



De prikkelbaarheid van het hart tijdens doorstroming met vloeistoffen zonder en met een radioactief element

<https://hdl.handle.net/1874/273789>

N^o 192

Med. 1921

DE PRIKKELBAARHEID VAN HET
HART TIJDENS DOORSTROOMING
MET VLOEISTOFFEN ZONDER EN
MET EEN RADIOACTIEF ELEMENT



Diss.
Utrecht
1921

M. DEN BOER

DE PRIKKELBAARHEID VAN HET HART TIJDENS
DOORSTROOMING MET VLOEISTOFFEN ZONDER
EN MET EEN RADIOACTIEF ELEMENT

A. 4^e 192, 1921.

DE PRIKKELBAARHEID VAN HET HART TIJDENS DOORSTROOMING MET VLOEISTOFFEN ZONDER EN MET EEN RADIOACTIEF ELEMENT

**ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE**

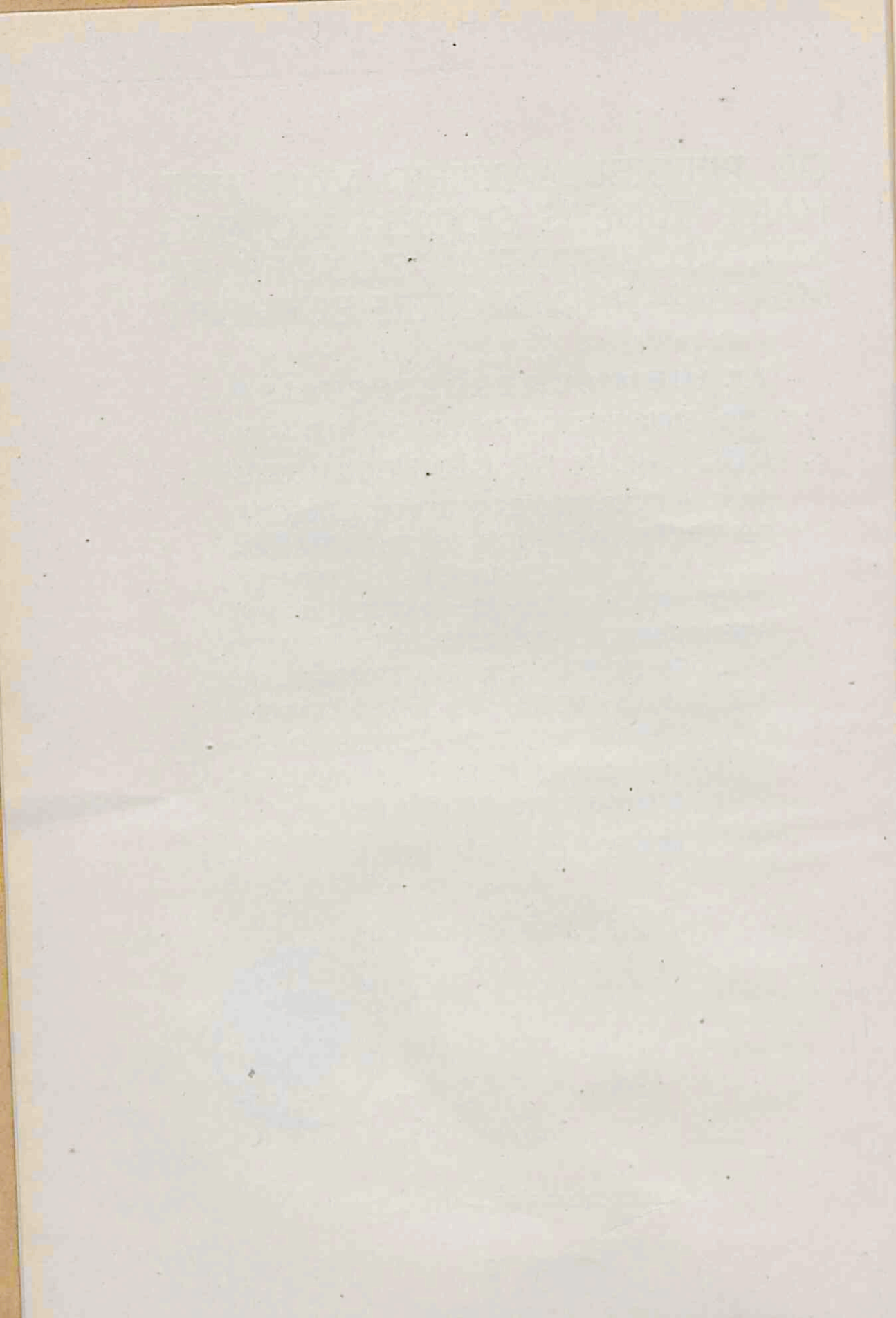
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNI-
FICUS DR. W. VOGELSANG, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS HET BESLUIT
VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT, TE
VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
OP DINSDAG 1 MAART 1921 DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR

MARINUS DEN BOER

ARTS

GEBOREN TE CHARLOIS





AAN MIJN VROUW

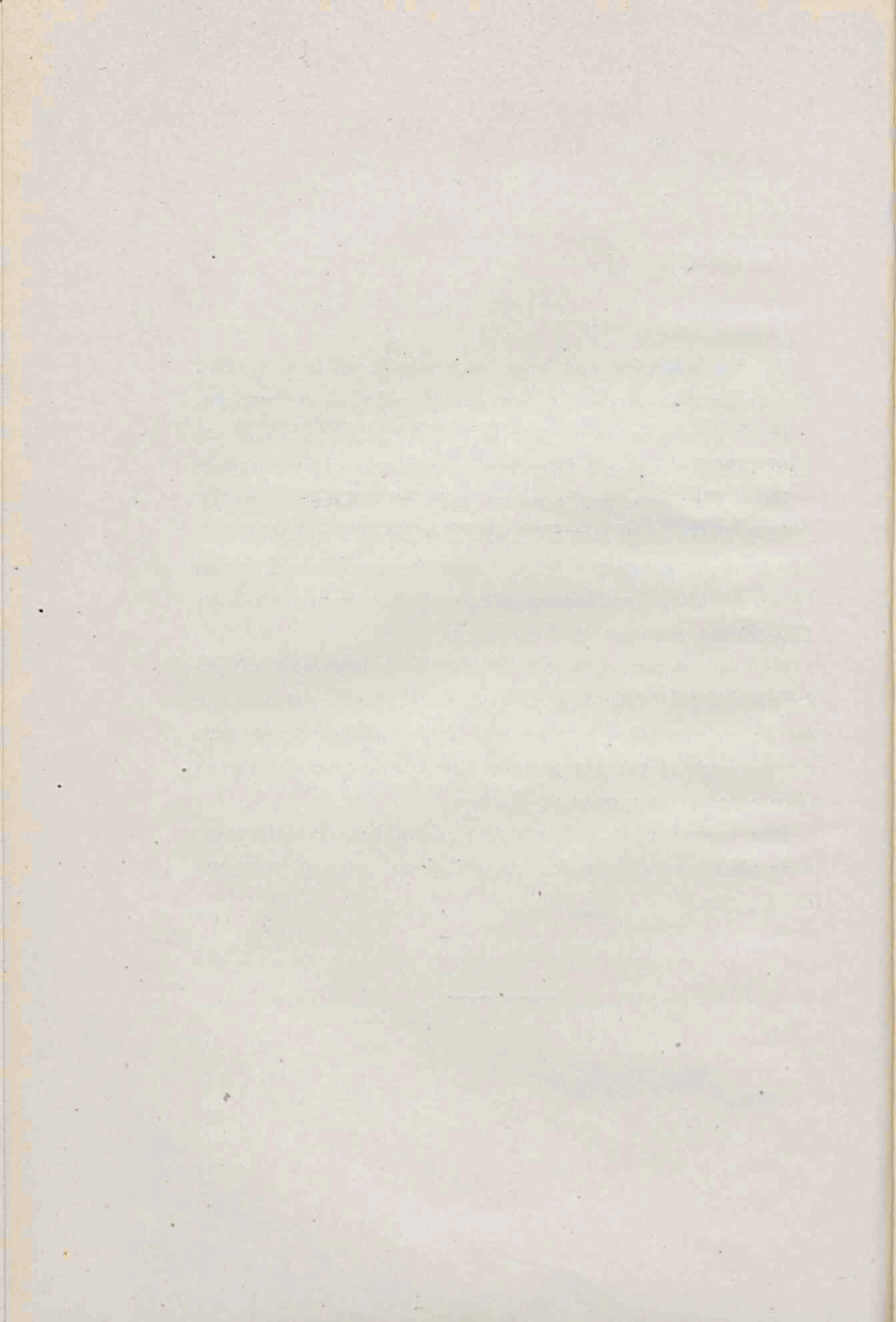
Bij het voltooiën van mijn proefschrift wil ik aan allen, die me bij mijn studie hebben geleid, mijn dank betuigen.

In 't bijzonder wel aan U, HOOGLEERAREN en LECTOREN van de Utrechtsche Geneeskundige Faculteit.

Wat Gij voor mij geweest zijt, HOOGGELEERDE ZWAARDEMAKER, HOOGGEACHTE PROMOTOR zal ik nooit voldoende kunnen waardeeren. Hoeveel ik aan U verschuldigd ben, kunnen alleen zij begrijpen, die onder Uw leiding mochten werken.

Als een groot voorrecht beschouw ik het, HOOGGELEERDE HIJMANS VAN DEN BERGH, dat Gij me in de gelegenheid hebt gesteld Uw assistent te worden. Steeds meer stel ik het op prijs van Uw groote kennis en rijke ervaring te mogen profiteeren.

Een woord van dank ook aan U, mijn mede-assistenten, voor alles, wat Gij in den dagelijkschen omgang voor mij wildet zijn.



§ 1. INLEIDING.

Gaan we de geschiedenis van de leer der prikkelbaarheid¹⁾ na, dan vinden we de eerste duidelijke omschrijvingen in de 17e eeuw bij *Glisson*²⁾ een Engelsch medicus.

Deze vermeldt de werking van chemische stoffen en lage temperaturen op dierlijke organen en maakt een onderscheid tusschen de directe prikkelbaarheid en de indirecte, die door tusschenkomst van zenuwen werkt. Als definitie geeft hij: „het ontstaan of veranderen der bewegingen te voorschijn geroepen door inwerking van buiten af op de dierlijke vezels”.

Ongeveer 100 jaar later werkt *Brown*³⁾ de theorie van zijn landgenoot verder uit, legt er een systeem in en defineert de prikkelbaarheid als: „de eigenschap van de levende stof op een prikkel, specifieke reacties te kunnen geven.” Hij verdeelt de prikkels in uitwendige (warmte, vergiften) en inwendige (b.v. werking van het eene orgaan op het andere).

