamd geen effect op de contractiegrootte van den ventrikel, terwijl FRANCOIS-FRANK ⁽²⁾ daarentegen een duidelijke afname der contractiegrootte bij electrische prikkeling van den vagus bij denzelfde schildpad-species vond.

Dezelfde twijfel heerscht, omtrent het zoogdierhart.

MAC WILLIAM ⁽³⁾ komt op grond van onderzoekingen aan het zoogdierhart tot de uitspraak, dat vagus-prikkeling een duidelijken invloed uitoefent op de contractiliteit van de kamerspier en wel in dien zin, dat de kracht der voorkamercontracties onderdrukt wordt. Na een stilstand door vagus-prikkeling zijn de eerste kamercontracties verminderd in kracht, en keeren langzamerhand tot de norm terug.

TRENDELENBERG ⁽⁴⁾ zegt in het artikel, waarin hij spreekt over den latentietijd der negatief-chronotrope werking: „Während es keinem Zweifel unterliegen kann, dass die an der Kammer sichtbare inotrope Hemmung auch an der Kammer angreift und unabhängig ist von gleichzeitiger Abschwächung der Vorhofscontractionen, etc.,” daarmede zijn oordeel weergevende.

Andere onderzoekers daarentegen loochenen den inotrope vagusinvoer op den zoogdier-ventrikel.

Bij de onderzoekingen van NUEL merkten we reeds op, dat deze tot de conclusie kwam, dat er twee soorten van zenuwelementen zijn, terwijl GASKELL aantoonde, dat in den nervus coronarius van den schildpad inotrope vezels voor de voorkamer verliepen; het positiefste bewijs dier vermoedens leverde PAWLOW door buiten het hart bij den

1) Journal of Physiology, Vol. IV. 1883, pag. 89.

2) Arch. de Physiol., 1891, pag. 583.

3) Journal of Physiology, Vol. IX. 1888, pag. 355.

4) Archiv. für Physiologie, Suppl. 1902, blz. 301.

hond een afzonderlijken bundel vezels ⁽¹⁾ te vinden, die na prikkeling een positief inotroop kamer-effect ⁽²⁾ vertoonden.

In 1875 was reeds door MAREY ontdekt, dat de hartspier een refractaire phase bezit, gedurende welke phase het hart niet of slechts voor een zeer sterken prikkel prikkelbaar is. Aanvullende onderzoekingen hieromtrent deed ENGELMANN ⁽³⁾ die in verschillende phasen van de hartsperioden het hart hierop onderzocht; is het hart refractair, zoo reageert het zelfs niet op den sterksten prikkel, is het 't niet, dan komt door den prikkel een contractie, de extrasystole, voor den dag. Wij bespraken reeds, dat GASKELL aantoonde, dat de voorhofscontracties zoo verminderd kunnen zijn, dat er schijnbaar een dromotrope werking is; in die phase kon hij ook met geen kunstmatige prikkels zichtbare systolen te voorschijn brengen.

MAC WILLIAM ⁽⁴⁾ daarentegen komt tot de bevinding, dat al is de prikkelbaarheid van het zoogdieratrium verminderd gedurende zeer sterke vagusprikkeling, er toch nog wel prikkels kunnen worden aangewend, die contracties ten gevolge hebben, echter dienen deze prikkels zeer sterk te zijn. Wat de zoogdier ventrikel betreft, indien hierbij eenige verandering optreedt van de prikkelbaarheid gedurende vagusprikkeling, dan is deze zeer gering, in elk geval niet te vergelijken met die van de voorkamers.

ENGELMANN ⁽⁵⁾ geeft het hart van den kikker door regelmatige periodische directe prikkeling met inductiestroomen een kunstmatig tempo, sneller dan het normale tempo, en gaat dan hierbij den invloed van vagusprikkeling na.

Dat tot het opwekken van woelen van de kamer bij vagusprikkeling sterker stroomen noodig zijn, dan onder normale omstandigheden is een reeds in 1859 door EINBRODT ⁽⁶⁾

1) Centralblatt der Medicin. Wissensch., 1883 und 1885.

2) Du Bois-REYMOND's Archiv., 1887, pag. 452.

3) Onderz. ged. in het Physiol. Labor. der Utr. Hooges. IV^{de} reeks, III^{de} ged. 1894.

4) Journal of Physiology, Vol. IX. 1888, pag. 351.

5) Archiv. für Physiologie, Suppl. 1902, pag. 6.

6) Wiener Sitzungsber. 38, 1859, pag. 353.

gedane waarneming, welke door BAYLISS en STARLING ⁽¹⁾ geciteerd wordt en door hen tevens wordt aangevoerd tot bewijs van een directe werking van den vagus op de kamer.

GASKELL ⁽²⁾ was de eerste, dien den invloed van den electrisch geprikkelden vagus naging op het voortgeleidingsvermogen van de spier en op de overdraging van den prikkel van de eene hartsafdeeling op de andere, zoowel bij den kikker als bij de schildpad. Hij beschouwt den overgang van sinus en voorkamer als „natural blocking points”, in tegenstelling met „the artificial blocking points”, die hij door insnijding en afklemming in de voorkamerspier maakt en gaat dan den invloed van den electrisch geprikkelden vagus op het voortgeleidingsvermogen in beide gevallen na. Hij concludeert, dat zoowel rechter als linker vagus en ook de nervus coronarius bij de schildpad de macht bezitten na electrische prikkeling van deze zenuwen een gedeeltelijk „artificial block” te verwijderen, dus het geleidingsvermogen te verbeteren, eveneens toont hij hetzelfde verschijnsel aan bij den vagus van den kikvorsch.

Bij de „natural blocking points” daarentegen vermindert de vagus het geleidingsvermogen van de eene hartsafdeeling op de andere. Prikkeling toch van den rechter vagus, doet de contracties van de kamer en voorkamer ophouden, terwijl de sinus vaak doorklopt, hetgeen bij registratie te zien is. Electrische prikkeling van den vagus is dus hier in staat een „block” te veroorzaken, soms een volslagen „block”, soms een gedeeltelijk „block”, want een enkele maal worden sinuscontracties gevolgd door voorkamercontracties.

MAC WILLIAM ⁽³⁾ heeft bemerkt, dat, wanneer de voorkamer van kat of hond onder sterken invloed van vagus-prikkeling verkeert, de contractie opgewekt door een kunstmatige prikkeling van het voorkamer-oppervlak meestal een locale, tot de prikkelingsplaats beperkte, is. Dit beduidt volgens hem, dat er een sterke vermindering is van het vermogen van de voorkamer den prikkel te geleiden.

1) Journal of Physiol., Vol. XIII. 1892, pag. 411.

2) Journal of Physiol., Vol. IV. 1883, pag. 94.

3) Journal of Physiology, 1888, Vol. IX, pag. 352, alinea 3.

Ook de tonus van het hart ondervindt invloed door elektrische prikkeling van den nervus vagus; in den regel ziet men gedurende de chronotrope werking bij vagus-prikkeling deze gepaard gaan met een sterke verslapping van het hart.

Dit verslappen van het hart wordt meestal beschouwd als een primaire afname van den normaal bestaanden tonus, in de meeste gevallen echter is het een secundair gevolg van de frequentievermindering of van de verzwakking der contracties.

Volgens MAC WILLIAM⁽¹⁾ kan bij den zoogdier-ventrikel vagusprikkeling den tonus verslappen, zonder dat tegelijkertijd chronotrope of inotrope verschijnselen zich voordoen.

HOFMANN citeert in „Nagel's Handbuch" pag 272 een mededeeling van O. FRANK⁽²⁾, welke de tonus afhankelijk stelt van het langzamer worden van het tempo en van de gewijzigde inwendige druk-verhoudingen.

FRANK ziet de verslapping van het hart gedurende de vagus-werking ontbreken, wanneer men den inwendigen druk van de kamer zoo hoog maakt, dat deze na iedere systole direct maximaal wordt uitgezet.

Op diezelfde p'aats (blz. 273) citeert HOFMANN een ingewikkelde proef van GASKELL⁽³⁾, die een kikvorschhart in een tonometer brengt en den inwendigen druk zoo sterk verhoogt, dat de voorkamers zich niet meer kunnen contraheeren. Bij vagusprikkeling ziet men dan, dat de voetpunten van de volume-curve van het geheele hart dalen, terwijl de frequentie en hoogten der excursies gelijk bleven.

FANO⁽⁴⁾ constateerde aan het afstervende schildpadhart, dat er periodische tonusschommelingen ontstaan, waarop de normaal verloopende contracties zich superponeerden, hij zoekt een verklaring hiervoor in een bijzonder soort gladde spiercellen, die zich tusschen de dwarsgestreepten bevinden en wier contracties deze karakteristieke tonus-

1) l. c. pag. 352, alinea 4.

2) Sitzungsber. Ges. f. Morphol. München 1897.

3) Philos. Transact 1882, 173, pag. 3, 1019.

4) Festschrift für Ludwig, 1887, pag. 287.

schommelingen veroorzaken. Deze tonus-schommelingen zouden door vagusprikkelingen toenemen.

Zooals wij boven zagen werd ter bereiking van de resultaten, door electriche prikkeling van den vagus verkregen, de zenuw meest geprikkeld met den faradischen stroom door middel van het sledetoestel van DUBOIS-REYMOND, waarbij een enkele maal met één inductieslag werd geëxperimenteerd ⁽³⁾ zoo nu en dan door galvanische stroomen.

Daarnaast kwam in den nieuwsten tijd ook nog een ander hulpmiddel ter electriche prikkeling in zwang, n.l. die, door middel van condensator-ontladingen resp. ladingen.

CYBULSKI en ZANIETOWSKI ⁽¹⁾ waren de eersten, die hiermede op den vagus experimenteerden en wel bij den hond en het konijn. Zij prikkelden den vagus met onpolariseerbare elektroden en toonden aan, dat ter bereiking van een frequentieafname van het hart, de condensator-ontladingen — zij maakten n.l. gebruik van ontlaadingselectriciteit — van sterker energie moesten zijn, dan er noodig bleek om gewone motorische zenuwen te prikkelen. Ter verkrijging eener minimale verlangzaming bij het konijnenhart was een condensator noodig van 0,01 micro-Farad capaciteit en een voltage van 4,8 volts; bij den hond een van 0,01 m. F. en een voltage van 8 volts; bij een anderen hond een van 0,5 m. F. en 0.65 volts. Ter verkrijging van eenen volledigen stilstand was bij het konijnenhart noodig een condensator van 0,01 m. F. en 16 volts, bij het hondenhart een van 0,01 m. F. en 24 volts of een van 0,5 m. F. en 3,19 volts.

IMAMURA ⁽²⁾ bevestigde deze uitkomsten en bevond eveneens, dat de hartremmende zenuwen veel meer energie behoeven ter ontwikkeling van effect, dan de motorische.

Ook de proefvoorwaarden trachtte men te variëeren en onder deze allereerst de temperatuur, vervolgens de toestand van het hart na inwerking van vergiften.

1) PFLÜGERS Archiv. 1894, Bd. 56, pag. 137.

2) ENGELMANNS Archiv. 1901, pag. 187.

3) Bij het ter perse gaan van dit proefschrift, werd een zeer recente onderzoeking van E. REHFISCH gepubliceerd „Über die Reizung des

G. N. STEWART⁽¹⁾, die het vraagstuk van de temperatuur op de werking van den vagus nader bestudeert, zegt reeds, dat er geen physiologische voorwaarde is, die zoo diep ingrijpt op de bestaande physiologische werkzaamheid van hartspier en zenuw, dan de temperatuur. STEWART citeert een onderzoek van LUDWIG en LUCHSINGER⁽²⁾, die het effect van temperatuursverandering op den vagus van den kikker nagingen. Genoemde onderzoekers vonden, dat bij den kikker afkoeling de werking van den vagus, zelfs voor de sterkste prikkels, opheft; bij het verwarmde hart vonden zij niet alleen, dat de vagus werkzaam bleef bij de hoogst te verdragen temperatuur, maar ook dat de prikkelbaarheid was toegenomen.

STEWART ging in modernen tijd datzelfde vraagstuk na. Hij dompelt een kikvorsch in een verwarmde respect. afgekoelde 0,6% keukenzoutoplossing. Hij komt tot de conclusie, dat als de temperatuur van het hart verlaagd wordt onder de gemiddelde temperatuur, de remmende werking van den vagus vermindert en dat bij verhooging van temperatuur het tegenovergestelde optreedt. Daarna tracht hij 't zelfde te bewijzen bij de schildpad. Bij den rechter vagus

Herzvagus bei Warmblütern mit Einzelinductionsschlägen." Archiv. für Anatomie und Phys. 1906, pag. 152. Zooals wij boven reeds zagen en ook door REHFISCH wordt geciteerd, deed DONDERS reeds in 1868 dit zelfde onderzoek. REHFISCH in het licht der Engelmannsche theorie onderzoekt het onderwerp opnieuw en komt tot de conclusie, dat bij één enkelen inductieslag toegebracht aan het periphere stuk van den in den hals doorgesneden vagus van het konijn de navolgende werkingen op het hart zijn waar te nemen:

Primair chronotrope op dat gedeelte van het hart, waar de groote venen uitmonden en dat te vergelijken is met het sinusgebied van het kikvorschhart.

Secundair chronotrope op voorkamer en kamer.

Dromotrope, op geleiding tusschen sinus en voorkamer en tusschen voorkamer en kamer.

Inotrope, op voorkamer en ingeringe mate ook op kamer.

Bathmotrope op kamer.

1) Journal of Physiology Vol XIII. 1892, pag. 59.

2) PFLÜGERS Archiv. Bd. 25, 1831, pag. 213.

is het als bij den kikker, alleen is het effect minder duidelijk, en een groote temperatuursverandering moet er genomen worden, om 't markant te maken; bij zeer lage temperatuur is het n.l. veel moeilijker een complete stilstand te verkrijgen, dan bij hoogere temperaturen. (1)

MARTIN (2) gaat in een verhandeling getiteld: „The inhibitory influence of potassium chloride on the heart and the effect of variations of temperature upon this inhibition and upon vagus inhibition,” de onderzoeken van STEWART na. Het verschijnsel leek hem zoo vreemd, dat terwijl de kaliumwerking zoo geheel en al identisch was met die van den vagus op het hart, de vagus bij verhoogde temperatuur een sterkeren remmenden invloed op het hart zou u oefenen, kalium daarentegen bij verhoogde temperatuur een minder vertragenden invloed had.

Als proefdieren gebruikt hij een schildpadspecies, de terapin, welke hij dompelt in RINGERS vloeistof. Hij experimenteert op de drie navolgende wijzen.

In de eerste plaats kiest hij een prikkel van zoodanige sterkte, dat het hart gedurende eenige minuten bij gewone temperatuur stilstaat, daarna wordt het effect van verhooging of verlaging van temperatuur op het hart, bij dezen prikkel nagegaan.

Voor een hart, dat ondergedompeld was in RINGERS vloeistof, werd een prikkel gezocht met inductieslagen, welke juist het hart kon doen stilstaan; dit gebeurde bij een rolafstand van 9 cM. Bij 20° C. werd de vagus met deze prikkelsterkte 3 min geprikkeld. Het hart contraheerde zich 3 keer gedurende dezen tijd, daarna werd de temperatuur verhoogd tot 31° en de vagus met dezelfde prikkelsterkte geprikkeld, gedurende 1½ minuut, in welken tijd het hart zich 9 keer contraheerde; daarna werd de temperatuur wederom verlaagd tot 20½° C. en wederom onderworpen aan den invloed van vagusprikkeling van dezelfde intensiteit als

1) Men vergelijke over den invloed der temperatuur op de vaguswerking ook nog ASHER. Verh. d. Kongr. f. inner. Med. 1904 pag. 298.

2) American Journal of Physiology Vol. XI 1904, pag. 387.

te voren gedurende 3 minuten; het hart contraheerde zich één keer in dien tijd. Dit zelfde werd gedaan bij 8 c.M. rolafstand. Het resultaat bleef hetzelfde, ondanks eenige variaties in het verloop.

In de tweede plaats voordeel trekkende van de eigenschap van het terrapinhart, dat men het door vagusprikkeling kan laten laten stil taan, gedurende eenige minuten, zonder dat de prikkel behoeft versterkt te worden, werd hetzelfde experiment als boven beschreven, echter onder voortdurende inwerking van een eenigszins sterkeren prikkel als in de eerste proef, herhaald.

In de derde plaats werd de vagus geprikkeld bij kamertemperatuur; de prikkel doet men langzaamerhand toenemen en het punt waarop het hart stilstaat, wordt genoteerd; dan wordt de temperatuur verhoogd, het voorgaande herhaald en de twee punten, waarop het hart stilstaat, vergeleken.

Bij een hart, gedompeld in RINGER's vloeistof van 20° C., trad stilstand op, bij een rolafstand van 9 c.M. Ditzelfde hart werd verwarmd tot 31½° C. Zelfs bij 3 c.M. rolafstand kon onder die omstandigheden geen stilstand worden verkregen. Hetzelfde hart werd toen wederom verkoeld tot 23° C.; bij 6 c.M. rolafstand trad stilstand op.

Uit deze resultaten trok MARTIN de conclusie, dat het terrapinhart in gunstige anorganische oplossingen (RINGER), beter bij kamertemperatuur de remmende werking van den vagus ondervindt, dan bij 10° boven deze temperatuur.

Talrijk waren ook de onderzoekingen omtrent den invloed, welke vergiften aan het hart toegediend uitoefenen op de vaguswerking. Onder deze noemen wij slechts de recente belangrijke onderzoekingen van LANGLEY (1), die door nicotine in den bloedsomloop te brengen den invloed hiervan op het sympathisch zenuwstelsel, derhalve ook op den vagus naging.

LANGLEY verdeelt de centrifugale zenuwen in: „somatic

1) Ned. Tijdschrift voor Geneesk. 1905 II^{de} helft No. 26 pag. 1013.

nerves" en „autonomic nerves". Deze „autonomic nerves", onder welke ook de vagus behoort, hebben in hun verloop naar de spieren, welke zij innerveeren, gangliëncellen ingeschakeld, zóó dat men deze zenuwen kan verdeelen in een praeganglionair gedeelte, dat loopt tot aan de periphere symphatische gangliëncellen, wier ascylinders als het postganglionair gedeelte naar het eind orgaan verlopen.

Nicotine, in kleine hoeveelheid in den bloedsomloop gebracht, verlamt in de eerste plaats de zenuwuiteinden van de „somatic nerves", tevens bleek, dat overgang van prikkels bij de „autonomic nerves" van het praeganglionaire op het postganglionaire gedeelte verhinderd was.

Zocht LANGLEY in zijn eerste onderzoekingen dit verschijnsel te verklaren door aan te nemen, dat de zenuwuiteinden van het praeganglionaire gedeelte verlamd werden; in zijn *jongste onderzoekingen* ⁽¹⁾ komt hij tot de conclusie, dat nicotine werkt op een soort receptieve substantie in de spier, die het midden houdt tusschen zenuw- en spierweefsel, en hetwelk de prikkels der zenuwfibrillen overbrengt op het spierweefsel.

Terwijl wij nu boven zagen, dat de tot nu toe gevonden resultaten steeds betrekking hadden op den qualitatieven invloed, van vagus-prikkeling, op het hart, geeft de methode der condensator-ontladingen resp. ladingen, door CYBULSKI en ZANIETOWSKI ⁽²⁾ het eerst op den vagus toegepast, het middel aan de hand enkele eigenschappen van de hartspier bij electriche vagusprikkeling quantitatief te onderzoeken.

Het doel van dit proefschrift is, langs quantitatieven weg, de werking van den door condensator-ladingen geprikkelden vagus op het hart van de schildpad na te gaan, zoowel bij kamertemperatuur, als bij verhoogde temperatuur.

1) Journal of Physiology Vol. XXXIII. pag. 374, 1906.

2) PFLÜGERS Archiv. 1894 Bd. 56 pag. 137.