Wat in de opvatting van *Brown* is aangeduid, omschrijft

¹⁾ Zie Verworn: *Erregung und Lähmung*, 1914.

²⁾ *Opero medico-anatomica. De Ventriculo et Intestinis.* Blz. 170.

³⁾ *The Works of Brown.* London. 1804.

*Joh. Müller*¹⁾ in de eerste helft der vorige eeuw in zijn leer der specifieke energie aldus: „Een orgaan reageert steeds specifiek op welken prikkel ook”.

Terwijl in de laatste jaren *Verworn*²⁾ de definitie geeft: „Prikkel is iedere verandering in de uitwendige levensvoorwaarden, die het leven van organismen bepalen”, wil *Zwaardemaker*³⁾ den naam van prikkel reserveeren voor dien factor, die heel klein is in vergelijking met het effect, dat hij te voorschijn roept.

Om deze betrekking tusschen de kleine oorzaak en het groote gevolg te beoordeelen, moeten beide in den energie-omzet worden uitgedrukt, een omzet, die bij elk gebeuren nooit ontbreekt.

Ook al aanvaardt men deze definities, voor het begrip prikkel, dan is daarmee nog niet zijn wezen gekenmerkt. Een speciaal onderzoek door *Zwaardemaker*⁶⁾ bracht aan het licht, dat de innerlijke physische natuur van den prikkel zeer verschillend kan zijn. Zijn verhouding tot het gevolg, dat hij in staat is te wekken, is klaarblijkelijk het eigenlijk bepalende.

Onder de verschillende kunstmatige prikkels, die voorkomen, verdienen de electriche vooral daarom de aandacht, daar ze goed gedoseerd kunnen worden en omdat bovendien gebleken is, dat de energie, die ze overdragen, bijzonder klein is en nadert tot die van de natuurlijke prikkels.

De electriche prikkel kan den vorm aannemen van een constanten stroom, een inductiestroom, enkelvoudig of samen-

¹⁾ Handbuch der Physiologie des Menschen. Blz. 55.

²⁾ l.c. Blz. 127.

³⁾ Ergebn. der Phys. IV. Jg. Blz. 478.

gesteld, van wisselende richting of gelijk gericht, van condensatorontladingen van allerlei karakter naar tijd en sterkte.

In den constanten stroom is het niet de stroom als zoodanig, die als prikkel werkt, doch de stroomwisselingen — althans aldus is het voor de spier. Volmaakt gelijkmatige electrische strooming, hoe sterk ook, werkt op de spier niet als prikkel, al moet toegegeven worden, dat de prikkelbaarheid wel wordt gewijzigd, op de eene plaats grooter, op de andere kleiner wordt gemaakt. In verband met wat voor de spier geldt, treft het des te meer, dat het stilstaande, overlevende kikvorschenhart door den constanten stroom tot rythmisch pulseeren wordt gebracht. Hierbij komt de merkwaardige eigenschap aan het licht, dat 2 harten in dezelfde stroomketen geplaatst in verschillend rythme contraheeren.¹⁾ De werking is dus blijkbaar niet direct en hangt samen wellicht met de zooeven vermelde verandering in prikkelbaarheid of wel op nog geheel andere wijze. Het openen en sluiten van een constanten stroom werkt, mits de verandering belangrijk genoeg is, wat intensiteit en snelheid van tijdsorde aangaat bij zulke 2-stilstaande harten op beide gelijktijdig.

De enkelvoudige inductiestroom geeft volgens de tot dusverre in de literatuur neergelegde ervaringen een enkelvoudige samentrekking als antwoord. Van de omstandigheden waaronder dit geschiedt, viel allengs het volgende te constateeren.

Het hart is niet steeds ontvankelijk voor een op zich zelf voldoende prikkel. Ontvanke'lijkheid ontmoet men alleen

¹⁾ Trendelenburg. Pflüger's Arch. Bd. 82 Hlz. 268.

tijdens diastole en pauze van het hartsgedeelte, dat door den prikkel getroffen wordt. Langzaam op elkaar volgende inductieslagen geven, op het juiste oogenblik komend, elk op zich zelf een samentrekking. Bij een hart, dat eenigen tijd in rust verkeert, blijkt daarbij een geleidelijk aangroeien van de uitwerking (trap van *Bowditch*¹⁾). De toestand van het hart is dan verder zoodanig, dat een zwakke prikkel eerst bij voldoende sterkte een uitwerking teweeg brengt en deze tevens ten naaste bij de grootste is, zoodat van sterkere prikkels geen grooter effect verwacht kan worden. („Alles of niets” wet²⁾). Een sneller op elkaar volgen van de inductielagen geeft tenslotte geen versnelling der contracties meer, maar veroorzaakt een blijvenden tonus, waarop zich de pulsaties superponeeren.

Bij condensator-ontladingen krijgt men in 't algemeen dezelfde resultaten. Het inzicht in deze verhouding³⁾ is veel duidelijker geworden, dank zij de myogene harttheorie van *Gaskell-Engelmann*⁴⁾, die ons al de uitkomsten ondanks het afwijkende der bijzonderheden op eigenaardigheden van de spiercel heeft doen terugvoeren. Men zij er intusschen bij aanwending van prikkels op een overlevend hart wel op bedacht, dat men de spiercel prikkelend, ook het reguleerende zenuwnet treft, dat op het oogenblik der proefnemingen allermint als afgestorven kan worden beschouwd.

¹⁾ Ber. d. Sächs. Gesellsch. 1871 B'z. 867, zie ook Tigerstedt Lehrbuch der Phys. des Kreislaufes, Blz. 155.

²⁾ Ber. d. Sächs. Gesellsch. 1871. Blz. 637, zie ook Tigerstedt Lehrbuch der Phys. des Kreislaufs, Blz. 161.

³⁾ Textbook of Physiol. ed. by Schäfer Blz. 169.

⁴⁾ Onderzoekingen Physiol. Laboratorium, Utrecht. 4e R. V. Blz. 42.

Uit de theorie van *Gaskell-Engelmann* volgt reeds a priori dat de samenstelling van de doorstromingsvloeistof, die invloed heeft op de spier ook wijzigingen in de prikkelbaarheid moet kunnen tot stand brengen. Er zullen positieve of negatieve bathmotropieën (wijzigingen van de prikkelbaarheid) moeten kunnen worden veroorzaakt.

In 1880 en volgende jaren beschrijft *S. Ringer*¹⁾ een serie proeven, waardoor hij aantoonst, dat bloed als circulatievloeistof, bij het proefnemen op de harten der koudbloedigen, zeer geschikt kan worden vervangen door een kunstmatig bereide oplossing. Tevens geeft hij aan welke de invloed is van de verschillende daarin voorkomende zouten op de automatie van het hart. Uitgaande van bloed voegt hij er afzonderlijk, natrium-, ammonium-, en kalium-hydroxyde aan toe. De eerste twee geven in den beginne tonusverhooging, na iedere contractie een diepe diastole, om tenslotte de samentrekbaarheid van den ventrikel te verlammen. Kalium-hydroxyde geeft hetzelfde, alleen verloopt het proces in veel korteren tijd.

In de meening uit te gaan van gedestilleerd water voegt hij hieraan afzonderlijk keukenzout en kaliumchloride toe, en somt de uitkomsten op. Het blijkt dan, dat hij geen gedestilleerd water, maar een, dat meerdere andere an organische

¹⁾ Journ. of Physiol. Vol. III Blz. 195.

id. Vol. III Blz. 380.

id. Vol. IV Blz. 1—29.

id. Vol. IV Blz. 212.

id. Vol. IV Blz. 350.

id. Vol. V Blz. 247.

stoffen bevatte, heeft gebruikt. Onder deze is calcium de meest werkzame.

Hij herhaalt de proeven met een oplossing van keukenzout in nu wel zuiver gedestilleerd water. Hierdoor sterven de contracties langzaam uit en boet het hart zijn automatie volledig in. Voegt hij er bicarbonas natricus aan toe, dan komt er een oogenblik herleving van de contracties, maar na eenigen tijd volgt stilstand in tonus. Door kaliumchloride wordt de tonus tegengegaan, de stilstand komt na voorbijgaand kloppen voor goed, nu echter in diastole. Bij weglaten van bicarbonas sodae worden verwante verschijnselen gezien; een oplossing van keukenzout en calciumchloride daarentegen geeft als doorstromingsvloeistof extremen tonus van het hart.

In een vloeistof waarop het hart regelmatig pulseert zijn al deze zouten noodig. *Ringer* houdt de werking van bicarbonas sodae voor neutraliseerend; kalium acht hij noodig voor het tot stand komen van de verslapping, calcium voor het contraheeren.

Calcium en kalium summeeren hun toxische werking niet, maar heffen integendeel elkaars nadeelige effecten op. Voor deze antagonistische werking moeten ze in nauwkeurige evenwichten samengevoegd worden.

Nadat hij deze feiten heeft vastgesteld, wil hij nagaan of stoffen, die chemisch nauwverwant zijn, ook physisch overeenstemmende eigenschappen bezitten.

Dan blijkt, dat rubidium het kalium zeer geschikt kan vervangen, terwijl caesium een van K en Ru meer afwijkende werking heeft. Als vervanger van calcium blijkt strontium zeer geschikt.

Zoo komen trgenover elkaar te staan kalium en rubidium aan den eenen kant, calcium en strontium aan den anderen kant, terwijl caesium en calcium wel antagonisten zijn, caesium en strontium niet.

Wat meer in het bijzonder de prikkelbaarheid betreft, komen S. Ringer's resultaten op het volgende neer: natriumhydroxyde in bloed opgelost maakt het hart gevoeliger voor den electrischen prikkel. Kaliumhydroxyde daarentegen maakt het hart ongevoeliger, terwijl het in grooter dosis bij voortgezette faradisatie en zoolang deze duurt stilstand in matigen tonus of diastole geeft.

De chloriden van natrium en kalium in gedestilleerd water opgelost geven hetzelfde als hun hydroxyde in bloed. Ook CaCl_2 maakt het hart ongevoeliger. Dus kalium- en calciumchloride maken ieder afzonderlijk het hart minder prikkelbaar. Tezamen laten ze de prikkelbaarheid intact.

Voor de vervangers rubidium en strontium geldt hetzelfde, terwijl de werking van caesium in dit opzicht ook dezelfde is, als van kalium.

Ik meen hiermee de uitkomsten van S. Ringer, die hij in 7 mededeelingen heeft beschreven, in hoofdzaak te hebben weergegeven. Wat ik geef is een beknopt overzicht van moeilijk saam te vatten artikelen en waar het voor mijn onderwerp om gaat, is, dat volgens S. Ringer natrium het hart gevoeliger, kalium en calcium het ongevoeliger maken en kalium en calcium in combinatie zoo op elkaar inwerken, dat de nadeelige effecten verloren gaan. 't Zijn niet zoo zeer de werkingen, die hij naging, van de physiologische, als wel van de toxische doses.