HOOFDSTUK II.

Methode van Onderzoek.

Voor het toedienen van den electrischen prikkel aan den nervus vagus van de schildpad, — welk dier voor de experimenten werd gebezigd, in de eerste plaats, omdat de nervi vagi door hun grootte zich daar beter toeleenen, dan bij den kikker en in de tweede plaats, omdat de registratie van het dubbel gesuspenseerd hart bijna bij geen proefdier zoo duidelijk is, — werden de navolgende toestellen gebruikt en werd de daarna te noemen methode gebezigd. Een accumulatorbatterij van twee of meer volts was verbonden met een rheochord van 1 M. lengte, die bestond uit een draad nikkeline, die gespannen was tusschen twee contacten, die zich bevonden aan de uiteinden van de rheochord. Deze nikkeline-draad lag geïsoleerd op een glasplaat, die boven een schaalverdeeling was aangebracht. De weerstand van de rheochord bedroeg ongeveer 4,37 Ohm.

De positieve pool van den accumulator was door geïsoleerd draad verbonden met het linker uiteinde van den rheochord, terwijl de geïsoleerde koperdraad, die de negatieve pool der batterij verbond met het rechter uiteinde van de rheochord, voorzien was van een door eboniet geïsoleerde sleutel, die na sluiting den stroom door den draad van de rheochord doorliet.

Over den draad van nikkeline van de rheochord kon een glijdcontact worden bewogen, dat diende om het voltage, waarmede men den condensator, die door den batterij geladen kon worden, door middel van een nog nader aan te geven mechanisme, naar believe grooter of kleiner te

maken. Hiertoe behoefde men dan slechts de schaal, die onder de glasplaat aangebracht was, af te lezen.

Stel dat b. v. het glijdcontact op 80 cM. stond en de batterij een voltage leverde van 6 volts, dan kon de condensator worden geladen met een voltage van $0,80 \times 6$ volts.

Terwijl door CYBULSKI en ZANIETOWSKI ⁽¹⁾, en HOORWEG ⁽²⁾ een wip met kwikzilvercontacten was gebezigd, die den condensator achtereenvolgens laadde en ontladde, welke wip met kwikzilvercontacten, hoewel in gewijzigden vorm, ook door VAN REEKUM ⁽³⁾ werd gebruikt, werden deze bij mijne proefnemingen door een ander model wip met platinacontacten vervangen.

De reden hiervoor was gelegen in het langzamerhand optredende oxydatielaagje, dat het kwik bedekken ging, het contact derhalve deed minder worden en onvermijdelijk met zich moest brengen, dat de condensator niet zoo vlug werd geladen met het voltage, dat men wenschte.

Ter voorkoming van deze bezwaren, die bovengenoemde wip met de kwikzilvercontacten dus onvermijdelijk met zich medebrengt, werd een nieuwe wip bedacht, en deze gevonden in een toestel, dat aan den chronoscoop van KAGENAAR werd aangebracht.

Een batterij, die een voltage leverde van twee volts gaf den chronoscoop een gelijkmatige voortdurende schommeling, waarbij de stand van het gewicht zoo was geplaatst, dat de stemstaaf tweemaal in één secunde trilde.

Aan de onderzijde van het gewicht van de stemstaaf (zie fig. I) was op een isoleerend stuk eboniet een koperen plaat bevestigd. Op deze koperplaat waren aangebracht in de eerste plaats een schroefje van koper, waarin men een geïsoleerden koperdraad kon schroeven, welks tweede uiteinde naar een der klemschroeven van den condensator liep, in de tweede plaats twee koperen horizontaal geplaatste cylindertjes, wier uiteinden waren voorzien van een platinastiftje.

Verder was aan den handvatselstang van den chronoscoop

1) PFLÜGERS Archiv. Bd. 56. 1894. pag. 70.

2) PFLÜGERS Archiv. Bd. 52. 1892. pag. 93.

3) Dissertatie. Utrecht 1906, pag. 38.

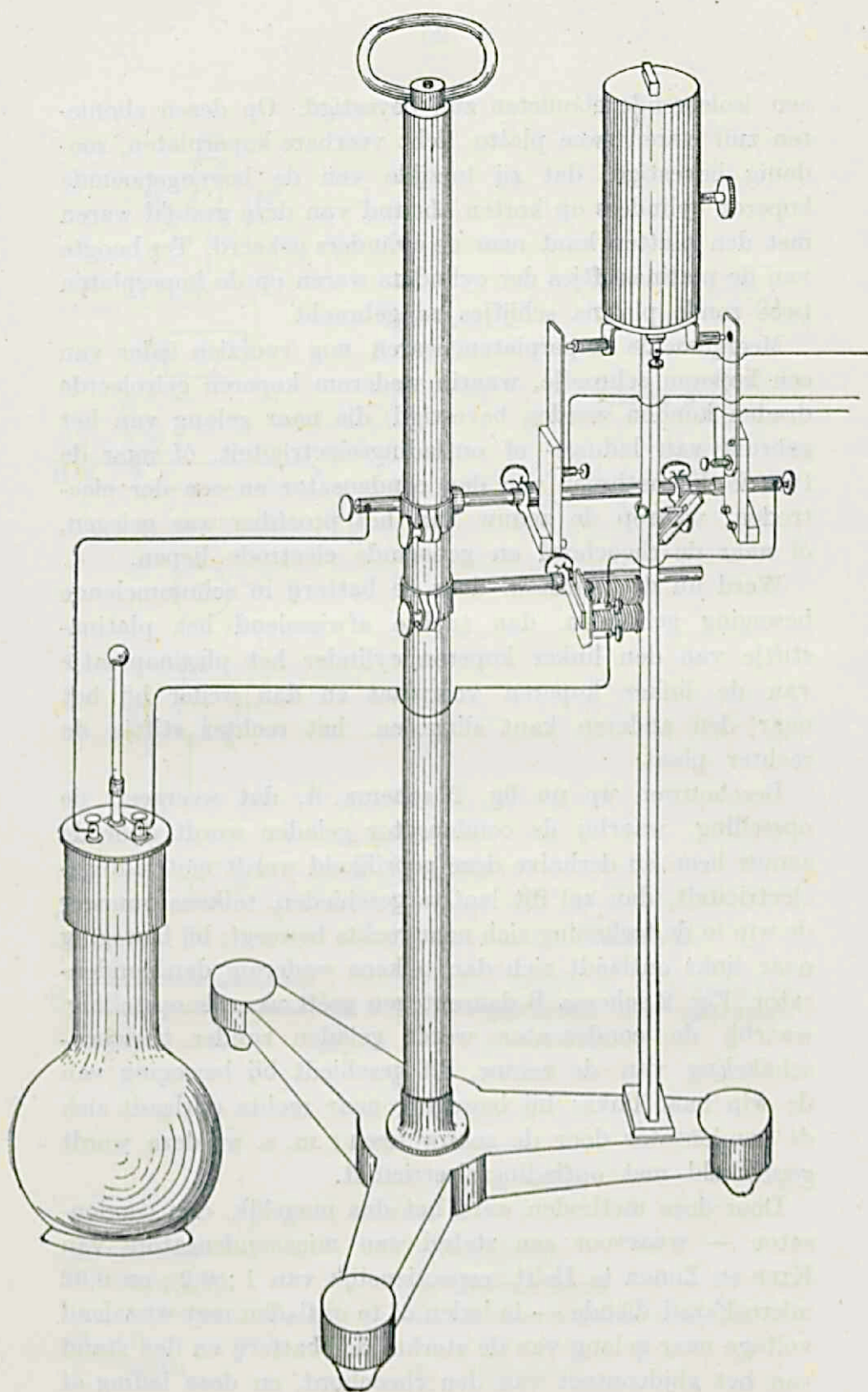


Fig. I. Chronoscoopwip van KAGENAAR met de koperen veerplaten met platina-contacten.

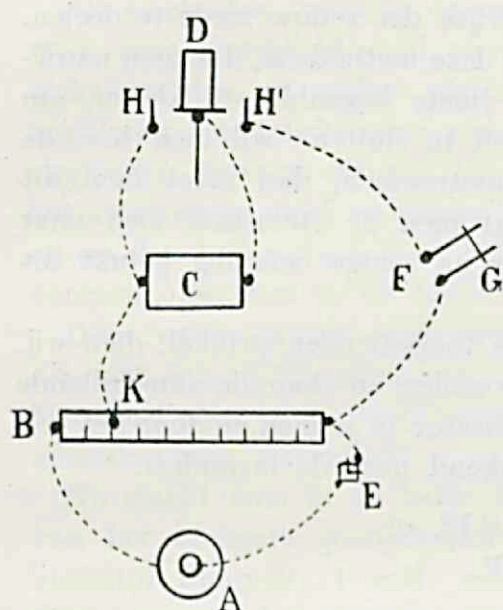
een isoleerende ebonieten zuil bevestigd. Op dezen ebonieten zuil waren twee platte, licht veerbare koperplaten, zoodanig bevestigd, dat zij terzijde van de bovengenoemde koperen cylinders op korten afstand van deze gesteld waren met den platten kant naar de cylinders gekeerd. Ter hoogte van de platinastiftjes der cylinders waren op de koperplaten twee ronde platina schijfjes aangebracht.

Meergemelde koperplaten waren nog voorzien ieder van een koperen schroefje, waarin wederom koperen geïsoleerde draden konden worden bevestigd, die naar gelang van het gebruik van ladings- of ontladingselectriciteit, of naar de tweede klemschroef van den condensator en een der electroden, waarop de zenuw van het proefdier was gelegen, of naar de rheochord en genoemde electrode liepen.

Werd nu de stemstaaf door de batterij in schommelende beweging gehouden, dan raakte afwisselend het platina-stiftje van den linker koperen cylinder het platinaplaatje van de linker koperen veerplaat en dan weder bij het naar den anderen kant slingeren, het rechter stiftje de rechter plaat.

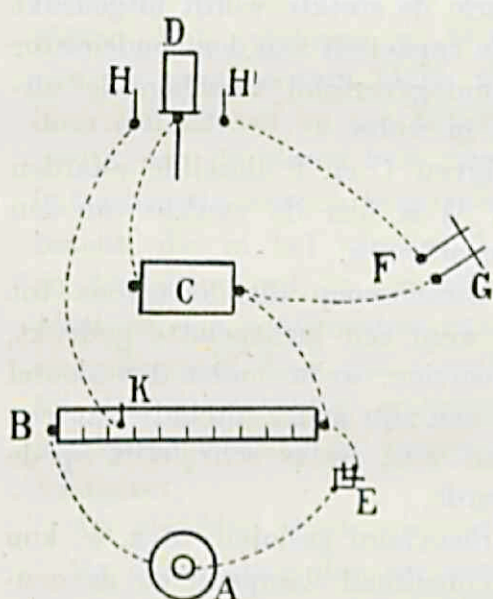
Beschouwen we nu fig. 2 schema A, dat weergeeft de opstelling, waarbij de condensator geladen wordt door de zenuw heen en derhalve deze geprikkeld wordt met ladingselectriciteit, dan zal dit laatste geschieden, telkens wanneer de wip in de teekening zich naar rechts beweegt; bij beweging naar links ontlaaft zich dan telkens wederom den condensator. Fig. 2 schema B daarentegen geeft weer de opstelling, waarbij de condensator wordt geladen zonder tusschenschakeling van de zenuw, dit geschiedt bij beweging van de wip naar links; bij beweging naar rechts ontlaaft zich de condensator door de zenuw heen; m. a. w. deze wordt geprikkeld met ontladingselectriciteit.

Door deze methoden werd het dus mogelijk, den condensator — waarvoor een stelsel van micacondensators van KIPP en Zonen te Delft respectievelijk van 1; 0,2; en 0,02 micro-Farad diende — te laden of te ontladen met wisselend voltage naar gelang van de sterkte der batterij en den stand van het glijdcontact van den rheochord, en deze lading of



Schema A.

Zenuw in deze opstelling
geprikeld met ladingselec-
tricititeit.



Schema B.

Zenuw in deze opstelling
geprikeld met ontladings-
electriciteit.

Figuur 2.

- A. Batterij.
- B. Rheochord.
- C. Condensator.
- D. Chronoscoopwip.
- E. Sleutel.

- F. Electroden.
- G. Nervus vagus.
- H., Rechter koperen veerplaat.
- H. Linker dito.
- K. Glijdcontact.

ontlading op gemakkelijke wijze der zenuw mede te deelen.

Het eenige bezwaarlijke in deze methode is, dat men nauwkeurig moet oppassen, het juiste oogenblik te kiezen, om den sleutel bij de rheochord te sluiten; wil men b.v. de zenuw prikkelen met ladingsstroomen, dan moet men dit doen op het oogenblik dat men de stemstaaf zich naar rechts ziet bewegen; echter na eenige oefening gelukt dit altijd zeker.

De sterkte van den aldus toegedienden prikkel, dien wij, zooals we zagen, konden wisselen en door de verschillende capaciteiten van den condensator te nemen en door het voltage te wisselen, werd berekend naar de formules:

$$E = \frac{1}{2} C P^2. \text{ of}$$

$$Q = C P.$$

In de eerste formule, waarin de sterkte wordt uitgedrukt in ergs, is E de energie, C de capaciteit van den condensator in microfarads, P het spanningsverschil tusschen de uiteinden van den rheochord in volts.

In de tweede formule blijven C en P dezelfde waarden aangeven als in de eerste, Q is hier de sterkte van den prikkel uitgedrukt in microcoulombs.

De stemstaaf van den chronoscoop diende tevens tot tijdmeter. Bij trilling toch werd een luchtpelotte gedrukt, die met gummislang was voorzien, welke onder den sleutel bij de rheochord ging, en aan zijn ander uiteinde van een tweede luchtpelotte voorzien was, welks schrijfstift op de draaiende trommel registreerde.

Werd de sleutel van de rheochord gesloten, m. a. w. kon de stroom door den nikkelledraad doorgaan en de condensator — gesteld wij prikkelen de zenuw met ladingsstroomen — worden geladen, dan werd dus de gummislang, die onder den sleutel gelegen was, dichtgedrukt, het luchttransport werd niet voortgeleid, de schrijfstift beschreef op de trommel een rechte lijn en het moment van lading van den condensator en van prikkeling van de zenuw werd direct geregistreerd.

Als electroden, waarop de zenuw gelegen was, en waarmede deze geprikkeld werd, werden in enkele proefnemingen zinkelectroden, in andere platina-, in de meeste echter de onpolariseerbare electroden van DONDERS (1) gebezigd. Deze electroden bestaan uit een tweetal glazen buizen, die aan het ondereinde smal toelopen, een weinig zijn omgebogen en op den hollen kant door uitveilen van een ovaalgat zijn voorzien, dat dus in de holte van de buizen voert.

Deze ovale gaatjes sluit men af met fijn geslibde klei, die met een 0,7% chloornatrium oplossing bevochtigd is. Men doet dan in de buisjes eenige druppels geconcentreerde oplossing van zinksulfaat.

Nu steekt men in de beide buizen zinken staafjes, waarvan het onderste geamalgeerd gedeelte in de zinksulfaat-vloeistof dompelt, 1 mM. van het kleipropje verwijderd blijft, terwijl het overige met vuurlak bedekt, door de glazen buis verloopt en buiten deze aan de bovenkant van de buis als een blank plaatje worden omgeslagen en door een schroef op een koperen ring, die het bovenste gedeelte van de glazen buis omgeeft, wordt bevestigd. Onder dat schroefje worden tevens de geïsoleerde koperdraden gebracht, die in het schema A naar de rechter koperplaat en den rheochord, in het schema B naar de rechter koperplaat en den condensator, gaan. Deze twee buisjes worden nu gekoppeld door een verschuifbaar dubbel scharnier en bij den gewenschten onderlingen afstand der beide klei-klompjes, waarop de zenuw is gelegen, met een schroef vastgezet.

Als proefdier werd gebezigd de *Emys orbicularis*.

Na verwoesting der hersenen en van het ruggemerg door een piqûre in het achterhoofdsgat, werd het buikschild verwijderd, het pericard geopend en het hart aldus blootgelegd. Daarna werden de beide vagi geprepareerd, de rechter vagus doorgesneden zoover mogelijk centraalwaarts en het vrije gedeelte op de electroden gelegd, het hart dubbel ge-

1) Onderz. ged. in het Physiol. Labor. der Utr. Hoogeschool, 3de Reeks 1ste ged. 1872, pag. 4.

suspendeerd, de contracties van voorkamer en kamer op de beroette bladen van de draaiende trommel geregistreerd.

Aldus kon het experiment, bij kamertemperatuur beginnen; wanneer echter bij hoogere temperatuur proefnemingen gedaan worden, werd de schildpad in een zinken verwarmingsbak gelegd, die gevuld was met 0,6% NaCl oplossing waarvan de temperatuur op een ingedompelden thermometer kon worden afgelezen.

HOOFDSTUK III.

Omschrijving der Proeven.

Wijze van proefneming. De proeven, beschreven in dit Hoofdstuk en weergegeven in het volgende, hebben we verdeeld in : ongeordende- en geordende proeven.

Als ongeordende beschouwen we die, welke genomen zijn met nog niet volledige inachtnaam van de methoden, die ons langzamerhand in het beloop dier proeven dienstig bleken te zijn, om het resultaat meer betrouwbaar te maken en die aanleiding gaven tot hetgeen we geordende proeven noemen.

In de ongeordende proeven zijn dus waar te nemen : wijzigingen, die hen als 't ware langzamerhand doen overgaan in de geordende. Onder die wijzigingen noemen we in de eerste plaats : *de verandering van toestel*, waarmede de prikkel werd toegediend.

Werd bij de eerste 5 ongeordende proeven gebruik gemaakt van de wip met kwikzilver-contacten, die ook door van REEKUM⁽¹⁾ gebezigd werd bij diens proefnemingen, zoo werd deze bij de proef van 19 April 1906 vervangen door de bovenbeschreven chronoscoopwip, voorloopig met kopercontacten, welke laatste verwisseld werden voor platinacontacten bij de proef van 23 April 1906 7^{de} prikkeling, waarna alle verdere proeven genomen zijn met de chronoscoopwip met platinacontacten.

Als *electroden*, waarop de zenuw gelegen was en waarmede de prikkel werd toegediend aan de zenuw, werden

1) Dissertatie. Utrecht 1906, pag. 38.

bij alle ongeordende proeven *zinkelectroden* gebezigd; ook de geordende tot de proef van 23 Mei 1906 werden genomen met deze electroden, daarna werden zij door *platinaelectroden*, veranderd, die bij de proef van 30 Mei 1906 's avonds vervangen werden, voor de daarna bij de overige proeven constant gebezigde *onpolariseerbare electroden* van DONDERS.

In de derde plaats dient te worden vermeld, de verwisseling van het gebruik der ontladingsstroomen in dat der *ladingsstroomen*. Terwijl bij alle ongeordende proeven op de laatste prikkeling van de laatste onder deze rubriek vallende proef na, de ontladingsstroom werd gebruikt, zijn alle geordende genomen met *ladingsstroomen*. (1)

1) Ten einde een vergelijkend onderzoek tusschen *ladings-* en *ontladingsstroomen* te doen en het effect van deze beide manieren van prikkeltoediening na te gaan, werd door mij met het toestel door VAN REEKUM in zijn proefschrift blz. 38, 39 en 40 beschreven op den nervus ischiadicus van den kikker geëxperimenteerd. HOORWEG, zoowel als WERTHEIM SALOMONSON oordeelen, dat bij prikkeling met condensatoren evengoed ladingen als ontladingen kunnen worden aangewend, bij welke eerste wijze van prikkeltoediening men dan nog het voordeel heeft, minder van 't lekken der toestellen afhankelijk te zijn.

De *Ranae esculentae* werden eerst gedood door het ruggemerg en de hersenen te vernielen, daarna werden de nervi ischiadici geprepareerd, het dier in een vochtige kamer gelegd en eenigen tijd met rust gelaten. Daarna werd een der nervi ischiadici doorgesneden en peripheer geprikkeld, gelegen op *zinkelectroden*. Steeds werd één ontladings- of ladingsslag toegediend en de geringst waarneembare samentrekking van spieren of teenen beschouwd als grensreactie, de condensatoren en het voltage werden steeds gewisseld.

Proef I. 7 Maart. *Rana esculenta*. Linker nervus ischiadicus.

Capaciteit in m.F.	Voltage.	Energie in 10^{-4} ergs.	Soort van stroomen.
0,00013	0,28	5,0	lading
0,00013	0,28	5,0	ontlading
0,0011	0,30	4,9	ontlading
0,0011	0,16	1,4	lading
0,02	0,06	3,6	ontlading
0,02	0,04	1,6	lading

In de vierde plaats werd het *aantal der prikkels*, dat eerst variabel was, reeds in de ongeordende proeven constant genomen. Eerst twintig in aantal, later tien, is dit laatste

Proef II. 12 Maart 1906. *Rana esculenta* Linker nervus ischiadicus.

Capaciteit in m F.	Voltage.	Energie in 10^{-4} ergs.	Soort van stroomen.
0,00013	0,16	1,6	lading
0,00013	0,16	1,6	ontlading
0,0011	0,14	1,0	lading
0,0011	0,14	1,0	ontlading
0,02	0,15	22,5	lading
0,02	0,16	25,6	ontlading
0,2	0,18	324,0	lading
0,2	0,18	324,0	ontlading
1,0	0,18	1620,0	lading
1,0	0,18	1620,0	ontlading

Proef III. 12 Maart 1906. *Rana esculenta*. Rechter nervus ischiadicus.

Capaciteit in m F.	Voltage.	Energie in 10^{-4} ergs.	Soort van stroomen.
0,00017	0,18	0,27	ontlading
0,00017	0,06	0,03	lading
0,00025	0,07	0,06	lading
0,00025	0,12	0,18	ontlading
0,00055	0,08	0,17	lading
0,00055	0,16	0,27	ontlading
0,0011	0,03	0,3	lading
0,0011	0,12	0,7	ontlading
0,0013	0,08	0,4	lading
0,0013	0,12	0,9	ontlading
0,004	0,08	1,3	lading
0,004	0,10	2,0	ontlading
0,02	0,10	10,0	lading
0,02	0,12	14,0	ontlading
0,2	0,12	144	lading
0,2	0,12	144	ontlading
1,0	0,10	500	lading
1,0	0,10	500	ontlading

Uit deze proefnemingen blijkt, dat de energie tot het verkrijgen van een minimale reactie bij één ontladings- of ladingsslag van den condensator bij condensatoren met groote capaciteit vrijwel gelijk is, bij kleine echter de ladingsstroom de voorkeur verdient boven de ontladingsstroom, hetgeen dient te worden gezocht in het lekken van den condensator.

aantal bij alle geordende gebruikt. In enkele proeven werd het aantal der prikkels in opklimmende of afdalende reeksen toegediend, wisselend tusschen 1 en 10 en 10 en 1 prikkels. Ook werd een enkele maal een poging gedaan om met één enkelen prikkel van verschillende energiesterkte resultaat te bereiken.

In de vijfde plaats, dient melding te worden gemaakt van den *tijdsduur tusschen de opeenvolgende prikkelingen*.

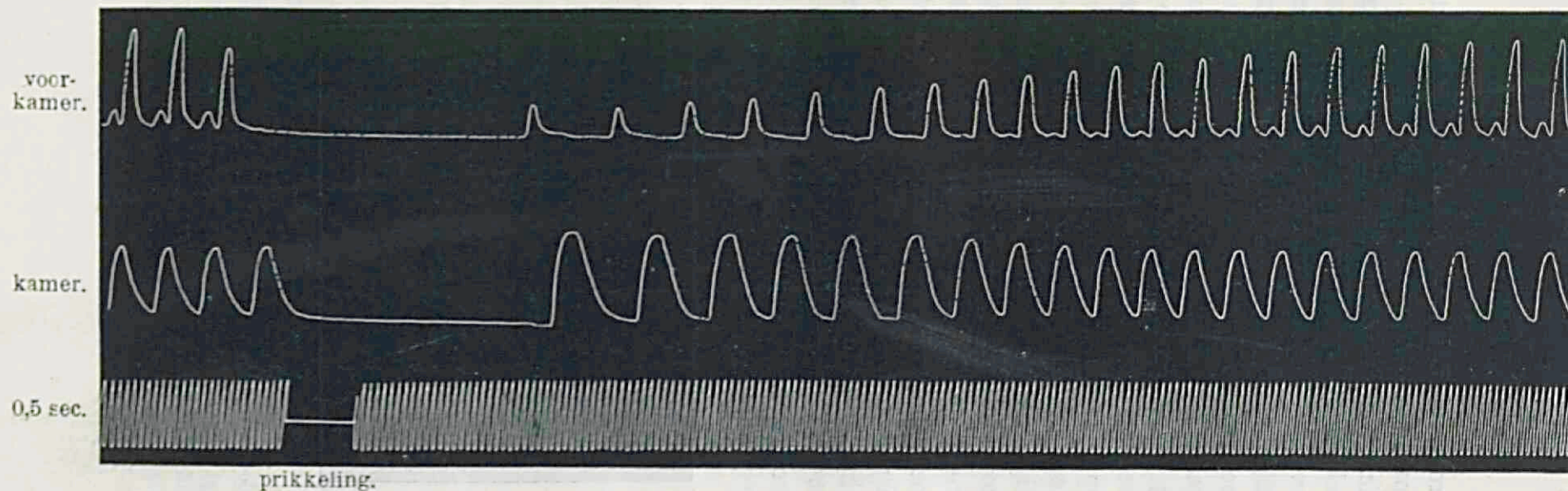
Werd bij de ongeordende proeven de nervus *vagus* geprikkeld met onregelmatige rustpauzen tusschen de opeenvolgende prikkelingen, somtijds zoo, dat direct, nadat de prikkeling had uitgewerkt — hetgeen te zien was aan het effect op de draaiende trommel, een nieuwe prikkeling werd toegediend, zoo werd reeds in de laatste der ongeordende proeven een tijdsduur van vijf minuten als pauze tusschen de opeenvolgende prikkelingen ingelascht, welke pauze met kleine wisselingen een enkele maal in het aantal der minuten bij alle geordende proeven in acht werd genomen.

Ten slotte zij opgemerkt, dat de *intensiteit* van de opeenvolgende prikkels *reeksen vormden*, die nu eens opklimmend, dan afdalend genomen werden.

Uitkomsten der registratie. De contracties, zoowel van voorkamer als kamer, benevens de tijd in secunden werden geregistreerd, tevens werd in de tijdscurve het oogenblik afgeteekend, waarop de prikkeling begon, en eveneens de duur der prikkeling uitgedrukt in secunden.

Een enkele maal vertoonde zich ook de sinuscontracties in de registratie, die zich dan openbaarden als kleine verheffingen voor de voorkamercontracties zie fig. 3 en fig. 6. Werd zooals dit bij de meeste proeven geschied is, tien prikkels achtereenvolgens toegediend, dan was de duur van den prikkel vijf secunden.

Als oogenblik, waarop de prikkel werd toegediend, werd gekozen het moment, dat de voorkamer zich juist gecontraheerd had, dit oogenblik was willekeurig genomen, maar



Figuur 3.

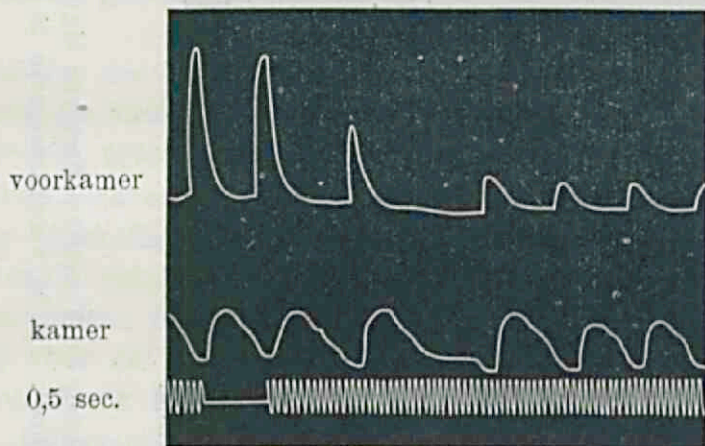
Chronotroop, Inotroop en Tonotroopeffect van sinus, voorkamer en kamer bij prikkeling met $0,35 \times 4$ volts, bij condensator capaciteit van 1 micro-Farad. In de voorkamercurve is tevens de sinus geregistreerd, kenbaar als kleine verheffing telkens voor de voorkamercontractie.

werd hij alle proeven en bij elken prikkel toegepast, om steeds dezelfde proefsvoorwaarden in acht te nemen.

I. *Chronotropie*. Na dit oogenblik kwam een contractie zoowel van voorkamer als van kamer tot stand, waarvan de volledigheid van contractie, wat de voorkamer betreft, echter al duidelijk geringer bleek, dan de voorafgaande voorkamer contracties zie fig. 3.

Na deze contractie openbaarde zich de vertraging, zoowel in sinus (die bij enkele proeven zichtbaar werd in de registratie) voorkamer als kamer en wel in alle hartsgedeelten gelijktijdig en op dezelfde wijze.

Deze vertraging van den hartslag kenmerkte zich door de navolgende eigenaardigheden. Zij was te verdeelen: ten eerste, in een hoofdvertraging — in de tabel aanvankelijke vertraging genaamd — die altijd viel in de tweede hartsperiode na de toediening van den prikkel. Als uitzondering dient te worden gewezen, dat een enkele maal de grootste vertraging viel in de derde periode na het toedienen van den prikkel, dit is bijv. te zien in de proef van 25 Juni 1906 en in de proef van 1 Mei 1906 's morgens bij de prikkeling met 20 ergs. zie fig. 4.



Figuur 4.

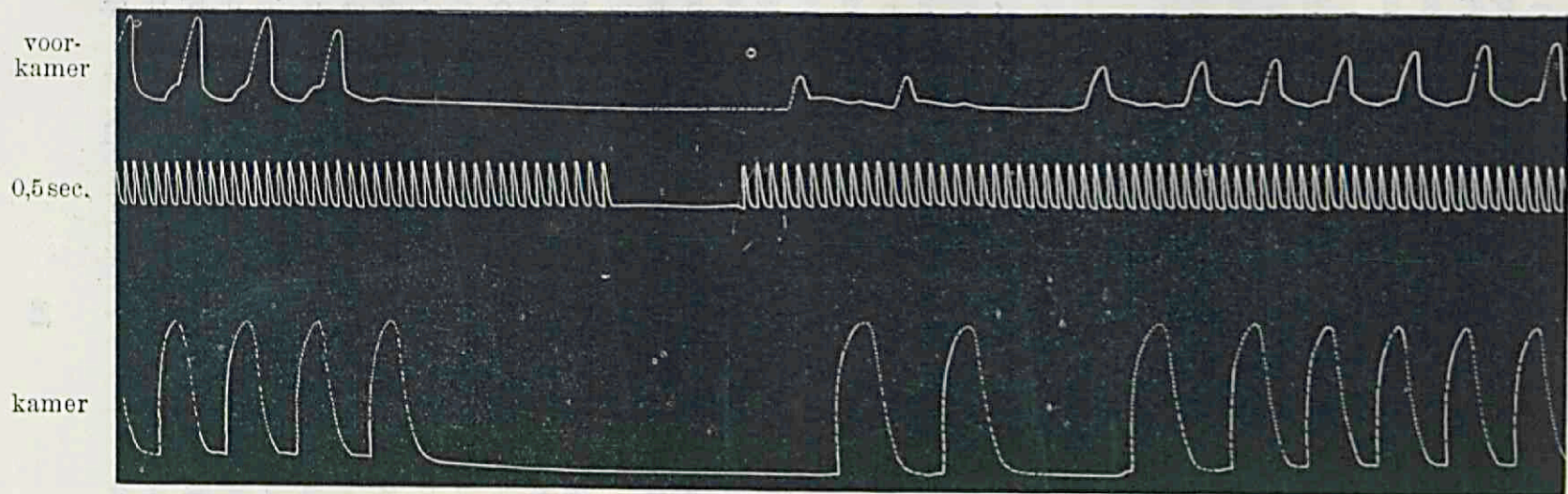
Chronotroop voorkamer- en kamereffect ter aanduiding van het voorkomen van het grootst chronotroop effect in de 3^{de} periode na het toedienen van den prikkel. Prikkeling met $0,25 \times 8$ volts; cond. cap. 1 micro-Faud.

Na deze hoofdvertraging kwamen niet direct perioden, wier duur gelijk was aan die der contracties, welke aan de prikkeling vooraf gingen, maar trad langzamerhand, trapsgewijze, in duur afnemend, de normale periodeduur weerop. Twee bijzonderheden in het verloop van dien terugkeer, tot den normalen periodeduur dienen vermelding in de eerste plaats een verschijnsel, dat wij *twee- of meer toppen-verschijnsel* zullen noemen. Het gebeurde n.l. vaak, vooral bij proefdieren, waarmede al eenige dagen geëxperimenteerd was, b.v. bij de proef van 30 Mei 1906 's morgens (zie fig. 5, en fig. 6), dat deze trapsgewijze toenemende verkorting der contracties niet regelmatig was, maar wel eens nu kleine dan groote schommelingen vertoonde, zoodat na een kortere periode, wel weer eens langere perioden optraden. Dit verschijnsel vindt men niet uitgedrukt in de tabellen, waarover nader zal worden gesproken.

In de tweede plaats had een enkele maal na afloop der vertraging een *acceleratie* plaats, welke weldra echter weer voor perioden van normalen duur plaats maakte. Dit alles geldt, zooals wij boven reeds vermelden voor sinus, voorkamer en kamer, echter dient te worden opgemerkt voor den sinus, dat door de inotrope werking de contracties soms zoo verminderd waren, dat zij onzichtbaar werden of ten minste nauwelijks zichtbaar. Een juist overzicht omtrent den chronotropen invloed van den nervus vagus op de sinuscontracties was derhalve niet altijd even duidelijk. Daar echter in alle goed zichtbare gevallen de sinus zich juist zoo verhiel als de voorkamer en de kamer, mag men in 't algemeen aannemen, dat het chronotroop effect van sinus, voorkamer en kamer zich op dezelfde wijze uit.

II. *Inotropie*. Wij vermeldde reeds, dat de contractie, die optrad direct na het moment van prikkeling in de voorkamer, reeds kleiner hoogte had, dan de voorafgaande. Gedurende de hoofdvertraging is de inotrope werking gemasqueerd en vertoont zij zich wederom, zoodra de contracties terugkeeren.

Wij bemerken dan, dat de inotrope werking op de voorkamer twee schommelingen vertoont: In de eerste plaats,



Figuur 5.

Tweetoppenverschijnsel der chronotropie in voorkamer en kamer bij prikkeling met $0,35 \times 4$ volts, bij condensatorcapaciteit van 1 micro-Farad.

hebben wij een dalend gedeelte, waarin de contractiehoogten langzamerhand afdalen tot een zekere grens, daarna volgt een stijgend gedeelte, waarbij de contracties steeds grooter worden en als het ware trapsgewijze weer tot de normale hoogte terugkeeren. In het dalend gedeelte valt tevens de chronotrope hoofdwering, zoodat de eerste contractie na de hoofdvertraging hooger is, dan de daarop volgende en zich het pessimum der contractiliteit pas vertoont in de derde of vierde contractie na de hoofdvertraging. De stijgende lijn, die daarna volgt, is altijd regelmatig en vertoont niet dat, wat wij bij de chronotropie als twee-toppenverschijnsel en acceleratie beschreven. Dit alles geldt alleen voor voorkamer. Bij de kamer is het effect meestal het volgende. Van een aan de hoofdvertraging voorafgaande inotrope werking blijkt niets; na de hoofdvertraging verhoudt zich de kamer tweërlei: of de eerste contractie is zeer hoog en de volgende contracties zijn wederom normaal, of de eerste contractie is hoog en de daaropvolgende verminderen langzamerhand in hoogte, totdat zij weder normaal zijn. Zie fig. 3.

Waarschijnlijk zijn deze inotrope kamerverschijnselen niet zuiver inotroop, maar kunnen deze gedeeltelijk tot tonotrope werkingen worden teruggebracht.

De reeds vermelde sinuscontacties ondervonden eveneens inotropen invloed door vagusprikkeling, zie fig. 3.

Op een wijze geheel analoog aan die, welke wij voor de voorkamer beschreven hebben, zagen we na den vagusstilstand geleidelijk aangroeiende sinuscontracties optreden, die van den beginne af aan, door kleine voorkamercontracties gevolgd werden. Van een dalend gedeelte, zooals bij de voorkamer bleek niets, ook boven is reeds vermeld, dat de negatieve inotrope werking voor den vagusstilstand zoo groot was, dat de contracties onzichtbaar waren in de registratie (1).

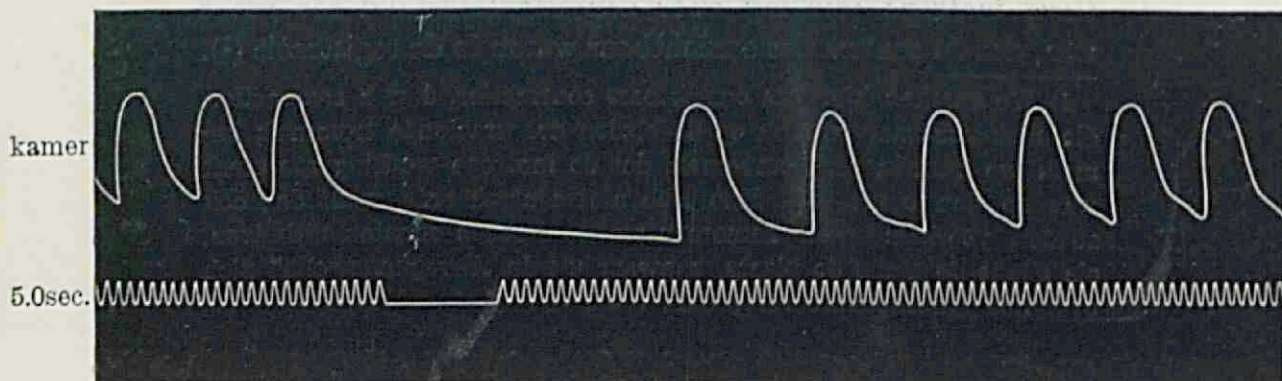
1) We spreken hier van onzichtbare contracties, d. w. z. contracties, die niet zichtbaar worden op de bladen der draaiende trommel; immers we kunnen niet aannemen, dat de inotrope werking zoo sterk was op den sinus, dat deze zich niet contraheerde, want dan ook zouden voorkamer- en kamercontracties hebben moeten uitblijven, als zijnde de sinus de plaats, vanwaar uit de „Erregungswelle” zich over het gansche hart verspreidt.

III. *Dromotropie*. Ten einde een beter overzicht te verkrijgen omtrent dromotrope verschijnselen tusschen voorkamer en kamer na vagusprikkeling, werd in de proef van 19 Maart 1906 's middags dit vraagstuk nader onderzocht door de registratie te doen opschrijven op een sneller draaiende trommel. Dromotrope verschijnselen openbaarden zich wel een enkel maal tusschen kamer en voorkamer, wanneer met het proefdier reeds eenige dagen was geëxperimenteerd, doch dit waren geen vagus-verschijnselen, daar ze ook zonder vagusprikkeling reeds optraden.

Wat betreft dromotrope verschijnselen tusschen sinus en voorkamer, valt een waarneming te vermelden in de proef van 7 Juni 1906, waarbij met één prikkeling niet alleen een chronotroop, inotroop en tonotroop effect optrad, maar tevens een dromotroop sinus-voorkamereffect, zie fig. 6. Dit is het eenige dromotrope verschijnsel, dat bij al mijn proefnemingen is opgetreden.