De vervangingsvloeistof, die volgens *S. Ringer*, en 't is gebleken, dat het juist is, bij het proefnemen op de harten van koudbloedigen gelijkwaardig is aan het bloed, bevatte per Liter gedestilleerd water :

7.5 gr. NaCl, 0.25 gr. bicarb. natric., 0.050 gr. CaCl₂ en 0.100 gr. KCl.

Van de vele onderzoeken op dit gebied na *S. Ringer* wil ik er enkele vermelden.

*Howell*¹⁾ gaat $\pm$ 15 jaar na de publicaties van *S. Ringer* nog eens na, welke werking aan de verschillende zouten moet worden toegeschreven en komt tot de conclusie, dat keukenzout de osmotische verhoudingen tusschen de weefsels en de omgevende vloeistof onderhoudt. Onder normale omstandigheden is echter de prikkel, die tot contractie leidt, gebonden aan de aanwezigheid van calcium. Voor het tot stand komen van rythmische samentrekken en verslappen is daarentegen een bepaalde verhouding van kaliumverbindingen tegenover die van calcium noodig.

Eenige jaren later komt *Loeb*²⁾ met zijn theorie van de balanceering der verschillende ionen. Hij spreekt de meening uit, dat vervangen van K- en Ca-ionen door Na-ionen aanleiding geeft tot de permanente, rythmische contracties en dat het omgekeerde proces de contracties doet ophouden. NaCl heeft behalve, dat het ook de normale contracties mogelijk maakt, een toxische werking, die door CaCl₂ en KCl wordt tegengewerkt. NaCl verhoogt de gevoeligheid, CaCl₂ vermindert deze.

1) Amer. Journ. of Physiol. Vol. II. Blz. 47.

2) Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. Bd. II¹ Blz. 127.

*Locke*¹⁾ uit zich aldus; calcium is noodig, om de chemische energie van het hart om te zetten in de mechanische energie van zijn contracties.

*Sakai*²⁾ heeft de werking van keukenzout onderzocht, door het gehalte ervan in de doorstromingsvloeistof te verminderen, terwijl hij den osmotischen druk door suiker gelijk hield. Hij komt tot de uitspraak, dat Na-ionen (ook die van NaHCO_3) de werkzaamheid van den ventrikel in geringe mate doen afnemen; n.l. vermindering van de frequentie en hoogte der contracties en vergrooten van de remmende werking der extrasystolen. Deze remming komt echter eerst bij een zeer kleine hoeveelheid keukenzout duidelijk aan den dag.

Natrium- en kaliumionen verminderen de prikkelbaarheid, het calciumion verhoogt haar.

*Lussana*³⁾ vond eenige jaren voor *Sakai*, dat geringe vermeerdering van calcium de prikkelbaarheid doet toenemen, doch dat deze afneemt, wanneer de calciumvermeerdering groot is. Vermeerdering van het natrium- of kaliumgehalte vermindert de prikkelbaarheid.

*Von Boehm*⁴⁾ zegt: kalium werkt negatief chrono-, ino- en bathmotroop, calcium negatief chronotroop, maar positief ino- en bathmotroop.

Hierover zijn de verschillende onderzoekers het thans wel eens, dat natrium- en kaliumionen in overmaat het hart

¹⁾ Journ. of Phys. Vol. 18. Blz. 332.

²⁾ Zeitschrift f. Biologie. Bd. 12. S. 295 en Bd. 64. S. 505.

³⁾ Arch. intern. de Phys. XI. Blz. 1.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. LXXV, 1/4. Blz. 230.

minder gevoelig voor prikkels maken en calcium, tot een bepaalde grens gedoseerd, gevoeliger.

Over de werking der anionen is minder geplubiceerd en ik wil alleen vermelden, dat Sakai¹⁾, na een onderzoek over de verschillende anionen, zegt, dat chloriden zonder nadeel voor het hart door nitraten, jodiden en bromiden kunnen vervangen worden.

Sinds Zwaardemaker en medewerkers²⁾ in 1915 en volgende jaren kalium, wat betreft de hartautomatie hebben leeren vervangen door een groote reeks stoffen, die alle de eigen-

¹⁾ Zeitschr. f. Biol. Bd. 641. Blz. 1.

²⁾ T. P. FEENSTRA: Een nieuwe groep balanceerende atomen. *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*. 5de ser., T. XVII, bld. 137 en 140. *Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch.* Deel 24, bldz. 1822; Deel 25, bld. 37. H. ZWAARDEMAKER: De vervangbaarheid van het kalium der z.gn. RINGER'sche vloeistoffen door radium, in aequiradioactieve hoeveelheid. *Ibid.* bldz. 153. *Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch.* Amsterdam 30 Sept. 1916, 25, bldz. 517. H. ZWAARDEMAKER, C. E. BENJAMINS en T. P. FEENSTRA: Radiumbestraling en hartswerking. *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*. 5de ser., T. XVII, bldz. 247. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1917, II, bldz. 1923. W. H. JOLLES: Onderzoekingen over den invloed van sommige physico-chemische en vitale voorwaarden op het electro-cardiogram van het overlevend kikkerhart. *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*, 5de ser., T. XVIII, bldz. 1. H. ZWAARDEMAKER: Kalium en hartautomatie, *Ibid.* bldz. 426, *Ned. Tijdschrift v. Gen.*, I, 1918 bldz. 1174; H. ZWAARDEMAKER et J. W. LELY: Les sels et le rayonnement radioactifs modifient la sensibilité du coeur à l'influence du nerf vague, *Ibid.* bldz. 442. *Archives. de néer. physiol.*, 1, 745, 1917. I. GUNZBURG: Werking van uraniumzouten op de kikkervorspier, *Ned. Natuur- en Geneeskundig Congres*, April 1912, bldz. 303. H. ZWAARDEMAKER: Kalium uranium antagonisme naast overeenkomst in werking elk afzonderlijk, *Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch.* 24 Febr. 1917, Deel 25, bldz. 1096. Distance relation in the effect of radiumradiation on the isolated heart, *Ibid.* bldz. 476. *Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch.* 31 Maart 1917,

aardigheid hebben radioactief te zijn, was er aanleiding een onderzoek in te stellen, of het hart met een andere radioactieve stof als het kalium gevoed, zich anders gedroeg wat de prikkelbaarheid aangaat.

De uitkomsten, die ik kreeg door mechanische en verschillende vormen van elektrische prikkels op het kalium-, kaliumlooze- en uraanhart te laten inwerken, zullen in de volgende hoofdstukken worden beschreven.

Deel 25, bldz. 1282. De verschuiving der radioactieve evenwichten onder den invloed van fluoresceïne. *Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch.* 29 Sept. 1917, Deel 26, bldz. 551. Ueber die restaurierende Wirkung der Radiumstrahlung auf das durch Kaliumentziehung in seiner Funktion beeinträchtigte Herz. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 169, bldz. 122, 1917. Radioactieve evenwichten. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1918, Deel 1, bldz. 602. Caesiumion en hartwerking. *Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch.*, Deel 26, bldz. 776. Een hartparadoxon, *Ned. Nat. en Gen. Congres*, April 1917, bldz. 316. H. ZWAARDEMAKER et G. GRIJNS: *Arch. néerl. de Physiol.* T. II, bldz. 500. Sur l'action du polonium sur le coeur de grenouille immobilisé par la solution de RINGER privée de potassium. H. C. A. DETMAR: De invloed der aardalkalimetalen op den radioactieven evenwichtstoestand onderzocht aan de K/U lijn. Diss. Utrecht 1918. Mlle. L. KAISER. *Arch. néerl. de Physiol.* 1919, 3587-93. Les lignes d'équilibre de K, Rb et Cs avec U. H. ZWAARDEMAKER: Radio antagonisme et balancement des ions *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, T. LXXXII, bldz. 625. H. ZWAARDEMAKER: Radioactivité et vie, *Arch. néerl. de Physiol.* T. IV, bldz. 177. H. ZWAARDEMAKER: On physiological radio-activity. *Journ of Physiol.* Vol. LIII, bldz. 273.

E. H. JANNINK en F. P. FEENSTRA: De vervangbaarheid van kaliumionen door uranylionen bij de doorstroming van het overlevende geïsoleerde konijnenhart. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1920, Deel II, Bl. 1406.

§ 2. Techniek van doorstrooming.

Mijn proeven werden verricht aan de overlevende harten van kikvorsch en (*Rana esculenta* en *temporaria*), waarvoor het hart, volgens Kronecker's methode opgebonden en doorstroomd werd. De bewerking, die hieraan voorafging was de volgende:

Door vernietiging van hersenen en ruggemerg werd het dier gedood, daarna de borstkas geopend, het pericard losgeknipt en in den sinus van het hart een kleine opening gemaakt. Hierdoor voerde ik een schaar en doorsneed het septum atriorum. Langs de opening in den sinus werd de dubbelwegcanule met nauw in- en wijd uitstroomlumen via het atrium in den ventrikel geschoven. Door een draad te leggen halverwege de grens van atrium en ventrikel werd het hart op de canule gebonden, daarna de bloedvaten doorgeknipt en het hart uit het lichaam genomen. De invoerbuis der canule bevestigde ik aan een dikwandig caoutchouc slangetje, dat zelf weer verbonden was met een stelsel van 3 Mariottesche flesschen ter inhoud elk van 1 Liter. In de beneden-opening der flesschen kwam hiertoe een doorboorde caoutchoucstop, waarin een glazen buis met kraan. Drie van zulke buizen mondden uit in een gemeenschappelijk stuk, dat verbonden was met het korte caoutchoucslangetje, dat naar het hart voerde. Alle buizen waren nauw.

Op deze wijze kon het veranderen van doorstroomingsvloeistoffen zeer gemakkelijk en snel plaats hebben, zonder dat dit van mechanischen invloed op het hart was. De hartbewegingen werden door de suspensiemethode op een kymographion geregistreerd, waarvan de omdraaiingssnelheid 7 c.M. per min. bedroeg. De zoo geschreven curven waren het gevolg van de ventrikelcontracties, terwijl die van het atrium er niet van zichtbaren invloed op waren.

Terwijl het hart aan zichzelf overgelaten weldra zijn automatie zou inboeten, zal het, wanneer het doorstroomd wordt met een geschikte vloeistof, die er bovendien een druk van ± 9 c.M. in teweeg brengt, zijn pulsaties onbepaald voortzetten.