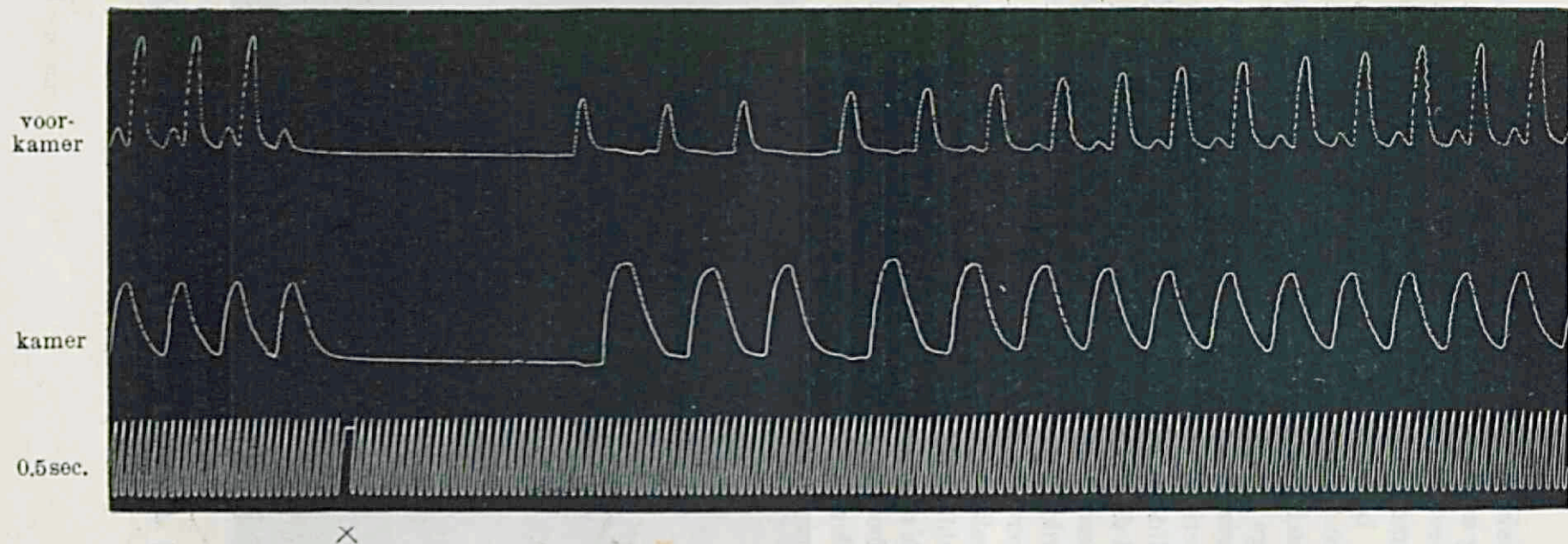
IV. *Tonotropie*. Tonotrope verschijnselen openbaarden zich na vagusprikkeling, evenals de andere verschijnselen met een zekere latentie. Wij waren in de gelegenheid deze tonotrope verschijnselen waar te nemen aan voorkamer en kamer, in welke beide hartsafdeelingen zij zich vaak in denzelfden zin, soms in tegengestelden zin vertoonden.

In de voorkamer zag ik de tonus meestal afnemen, slechts een enkele maal toenemen, in de kamer daarentegen nam de tonus door vagusprikkelingen steeds af, zie fig. 7. FANO's tonusschommelingen zag ik na vagusprikkelingen nooit, hoewel ik ze wel een enkele maal spontaan zag opkomen, in welk geval zij door vagusprikkeling niet verdwenen, maar ook niet sterker werden.



Figuur 7.

Tonotroop effect van de kamer bij prikkeling met 9 volts en condensator-capaciteit van 1 micro-Farad.



Figuur 6.

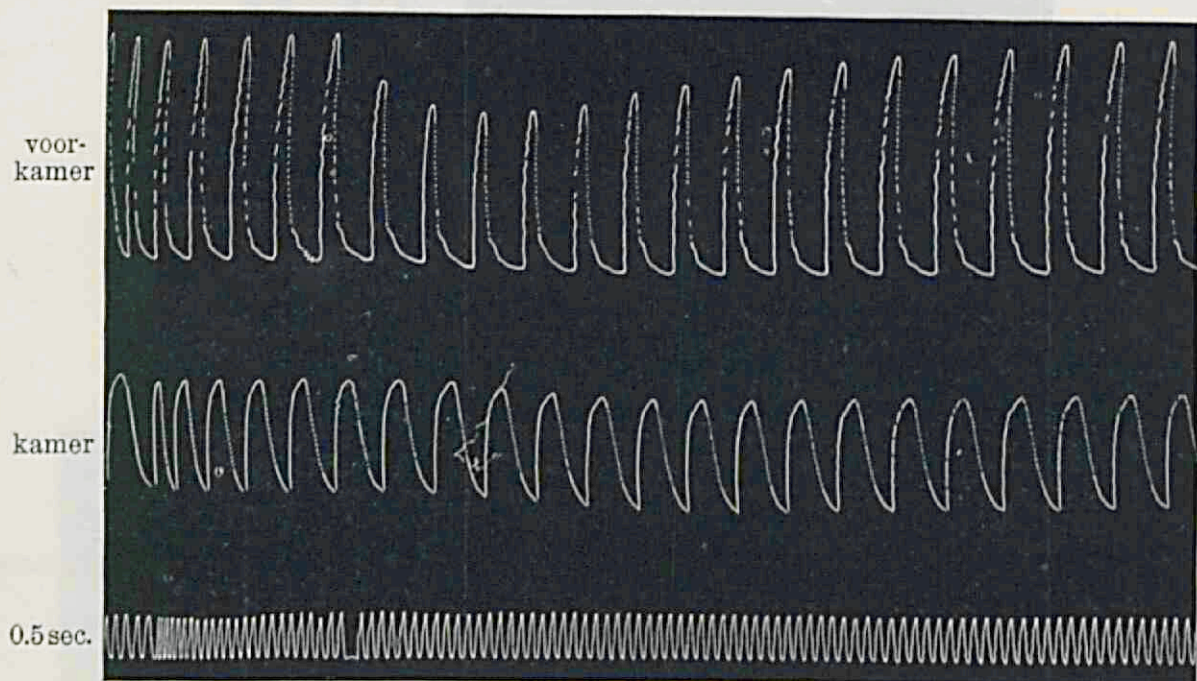
Chronotroop-, Inotroop-, Tonotroopeffect in sinus, voorkamer en kamer en dromotroop effect tusschen sinus en voorkamer, bij 1 ladingsprikkel, zie X.

Tweetoppenverschijnsel der chronotropie in sinus, voorkamer en kamer.

De kleine contracties in de voorkamer-curve zijn sinuscontracties.

Waar wij tonusveranderingen opmerkten, zagen wij ze ongeveer evenlang aanhouden, als in zulke gevallen de negatieve inotropie der voorkamer aanwezig was. Min of meer schenen beide verschijnselen parallel te gaan.

Dit alles heeft betrekking op uitkomsten verkregen na toediening van 10 achtereenvolgende prikkels bij kamertemperatuur. Hetzelfde geldt, wanneer het proefdier in een waterbad bij hoge temperatuur werd geprikkeld; dan gaf de registratie, afgezien van een sneller tempo en een toename der contractiehoogte, hetzelfde beeld als boven is geschetst. Hetzelfde geldt ook voor de proefnemingen, waarbij het aantal der prikkels in reeksen dalend en stijgend werd genomen. Een bijzondere wijze van prikkeltoediening dient nader te worden beschouwd, omdat de registratie hiervan vermelding verdient. Voortdurend werd getracht met één enkele ladingsslag te experimenteeren, hetgeen ook een enkele maal mogelijk bleek. Zoo valt te vermelden de proef van 3 Mei 1906 's middags, waarbij met 1 prikkel wel een zwak inotroop effect optrad, echter geen andere verschijnselen zich voordeden, zie ook fig. 8. In de proef van 3 Mei



Figuur 8.

Inotroop voorkamereffect bij afwezigheid van eenig ander effect bij 1 ladingsprikkel.

1906 's avonds daarentegen geeft 1 prikkel behalve het inotroop effect ook duidelijk chronotroop en tonotroop effect. Ten slotte noem ik nog de reeds meergemelde proef van 7 Juni 1906 (fig. 6) waarbij met 1 ladingsslag: inotroop, chronotroop, tonotroop en dromotroop effect optrad. Echter gaf deze wijze van proefneming meestal zoo zelden resultaat dat zij, hoewel ze ter bepaling der quantitatieve betrekking tusschen vagusprikkeling en hartswerking niet alleen de voorkeur verdiende, maar ook de meeste waarde bezat, moest worden terzijdegesteld en vervangen worden door de door ons toegepaste methode.

Tabellarisch overzicht. Al deze resultaten werden neergelegd in tabellen en graphische voorstellingen en wel op de navolgende wijze.

Van elke proef werden de verschillende werkingen van den geprikkelden nervus vagus op de afzonderlijke harts-holten nagegaan, voorzoover zij duidelijk uitgesproken waren.

I. *Chronotropie.* In de eerste plaats valt te vermelden, op welke wijze de chronotrope werking in de tabellen werd uitgedrukt. Steeds werd van de perioden, die aan de prikkeling vooraf gingen, de gemiddelde tijdsduur in seconden berekend, zoowel van sinus, voorkamer en kamer.

Daarna werd de hoofdvertraging, die zooals wij zagen meest in de tweede en een enkele maal in de derde periode na de prikkeling viel, in seconden uitgedrukt, en ten slotte werden alle perioden, die nog niet den oorspronkelijken duur hadden, in seconden berekend.

Nemen wij nu als voorbeeld de proef van 7 Juni 1906 en daarin de prikkel met 18,4 ergs of wat het zelfde is met 1,92 microcoulombs, dan berekenen wij uit het blad van de draaiende trommel:

Duur der voorafgaande periode 3,5 seconden,				
duur der eerste periode	na den prikkel	3,5	seconden.	
duur der tweede periode	„ „ „	18,6	„	
duur der derde periode	„ „ „	6,2	„	
duur der vierde periode	„ „ „	4,9	„	
duur der vijfde periode	„ „ „	4,7	„	
duur der zesde periode	„ „ „	3,9	„	
duur der zevende periode	„ „ „	3,5	„	

De laatste heeft dus wederom den normalen duur.

Wij spreken nu in de tabel van een aanvankelijke vertraging, dat is de vertraging, die kenbaar wordt in de tweede (respectievelijk derde periode) en van een totale vertraging, dat is de vertraging, genomen over alle die perioden, die nog niet den normalen periodeduur hebben. Beide deze vertragingen zijn in de tabel in percenten uitgedrukt. Nemen wij weer hetzelfde voorbeeld van hierboven, dan duurde dus de aanvankelijke vertraging 18,6 seconden
 verminderd met 3,5 seconden
 is derhalve 15,1 seconden langer
 dan de normale periode duur, dit is in percentage uitgedrukt 431%.

De totale vertraging duurde :

18,6 seconden	—3,5 seconden	=	15,1 seconden,
6,2	„ —3,5	„	= 2,7 „
4,9	„ —3,5	„	= 1,4 „
4,7	„ —3,5	„	= 1,2 „
3,9	„ —3,5	„	= 0,4 „
20,8 seconden.			

Dit is percentsgewijze uitgedrukt 594%

Ten slotte komt in de laatste kolom van de tabel een grootheid β voor, welke grootheid, die in dit geval negatief is, de waarde aangeeft van 1 gedeeld door den vertraagden periodetijd, verminderd met 1 gedeeld door den aanvankelijken periodetijd.

Gewoonlijk beschouwt men de hartperiode als een verschijnsel, dat berust op de opeenvolging van twee processen: een katabolisch en een anabolisch proces.

De gezamenlijke duur van deze twee processen wordt aangegeven door den periodeduur van den hartslag.

Beschouwt men de zooeven genoemde processen van chemischen aard te zijn, dan wordt de periodeduur derhalve identiek aan een reactietijd, of wil men liever, aan de som van twee reactietijden, een beantwoordend aan het katabolisch en een aan het anabolisch proces. Voor een chemischen reactietijd geldt in het algemeen een formule, die we in zijn wel niet algemeenen, maar toch eenvoudigsten vorm door $v = k C$ kunnen aanduiden, waarin v de reactie snelheid, k een

constante en C de hoeveelheid der reageerende massa beteekent. Mogen wij nu veronderstellen dat de hoeveelheid der reageerende stof dezelfde blijft, dan zal verandering van den reactietijd slechts kunnen berusten op verandering van de constante k ; zulke veranderingen kunnen door allerlei invloeden ook door katalytische werkingen worden teweeg gebracht.

In het laatste geval is men gewoon van een katalytische versnelling of vertraging te spreken en deze quantitatief aan te duiden door eene grootheid β , die in het geval van versnelling positief en van vertraging negatief is.

BREDIG berekent deze β op de volgende wijze:

$$\frac{k}{k'} = \frac{(t'_2 - t'_1)}{(t_2 - t_1)}$$

„In Worten: Die Zeiten $(t'_2 - t'_1)$ und $(t_2 - t_1)$ gleichen chemischen Umsatzes $(C_1 - C_2)$ für die katalysierte und für die nicht katalysierte Reaction, verhalten sich umgekerht, wie die Geschwindigkeitskonstanten (k und k') der nicht katalysierten und der katalysierten Reaction.

Dieser von Ostwald aufgestellte Satz bietet also die Möglichkeit, die Aenderung der Geschwindigkeitskonstante k durch den Katalysator quantitativ durch die Zeiten gleichen Umsatzes zu messen, auch wenn man das speciellere Zeitgesetz der Reaction nicht kennt.

Bedingung is hierbei nur, dass dieses unbekannte Zeitgesetz seine Form durch den Katalysatorenzusatz nicht ändert, eine Forderung die allerdings nicht immer erfüllt sein dürfte, namentlich wenn einer Katalyse Zwischenreactionen zu Grunde liegen.

Nach der Gleichung kann man also die reciproken Werte der Zeiten gleichen Umsatzes für dieselbe Reaction unter verschiedenen contactchemischen Einflüssen proportional den Geschwindigkeitskonstante k resp. k' unter diesen verschiedenen Bedingungen setzen. Nehmen wir also als Mass der Beschleunigung β , welche eine Reaction durch zusatz des Katalysators erfährt, die ihr proportionale Differenz $k' - k$ zwischen den Geschwindigkeitskonstanten der Reaction mit und ohne Katalysator, so erhalten wir:

$$(12) \quad \beta = k' - k = \frac{1}{(t'_2 - t'_1)} - \frac{1}{(t_2 - t_1)}$$

Man bekommt diese Gleichung auf folgenden Weise:

$$\begin{aligned} \frac{k}{k'} &= \frac{(t'_2 - t'_1)}{(t_2 - t_1)}, \\ k' : k &= (t_2 - t_1) : (t'_2 - t'_1), \\ (k' - k) : [(t_2 - t_1) - (t'_2 - t'_1)] &= k : (t'_2 - t'_1), \\ \beta : [(t_2 - t_1) - (t'_2 - t'_1)] &= k : (t'_2 - t'_1), \\ \beta &= \frac{[(t_2 - t_1) - (t'_2 - t'_1)] k}{(t'_2 - t'_1)} = \frac{[1 - (t'_2 - t'_1) / (t_2 - t_1)] k}{(t'_2 - t'_1)} \\ \beta &= \frac{1}{(t'_2 - t'_1)} - k. \end{aligned}$$

Wenn man hierbei nun $k(t_2 - t_1) = 1$ setzt, dan ist:

$$k = \frac{1}{(t_2 - t_1)} \text{ und } \beta = \frac{1}{(t'_2 - t'_1)} - \frac{1}{(t_2 - t_1)}.$$

Nach dieser Gleichung wird die Beschleunigung β , welche eine Reaktion durch Zusatz von Kontaksubstanzen erleidet, sofort experimentell messbar, wenn man die Zeiten $(t_2 - t_1)$ und $(t'_2 - t'_1)$ misst, welche dieselbe Reaktion zwischen denselben Anfangs- und Endkonzentrationen in einem Versuche ohne Katalysator und in andern Versuche in Gegenwart desselben braucht."

II. *Inotropie*. Ook de inotrope werking vindt men uitgedrukt in tabellen, vooraf dient echter te worden opgemerkt, dat deze tabellen alleen betrekking hebben op de inotropie der voorkamer. In deze tabellen is in de 4de kolom uitgedrukt de verhouding tusschen de grootste intensiteit van inotroop effect en de normale voorafgaande contractiehoogten in %. Als voorbeeld dient de proef van 30 April 1906.

Nemen wij hier de prikkel met 288,8 ergs of 7,6 microcoulombs, dan vinden wij voor de normale contractie-hoogte 15,5 mM. De contractie, waarbij zich de grootste intensiteit van effect openbaart, heeft een hoogte van 2,5 mM., de verhouding is dus 84%.

Verder is in de tabellen in de 3de kolom de tijdsduur in secunden tusschen prikkel en het tijdstip aangegeven, waarop de contracties wederom de normale hoogte bereikt hadden. Ten slotte is deze totale inotrope werking in de laatste kolom der tabel verdeeld in: een gedeelte *a*, hetwelk aangeeft den tijdsduur vanaf het oogenblik, dat de prikkel inwerkte tot de grootste intensiteit van effect en een gedeelte *b*, hetwelk den tijdsduur aangeeft van het oogenblik van grootste intensiteit tot het einde.

III. *Dromotropie*. Ook het onderzoek omtrent dromotroop effect werd neergelegd in een tabel. In deze tabel vindt men in de 1ste en 2de kolom wederom de energie uitgedrukt in microcoulombs resp. ergs, in de 3de, de duur van As—Vs der voorafgaande hartsperiode in secunden en in de 4de de duur van As—Vs van alle perioden na de prikkeltoediening, waarin nog vaguseffect optrad.

IV. *Tonotropie*. Daar het tonotroop effect niet werd neergelegd in tabellen ⁽¹⁾ wordt hier volstaan met de opmerking, dat hiervoor evenals voor de inotropie, een tabel zou kunnen worden geconstrueerd, waarin in de beide eerste kolommen, de energie stond uitgedrukt in microcoulombs en ergs, in de 3de kolom den totalen duur van het tonotrope effect, in secunden, in de 4de het maximum van effect in lengtemaat; eveneens zou de laatste kolom dezelfde verdeling kunnen bevatten, die toegepast werd bij de inotropie.

Graphieken. In de reeds gememoreerde graphische voorstellingen vinden wij een uitdrukking van de chronotrope werking, zoowel van sinus, voorkamer als kamer, zie figuur 9. Graphisch zijn hierin de prikkelings-effecten uitgedrukt door de lengte der perioden, palissade-gewijze naast elkander te zetten en daarna de toppen dezer kolommen te vereenigen. Hierdoor krijgen wij een indruk van de wijze, waarop de periodeduur wisselt, zie figuur 9. Men kan dit ook aldus uitdrukken, dat de abscis het volgnummer van de periode aangeeft, de ordinaat den duur der perioden.

Uit deze figuren kan men nagaan: 1ste, de mate, waartoe de aanvankelijke vertraging komt naar gelang der hoeveelheid toegediende energie.