De vloeistof van Ringer, die ik gebruikte, bevatte op een Liter gedestilleerd water van de chemische zouten:

7 gr. NaCl., 0.200 gr. bicarb. sodae, 0.100—0.200 gr CaCl₂ (zonder kristalwater) en 0.100 gr. KCl. Glucose, waarvan Locke¹⁾ 1 gram per Liter aan de vloeistof toevoegde met het doel de harten langer overlevend te houden, was voor mijn proeven overbodig, daar ze meestal in enkele uren afliepen.

Het meerendeel der harten begon direct te pulseeren, vaak eerst wat onregelmatig; na eenigen tijd waren de contracties krachtig en regelmatig.

Hiermede werd geëxperimenteerd. Andere harten maakten groepvormen van contracties en behielden dit onregelmatig rythme. Met deze laatste werden de proeven niet voortgezet. Ook kwam het voor en dit zal wel als een shockwerking

¹⁾ Journ. of Physiol. Vol. 31 en Vol. 36, blz. 205.
Zentralbl. f. Physiol. 1905, blz. 737.

moeten worden opgevat, dat de harten gedurende langeren of korteren tijd geen spoor van contracties vertoonden. Al wachtende herstelden ze zich en gingen regelmatig pulseeren, zacht aanraken kon dit vaak bespoedigen. Indien geen regelmatige, krachtige kloppingen tot stand kwamen, werden ook deze harten opgeofferd. Ik begon mijn proeven niet eerder, dan nadat de harten een kwartier regelmatig hadden gepulseerd. De proeven werden verricht in een verwarmde kamer in den winter en het voorjaar.

§ 3. Mechanische prikkelbaarheid tijdens het wegnemen van het circulatie-kalium.

Aan de beschrijving van de uitkomsten, verkregen door electriche prikkels op de harten toe te passen, wil ik een korte bespreking van hun gedrag tegenover de mechanische laten voorafgaan.

Ik onderzocht de harten steeds, terwijl ze achtereenvolgens in een kalium-, inactieven- en uraantoeestand waren.

Met een hart, dat in een kaliumtoestand verkeerde, wordt aangeduid, dat het doorstroomd werd met een vloeistof van Ringer, die 100 mgr. kaliumchloride per Liter bevatte.

Werd aan het hart kalium onttrokken door dit element uit de vloeistof weg te laten, zonder het door een ander radioactief element te vervangen, dan zal gesproken worden van een inactief doorstroomd hart.

Had de kaliumonthouding het hart tot stilstand gebracht en was daarna herstel der automatie verkregen door per Liter 15 mgr. uranyl nitraat aan de kaliumlooze vloeistof

van *Ringer* toe te voegen, dan noem ik dit een uraanhart.

Om een mechanischen prikkel op te wekken, raakte ik het hart met een pincet aan de basis van den ventrikel aan.

Het onder doorstrooming met vloeistof van *Ringer* normaal pulseerende hart reageerde op aanraken tijdens de systole niet, in 't begin van de diastole meestal ook niet en maakte bij een prikkel, die inviel op het tijdstip, waarop de ventrikel in volkomen diastole was, een extrasystole.

Werd aan het hart kalium onttrokken, dan reageerde het, wanneer de contracties nog krachtig waren, op dezelfde wijze als het kaliumhart.

Tijdens het langzaam uitsterven der pulsaties gaf aanraken vaak geen effect.

Had kaliumonttrekking het hart tot stilstand gebracht, dan reageerde het op een mechanischen prikkel met een of meerdere contracties. In het meerendeel der gevallen volgde een reactie, al was het geen uitzondering, dat aanraken zonder effect bleef. Werd nu aan een hart, dat door kaliumgebrek was gaan stilstaan, kalium toegevoegd, dan zag ik het, voor het aan zichzelf overgelaten, regelmatig ging pulseeren, op een mechanischen prikkel een of meerdere contracties maken. Ik kon dan ook vaak zien, dat door aanraken de latente automatie manifest werd.

Had het hart zich onder de doorstrooming met de vloeistof van *Ringer* regelmatig samengetrokken, was het door kaliumonttrekking gaan stilstaan en had het na doorleiden van de uraanhoudende kaliumlooze vloeistof van *Ringer* zijn automatie volledig teruggekregen, dan gedroeg het zich tegenover mechanische prikkels als volgt:

Bij een gedeelte der harten, die ik onderzocht, bleef na verloop van tijd de mechanische prikkelbaarheid dezelfde. Ze bleven op aanraken tijdens diastole of pauze extrasystolen maken.

Sommige harten gedroegen zich echter anders. Na eenigen tijd (de kortste was 25 min.) reageerden ze niet meer en soms was er geen enkel effect te zien, hoewel zij hunne spontane kloppingen geen oogenblik hadden gestaakt.

In 't geheel heb ik er drie aangetroffen, die geen extrasystolen meer maakten, na het aanvankelijk tijdens den kalium-toestand en ook bij het begin van het uraankloppen wel te hebben gedaan.

Van mechanische overgevoeligheid heb ik bij de harten in uraan-toestand niets gevonden, wat niet behoeft te verwonderen, daar ik op de manier waarop ik mechanische prikkeling toepaste, deze niet juist kon doseeren.

Het is me ook niet duidelijk geworden, waarom in 't eene geval geen, in 't andere wel ongevoeligheid optrad.

Ik zag hiervoor o.a. geen verband met de hoeveelheid uraan.

Conclusie; Kaliumharten geven wanneer de prikkel in de diastole of pauze valt, extrasystolen.

Stilstaande kaliumlooze harten reageeren voor een deel wel, voor een deel niet op aanraken.

Ongeveer 30 % der uraanharten worden ongevoelig voor elken mechanischen prikkel, hoe en wanneer ook aangewend.

§ 4. Enkelvoudige electrische prikkeling.

Van de verschillende manieren, waarop het hart electrisch is te prikkelen, paste ik eerst de inductieslagen toe. Als

inductieapparaat diende een toestel volgens Du Bois-Reymond. Het Neeffsche hamertje werd weggenomen. De primaire klos, waarin een week ijzeren kern met 420 draden van 1 m.M. dikte en een lengte van 10 c.M., is gewonden uit een draad van 1 m.M. dikte. Zij heeft een windingendeel van omstreeks 80 c.M. De secundaire verschuifbare klos heeft een gewonden deel van dezelfde lengte en een draaddikte van 0.25 m.M.

De stroom werd geleverd door een accumulator (2 Volt), Door in de primaire keten tevens een sleutel aan te brengen was het mogelijk den stroom gedurende den gewenschten tijd en met de gewenschte sterkte toe te laten. Daar als sleutel een puntsleutel werd genomen, hadden de sluitingen en afbrekingen steeds plotseling plaats. Om het hart in den secundairen keten op te nemen, werd de stroom geleid door 2 electroden, waarvan de een den ventrikel aan de punt, de andere aan de basis aanraakte. Als electroden werden de onpolariseerbare magazijnelectroden van Noyons ¹⁾ gekozen. Alleen werd in de plaats van de gewone, de kaliumlooze Ringersche vloeistof gebruikt.

Prikkelt men nu een regelmatig kloppend kaliumhart, dan zullen extra-systolen al of niet met haar opvolgende compensatorische pauzen tot stand komen, al naar gelang de prikkelingstoestand het eerst in het voorkamer- of in het kamergedeelte der atrioventriculairgrens ontstaat ²⁾. Men moet bij dit alles angstvallig rekening houden met de refractaire periode.

Tijdens de systole heeft een prikkel geen waarneembare

¹⁾ Zeitschr. f. biol. Techn. und Method. Blz. 265.

²⁾ S. de Boer. Arch. neerl. 1915, Blz. 525.

uitwerking. Eerst in het begin der diastole komt er een extrasystole, maar op dit oogenblik is het hart nog niet het gevoeligst. Dit wordt het eerst, wanneer de diastole ongeveer voor de helft voorbij is en blijft het gedurende de verdere diastole en de pauze. Aan het eind van deze, zoodra de nieuwe systole aanvangt, treedt de onprikkelbaarheid weer in.

Steeds moet de openingsprikkel sterker genomen worden dan die van de sluiting, zoodat het hart gevoeliger is voor inductie openings-, dan voor inductie sluitingsslagen. Harten, waarvoor dit verschil zeer gering is, komen bij uitzondering voor; meestal liggen de grenzen ver uiteen. Als grootste verschillen vond ik voor den openingsslag 89 m.M. rolafstand, voor die der sluiting 20 m.M.

Om een summeerende werking te voorkomen liet ik de openingen later steeds een minuut na de sluiting komen, ook al was de sluitingsprikkel subliminaal. De harten vertoonden echter onderling een groot verschil in prikkelbaarheid. Er waren er, die bij een rolafstand van 85 m.M. en inductie-openingsslag extrasystolen gaven, andere voor welke de rolafstand tot 20 m.M. moest worden verkleind. De meeste harten vorderen rolafstanden tusschen 50 en 60 m.M.

Wanneer ik in het vervolg de resultaten van den faradischen prikkel beschrijf, bedoel ik daarmee, die, welke ik verkreeg door den kleinsten openingsprikkel,

Wat de hoogte der extra-systolen betreft, vond ik, als ik den prikkel liet vallen onmiddellijk na het einde der systolen, extrasystolen, waarvan de top bleef beneden die van de normale systolen. De hoogte neemt toe, hoe later de prikkels komen, zelfs zoo, dat, indien ze aan het eind van de diastolen

en het begin der pauzen vallen, ze boven de normale hoogte eener systole uitgaan. De hoogte neemt later weer af, zoodra men dieper in de pauze doordringt.

De intensiteit, waarmee men prikkelt, is hierop niet van invloed. Heeft men eenmaal den prikkeldrempel overschreden, dan is de sterkte der prikkels onverschillig. Ook de sterkste inductieslag, die ik met mijn apparaat kon verkrijgen, gaf dezelfde hefhoogte, als de juist toereikende. („Alles of niets wet”).

Deze uitkomsten stemmen ongeveer overeen met die van alle vroegere onderzoekers.

*Bowditch*¹⁾ in 1871, *Marey*²⁾ in 1876 namen proeven op kikkerharten, waarbij zij de refractaire periode konden vaststellen en aangeven hoe de hoogte der extrastolen afhankelijk was van den tijd, waarop de prikkel in de hartperiode viel. In 1913 kwam *Mines*³⁾ bij proeven op het schildpadhart tot dezelfde resultaten.

Na het bepalen van de grens der prikkelbaarheid wordt de Ringersche vloeistof vervangen door een waaruit het kalium is weggelaten. Hierdoor zal het hart zijn automatie inboeten, maar en de tijd, waarin en de wijze, waarop de stilstand optreedt, zijn wisselend.

Ten eerste kan het hart na korten tijd zonder voorafgaande wijziging per krisin gaan stilstaan. Vaker kon ik aanvankelijk een toename van frequentie tot een verdubbeling van het aantal contracties zien.