2de het verschil, in de maten der verschillende aanvankelijke vertragingen, naar gelang van de hoeveelheid toegediende energie,

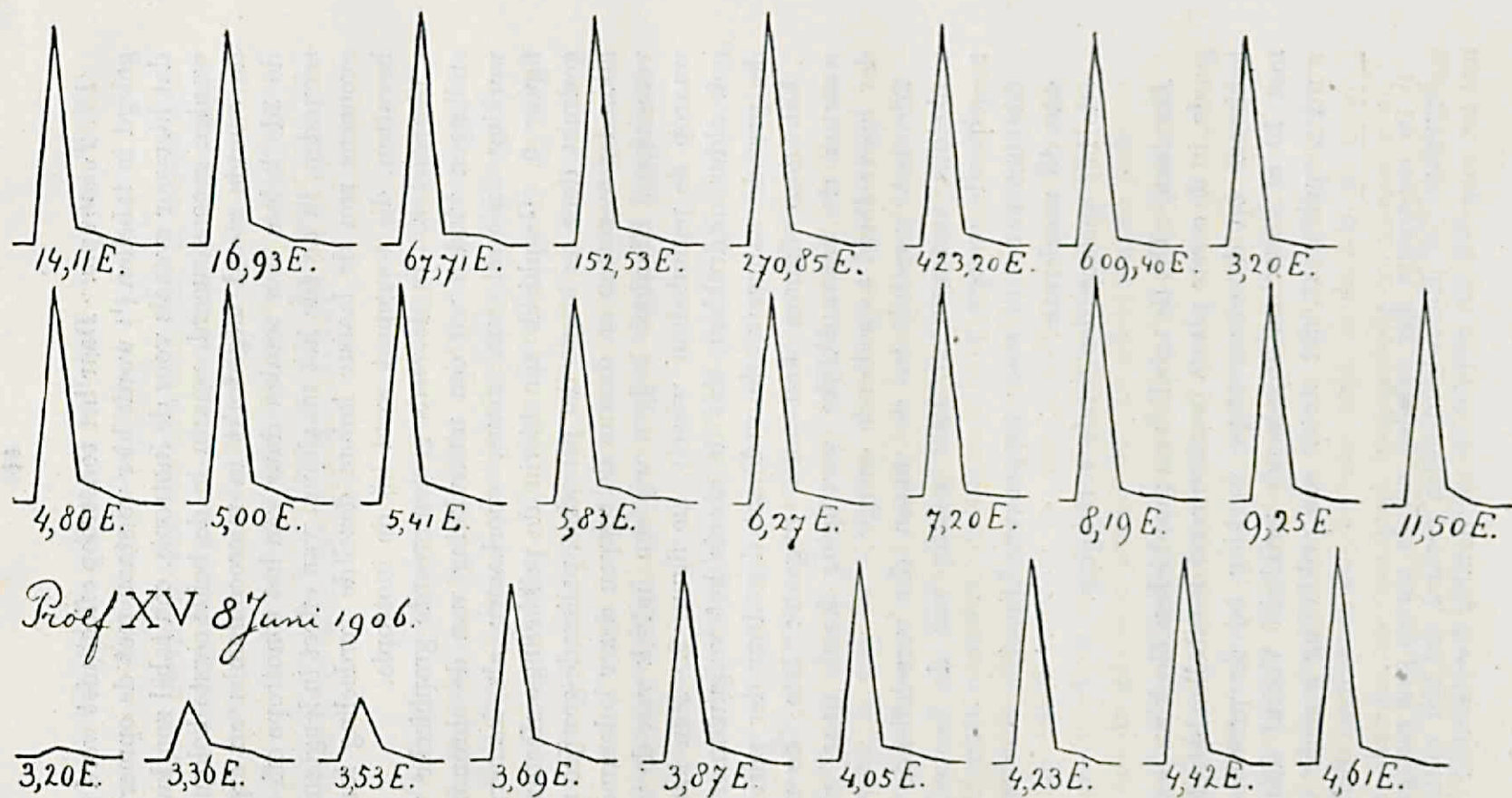
3de het twee- of meer toppenverschijnsel,

4de de acceleratie,

5de het verloop der totale vertraging.

Resultaat. Uit de tabellen en graphieken bleek nu het volgende, in de eerste plaats beschouwend de tabellen betrekking hebbende op de chronotrope werking bij de proefneming met 10 of 20 achtereenvolgende prikkels. Vooraf dient te worden opgemerkt, dat steeds een prikkeling gezocht werd,

1) De constructie dier tabellen uit de curven ging met zooveel moeilijkheden en onnauwkeurigheden gepaard, dat hier volstaan is met het aangeven van de methode ter vorming dier tabellen.



Figuur 9.

die een minimale reactie, kenbaar in kleinste vertraging, ten gevolge had en daarna de hoeveelheid energie der prikelingen onder kleine toename, later ook onder grootere stijgend werd genomen.

Het bleek, dat eerst een duidelijke toename van vertragingseffect, bij vermeerdering van energie optrad; echter op een zekere hoogte gekomen, bleef ondanks toename der energie het effect hetzelfde. Dit geldt zoowel voor aanvankelijke als voor de totale vertraging, zooals te zien is in de derde, vierde en vijfde kolom van de tabellen. Het verschijnsel der toenemende vertraging, tengevolge van stijgende energie-toediening, noemden we climax, zie fig. 10a en 10b; dat der gelijkblijvende vertraging *horizontaal plateau* of *niveau* zie fig. 11a, 1 b en 11c. Ditzelfde resultaat treffen wij ook aan in de tabellen, die betrekking hebben op inotropie. In de derde en vierde kolom dier tabellen blijkt bij toename der electrische energie een climax van effect; na dezen climax vertoont zich ook hier het horizontale niveau in deze beide kolommen.

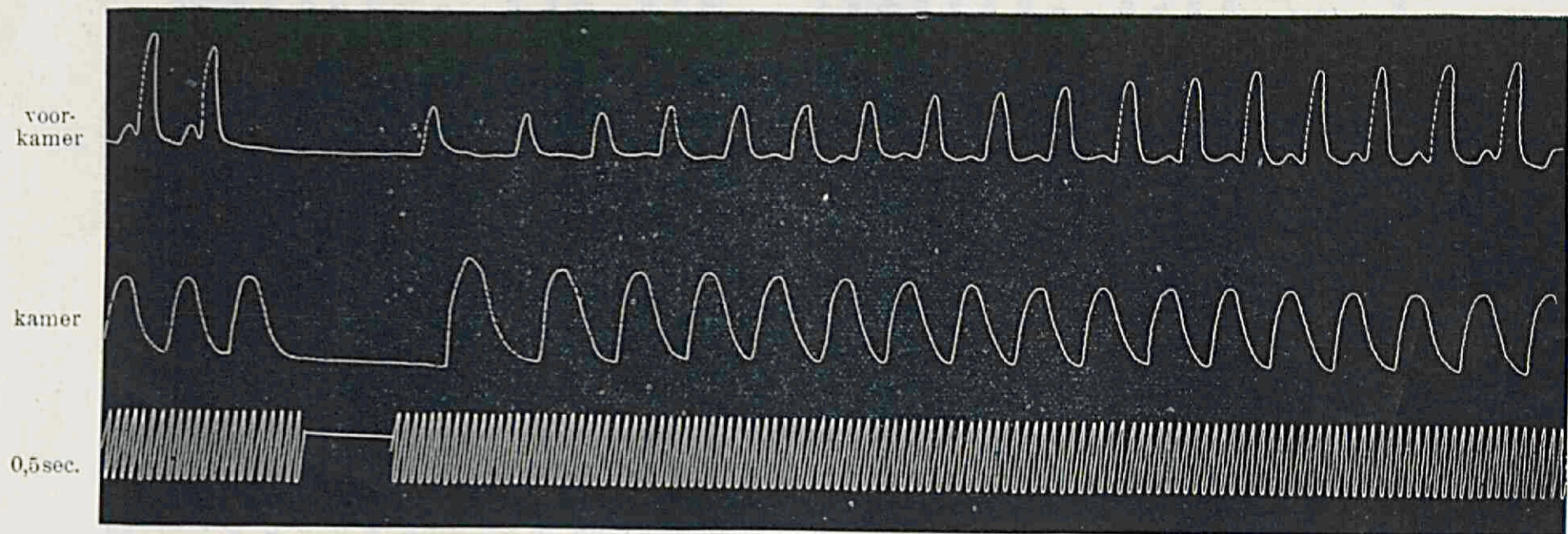
In de 5de kolom is de verhouding weergegeven tusschen bovengenoemde gedeelten van het totale inotrope effect. Deze verhouding blijkt zoodanig te zijn, als 1 staat tot 2 of 1 staat tot 3 in het horizontaal niveau, in den climax echter als 1 staat tot 1.

Wat betreft het resultaat volgend uit den tabel, die betrekking heeft op de dromotropie, kan in 't kort worden medegedeeld, dat dit verschijnsel niet optrad bij vagusprikeling.

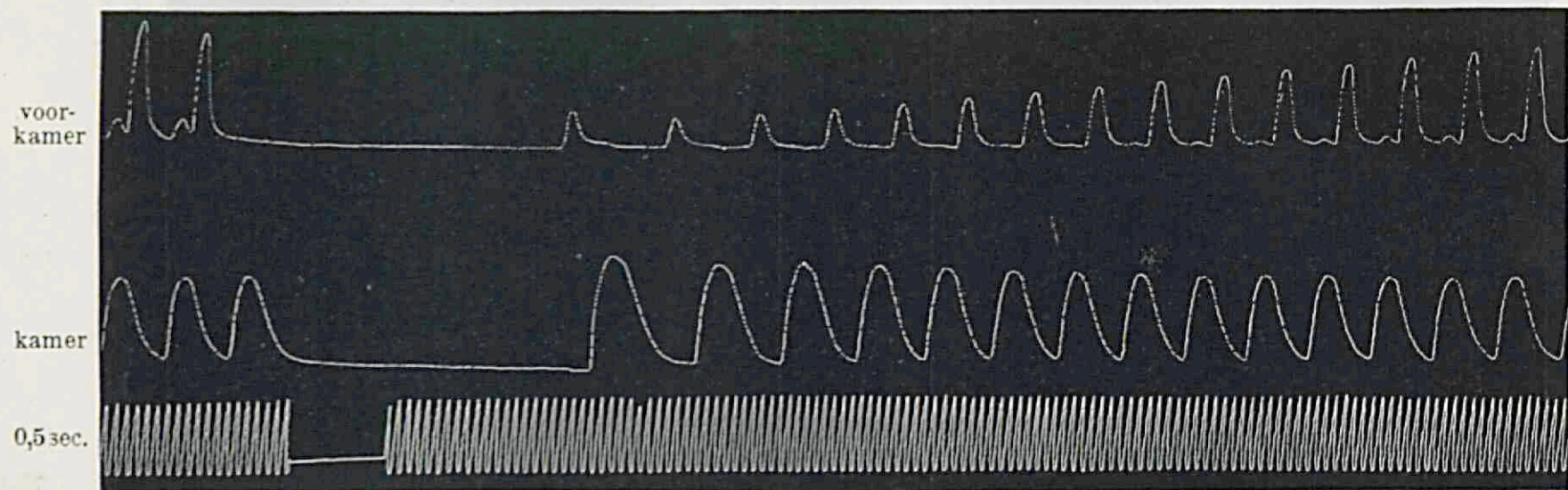
Reeds op blz. 36 is medegedeeld, dat de inotrope en tonotrope verschijnselen een parallelisme vertoonden.

Hiermede kan volstaan worden. Er geldt dus ook een climax en horizontaal niveau voor dit verschijnsel, en eveneens een verhouding tusschen *a* en *b*, die gelijkloidend is, als die bij de inotropie.

Op de graphieken, die alleen de chronotropie weergeven, komt eveneens de climax en het horizontaal niveau duidelijk uit.



Figuur 10a. Chronotroop, inotroop, tonotroop sinus-, voorkamer- en kamereffect bij prikkeling met 3,2 ergs.



Figuur 10b. Chronotroop, inotroop, tonotroop, sinus-, voorkamer- en kamereffect bij prikkeling met 3,8 ergs.

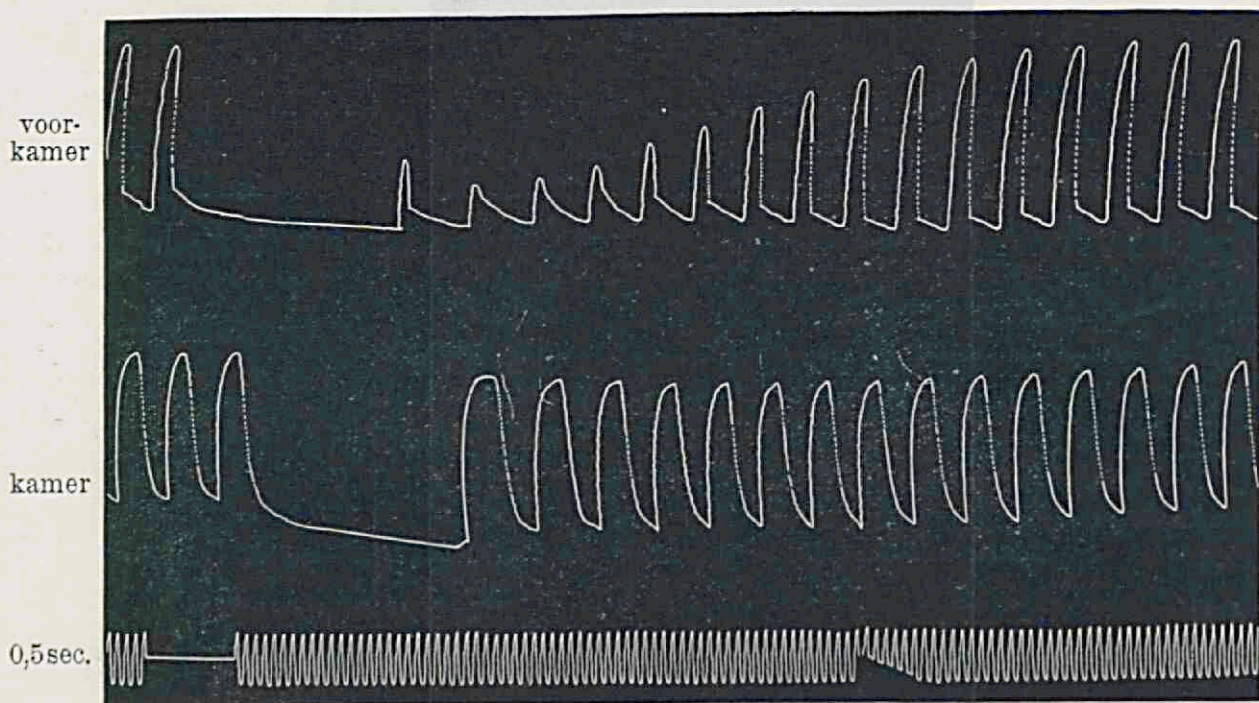


Fig. 11a. Chronotroop, inotroop en tonotroop voorkamer- en kamereffect bij prikkeling met 423,20 ergs. (Zie tabel van Proef XV blz. 55).

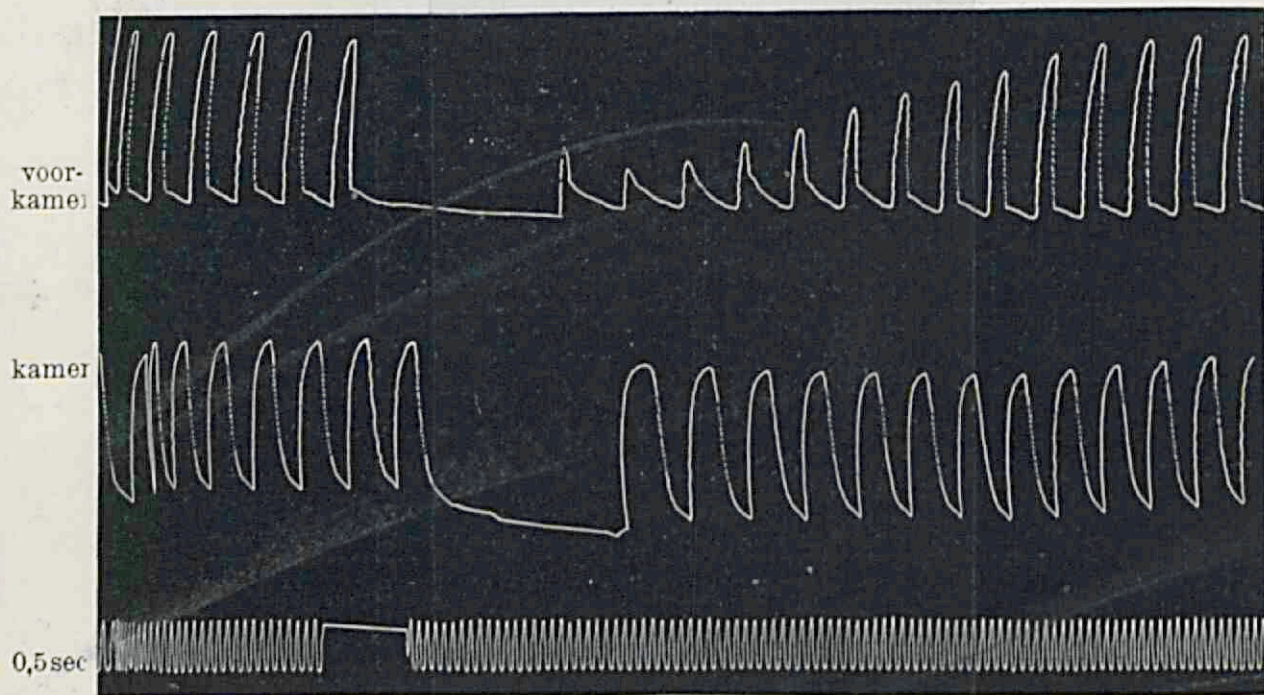


Fig. 11b. Chronotroop, inotroop en tonotroop voorkamer- en kamereffect bij prikkeling met 609,40 ergs. (Zie tabel van Proef XV. blz. 55.)

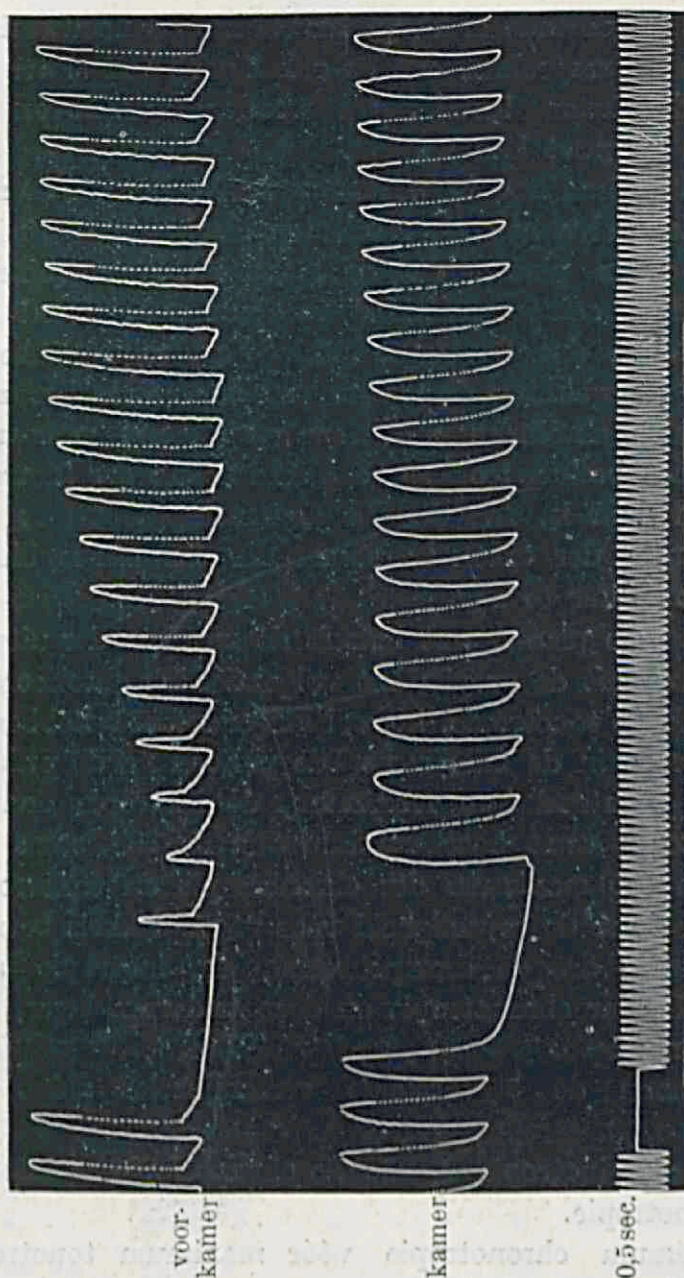


Fig. 11c. Chronotroop, inotroop en tonotroop voorkamer- en kamereffect bij prikkeling met 3,20 ergs. (Zie tabel van Proef XV. laatste regel, blz. 55).