In het begin der kalium-onttrekking blijft het beeld van

¹⁾ Ber. d. Sächs. Gesellsch. 1871.

²⁾ Travaux du Laboratoire. 1876.

³⁾ Journ. of Phys. Vol. 46.

de curve dikwijls hetzelfde. Na eenigen tijd, wisselend van drie minuten tot een half uur, is er een verandering aan de curve der automatie waar te nemen. Deze uit zich in een geleidelijk minder worden der frequentie en afnemen der hefhoogte; de systolen en diastolen worden meer gerekt. Zoo sterven de contracties langzaam en regelmatig uit, tot ten slotte elk spoor van beweging ophoudt. Gewoonlijk neemt de hefhoogte sneller af dan de frequentie, terwijl het bij uitzondering voorkomt, dat de frequentie wel op de aangegeven manier vermindert, de hefhoogte der systolen echter tot 't laatste dezelfde blijft.

Bij ongeveer 40 % van de harten, die ik voor mijn proeven onderzocht, deden zich onregelmatigheden voor.

Eerst blijven de contracties het normale type vertoonen, totdat de kaliumonttrekking zich na verschillend langen tijd uit door het optreden van meerdere op elkaar volgende contracties van kleinere hoogte, gevolgd door een of enkele contracties van de normale hoogte. Een andere keer kunnen we de harten gedeelde systolen zien maken.

De tijd, die verloopt, tot kaliumonttrekking volledigen stilstand geeft, is ook wisselend. Gemiddeld is de duur een half uur, maar wisselingen van 5 min. tot 3 uur komen voor. De stilstand treedt op in diastole; we krijgen bij snel optredenden stilstand een volledige verslapping, bij een langdurenden een aanmerkelijke tonustoename, maar toch stilstand in diastole.

Wordt aan een hart, dat door kaliumonttrekking stil is gaan staan, opnieuw kalium toegevoegd dan zal het na 1

tot meerdere minuten, soms eerst na groepen van contracties gemaakt te hebben, zijn automatie volledig terugkrijgen.

In het begin van het doorstroomen met kaliumlooze Ringersche vloeistof komt er geen verandering in de electriche prikkelbaarheid.

Laat de kaliumonttrekking haar invloed aan de curve zien, doordat de frequentie of hoogte of beide zijn afgenomen, dan is de extra-systole in vele gevallen niet het eenige effect van den prikkel en is er meer te zien. Ik kon waarnemen, dat op een extra-systole, tengevolge van een inductieprikkel, een of meerdere gedeelde systolen volgden. Een prikkel tijdens het optreden van zulke gedeelde systolen maakte het beeld dan nog gecompliceerder.

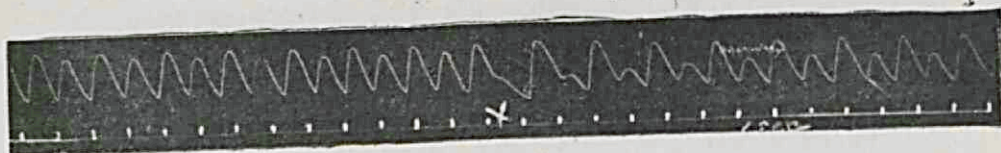
Verder viel ook op te merken, dat een bestaand alterneeren nu eens werd versterkt, dan weer werd verzwakt.

Behalve de rythmusveranderingen en het optreden van een versterkt of verzwakt alterneeren volgden er door enkelvoudige prikkels bij het inactief doorstroomde hart op een extra-systole vaak tonusveranderingen. Deze verandering in tonus is soms een vermeerdering, meestal een vermindering der tusschen de samentrekkingen overblijvende spanning van de hartspier.

Herhaaldelijk blijft de extra-systole, niettegenstaande de prikkel diep in de diastole valt, geheel achterwege en vertoont zich alleen de tonusverandering, hetzij deze in positieven of in negatieven zin gaat.

Als voorbeelden geef ik 2 curven. In fig. 1 is te zien hoe door een inductieprikkel de tonus afneemt, het alterneeren sterk toeneemt en dit daarna steeds langzaam minder wordt.

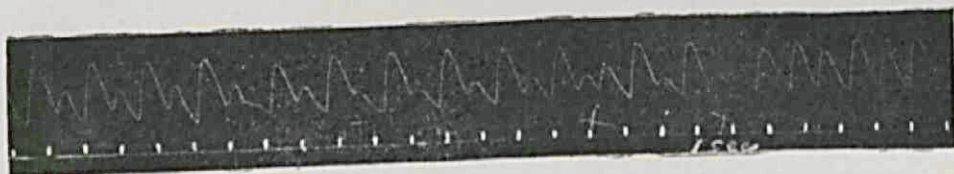
FIG. 1.



Een met inactieve vloeistof doorstroomd hart wordt bij het kruisje geprikkeld (openingsslag), tengevolge waarvan tonusvermindering en versterkt alterneeren, dat 8 pulsaties blijft aanhouden. tijd in sec.

Terwijl in fig. 2 het tonuseffect geringer is, het alterneeren aanvankelijk wel is toegenomen, wordt het later veel minder dan voor de prikkeling.

FIG. 2.



Een inactief doorstroomd hart wordt bij de kruisjes geprikkeld (openingsslag) tengevolge waarvan in den beginne dezelfde rythmuswijzigingen als in de vorige figuur. Na een derden prikkel is het alterneeren afgenomen. tijd in sec.

De beschreven veranderingen komen uitsluitend voor, wanneer de stilstand door kaliumonttrekking lang op zich laat wachten, ze vertoonen zich niet, wanneer de harten in het verloop van ongeveer een kwartier gaan stilstaan, het kleiner worden der normale systolen en extra-systolen kan als een negatieve inotropie omschreven worden, te meer daar een sterke prikkel, tot maximaal toe, geen grootter effect geeft.

Een verandering in geleidingsvermogen in 't gebied van den ventrikel werd door mij niet gevonden.

Bij $\pm 40\%$ der harten kon ik een verplaatsen van den prikkeldrempel naar boven opmerken. In deze gevallen is, nadat het hart van 10-30 min. met kaliumlooze vloeistof van Ringer doorstroomd is en voordat stilstand is opgetreden, de prikkelbaarheid afgenomen. Om een extra-systole op te wekken moet de prikkel versterkt worden. Ja, het komt voor, dat ik van den sterksten prikkel, die met mijn toestel is te bereiken, geen effect zie.

Worden de stilstaande harten weer met gewone vloeistof van Ringer doorstroomd, dan keert de prikkelbaarheid vaak eerst na de automatie terug, maar dan in volle sterkte.

Hier dus door kaliumonttrekking een verdwijnen van de prikkelbaarheid, nog voor de automatie opheven is. Na vervangen van de inactieve vloeistof door kaliumhoudende daarentegen soms terugkeer van de automatie vóór de prikkelbaarheid.

Daar het snel op elkaar volgen der prikkels een storende werking te voorschijn roept, liet ik ze later eenige minuten uit elkaar vallen; toch verdroegen de harten ze ter nauwer nood. De contracties werden op den duur schaarsch, de hefhoogte gering. Uit dezen slechten toestand herstelden sommige zich maar langzaam, andere in 't geheel niet.

Conclusie: Door kaliumonttrekking ontstaat negatieve inotropie en negatieve bathmotropie. De inotropie komt ongeveer altijd, de bathmotropie in vele gevallen voor er negatieve chronotropie optreedt.

Staat het hart door kaliumonttrekking stil, dan wordt

er een vloeistof doorgeleid, die in plaats van kalium uraan bevatte. Ik gebruikte een vloeistof, die per Liter behalve keukenzout en bicarb. natric. in de gewone hoeveelheid 100-200 mgr. CaCl_2 en 10-15 mgr, uranylnitraat bevatte.

Het hart zal na eenigen tijd, wisselend van 1 tot 20 min, zijn automatie terugkrijgen. De contracties hebben meestal de frequentie en hefhoogte van die tijdens de doorstrooming met de kaliumhoudende vloeistof.

Sommige harten herstellen zich door uraan doorstrooming bijna dadelijk. Soms beginnen de contracties klein en sporadisch en komt het normale type geleidelijk terug. Bijna oogenblikkelijk herstel treffen we ook aan, wanneer de kaliumonttrekking na langen tijd nog geen stilstand heeft gegeven, maar de kloppingen gebrekkig zijn geworden. Aanraken van de harten, die nog stilstaan, na eenigen tijd met uraanvloeistof te zijn doorstroomd, zal de latente automatie vaak manifest doen worden. Op één aanraking volgt dan ook wel eerst één contractie, later twee, enz. tot blijvende contracties toe.

Nadat de harten eenigen tijd goed hebben gepulseerd, ga ik na hoe ze zich verhouden tegenover enkelvoudige inductieprikkel.

Verschillende harten vertoonen niets bijzonders. Op een prikkel volgt een normale systole, de prikkelbaarheid blijft dezelfde. Ongeveer 30% der harten lieten in 't geheel geen verandering zien.

Vele echter gaan zich anders gedragen en dit weer onderling zeer verschillend. In $\pm 25\%$ der gevallen gaat na een verschillend langen tijd de drempelwaarde omlaag. Zoo kan

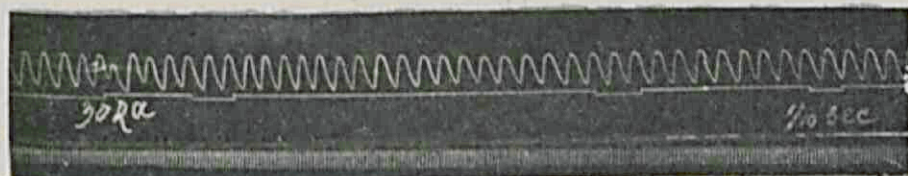
b.v. in 5 minuten de rolafstand, waarbij nog een extra-systole optreedt, 10 m.M. grooter zijn geworden, de prikkel, die aangewend wordt alzoo 10 tot 100 maal kleiner. Deze overgevoeligheid neemt steeds toe, tot dezelfde prikkel belangrijk kleiner is, dan bij de doorstrooming met de kaliumhoudende vloeistof van Ringer geheel in den aanvang.

Vele harten behouden de hyperaesthesie, bij andere neemt ze af en een extra-systole komt tenslotte slechts door een sterkeren prikkel dan normaal tot stand (anaesthesie na voorafgaande hyperaesthesie).

Fig. 3. laat de ontwikkeling van den onprikkelbaren toestand van een uraangart zien.

De eerste maal, dat bij een rolafstand van 30 m.M. door een openingsslag wordt geprikkeld, verschijnt een extra-systole; de 2de maal, dat sluitings- en openingsslag kort na elkaar worden gelegd blijft elk effect achterwege. Na een rustpauze van ongeveer $\frac{1}{2}$ min wordt de prikkeling herhaald, opnieuw zonder waarneembaar gevolg.

FIG. 3.



Een uraanhart geeft bij den eersten prikkel (openingsslag bij 30 m.M. rolafstand), een extra-systole. De volgende prikkels, die eenige sec. uit elkaar liggen, geven geen effect.

Met opzet heb ik hier de prikkels dicht op elkaar laten volgen.

Tijd in $\frac{1}{10}$ sec.

Deze vermindering van prikkelbaarheid uit zich in dit geval zonder dat de harten eerst de beschreven periode van groote gevoeligheid hebben doorgemaakt. In de laatst bedoelde gevallen kwam het herhaaldelijk voor, dat ik den rolafstand 20 m.M. kleiner moest maken, voor ik een extrasystole kreeg. Omgekeerd zag ik een zich verplaatsen van de drempelwaarde naar beneden nooit over een stadium van mindere gevoeligheid tot stand komen.

Geringere prikkelbaarheid nam ik waar in $\pm 45\%$ der gevallen.

Deze proeven werden genomen in den winter (Januari). Ik vond dus in dien tijd: bij $\pm 30\%$ geen verandering der prikkelbaarheid door uraan, bij $\pm 25\%$ een verhoogde en bij $\pm 45\%$ der harten een verminderde prikkelbaarheid. Later heb ik in het voorjaar (April en Mei) de verhouding als van 2 tot 3 voor vermeerderde tot mindere gevoeligheid niet teruggevonden. Toen trof ik op enkele uitzonderingen na steeds hyperaesthetische harten aan.

Zomer- en winterharten verhouden zich dus ook hier verschillend.

De oude grens van prikkelbaarheid komt terug, wanneer eerst het uraan weggespoeld wordt door kaliumlooze vloeistof van *Ringer* en daarna met vloeistof van *Ringer* doorstroomd wordt.

Ook tonusveranderingen als antwoord op een prikkel heb ik in het uraankloppend hart kunnen waarnemen. Soms heeft men een versterkten, soms een verslaptten tonus. Heeft men met het laatste te doen, dan volgt nu eens dadelijk op een prikkel een sterke tonusafname, dan weer liggen er een of

meerdere contracties tusschen. Deze verslapping, aanvangende in de diastole, zet zich korter of langer in de compensatorische pauze voort, waarop eerst een versterkte systole, verder normale pulsaties volgen. Een voorbeeld geeft fig. 4.

FIG. 4.



Een uraanhart wordt bij de kruisjes geprikkeld (openingsslag).
De eerste maal treedt er een sterke tonusafname op direct na
den prikkel, de tweede maal passeeren er eerst nog 9 systolen.

Tijd in sec.

Men krijgt den indruk, dat het tonuseffect soms met een buitengewoon lange, dan weer met een korte, latente periode is behept.

Conclusie; Uraandoorstroming kan geven: Verhooging en vermindering van de prikkelbaarheid; verder tonus-toename en tonusafname. De regels volgens welke nu eens het een, dan het ander optreedt, heb ik niet kunnen vaststellen.

Beheerschende factoren zijn kennelijk:

1. De dosis uraan (10 tot 30 mgr. p. L.), die de doorstromingsvloeistof bevat.
2. De intensiteit van de inductieprikkels.
3. De snelheid van opeenvolging der prikkels.
4. De tijd van het jaar.

In 't algemeen schijnt het, wanneer men de dosis uraan hoog (30 mgr.) neemt, in de nabijheid van de toxische dosis,

(50 mgr.) zonder haar te bereiken, dat dan de prikkelbaarheid van het hart voor de toegediende inductieslagen afneemt.

Is de doseering van het uraan gering (10 mgr.) en, juist voldoende om de automatie te onderhouden, dan is vaak een overgevoeligheid waarneembaar.

Wat de intensiteit van de prikkels, die men gebruikt, aangaat, zij het volgende opgemerkt. Als regel heb ik mij gesteld den prikkel zoo zwak mogelijk te houden, juist voldoende om van de niet werkzame prikkels, de werkzame te benaderen. Op deze wijze wordt het hart het meest gespaard. Indien men heen en weer gaande de drempelwaarde zou zoeken, zou de automatie gauw uitgeput zijn. Reeds voor het kaliumhart geldt dit, maar in nog veel hooger mate voor het uraanhart, onverschillig of de dosis laag of hoog was. Doch ook, wanneer men sterke prikkels vermijdt, kan men niet ad infinitum inductieslagen toedienen. Men moet zich in deze proeven tot een matig aantal beperken en ook een behoorlijke pauze doen plaats hebben. Deze pauzen moeten grooter zijn, wanneer men sterke prikkels aanwendt; ze behoeven maar klein te zijn, wanneer zwakke prikkels worden aangewend. Zelfs prikkels, die geen systolen te voorschijn roepen, blijken toch nadeelig.

Wanneer men reeksen prikkels wil toedienen doet men dus beter nooit anders dan met zwakke prikkels te werken.

S. Ringer hield bij het nagaan van de werking der verschillende zouten reeds eenige rekening met de jaargetijden. Dat de zomerharten gevoeliger zijn voor kalium en uraan, dan de winterharten is door de onderzoeken van het Utrechtsch Physiologisch Laboratorium bekend geworden.

Volgens mijn vondsten zou in den zomer overgevoeligheid der uraanharten voor de electriche prikkels veel vaker voorkomen, dan in den winter. Ik heb den indruk gekregen, dat de doseering van uraan hierin wel een voorname rol speelt, maar dat het niet de eenige factor is.

§ 5. Onderzoek met het polyrheotoom.

Na de werking te hebben nagegaan van enkelvoudige, ver uit elkaar liggende inductieprikkels, wilde ik zien hoe het hart zich gedroeg bij sneller op elkaar volgende inductieslagen. Om deze te krijgen gebruikte ik de rheotoomschijf van *Engelmann* ¹⁾.

Een horizontaal geplaatste zware koperen schijf wordt, in horizontaal ronddraaiende beweging gehouden. De schijf heeft aan zijn rand 36 openingen, waarin men koperen stiften kan plaatsen, die in een penseel van koperdraad eindigen. Zulk een penseel maakt op zijn weg bij het passeeren van een koperen blokje contact. Nu kan naar willekeur het aantal en de rangschikking van de stiften en de snelheid van ronddraaiing van den motor geregeld worden.

In de primaire keten van het inductietoestel is deze schijf opgenomen. Een puntsleutel geeft gelegenheid de stroom toe te laten of af te snijden. Wanneer de sleutel geopend is, komt geen inductiewerking tot stand. Deze methodiek veroorlooft, het aantal, de snelheid van opeenvolging, de intensiteit van de prikkels op alle mogelijke wijzen te doen

¹⁾ Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 52.

Onderz. Physiol. Labor. Utrecht 4e R. 1893. Blz. 164.

wisselen. Zes contacten worden op gelijken afstand in den schijf geplaatst en den motor een matige snelheid gegeven, zoodanig, dat de contacten een rythmus hebben, die iets sneller is, dan die der pulsaties.

De stroom wordt gesloten en geleidelijk sterker gemaakt.

We zien, dat een hart onder Ringersche vloeistof-doorstrooming regelmatig pulseerend op een gegeven oogenblik extra-systolen gaat maken, die alleen dan tot stand kunnen komen, wanneer de prikkel op het goede oogenblik valt, nimmer tijdens systole (refractair zijn van het hart tijdens systole).

Daarna wordt het effect van deze prikkels nagegaan aan een hart, dat stilstaat op een evenwichtsvloeistof van 40 mgr. kalium en 8 mgr. uranyl-nitrat. Het hart gaat contraheeren, maar niet alle prikkels worden door een effect gevolgd. Men verkrijgt den indruk, dat door zulke prikkelreeksen de refractaire periode wordt verlengd en langer gaat duren dan de natuurlijke systole, na het beëindigen van een prikkelreeks. Van een nawerking der voorafgaande prikkels wordt niets gezien.

Ook thans kunnen we opmerken, dat uraan, zelfs al laat het de automatie in haar volle waarde, een wijziging in de prikkelbaarheid van zulk een regelmatig kloppend hart brengt. Het komt voor, dat er overgevoeligheid optreedt, die blijft, een andere maal maakt deze plaats voor een verminderde gevoeligheid. Eindelijk ontwikkelt zich de ongevoeligheid primair zonder een stadium van overgevoeligheid.

Het effect van de prikkels is ook hier weer volledig („alles of niets wet”).

Door intermitterende afzonderlijke prikkeling komen we dus tot dezelfde uitkomst als in de straks beschreven proefreeks, wanneer op willekeurig gekozen tijdstippen een inductieslag toegediend werd. De methode met de rheetoomschijf heeft echter het voordeel van volkomen rustige en scherpe bepaling der prikkelbaarheid, mits men hare sterkte zoo gering kiest, dat alleen openingsslagen effect kunnen hebben. Engelmann's methode laat in den loop van tijd den prikkel in elk deel der hartsperiode vallen, zoodat men ongezocht den indruk krijgt van de prikkelbaarheid van het onderzochte hart op alle tijdstippen van diastole en pauze. Wanneer de prikkel tijdens systole invalt, ziet men natuurlijk niets gebeuren.

In een volgende proefreeks heb ik 9 tot 15 stiften onmiddellijk achter elkaar geplaatst, zoodat ze een sector van de schijf innemen, en de omdraaiingssnelheid dezelfde gelaten. Dan komen er dus reeksen prikkels, met een pauze, die even langer is, dan de prikkelduur.

Pulseert een hart regelmatig op de uraanhoudende Ringersche vloeistof, dan wordt door deze reeks prikkels vaak stilstand veroorzaakt onder geringe tonusverhooging. Andere keeren komt er wel tonustoename, maar hierop superponeeren zich nog kleine contracties.

Na 't ophouden der prikkels zijn alle mogelijkheden verwezenlijkt: hetzij de tonus direct weer normaal wordt, hetzij eenigen tijd verhoogd blijft; terwijl de contracties de eene keer onmiddellijk terugkeeren, een ander keer op zich laten wachten. In den regel is echter het terugkeeren der contracties aan een weer normaal worden van den tonus gebonden.

Als alle 36 stiften zijn geplaatst, de motor een groote omdraaiïngssnelheid heeft en daardoor de prikkels elkaar continueel opvolgen, dan zien we bij het kaliumhart en het inactief doorstroomde, nog kloppende hart toename van de frequentie der pulsaties.

Aan een inactief doorstroomd hart zagen we b.v. dat het zeer trage rythme (2 systolen p. min.) viermaal versneld werd. We konden aan dit hart tevens opmerken, dat de refractaire periode niet meer kon worden verkort, want 12 prikkels gaven slechts 4 systolen.