Terwijl al dit bovenvermelde betrekking had op resultaten gevonden bij kamertemperatuur, bleek zoowel uit tabellen als graphieken voor alle verschijnselen dezelfde uitkomsten bij verhoogde temperaturen. Wat de tabellen en graphieken betreft, behorend bij de proefnemingen met de gewijzigde prikkelaantallen, dan blijkt, dat zoowel het chronotroop, als het inotroop en tonotroop effect direct verband houdt met het

aantal der toegediende prikkels, hoewel het vermoeden dient te worden uitgesproken, dat er ook hierbij ten slotte een horizontaal niveau bereikt zal worden, waarboven het effect niet vergroot kan worden.

Ten slotte dient nog te worden vermeld, wat uit de registratiebladen zelve nog als resultaten bleek.

In de eerste plaats, dat de latentie der verschillende verschijnselen, ook verschillend in duur was. Reeds het bovenvermelde, dat de eerste periode na vagusprikkeling reeds een verzwakking der mate van contractie liet zien, alvorens zich chronotroop of tonotroop effect vertoonde, doet ons het besluit trekken, dat de latentie der inotropie korter van duur is, dan die der chronotropie.

De latentie der chronotropie en der tonotropie bleken van gelijken duur te zijn.

In de tweede plaats, wat betreft de maxima der uitwerkingen, bleek uit de curven het volgende. De chronotropie en eveneens de tonotropie, hoewel langer latentie hebbende, bereiken reeds in de 2de, soms 3de periode na de prikkeltoediening terstond hun maximum, de inotropie daarentegen vertoont eerst haar maximum in de 3de, soms 4de periode na het maximum der chronotropie en tonotropie.

Wat ten slotte de gevoeligheid voor vagusprikkels betreft, zij opgemerkt, dat de drempelwaarde der inotropie lager ligt, dan die der chronotropie en deze wederom lager, dan die der tonotropie.

We kunnen de 3 vermelde verschijnselen aldus uitdrukken :

- I. Latentie inotropie $<$ latentie chronotropie = latentie tonotropie.
- II. Maximum chronotropie vóór maximum tonotropie vóór maximum inotropie.
- III. „Schwelle” inotropie $<$ „Schwelle” chronotropie $<$ „Schwelle” tonotropie.

Uit het in 't algemeen ontbreken van dromotropie in onze proeven zou men geneigd zijn af te leiden, dat de „Schwelle” der dromotropie in casu nog hoger ligt.

HOOFDSTUK IV.

Proeven.

1ste Ongeordende proeven.

A. Chronotropie.

PROEF I. 19 Maart 1906 's morgens. *Emys orbicularis*.

Dubbelsuspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ontladingsstroomen, geleverd door middel van het wiptoestel met kwikcontacten, door van REEKUM gebezigd.

Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro-Farad. Aantal prikkels 20; 2 per secunde. Korte onregelmatige rustpauzen, tusschen de opeenvolgende prikkelingen. Toediening der energie in opklimmende en afdalende reeksen. Temperatuur 17° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Vertraging der 2e, 3e en 4e periode, na prikkeltoediening in %.	β
5,6	156,8	248	296	-0,2640
6,0	180,0	233	274	-0,2583
6,4	204,8	248	296	-0,2640
6,8	231,2	263	318	-0,2684
7,2	259,2	270	322	-0,2704
6,4	204,8	248	311	-0,2640
5,2	135,2	59; 89	233	-0,1378; -0,2065
5,6	156,8	281	344	-0,2723
6,0	180,0	314	359	-0,2811
6,4	204,8	299	344	-0,2778
6,8	231,2	270	307	-0,2704
7,2	259,2	203	363	-0,2787

In de 4de kolom is de vertraging der drie eerste perioden, waarin zich de werking openbaarde weergegeven, aangezien door de korte onregelmatige rustpauzen de werking van den voorafgaanden prikkel nog niet geheel was afgeloopen, wanneer de volgende prikkel werd aangewend. *Climax* van 5,2 tot 5,6 ergs. *Horizontaal niveau* van 5,6 tot 7.2 ergs. Bij 5,2 ergs grootste vertraging niet in de 2de, maar 3de periode na de prikkeling.

PROEF II. 19 Maart 1906, 's middags. Dezelfde *Emys orbicularis* als bij proef I. Dubbelsuspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ontladingsstroomen, geleverd door hetzelfde toestel als bij proef I. Zink-electroden. Capaciteit van den condensator 1 micro-Farad. Aantal prikkels 20; 2 per secunde. Korte onregelmatige rustpauzen tusschen de opeenvolgende prikkelingen. Toediening der energie in opklimmende reeksen. Temperatuur 18° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Vertraging der 2e, 3e en 4e periode, na prikkeltoediening in %.	β
3,6	64,8	164	189	-0,2132
4,0	80,0	186	220	-0,2272
4,8	115,2	197	248	-0,2312
5,2	135,2	315	420	-0,2608
5,6	156,8	332	437	-0,2642
6,0	180,0	315	392	-0,2608
6,4	204,0	339	416	-0,2644
6,8	231,2	276	346	-0,2505
7,2	259,2	301	378	-0,2578

Voor kolom 4 geldt hetzelfde als gezegd is bij proef I. *Climax* van 64,8 tot 135,2 ergs.

Horizontale niveau van 135,2 tot 259,2 ergs.

PROEF III. 20 Maart 1906 's morgens. Dezelfde *Emys orbicularis* als bij de vorige proef. Dubbelsuspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ontladings-

stroomen, geleverd door de wip met kwikcontacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 20; 2 per secunde. Korte onregelmatige rustpauzen tusschen de opeenvolgende prikkelingen. Toediening der energie in opklimmende en afdalende reeksen. Temperatuur 15° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Vertraging in de 2e periode na de prikkel-toediening in percenten.	Dito in de 3e periode in percenten.	β
4,8	115,2	120	100	-0,1558
5,2	135,2	120	240	-0,1558
5,6	156,8	129	200	-0,1607
6,0	180,0	129	228	-0,1607
6,4	204,8	129	280	-0,1607
6,8	231,2	149	271	-0,1708
7,2	259,2	120	210	-0,1558
6,8	231,2	111	129	-0,1506
6,4	204,8	160	220	-0,1758
6,0	180,0	140	169	-0,1667
5,6	156,8	140	169	-0,1667
5,2	135,2	140	154	-0,1667
4,8	115,2	108	120	-0,1487
4,4	96,8	108	169	-0,1487
4,0	80,0	149	40	-0,1708

In deze proef valt de grootste vertraging niet in de 2de, maar 3de periode na de toediening van den prikkel, uitgezonderd bij de prikkeling met 115,2 ergs en met 80,0 ergs, welke beiden gelegen zijn in den *climax*, de overige waarden vallen in het *horizontaal niveau*. De vijfde kolom heeft vooral in den prikkel met 80,0 ergs een waarde, die schijnbaar in het horizontale niveau valt.

PROEF IV. 20 Maart 1906 's middags. Dezelfde Emys orbicularis als bij de vorige proef. Dubbelsuspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ontladingsstroomen, geleverd door de wip met kwikcontracten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro

Farad. Aantal prikkels 20 ; 2 per secunde. Kort onregelmatige rustpauzen, tusschen de opeenvolgende prikkelingen. Toediening der energie in opklimmende reeksen. Temperatuur van het waterbad, waarin het proefdier gelegen was 30° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Vertraging in de 2e periode na de prikkel-toediening in percenten.	Dito in de 3e periode in percenten.	β
4,0	80,0	240	400	-0,2824
4,4	96,8	180	380	-0,2571
4,8	115,2	140	400	-0,2333
5,2	135,2	140	400	-0,2333
5,6	156,8	140	340	-0,2333
6,0	180,0	260	340	-0,2889
6,4	204,8	260	360	-0,2889

Omtrent de 3de en 4de kolom geldt hetzelfde als opgemerkt is bij proef IV. *Climax* niet uitgedrukt, resultaat ligt geheel in het *horizontaal niveau*, hetgeen het duidelijkst is uitgedrukt in de 4de kolom. Uit de 5de kolom is geen conclusie te trekken, betrekking hebbende op het horizontale niveau.

Uit deze proef blijkt verder, dat bij temperatuursverhoging, behoudens een versnelling der reactie, het resultaat hetzelfde blijft.

PROEF V. 19 April 1906. *Emys orbicularis*. Dubbelsuspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ontladingsstroomen, geleverd door het door mij op pag. beschreven chronoscoop wiptoestel met koperen contacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 20 ; 2 per secunde. Korte onregelmatige rustpauzen tusschen de opeenvolgende prikkelingen. Toediening der energie in afdalende reeksen. Temperatuur 18° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
5,4	145,8	540	585	-0,1687
4,8	115,2	500	565	-0,1667
4,2	88,2	500	615	-0,1667
3,6	64,8	540	685	-0,1687
3,0	45,0	0	0	-0

In de 4de kolom is de totale vertraging uitgedrukt kunnen worden in percenten, in tegenstelling met de voorafgaande proeven, aangezien hier pas de volgende prikkel werd toegediend, zoodra de voorafgaande geheel was uitgewerkt.

Climax van 45,0 tot 64,8 ergs. Horizontaal niveau van 64,8 tot 145,8 ergs.

PROEF VI. 23 April 1906. *Emys orbicularis*. Dubbelsuspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld tot en met de 6de prikkeling met ontladingsstroomen, de 7de daarentegen met ladingsstroomen, geleverd door hetzelfde wiptoestel als bij de porige proef, met de kopercontacten, uitgezonderd de 7de prikkeling, waarbij de kopercontacten vervangen worden door de in het II^{de} Hoofdstuk vermelde platinacontacten. Zinkelektroden. Capaciteit van den condensator 1 micro-Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in afdalende reeksen. Temperatuur 17,5° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
5,4	145,8	67	189	-0,0839
5,1	130,05	89	189	-0,1046
4,8	115,2	100	278	-0,1111
4,5	101,25	44	111	-0,0684
4,2	88,2	55	122	-0,0793
3,9	76,05	22	67	-0,0464
4,0	80,0	89	211	-0,1046

Uit deze proef blijkt de storende invloed van het oxydatie-laagje, dat zich langzamerhand ging vormen op de koper-contacten, hetgeen vooral blijkt uit de 4de prikkeling, die verkeerdelijk het idee geeft van in den *climax* gelegen te zijn. Bij de 5de en 6de prikkeling deed zich deze storende invloed nog sterker gelden. Na de vervanging der kopercontacten door platinacontacten blijkt bij de 7de prikkeling, het effect steeds nog gelegen te zijn in het *horizontaal niveau*.

B. Dromotropie.

PROEF I. 19 Maart 1906 's middags. Dezelfde Emys orbicularis als bij proef II. Dubbelsuspensie. Snelheid der draaiende trommel ongeveer $3 \times$ zoo snel als bij de vorige proeven. Rechter nervus vagus geprikkeld met ontladingsstroomen, geleverd door de wip met kwik-contacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 microFarad. Aantal prikkels 20; 2 per secunde. Korte onregelmatige rustpauze tusschen de opeenvolgende prikkelingen. Toediening der energie in opklimende en afdalende reeksen. Temperatuur 18° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Duur van As- $\rightarrow$ Vs der voorafgaande perioden.	Duur van As- $\rightarrow$ Vs van alle perioden na de prikkeltoediening.
5,6	156,8	1 secunde.	1 secunde.
6,4	204,8	1 "	1 "
7,2	259,2	1 "	1 "
6,0	180,0	1 "	1 "
5,6	156,8	1 "	1 "
6,4	204,8	1 "	1 "
7,2	259,2	1 "	1 "

Uit deze proef blijkt, dat een dromotrope invloed bij vagus-prikkeling niet optreedt.

2^{de} Geordende Proeven.

A. Chronotropie.

PROEF I. 1 Mei 1906 's morgens. *Emys orbicularis*. Dubbel suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator, 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze $7\frac{1}{2}$ minuut. Toediening der energie in afdalende reeks. Temperatuur 15° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
7,6	288,8	217	262	-0,1219
7,6	288,8	245	307	-0,1294
7,2	259,2	253	296	-0,1241
6,8	231,2	273	326	-0,1145
6,4	204,8	266	308	-0,1150
6,0	180,0	282	357	-0,1155
5,6	156,8	252	315	-0,1239
5,2	135,2	237	317	-0,1113
4,8	115,2	270	318	-0,1259
4,8	115,2	284	380	-0,1319
4,4	96,8	292	372	-0,1308
4,0	80,0	268	352	-0,1278
3,6	64,8	252	275	-0,1276
3,2	51,2	256	272	-0,1281
2,8	38,2	236	265	-0,1216
2,4	28,8	278	340	-0,1362
2,0	20,0	40; 117	214	-0,0487; -0,0960
1,6	12,8	0	0	-0

Horizontaal niveau van 288,8 ergs tot 28,8 ergs.

Climax van 28,8 ergs tot 12,8 ergs.

Bij de prikkeling met 20,0 ergs grootste vertraging niet in de 2de, maar in de 3de periode na de toediening van den prikkel.

PROEF II. 1 Mei 1906 's middags. Dezelfde Emys orbicularis als bij proef I. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 15° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvanke'lijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
2,0	20,0	265	319	-0,1354
2,4	28,8	304	351	-0,1451
2,8	38,2	311	376	-0,1349
3,2	51,2	331	437	-0,1465
3,6	64,8	302	371	-0,1402
4,0	80,0	322	436	-0,1360
4,4	96,8	260	335	-0,1278
4,8	115,2	288	349	-0,1323
5,2	135,2	309	394	-0,1336
5,6	156,8	317	364	-0,1355
6,0	180,0	329	393	-0,1356
6,4	204,8	318	412	-0,1377
6,8	231,2	309	338	-0,1336
7,2	259,2	309	378	-0,1347
7,6	288,8	297	333	-0,1323
8,1	328,05	338	371	-0,1396
8,6	369,8	318	421	-0,1387
9,1	414,05	333	392	-0,1434

Uit deze tabel blijkt, dat de resultaten uitgedrukt in de 3de, 4de en 5de kolom geheel gelegen zijn in het *horizontale niveau*, ondanks toenemende energiesterkte van 20,0 tot 414,05 ergs.

PROEF III. 3 Mei 1906 's morgens. *Emys orbicularis*.
 Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld
 met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoop-
 wip met de platinacontacten. Zinkelectroden. Capa-
 citeit van den condensator 1 micro Farad. Aantal
 prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen
 ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der
 energie in opklimmende reeks. Temperatuur 17° Celsius.

Microcoulombs	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in procenten.	Totale vertraging in procenten.	β
1,2	7,2	24	53	-0,0261
1,6	12,8	324	426	-0,1528
2,0	20,0	366	526	-0,1610
2,4	28,8	367	586	-0,1678
2,8	39,2	344	476	-0,1589
3,2	51,2	364	544	-0,1608
3,6	64,8	389	568	-0,1726
4,0	79,6	321	?	-0,1628
4,4	95,9	405	491	0,1711
4,8	115,2	340	?	-0,1650
4,8	115,2	316	480	-0,1698
5,2	134,6	405	587	-0,1611
5,6	155,6	380	629	-0,1900

Climax van 7,2 ergs tot 12,8 ergs.

Horizontaal niveau van 12,8 ergs tot 155,6 ergs.

PROEF IV. 3 Mei 1906 's middags. Dezelfde *Emys orbicularis* als bij proef III. Dubbel-suspensie. Rechter-
 nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, ge-
 leverd door de chronoscoopwip met de platinacon-
 tacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den conden-
 sator 1 micro Farad. Aantal prikkels wisselend tus-
 schen 2 en 10 en tusschenliggende waarden in op-
 stijgende reeks, 2 per secunde. Tusschen de prijke-
 lingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Energie con-
 stant 145,8 ergs. Temperatuur 18° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aantal prikkels.	Aanvankel. vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
5,4	145,8	2	76	130	-0,1165
5,4	145,8	4	197	343	-0,1794
5,4	145,8	6	380	536	-0,2023
5,4	145,8	8	420	485	0,2019
5,4	145,8	10	447	549	-0,2156

Uit deze tabel blijkt, dat naarmate het aantal prikkels stijgt, ook de aanvankelijke en totale vertraging een climax vertoont.

PROEF V. 3 Mei 1906 's middags. Dezelfde Emys orbicularis als bij proef IV, dezelfde proefvoorwaarden als bij proef IV, echter werd bij deze proef het aantal der prikkels eerst in opstijgende reeks genomen van 2 tot 10 (en tussenwaarden) daarna afdalend van 10 tot 1 (en tussenwaarden).

Microcoulombs.	Ergs.	Aantal prikkels.	Aanvankel. vertraging in percenten	Totale vertraging in percenten.	β
5,4	145,8	2	81	148	-0,1183
5,4	145,8	4	187	289	-0,1723
5,4	145,8	6	315	375	-0,1958
5,4	145,8	10	466	588	-0,2120
5,4	145,8	8	368	465	-0,2026
5,4	145,8	6	299	372	-0,1978
5,4	145,8	4	331	296	-0,1845
5,4	145,8	2	103	183	-0,1370
5,4	145,8	1	0	0	-0

In deze tabel wordt het resultaat van proef IV bevestigd ook in afdalenden zin.

Bij 1 prikkel treedt geen chronotroop, echter wel inotroop effect op.

PROEF VI. 3 Mei 1906 's avonds. Dezelfde *Emys orbicularis* als bij proef V, tevens dezelfde proefvoorwaarden. Echter werden de prikkelreeksen hier eerst afdalend naar aantal der prikkels genomen en daarna stijgend. Temperatuur 16° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aantal prikkels.	Aanvankel. vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
5,4	145,8	10	386	508	-0,2147
5,4	145,8	8	357	529	-0,2161
5,4	145,8	6	325	487	-0,2177
5,4	145,8	4	227	395	-0,1913
5,4	145,8	2	190	272	-0,1816
5,4	145,8	1	57	140	-0,0979
5,4	145,8	4	216	304	-0,1806
5,4	145,8	6	255	327	-0,1855
5,4	145,8	8	353	496	-0,2161
5,4	145,8	10	389	540	-0,2151

Ook deze tabel bevestigt het resultaat van proef IV en V. Bij 1 prikkel trad hier echter ook een chronotroop effect op.

PROEF VII. 23 Mei 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroom, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Platinaelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 20° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	β
1,2	7,2	206	-0,1989
1,8	16,2	353	-0,2440
2,4	28,8	400	-0,2219
3,0	45,0	411	-0,2229
3,6	64,8	426	-0,2459
4,2	88,2	446	-0,2557
4,8	115,2	468	-0,2501
5,4	145,8	431	-0,2252
6,0	180,0	384	-0,2276
7,0	242,2	406	-0,2301
8,0	320,0	395	-0,2289
9,0	378,05	378	-0,2216
10,0	500,0	408	-0,2301
11,0	609,4	388	-0,2413
12,0	720,0	364	-0,2251

Climax van 7,2 ergs tot 28,8 ergs.

Horizontaal niveau van 28,8 ergs tot 720 ergs.

PROEF VIII. 29 Mei 1906 's middags. *Emys orbicularis*.

Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld, met ladingsstroomen geleverd door chronoscoopwip met platinacontacten. Platinaelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten.

Toediening der energie in opklimmende reeks.

Temperatuur 20° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,80	3,2	132	156	-0,2276
0,88	3,8	152	205	-0,2500
0,96	4,6	151	198	-0,2443
1,04	5,4	205	299	-0,2816
1,12	6,3	205	295	-0,2816
1,20	7,2	234	328	-0,2997
1,28	8,2	213	283	-0,2851
1,36	9,2	205	283	-0,2816
1,44	10,4	209	287	-0,2834
1,52	11,5	221	279	-0,2885
1,60	12,8	236	305	-0,3066
1,68	14,1	236	297	-0,3066

Climax van 3,2 ergs tot 5,4 ergs.

Horizontaal niveau pan 5,4 ergs tot 14,1 ergs.

PROEF IX. 29 Mei 1906 's avonds. Dezelfde Emys orbicularis als bij proef VIII, tevens dezelfde proefvoorwaarden. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 10° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
1,04	5,4	0	0	0
1,12	6,3	53	61	-0,146
1,20	7,2	162	234	-0,282
1,28	8,2	153	207	-0,276
1,36	9,2	220	326	-0,327
1,44	10,4	247	322	-0,325
1,52	11,5	297	372	-0,341

Climax van 5,4 ergs tot 9,2 ergs.

Horizontaal niveau van 9,2 ergs tot 11,5 ergs.

PROEF X. 30 Mei 1906 's morgens. Dezelfde Emys orbicularis en dezelfde proefvoorwaarden als bij proef IX. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 19° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,60	1,8	56	79	-0,1205
0,68	2,3	96	115	-0,1638
0,76	2,9	238	320	-0,2353
0,84	3,5	294	455	-0,2493
0,92	4,2	275	227	-0,2371
1,00	5,0	310	429	-0,2527
1,08	5,8	356	462	-0,2608
1,16	6,7	488	723	-0,2771
1,24	7,6	412	657	-0,2688
1,32	8,7	498	832	-0,2781
1,40	9,8	551	792	-0,3019
1,48	10,9	576	?	-0,3039
0,60	1,8	147	187	-0,2122

Climax van 1,8 ergs tot 2,9 ergs.

Horizontaal niveau van 2,9 ergs tot 10,9 ergs, hoewel sterk golvend. Als laatste prikkeling is gebezigd een prikkeling met een hoeveelheid energie, die aan het begin van de proef het eerste effect opleverde en welke gebezigd werd ten einde aan te gaan of er vermoeienis van de zenuw optrad. Zooals blijkt is van vermoeienis geen sprake, wel van een toename der prikkelbaarheid van de zenuw. Uit de graphieken behoorend bij deze proef, blijkt het in Hoofdstuk III pag. vermelde twee toppenverschijnsel.

PROEF XI. 30 Mei 1906 's avonds. Dezelfde Emys orbicularis als bij proef X. Dezelfde proefvoorwaarden als bij genoemde proef, uitgezonderd de platinaelectroden. Deze werden bij deze proef vervangen door de onpolariseerbare elektroden van DONDERS. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 20° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,96	4,6	194	396	-0,2351
1,04	5,4	367	608	-0,2802
1,12	6,3	466	684	-0,3050
1,20	7,2	485	744	-0,3061
1,28	8,2	466	636	-0,3050
1,36	9,2	462	596	-0,3064
1,44	10,4	440	554	-0,3014
1,52	11,5	577	644	-0,3158
1,60	12,8	437	548	-0,3014
0,96	4,6	488	603	-,03075

Climax van 4,6 ergs tot 5,4 ergs.

Horizontaal niveau (vooral goed uitgedrukt in de 5de kolom) van 5,4 ergs tot 12,8 ergs.

Ook de prikkeling met 4,6 ergs aan het einde van de proef, die wederom genomen werd ter bepaling van vermoeienis, ligt in genoemd horizontaal niveau.

PROEF XII. 31 Mei 1906 's morgens. Dezelfde Emys orbicularis, dezelfde opstelling als bij proef XI. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 20° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,40	0,8	78	189	-0,1621
0,48	1,1	233	374	-0,2583
0,56	1,5	253	394	-0,2747
0,64	2,0	269	416	-,02793
0,72	2,5	287	435	-0,3103
0,80	3,2	284	420	-0,2958
0,88	3,8	320	447	-0,3187
0,96	4,6	307	430	-0,3157
1,04	5,4	299	465	-0,3396
1,12	6,3	245	374	-0,3098
1,20	7,2	245	357	-0,3098
1,28	8,2	307	418	-0,3586
1,36	9,2	245	344	-0,3098
1,44	10,5	294	382	-,03382

Climax van 0,8 ergs tot 1,1 ergs.

Horizontaal niveau van 1,1 ergs tot 10,4 ergs.

PROEF XIII. 31 Mei 1906 's middags. Dezelfde Emys orbicularis als in proef XII, tevens dezelfde proefvoorwaarden. Toediening der energie in opklimmende en afdalende reeksen. Temperatuur 20° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,384	3,68	44	112	-0,1222
0,388	3,74	28	60	-0,0875
0,392	3,84	12	20	-0,0429
0,396	3,92	40	104	-0,1143
0,400	4,00	67	164	-0,1167
0,404	4,08	107	212	-0,2039
0,408	4,16	168	244	-0,2485
0,412	4,24	176	281	-0,2652
0,416	4,32	234	396	-0,3194
0,420	4,41	256	396	-0,3279
0,424	4,49	236	463	-0,3066
0,428	4,57	260	424	-0,2999
0,432	4,66	279	436	-0,3355
0,436	4,75	270	370	-0,3185
0,440	4,84	270	391	-0,3325
0,444	4,92	261	378	-0,3295
0,448	5,01	258	370	-0,3143
0,360	3,24	274	396	-0,3340
0,320	2,56	246	459	-0,3535
0,280	1,96	261	355	-0,3295
0,240	1,44	265	355	-0,3310
0,200	1,00	43	64	-0,1318

Climax van 3,68 ergs tot 4,32 ergs (golvend in zijn verloop).

Horizontaal niveau bij 4,32 ergs tot 5,01 ergs der opklimmende reeks; tevens bij 5,01 ergs tot 1,44 ergs der afdalende reeks.

Negatieve climax van 1,44 ergs tot 1,00 ergs. De zenuw is wederom toegenomen in prikkelbaarheid, hetgeen blijkt

uit de afdalende reeks, waarin de zelfde hoeveelheid energie, die bij het begin der proef geen effect vertoonde, resultaat oplevert. Zelfs blijkt zulk een geringe prikkel een effect te geven, gelijk dit tot het horizontaal niveau gerekend wordt.

PROEF XIV. 7 Juni 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met platinacontacten. Onpolariseerbare elektroden van DONDERS. Capaciteit van den condensator, micro-Farad. Aantal prikkels 10,2 per seconde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 4 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 21° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,80	3,2	5	5	-0,0104
0,88	3,8	15	15	-0,0326
0,96	4,6	12	12	-0,0278
1,20	7,2	175	235	-0,1723
1,36	9,2	217	262	-0,1713
1,44	10,3	227	286	-0,1923
1,52	11,5	252	336	-0,1984
1,60	12,8	281	368	-0,2099
1,76	15,5	451	535	-0,2270
1,92	18,4	431	594	-0,2319
2,08	21,6	451	613	-0,2270
2,24	25,1	454	605	-0,2273
2,40	28,8	479	599	-0,2295
2,72	36,9	476	577	-0,2293
3,04	46,2	459	599	-0,2278
3,36	56,4	515	605	-0,2323
4,00	80,0	490	613	-0,2304
5,12	131,1	484	613	-0,2300
7,68	294,9	484	574	-0,2300

Climax van 3,2 ergs tot 15,5 ergs.

Horizontaal niveau van 15,5 ergs tot 294,9 ergs. (zichtbaar in alle 3 kolommen).

PROEF XV. 8 Juni 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Onpolariseerbare elektroden van DONDERS. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per seconde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 4 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 18° Celsius (Zie ook graphiek achter dit proefschrift).

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in percenten.	Totale vertraging in percenten.	β
0,80	3,20	13	23	-0,0392
0,82	3,36	92	143	-0,1662
0,84	3,53	95	133	-0,1694
0,86	3,69	282	347	-0,2555
0,88	3,87	320	385	-0,2716
0,90	4,05	320	364	-0,2635
0,92	4,23	322	360	-0,2648
0,94	4,42	346	364	-0,2765
0,96	4,61	337	366	-0,2575
0,98	4,80	337	398	-0,2667
1,00	5,00	343	398	-0,2679
1,04	5,41	333	394	-0,2570
1,08	5,83	346	410	-0,2765
1,12	6,27	333	367	-0,2661
1,20	7,20	330	322	-0,2480
1,28	8,19	346	373	-0,2592
1,36	9,25	336	370	-0,2575
1,52	11,50	343	374	-0,2679
1,68	14,11	360	421	-0,2790
1,84	16,93	240	377	-0,2673
3,68	67,71	371	405	-0,2723
5,52	152,35	371	418	-0,2723
7,36	270,85	371	411	-0,2723
9,20	423,20	357	377	-0,2702
11,04	609,40	333	347	-0,2661
0,80	3,20	330	343	-0,2654

Climax van 3,20 ergs tot 3,69 ergs.

Horizontaal niveau van 3,69 ergs tot 609,40 ergs.

Uit de laatste prikkeling, die in energiewaarde gelijk genomen is aan de eerste, blijkt wederom dat de zenuw gedurende 't experiment is toegenomen aan prikkelbaarheid, aangezien het effect, dat eerst in de climax lag, nu gekomen in is 't horizontaal niveau.

PROEF XVI. 25 Juni 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroom, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Onpolariseerbare elektroden van DONDERS. Capaciteit van den condensator 0,2 micro Farad. Aantal prikkels 10 ; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 2 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Proefdier in 0,6% Na Cl. opl. tot 28° Celsius verwarmd.

Microcoulombs.	Ergs.	Eerste zichtbare vertrag. merkb. in de 2de periode na de prikkeling in percenten.	2de dito in de 3de periode.	Totale vertrag.	β kolom 3.	β kolom 4.
0,43	5,76	13	139	224	-0,0785	-0,3889
0,496	6,15	20	99	155	-0,1111	-0,3334
0,504	6,35	20	139	205	-0,1111	-0,3889
0,52	6,76	26	152	224	-0,1404	-0,4035
0,552	7,61	26	152	224	-0,1404	-0,4035
0,616	9,48	26	152	218	-0,1404	-0,4035
0,744	13,83	28	199	270	-0,1587	-0,4762
1,116	31,13	21	157	270	-0,1261	-0,4579
5,58	155,65	28	157	584	-0,1587	-0,4579

Climax van 5,76 ergs tot 6,76 ergs.

Horizontaal niveau van 6,76 ergs tot 155,65 ergs.

Twee bijzonderheden verdienen permelding.

1ste dat de grootste vertraging niet in de 2de, maar 3de periode valt. 2de Bij prikkeling met 7,61 ; 9,48 ; 13,83 ergs traden in de kamer woelbewegingen op, gevolgd door de postundulatoire pauze, en wel in de eerste systole na de aanvankelijke vertraging, zie figuur 12.

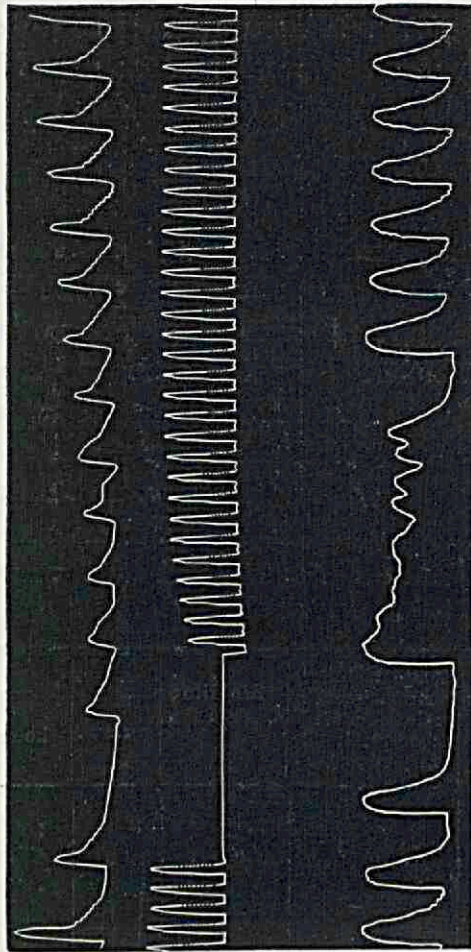


Fig. 12. Woelbewegingen van de kamer bij verhooging der temperatuur tot 28° Celsius en prikkeling met 9,48 ergs.

PROEF XVII. 6 Juli 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Onpolariseerbare elektroden van DONDERS. Capaciteit van den condensator 0,2 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in afdalende reeks. Temperatuur 24° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Aanvankelijke vertraging in procenten.	Totale vertraging in procenten.	β
1,90	3,61	451	894	-0,3421
1,88	3,53	467	910	-0,3442
1,86	3,46	459	894	-0,3432
1,84	3,38	455	1029	-0,3426
1,82	3,31	440	1050	-0,3398
1,80	3,24	459	906	-0,3432
1,78	3,16	459	972	-0,3432
1,76	3,09	422	951	-0,3380
1,74	3,02	459	910	-0,3432
1,70	2,89	454	1033	-0,3367
1,68	2,82	443	693	-0,3409
1,66	2,75	402	697	-0,3347
1,64	2,68	373	568	-0,3297
1,62	2,62	283	468	-0,3092
1,60	2,56	266	348	-0,3043
1,58	2,49	94	127	-0,2039
1,56	2,43	0	0	0

Climax van 2,82 ergs tot 2,43 ergs.

Horizontaal niveau van 3,61 ergs tot 2,82 ergs.

B. Inotropie.

PROEF I. 30 April 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde.

Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in afdalende en opklimmende reeksen. Temperatuur 15° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Tijdsduur tusschen prikkel en eindeffect.	Grootste inotroop effect in procenten.	a (°)	b (°)
7,6	288,8	143 seconden	84	34 sec.	109 sec.
6,8	231,2	130 "	84	34 "	96 "
6,0	180,0	131 "	84	35 "	96 "
5,2	135,2	129 "	85	35 "	97 "
4,4	96,8	131 "	85	36 "	95 "
3,6	64,8	136 "	84	36 "	100 "
2,8	38,2	142 "	82	38 "	108 "
2,0	20,0	146 "	82	37 "	109 "
1,2	7,2	143 "	82	37 "	106 "
0,4	0,8	0 "	0	0 "	0 "
1,2	7,2	141 "	84	35 "	106 "
2,0	20,0	143 "	84	35 "	108 "
2,8	38,2	146 "	83	28 "	118 "
3,6	64,8	138 "	82	35 "	103 "
4,4	96,8	142 "	86	39 "	103 "
5,2	135,2	142 "	84	36 "	106 "
6,0	180,0	150 "	85	41 "	109 "
6,8	231,2	147 "	86	41 "	106 "

Climax tusschen 0,8 ergs en 7,2 ergs zoowel afdalend als opklimmend.

Horizontaal niveau van 7,2 ergs tot 288,8 ergs zoowel afdalend als opklimmend.

Verhouding van a tot b, als 1 tot 3.

PROEF II. 1 Mei 1906 's middags. *Emys orbicularis*. Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoop-wip met de platinacontacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 15° Celsius.

(*) Zie pag. 40.

Microcoulombs.	Ergs.	Tijdsduur tusschen prikkel en eindeffect.	Grootste ino'troop effect in percenten.	a	b
1,6	12,8	94 secunden	46	31 sec.	63 sec.
2,0	20,0	150 "	79	40 "	110 "
2,4	28,8	150 "	79	40 "	110 "
2,8	38,2	150 "	79	43 "	107 "
3,2	51,2	150 "	78	43 "	107 "
3,6	64,8	150 "	80	41 "	109 "
4,0	80,0	150 "	79	44 "	106 "
4,4	96,8	150 "	79	40 "	110 "
4,8	115,2	150 "	78	40 "	110 "
5,2	135,2	150 "	79	41 "	109 "
5,6	156,8	150 "	78	43 "	107 "
6,0	180,0	150 "	80	45 "	105 "
6,4	204,8	150 "	79	43 "	107 "
6,8	231,2	150 "	79	42 "	108 "
7,2	259,2	150 "	79	42 "	108 "
7,6	288,8	150 "	79	42 "	108 "

Climax van 12,8 ergs tot 20,0 ergs.

Horizontaal niveau van 20,0 ergs tot 288,8 ergs.

Verhouding van a tot b als 1 tot 2 of 1 tot 3.

PROEF III. 3 Mei 1906 's morgens. *Emys orbicularis*.

Dubbel-suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingstroomen, geleverd door de chronoscoop-wip met de platinacontacten. Zinkelectroden. Capaciteit van den condensator 1 micro Farad. Aantal prikkels 10; 2 per seconde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 5 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Temperatuur 17° Celsius.

Microcoulombs.	Ergs.	Tijdsduur tusschen prikkel en eindeffect.	Grootste inotroop effect in percenten.	a	b
1,2	7,2	68 seconden	28	30	38
1,6	12,8	105 "	81	33	72
2,0	20,0	109 "	81	35	74
2,4	28,8	113 "	81	35	78
2,8	39,2	112 "	81	34	78
3,2	51,2	118 "	81	38	80
3,6	64,8	109 "	81	34	75
4,0	79,6	119 "	81	32	87
4,4	95,9	113 "	81	33	80
4,8	115,2	119 "	81	32	87
5,2	134,6	116 "	81	32	84
5,6	155,6	119 "	81	32	86

Climax van 7,2 ergs tot 12,8 ergs.

Horizontaal niveau van 12,8 ergs tot 155,6 ergs.

Verhouding van a tot b als 1 tot 2 of 1 tot 2,5.

PROEF IV. 3 Mei 1906. 's middags. Dezelfde Emys orbicularis en dezelfde proefvoorwaarden als bij proef III. Aantal prikkels echter wisselend tusschen 2 en 10 in opklimmende en afdalende reeks. Tusschen de prikkeling ingeschoven rustpauze 5 minuten. Energie constant 145,8 ergs. Temperatuur 18° Celsius.

Aantal prikkels.	Microcoulombs.	Ergs.	Tijdsduur tusschen prikkel en eindeffect.	Grootste inotroop effect in percenten.	a	b
2	5,4	145,8	55 seconden	40	21	34
4	5,4	145,8	71 "	66	20	51
6	5,4	145,8	81 "	73	26	55
8	5,4	145,8	86 "	80	24	62
10	5,4	145,8	96 "	86	33	66
8	5,4	145,8	88 "	80	29	59
6	5,4	145,8	76 "	77	26	49
4	5,4	145,8	74 "	70	22	52
2	5,4	145,8	56 "	64	16	40
1	5,4	145,8	43 "	28	21,5	21,5

Uit deze proef blijkt, dat naarmate het aantal prikkels stijgt of daalt, de duur van het inotroop effect toeneemt of afneemt. De verhouding tusschen a en b, neemt naar mate het aantal prikkels toeneemt, in grootte toe.

Bij den prikkel met 1 prikkeling is deze als 1 staat tot 1 ;
Bij dien met 10 prikkelingen als 1 staat tot 2.

PROEF V. 25 Juni 1906. *Emys orbicularis*. Dubbel suspensie. Rechter nervus vagus geprikkeld met ladingsstroomen, geleverd door de chronoscoopwip met de platinacontacten. Onpolariseerbare elektroden van DONDERS. Capaciteit van den condensator 0,2 micro Farad. Aantal prikkels 10 ; 2 per secunde. Tusschen de prikkelingen ingeschoven rustpauze 2 minuten. Toediening der energie in opklimmende reeks. Proefdier in 0,6% NaCl. opl. tot 28° Celsius verwarmd.