Bij deze gelegenheid konden we ook opmerken hoe de automatie van het hart, althans in den aanvang opleefde, toen de inactieve vloeistof door een uraanhoudende werd vervangen. (Fig. 5.)

FIG. 5.



Een K-loos doorstroomd hart wordt bij u. met een uraanvloeistof doorstroomd. Na hoogstens 1 minuut is het rythme der kloppingen ongeveer $4 \times$ versneld (van 9 tot 36 in de 3 minuten). tijd in 3 min.

Tegenover dezelfde prikkelreeks gedraagt het definitief uraanhart zich echter geheel anders als het kaliumhart en het inactief doorstroomde hart.

In fig. 6 is de curve weergegeven van een uraanhart, dat geprikkeld wordt met behulp van de polyrheotoomschijf. Bij de drempelwaarde der afzonderlijke prikkels kunnen we

een tonustoename met frequente, kleine contracties zien ontstaan. (bij 20 m.M. R-A).

FIG. 6.



Een uraanhart wordt geprikkeld met het polyrreotoom dat ± 24 prikkels in de min. teweegbrengt.

Bij 20 m. m. R.A. is er tonustoename, op het torusplateau hebben zich frequente contracties gesuperponeerd.

Bij 10 en 15 zien we tonusafname en volledige stilstand, die zich na onderbreken der prikkels nog ± 1 min. voortzet. Daarna treedt overmatige tonus op en herstelt zich de automatie. tijd in 3 min.

Bij versterken der prikkels komt er algeheele stilstand. Wat den tonus betreft, is er nu eens tonustoename, dan weer tonusvermindering. Ook ditmaal is er een nawerking vast te stellen, die, zooals men zich zal herinneren, bij de gedistantieerde prikkels ontbrak.

Voorbeelden van zulk een stilstand zijn in fig. 6 te zien.

Bij 10 en 15 (m.M. R.A.) komt het hart beide keeren tot stilstand, eerst in matigen tonus, om gedurende de prikkeling in volkomen verslapping over te gaan.

Na ophouden der prikkeling blijft de stilstand eenigen tijd, tot na een sterke tonustoename, de contracties terugkeeren.

Bovendien kon ik aan hetzelfde hart waarnemen hoe het, terwijl het na wegspoelen van het uraanzout stilstond op een inactieve vloeistof, matig ging pulseeren onder den invloed van dezelfde prikkelreeks. Echter, met dit verschil,

dat de prikkels kleiner konden worden genomen, daar de prikkelbaarheid was toegenomen (van 20 tot 30), zie fig. 7.

FIG. 7.



Een inactief doorstroomd hart gaat, nadat het 5 min. heeft stilgestaan, pulseeren door de inwerking van het polyrheotoom.
tijd in 3 min.

De curve toont het tot stilstand komen en later het weer tijdelijk opleven tijdens den doorgang van een faradischen stroom.
ged. 1 min.

§ 6. Onderzoek met het spakenrad.

Met de rheotoomschijf werden, bij de grootste snelheid van omdraaiing en volledig bezet zijn van alle openingen door de contacten, prikkels verkregen, welke met zoodanige snelheid op elkaar volgden, dat 4 openingsslagen in 1 sec. tot stand kwamen. Het is echter niet mogelijk het frequentie-cijfer belangrijk te verhoogen. Wil men nog meer prikkels per sec. verkrijgen, dan moet het polyrheotoom door het spakenrad vervangen worden.

Het spakenrad wordt door een kleinen electrometer snel omgedraaid. De 4 spaken dompelen in kwik zoo, dat ze ongeveer evenlang met het kwik in aanraking zijn als er buiten steken. Door het kwik en het rad in den primairen keten van het inductietoestel op te nemen worden op deze wijze per sec. ± 8 inductie-openingsslagen en evenveel sluitingen teweeggebracht. De sluitingsslagen zullen alleen

een uitwerking hebben bij voldoende sterkte der prikkels.

De weerstand in den secundairen keten komt hoofdzakelijk door de magazijnelectroden, die zelf, volgens de methode van *Kohlrausch* gemeten, een weerstand van 15000 à 20000 Ohm hebben.

In den primairen keten, die gevoed wordt door 2 Volt. is een sleutel aangebracht. Is deze geopend, dan kan wel het spakenrad in beweging worden gebracht; inductieprikkels hebben dan niet plaats. De richting, waarin de stroom door-gaat is gebleken van geen belang te zijn.

Pulseeren de harten op de vloeistof van Ringer regelmatig, dan zet ik, na de grens bepaald te hebben, waarbij ze juist met enkelvoudige prikkels extra-systolen geven, deze reeks van periodieke prikkels in.

De harten geraken hierdoor in een licht fladderen, de ventrikel blijft in saamgetrokken toestand, terwijl in het plateau, dat zich dan vertoont, kleine contracties zichtbaar worden. Het plateau loopt gewoonlijk wat af. Soms ook is de stilstand volledig, en is er van golvingen in het plateau niets te zien. Na $\pm \frac{1}{4}$ min. onderbreek ik den prikkel, waarop een tonusafname met een pauze volgt. De pauze duurt gewoonlijk zeer kort, hoewel de stilstand in verslaptten toestand ook wel langer kan duren; tot 1 min. is waargenomen.

Een voorbeeld van het gedrag van het kaliumhart tegenover de spakenrad-prikkels geeft fig. 8. Hierin is de curve weergegeven van een hart, dat bij 40 m.M. R-A en enkelvoudige inductieslagen nog juist extra-systolen gaf. Bij wat sterkeren prikkel (25 m.M.) is woelen opgetreden.

FIG. 8.

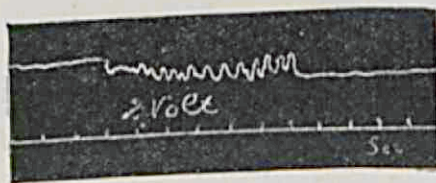


Een kaliumhart geraakt door de spakenradprikkeling in woelen.
tijd in sec.

Hierop volgen weer de normale contracties: de frequentie en hefhoogte wijken in geen enkel opzicht af van die, welke aan de spakenradprikkeling waren voorafgegaan. Een merkbare stoornis wordt hiervan bij normale kaliumharten niet gezien. Volmaakt op dezelfde wijze gedragen zich de harten, die nog pulseeren onder doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof. Omdat van deze de prikkelbaarheid vaak is afgenomen, is voor hen natuurlijk een vergrooten van den prikkel noodig.

Is het hart door kaliumonttrekking in diastole gaan stilstaan, dan komen ze door een zwakken prikkel in geringen tonus en maken enkele of meerdere kleine contracties. Door versterken van dien prikkel gaan de harten in matigen tonus rythmisch pulseeren, zooals in fig. 9 is te zien.

FIG. 9.



Een inactief doorstroomd stilstaand hart gaat door de spakenradprikkelings pulseeren, terwijl de primaire stroom door 2 Volt wordt gevoed.
tijd in sec.

Een enkele maal treden de samentrekkingen tijdens aanhoudende prikkeling met het spakenrad niet continueel op, maar blijven in groepvormen verdeeld. Elke groep bestaat uit een 4 à 5 tal systolen met niet groote, regelmatige hefhoogte, tusschen welke in, het hart zich niet volledig ontspant. De groepen onderling worden gescheiden door een periode van volledige verslapping, van langeren duur, dan de gewone pauze, die tijdens de groepvorming de systolen scheidt.

Na het ophouden van den prikkel verkeert alles weer in volledige rust.

Wederom heel anders zijn de toestanden wanneer we aan een uraanhart dezelfde proeven herhalen.

Om dit te verkrijgen, worden de harten eerst doorstroomd met Ringersche vloeistof. Hebben ze 15 minuten regelmatig geklopt, zijn ze daarna door kaliumonttrekking gaan stilstaan en hebben ze door de uraanhoudende Ringersche vloeistof eenigen tijd regelmatig gepulseerd, dan wil het wel voorkomen, dat de contracties later kleiner en schaarscher worden. Bepalen we nu de reactie der vloeistof met neutraalrood dan blijkt deze vaak zuur te zijn. Na neutraliseeren met carbonas natricus herstelt het hart zich volkomen. De typische proeven moeten met krachtige en regelmatige kloppende harten plaats hebben.

Bij den prikkel, waarbij een reactie voor 't eerst volgt, komt er matige verhooging van tonus, de contracties blijven, hoewel kleiner. Dit komt overeen met wat we zagen bij de met Ringersche vloeistof doorstroomde harten. Nu gebeurt het juist bij de uraanharten vaak, dat, zoodra men prikkelt, de

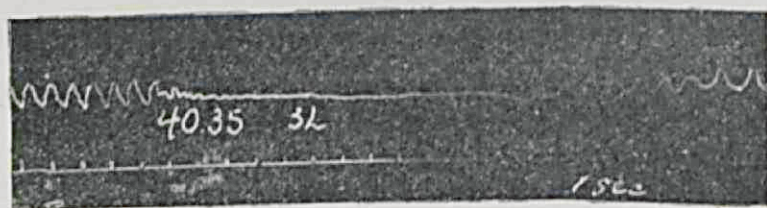
contracties uitsterven, en het plateau vlak wordt. In deze gevallen is er ook tonusafname.

Bij iets versterken van den prikkel komen verschillende harten direct tot stilstand. Van tonustoename is soms sprake, een ander maal kunnen we stilstand in verslaptent toestand waarnemen. Was er aanvankelijk tonustoename tijdens den stilstand door den prikkel, dan verslaptte het hart toch nog na het ophouden van den prikkel. De stilstand kan zich na zulk een verslapping verschillend lang voortzetten. Echter herstelt de automatie zich aan den anderen kant ook direct en volledig.

Een voorbeeld van de uitwerking van de spakenradprikkeling geeft fig 10. Een regelmatig pulseerend uraanhart komt door zulke frequente prikkels in tonus. Op het tonusniveau zijn frequente, kleine contracties te zien. Door versterken van den prikkel van 40 tot 35 (m. M. R. A.) nemen de contracties in hoogte af en de frequentie toe, tot bij 32 totale stilstand optreedt. De tonus neemt geleidelijk af.

Na 't onderbreken van de prikkels duurt de stilstand nog ± 1 min. voort, waarna de normale tonus en pulsaties terugkeeren.

FIG. 10.



Ontwikkeling van den stilstand van een uraanhart. 40, 35 en 32 geven de afstanden van de inductieklos in m.M. aan. Bij het pijltje wordt de stroom onderbroken, waarna de stilstand zich nog 1 sec. voortzet.

tijd in sec.