Microcoulombs.	Ergs.	Tijdsduur tusschen prikkel en eindeffect.	Grootste inotroop effect in procenten.	a	b
0,48	5,76	38	75	10	28
0,496	6,15	43	69	10	33
0,504	6,35	43	75	10	33
0,52	6,76	40	76	10	30
0,552	7,61	42	76	10	32
0,616	9,48	41	76	10	31
1,116	31,13	40	74	10	30
7,44	276,77	40	75	10	30
9,30	432,45	42	69	10	32

Climax van 5,76 ergs tot 6,15 ergs.

Horizontaal niveau van 6,15 ergs tot 432,45 ergs.

Verhouding tusschen a en b als 1 tot 3.

HOOFDSTUK V.

Besluit.

In den jongsten tijd is men in allerlei kringen tot de overtuiging gekomen, dat rhythmische processen, als die welke de hartspier te zien geeft, in haar chemisme moeten wortelen. RICHET⁽¹⁾ in zijn Dictionaire neemt opeenvolgende stadiën van katabolisme en anabolisme aan, die beide zich voortplanten van het veneuse naar het arterieele einde van het hart, telkens aan het eerstgenoemde einde opnieuw ontstaande.

Dat dit laatste het geval is, verklaart hij uit de ophooping tijdens het anabolisme van instabiele verbindingen, inogene stoffen, die haast zelf ontplofbaar zijn; in het embryonale hart zou dit overal plaats hebben, in het volwassen hart alleen in het sinus-gedeelte. HOFMANN⁽²⁾ in zijn zeer recente bewerking der hartphysiologie in NAGEL's Handboek sluit zich geheel bij E. HERING's beroemde theorie der dissimilatie en assimilatie aan, volgens welke de rhythmiciteit de uitdrukking is van een bestendig heen en weer schommelen, tusschen assimilatie- en dissimilatieprocessen, en uitdrukkelijk merkt hij op, dat de verklaring van de prikkelingstoestanden in zenuwen en spieren en dus ook van die van het hart, wel allereerst bij de wetten van het reactiebeloop en die van het chemisch evenwicht gezocht zal moeten worden.

Deze oordeelvellingen zouden nog met tal van andere

1) RICHET's *Dict. de physiologie*, tome IV p. 316.

2) HOFMANN. *Nagel's Handbuch der Physiol.* Bd. I. 1^{ste} Hälfte Seite 244 en nog op vele andere plaatsen in zijn opstel.

uit de moderne literatuur vermeerderd kunnen worden. Doch ook proefondervindelijke uitkomsten kunnen tot steun worden aangevoerd. SNIJDER ⁽¹⁾ toonde aan, dat de frequentie der samentrekkingen met betrekking tot de temperatuur geheel de wet volgt, die door van 't Hoff-Arrhenius voor chemische reacties is opgesteld ⁽²⁾, en in onafhankelijk van hem door J. GEWIN ⁽³⁾ genomen proeven, werd dit volkomen bevestigd. In tegenstelling tot den invloed der temperatuur is die van den druk zeer gering, hetgeen strookt met de eveneens geringe beteekenis van den omringenden druk voor zoogenaamd gecondenseerde stelsels, d. w. z. stelsels, waarin geen gasvormige fasen voorkomen. Voor de automatie schijnt het mij dus wel vast te staan, dat zij op den grondslag van chemische processen moet berusten.

Voor de overige harteigenschappen; *geleidingsvermogen*, *plaatselijke prikkelbaarheid*, *samentrekkingsvermogen* en *toniciteit* is de beslissing moeilijker. De wet van van 't Hoff-Arrhenius, betreffende den samenhang der reactie-snelheid met de temperatuur, kan enkel getoetst worden, indien men omtrent den tijdsduur der reactie ingelicht is. Welnu, de opzettelijk gemeten snelheid van geleiding neemt tot zeker optimum toe met de warmte ⁽⁴⁾, terwijl de duur der contractie eveneens verkort wordt. ⁽⁵⁾ De plaatselijke prikkelbaarheid echter is van uit dit oogpunt in het geheel niet bestudeerd geworden, terwijl in het samentrekkingsvermogen de tijdsfactor vooralsnog ontbreekt. De samentrekking eener spier en ook die van de hartspier wordt intuschen zoo algemeen als een echt chemisch proces beschouwd, dat de lezer dezes haar wel zonder betoog tot het kader der chemische verschijnselen zal willen brengen. Betreffende de toniciteit eindelijk tasten wij volstrekt in het duister, hoewel door de warmte in hoofdzaak een toestandsverande-

1) *Univ. of California Publications II* page 125, 1905.

2) E. COHEN voordrachten 1901.

3) J. GEWIN *Dissertatie* pag. 43 (82) 1896.

4) W. TH. ENGELMANN. *Onderz. Physiol. Labor. Utrecht 3de Reeks* III blz. 98.

5) HOFMANN l.c. Seite 247.

ring teweeg wordt gebracht, die den tonus definitief opheft.

Bij de bewerking van mijn proefschrift ben ik hoofdzakelijk in aanraking gekomen :

- 1°. met veranderingen in de automatie (chronotropie) ;
- 2°. met veranderingen in het contractievermogen (inotropie), beide gelijk ik meen te hebben aangetoond, exquisiet chemische verschijnselen.

Voor het beloop van chemische processen geldt de wet van GULDBERG en WAAGE (1) en dus zullen wij haar op de door ons behandelde processen mogen toepassen. Daartoe zullen wij voor ons bijzonder geval het begrip „tijden van gelijken omzet” nader moeten vastleggen.

Onder „tijden van gelijken omzet” verstaat men de tijden, waarin een bepaalde reactie tusschen 2 nauwkeurig nagegane en in de verschillende gevallen overeenkomstige eindpunten heeft plaats gehad. De totale duur van eene hartperiode is zulk een karakteristiek tijdsverloop, waarvan het begin en het einde wel niet na analyse met de balans kan worden beoordeeld, maar toch door biologische kenmerken bepaald is. De tijdsafstand tusschen het begin en het einde eener hartperiode mag als een tijd van gelijken omzet beschouwd worden, indien althans de hartslag niet door inotrope complicatie al te groote verandering heeft ondergaan (2) en de door het hart te overwinnen mechanische weerstand gelijk is gebleven.

Dit vooropgesteld, kunnen wij terstond de grondvergelijking der wet van GULDBERG en WAAGE.

$$\varphi = k C^n.$$

in toepassing brengen. Hierin vertegenwoordigd k eene konstante, de konstante der reactiesnelheid, C de hoeveelheid in omzetting verkeerende stof, n de exponent, die de zoogenaamde orde der omzetting bepaalt, terwijl φ de reactiesnelheid aangeeft. Omtrent de exponent n laat zich voor het hart a priori niets aangeven. Misschien dat toxicologische

1) E. COHEN Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1901 Blz. 58 Deel I, vergelijk ook ZWAARDEMAKER ibidem 1906 Dl. II. blz. 868.

2) Tijdens de hoofdvertraging is de inotrope werking in het atrium, indien aanwezig, gemaskeerd; in den ventrikel afwezig.

proeven, waarbij men mag aannemen, dat de hoeveelheid in omzetting verkeerende stof vermindert, dienaangaande iets zouden kunnen leeren; wellicht ook, dat vermoeienis-proeven een fingerwijzing zouden kunnen geven; op dit oogenblik echter ontbreken alle gegevens. Of er tusschen-reacties zijn en in welk aantal laat zich niet vaststellen. Onder deze omstandigheden neem ik geheel willekeurig aan, dat in casu het eenvoudigste geval verwezenlijkt is, en de exponent $n=1$ is. Mocht later anders blijken, dan zal men mijne berekeningen slechts mutatis mutandis hebben toe te passen, zonder dat haar zin daardoor gewijzigd wordt. De formule luidt in dit eenvoudig geval:

$$\phi = k C.$$

Bij vagus-prikkeling komt een zeer uitgesproken wijziging van de tijden van gelijken omzet tot stand. De reactie-snelheid van het hypothetische chemische proces, dat aan de automatie ten grondslag ligt, zal derhalve een zeer aanzienlijke verandering ondergaan. Zulk eene verandering kan niet plaats hebben, tenzij of k of C zijn gewijzigd.

In de literatuur zijn beide voorstellingen gehuldigd, doch alleen de voorstelling, dat k wordt veranderd, geeft tot heldere doorzichtige uiteenzetting, zonder verdere hulphypothesen aanleiding. Ook is zij het gemakkelijkst in overeenstemming te brengen met eene recente verhandeling van MARTIN⁽¹⁾ volgens welke de vagus-inhibitie op de inwerking van K-ionen berust en door temperatuursverhooging wordt tegengegaan. De beteekenis der Alkali- en Aardalkaliionen voor de hartspier is ook na de talrijke onderzoeken van J. LOEB en zijne volgers en critici wel is waar nog geenszins opgehelderd; — worden zij door den een als oorzaak van den voortdurenden prikkelingstoestand der hartspier, als prikkel voor de automatie⁽²⁾, door den ander als toestandsvoorwaarde noodzakelijk tot het in oplossing blijven der werkzame bestanddeelen⁽³⁾ beschouwd —, in eenvoudige

1) *Americ. Journal of Physiol.* Vol. II page 370 (1905).

2) WENCKEBACH *Die Ahythmie etc. eine physiol. klinische Studie* Leipzig 1904.

3) H. J. HAMBURGER *Osmotischer Druck und Ionenlehre* Bd. III p. 127.

chemische binding met de hartsubstantie, waardoor deze onbruikbaar zou worden, treden zij stellig niet. Ware dit laatste het geval, dan zou de levenswerkende invloed der Ringersche oplossing en het merkwaardig antagonisme van Na en K eenerzijds en Ca anderszijds ten eenenmale onverklaarbaar zijn.

Het op den voorgrond brengen der hypothese, dat de vagus de constante der reactie-snelheid wijzigt, heeft aanleiding gegeven tot de toepassing van de formule der katalytische versnelling eener chemische reactie. De katalytische versnelling is hier negatief¹⁾. Men vindt de formule bij G. BREDIG²⁾ nader ontwikkeld. Zij luidt :

$$\beta = k' - k = \frac{1}{(t'_2 - t'_1)} - \frac{1}{(t_2 - t_1)}$$

Op mijn experimenten aangewend, den normalen periode-duur door $(t_2 - t_1)$ den gewijzigden periodenduur (hoofdvertraging) door $(t'_2 - t'_1)$ aanduidend, bracht zij eene betrekking aan het licht, die standvastig voorhanden blijkt tusschen de sterkte van den vagusprikkel eenerzijds en de mate van vertraging, gelijk β die kennen doet anderzijds.

Met het aangroeien van den vagusprikkel neemt zeer geleidelijk de vertraging toe, totdat een bepaalde maat bereikt is ; van dat oogenblik af blijft de reactie-snelheid van het hypothetische proces der automatie dezelfde, hoe ook de sterkte van den prikkel moge klimmen. Slechts door den duur van den vagusprikkel grooter te nemen, kan men nieuwe vertraging teweeg brengen, en dan vrijwel evenredig

1) Sinds het in druk gaan van mijn proefschrift, werd mij den inhoud van Professor BREDIG's voordracht: „Altes und Neues über Katalyse" in de natuurkundige sectie van het Natuur- en Geneeskundig Congres te Leiden bekend.

Wanneer ik hetgeen hij daarin meedeelt voor pulseerende katalyse op de door mij behandelde verschijnselen toepas, dan moet ik, naast het begrip negatieve katalyse, de paralyse eener veronderstelde normale periodische positieve katalyse toelaten.

In de formeele behandeling van mijn onderwerp verandert dit overigens niets en met name blijven mijne berekeningen en graphische voorstellingen ongewijzigd van kracht.

2) Zie het citaat op blz. 33 van dit proefschrift.

aan de uitbreiding, welke men den prikkelduur geeft. Voor een verwarmd hart geldt geheel hetzelfde.

Deze eigenaardige betrekking zou men vermogen op te helderen door met LANGLEY aan te nemen, dat de vagusvezels niet het hart rechtstreeks bereiken, maar eerst nog een station der intracardiale gangliën passeeren. Bestaat deze verhouding, dan zal de prikkelingstoestand van de prae-ganglionaire vezels eerst door overdracht in de gangliëncellen aan de postganglionaire vezels kunnen worden medegedeeld. Dan echter geldt in deze gangliëncellen de quantitative dwang van de wet van WEBER en mag eene betrekking, als zooeven geschetst, allermint zonderling heeten. Tegen deze wijze van opvatten bestaat evenwel het bezwaar, dat ik in enkele gevallen van prikkeling der postganglionaire vezels, in den zoogenaamden n. coronarius (¹), in hoofdtrekken dezelfde betrekking (eerst climax van vertraging, dan een plateau) heb aangetroffen.

Deze uitkomst van wel niet talrijke, maar toch zeer beslissende proeven, maakt het m. i. onmogelijk de zooeven opgeworpen verklaring van het door ons beschreven verschijnsel te handhaven.

Ik wensch daarom nog een andere verklaringswijze op te werpen, die naar het mij voorkomt eenige waarschijnlijkheid heeft, en zich aan de hypothese van MARTIN betreffende het wezen der vaguswerking aansluit.

Verondersteld, dat door vaguswerking in de receptieve substantie der hartspier zich eenige katalytisch werkzame stof — stel om de gedachte te bepalen MARTIN's K-ionen — afscheidt, dan zal de door mij vastgestelde quantitative verhouding verklaard zijn, indien men mag aannemen, dat de door vaguswerking afgescheiden stof slechts in beperkte mate in het medium oplosbaar is. Immers bij geringe productie van den katalysator zal deze nog op kunnen lossen en de vertraging nog kunnen doen toenemen, maar wanneer verzadiging van het medium met den katalysator is opgetreden, is verdere afschijding zonder gevolg. Men zal

1) J. GEWIN l.c. pag. 82

dan verder nog moeten aannemen, dat de nieuw gevormde katalysator terstond weder uit het medium wegdiffundeert, of in onverschillige verbindingen wordt vastgelegd; want, gelijk bekend, houdt de vaguswerking na korten tijd op. Alleen wanneer de duur van den prikkel wordt verlengd en zich telkens en telkens opnieuw katalytische substantie afscheidt, kan het verdwijnen van den katalysator worden gecompenseerd en de vertraging aanhouden.

Het tweede chemische proces, waarmede mijn proefschrift mij in aanraking bracht, dat der contractiliteit, kan niet aan de bovengevolgde behandeling onderworpen worden, daar de tijdfactor ontbreekt. Wel heb ik getracht dezen erin te brengen, door de betrekking op te sporen tusschen sterkte van vagusprikkel en duur der inotrope werking, maar deze laatste is niet zelf een chemische reactie, doch slechts eene wijziging van de voorwaarden, waaronder de periodiek zich herhalende reacties zijn gesteld. De negatieve inotropie kan hoogstens als eene vermindering van de grootheid C in de formule $\phi = k C$. worden opgevat, m. a. w. aannemende, dat door vagus-prikkeling de hoeveelheid der zooeven bedoelde, in omzetting verkeerende stof vermindert.

Ook dit is intusschen nog onzeker, want in de chemische reactie der automatie stelt C een deel van Langleys receptieve substantie voor, die van de contractiele substantie verschillend is. Ik hel er dus toe over, de beide chemismen uit elkander te houden en de inotropie geheel op zichzelf te beschouwen.

Nemen wij dit standpunt in, dan is te vermelden: 1ste dat bij zwakke aangroeiende vagusprikkels het inotroop effect op sinus en voorkamer met de sterkte van prikkel geleidelijk toeneemt, totdat een zekere mate van inotropie bereikt is, welke niet overschreden wordt, hoe sterk men den prikkel ook neemt.

2°. dat een analoge verhouding geldt voor den duur van het inotroop effect;

3°. dat het pessimum der contractiliteit, voor zoover er contracties, voorhanden zijn, zich bevindt ongeveer op de

grens van het eerste en tweede derde resp. vierde van den geheelen tijdsduur, voor welke inotropie bestaat ;

4°. de inotrope werking is stellig primair, want zij werd herhaaldelijk aangetroffen op tijdstippen, waarop chronotropie werd gemist ;

5°. dat bij de schildpad de inotrope verschijnselen van voorkamer en kamer, zoo verschillend in aard zijn, dat ze als het ware antagonistisch werken.

6°. dat de tonotropie ten nauwste samenhangt met de chronotropie (latentie, maximum en „schwelle” zijn nagenoeg gelijk), zoo zelfs, dat chronotropie nooit optreedt zonder tonotropie.

In het bovenstaande heb ik de hoofduitkomsten van mijn onderzoek samengevat.

Als nevenuitkomst constateer ik :

- a, het bestaan van tweeërlei negatief chronotrope vezels in den rechter vagus van de schildpad ;
 - b. eene bijzonder groote gevoeligheid van het schildpadhart voor inotropie in de musculatuur der voorkamer door vagusprikkeling, in die mate dat één enkelvoudige condensatorlading in staat is eerder de bedoelde wijziging te voorschijn te roepen, dan de chronotrope en tonotrope zie fig. 8 en deze eerste ook bij gesummeerde prikkeling vroeger verschijnt en langer blijft dan de chronotropie ;
 - c. bij de schildpad (op één enkel op blz. 34 vermeld resultaat na) het ontbreken van vagusdromotropie. Dit deed ons reeds op blz. 48 het vermoeden uitspreken, dat de „Schwelle” der dromotropie hooger ligt.
 - d. het één enkel maal optreden van spontaan hartwoelen in een verwarmd schildpadhart, zie fig. 12, terstond na een door vagusprikkeling teweeggebrachte hoofdvertraging.
-

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

Inleiding en litteratuuroverzicht..... Blz. 1.

HOOFDSTUK II.

Methode van onderzoek..... Blz. 17.

HOOFDSTUK III.

Omschrijving en resultaten der Proeven..... Blz. 25.

HOOFDSTUK IV.

Proeven	{	1ste <i>Ongeordende</i>	{	A. Chronotropie.	Blz. 49.
		2de <i>Geordende</i>	{	A. Chronotropie. B. Inotropie.	

HOOFDSTUK V.

Besluit..... Blz. 74.



STELLINGEN.

I.

Aan den periodieken prikkelingstoestand van het hart ligt een chemisch proces ten grondslag.

II.

Dit chemisch proces wordt door chronotrope vaguswerking negatief katalytisch geïncideerd of, indien men pulseerende katalyse aanneemt, geparalyseerd.

III.

Het zoogenaamde foramen ovale in het hart van den foetus moet niet worden beschouwd als een opening in het tusschenschot der boezems.

IV.

Ten onrechte wordt op gezag der Engelsche vaccinologen aangenomen, dat het aantal vaccinatie-littekens van grooten invloed is op den duur der variola-immuniteit.

V.

De neurofibrillen moeten worden beschouwd te zijn de geleidende elementen in de zenuwvezelen.

VI.

Het toedienen van hyoscine is bij motiliteitspsychosen af te raden.

VII.

Behalve bij panophthalmitis geniet enucleatio bulbi den voorkeur boven exenteratio.

VIII.

Bij een tot klachten aanleiding gevende retroflexio uteri worde niet operatief ingegrepen, dan nadat een langdurige en stelselmatige pessariumbehandeling beproefd is.

IX

Ten onrechte beweert RIEDEL, dat een faecaalsteen in de appendix, een malignen invloed uitoefent op dit orgaan.

X.

Het is dringend noodzakelijk, dat de melkverzorging der groote steden wettelijk geregeld worde.

XI.

Het verdient aanbeveling, dat ter bestrijding der diphtherie stations worden opgericht, alwaar gelegenheid bestaat tot kosteloos bacteriologisch onderzoek en tot kosteloze prophylactische seruminjecties.

XII.

De wet op het Hooger Onderwijs dient zóó te worden gewijzigd, dat elken arts de weg openstaat, den titel medicinae doctor te verkrijgen.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

The following are the names of the persons who have been appointed to the various committees of the Board of Directors of the City of New York.