Aan hetzelfde hart kan men dezelfde proef eenige malen herhalen. Het verdient echter aanbeveling de proeven eenige minuten uit elkaar te doen vallen, omdat, verzuimt men dit, een nadeelige werking van den prikkel wordt gezien, zich uitend in zeldzame, kleine gerekte systolen, die langzaam uitsterven. Aan 5- à 6- voudige herhaling biedt geen enkel hart weerstand. Ook met Ringersche vloeistof, nadat het uraan door K-looze vloeistof van *Ringer* zooveel mogelijk is verwijderd, komt dan geen herstel. Kloppen zulke harten nog zwak dan zal aanraken in de pauze laten zien, dat ze mechanisch onprikkelbaar zijn.

Conclusie: De prikkelingen van rheotoomschijf en spakenrad gedragen zich tegenover het kaliumhart vrij wel overeenkomstig, alleen is de uitwerking van het spakenrad heftiger. Ook ten opzichte van het kaliumlooze hart is er tusschen beide slechts een gradueel verschil. Bij het uraanhart uit zich een scherper onderscheid: nu treedt bij voldoende sterke prikkeling altijd stilstand in verslapping op, terwijl bij de rheotoomschijf de uikomst wisselend is.

§ 7. Onderzoek met den sinusinductor.

De tot nu toe beschreven prikkelingsmethoden hebben dit gemeen, dat het wisselstroomen zijn, die door plotselinge openingen en sluitingen van een primairen stroom tot stand worden gebracht.

Men kan echter ook een geleidelijk wisselenden stroom aan-

wenden, bijv. een sinusstroom. Zoo'n sinusstroom verkrijgen we aldus ;

Een electromotor doet een rad ronddraaien, dat met 8 in serie geplaatste bobinen evenwijdig staat met een secundaire vaste klos, ook uit 8 in serie geplaatste wikkelingen bestaande.

De in den secundairen keten opgewekte wisselstroom vertoont ongeveer 1000 perioden in de minuut, de weerstand van de gezamenlijke bobinen van den primairen keten bedraagt 10 Ohm. De primaire keten, waarin een sleutel is aangebracht wordt gevoed door een hooger voltage (dat in onze proeven wisselde tusschen 10 en 35 Volt), wat met het oog op den meer geleidelijken overgang noodzakelijk is. Het hart wordt in den secundairen keten opgenomen en om dezelfde reden worden de magazijnelectroden met haar hoogen weerstand vervangen door breede platina electroden.

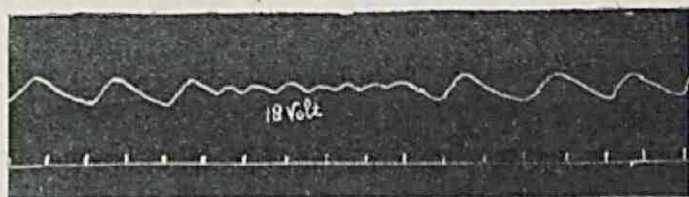
Wordt zoo'n sinusoidale stroom met zeer frequente wisselingen door een hart geleid, dat klopt op kaliumhoudende vloeistof van *Ringer*, dan ontstaat bij het sluiten een extrasystole, het hart komt in tonus en kleine, frequente, contracties treden op. Zoolang de stroom nog doorgaat houdt dit aan, maar het plateau daalt. Bij het openen treedt weer een extrasystole op met tonusafname, hierna komen de contracties dadelijk terug en verschilt de curve in niets van die, voor dat de stroom doorging.

Door de stroom sterker te maken, neemt de tonus toe en kan er op het tonusplateau de aanduiding van pulsaties gaan ontbreken.

Een voorbeeld van den invloed, die het kaliumhart van

den sinusinductor ondergaat, vertoont fig. 11. De kloppingen zijn hier nog duidelijk, de tonus is sterk toegenomen.

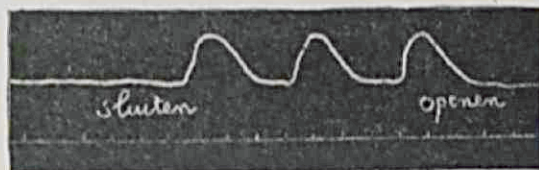
FIG. 11.



Uitwerking van den sinusinductor (18 Volt in den prim. keten) aan een kaliumhart. tijd in sec.

Zijn de harten door wegspoelen van het circulatiekalium gaan stilstaan, dan geeft de stroom contracties met regelmatigigen weinig frequenten hythmus en dikwijls onder geringe verhooging van den tonus. In fig. 12 zijn de pulsaties te zien, die zoo'n sinusoidale stroom in een stilstaand inactief doorstroomd hart teweeg brengt. Tonusverhooging treedt niet op, de contracties zijn vrij traag, van nawerking is geen sprake. Na het ophouden der prikkels keert de stilstand in verslapping meestal direct terug zonder latente periode; soms zetten de pulsaties zich nog een tijd lang voort.

FIG. 12.



Een inactief doorstroomd stilstaand hart pulseert zoolang de sinusinductor er op inwerkt. De eerste pulsatie treedt direct op bij het sluiten, na het openen van den stroom is er volkomen stilstand. tijd in sec.

Door stroomversterking komt regelmatig sterkere tonus met kleinere, frequente contracties tot stand.

De harten, die op de uraanvloeistof regelmatig klopten, boetten hun automatie in door een matig sterken stroom, zoodra de prikkeling optreedt. Het hart komt in nagenoeg volkomen verslapten toestand tot stilstand. Hiervan geeft fig. 13 een voorbeeld. 35 Volt werden in de primaire keten ingeschakeld. Na het inzetten van den stroom treden nog 2 contracties op, de stilstand is daarna volkomen; er is nog een geringe tonus. Na het onderbreken van den stroom verslapt het hart eerst iets en zet daarna zijn automatie regelmatig voort. Om stilstand te krijgen moet de stroom soms aanzienlijk worden versterkt.

FIG. 13.



Een uraanhart komt door sinusoidalen stroom (35 Volt in den primairen stroom) tot stilstand. Zonder latentie begint het na het openen weer te pulseeren. tijd in sec.

Van deze wijze van prikkeling gaat wederom een slechte werking uit op het uraanhart. Wel komen bij verschillende harten later de pulsaties terug, meestal echter volgt daarop weer stilstand en herleven ze in het geheel niet.

Conclusie: een kaliumhart wordt door prikkeling met den sinusinductor een tonustoestand en fladderen gebracht.

Een hart, dat door onthouden van circulatiekalium stilstaat, krijgt door den sinusstroom wat meer tonus en gaat er door kloppen.

Het uraanhart daarentegen gaat uit volle automatie tot stilstand in verslapping over.

§ 8. Onderzoek met den constanten stroom.

Na de proeven met wisselstroomen van allerlei karakter wil ik thans een beschrijving laten volgen van de werking van een constanten stroom op de geïsoleerde hartkamer.

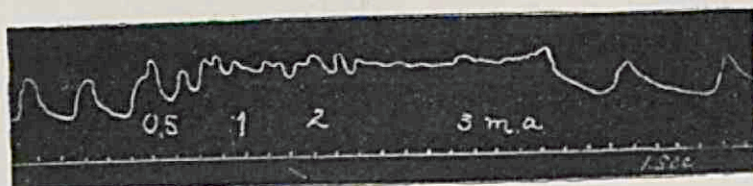
De constante stroom wordt ontleend aan de stadsleiding. In den stroom wordt een weerstand en ampèremeter opgenomen, waardoor een juiste doseering der stroomsterkte kan worden verkregen. Door een sleutel in den keten op te nemen is het mogelijk de stroom te sluiten en te openen, terwijl door middel van twee magazijnelectroden de stroom door den ventrikel geleid wordt.

Gaan we nu de werking van zoo'n insluipenden stroom na op het hart, dat op kaliumhoudende Ringersche vloeistof regelmatig klopt. dan is er in het begin geen effect te zien. Op een gegeven oogenblik treedt er toename van tonus op en gaat het hart frequente, kleine contracties maken. (fladderen) Bij het voortduren der stroomwerking zien we den tonus langzaam afnemen.

De stroomsterkte, waarbij het fladderen optreedt kan wis-

selen van 0.5 tot 3 milliampère, Door den stroom te versterken heb ik nooit volledien stilstand gezien. Wel, dat bij versterken van den stroom het woelen toeneemt, zooals in fig. 14 is te zien.

FIG. 14.

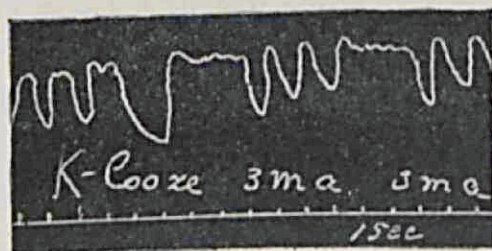


Het tot stand komen van het woelen van een kaliumhart door den constanten stroom.

Bij 0.5 (m-A) treedt er tonus op, de contracties worden frequenter en kleiner, bij 1 (m-A) is er weinig verandering, terwijl bij 2 (m-A) het woelen duidelijk wordt, dat bij 3 (m-A) nog toeneemt. Na het openen van den stroom komt verslapping, en zetten de pulsaties hun vroeger rythme voort. tijd in sec.

Een tweede voorbeeld van woelen van een hart, dat slechts kort met kaliumlooze vloeistof is doorstroomd, dus nog als een kaliumhart is te beschouwen, geeft fig. 15.

FIG. 15.



Een nog regelmatig pulseerend K-loos doorstroomd hart gaat sterk woelen onder den invloed van een stroom van 3 (m-A) Tweemaal is de uitwerking op de curve te zien. Beide keeren duurt de proef 3 sec. met een evengroote tussenruimte. Beide keeren is het effect hetzelfde, terwijl de pulsaties beide keeren volkomen terugkeeren. tijd in sec.

Openen van den stroom, die de beschreven gevolgen heeft gehad, geeft een pauze, die langen tijd kan blijven en waarop de kloppingen hun gewoon karakter weer aannemen. Slechte werking gaat er van den constanten stroom wel uit, maar niet in ernstige mate.

Hebben de harten door gebrek aan kalium hun automatie verloren, dan ga ik om de latente automatie uit te sluiten, na, hoe ze reageeren op een mechanischen prikkel. Volgen er op een aanraking slechts één of enkel contracties, of in 't geheel geen, dan beschouw ik den stilstand als volkomen. Wordt de stroom op zulk een oogenblik gesloten en geleidelijk sterker gemaakt, dan gaat zoo'n stilstaand hart pulseeren. De systolen komen in frequentie vrij wel overeen met die, van tevoren waargenomen onder de doorstrooming met Ringersche vloeistof; haar hoogte is geringer. Hiervan geeft fig. 16 een voorbeeld.

FIG. 16.



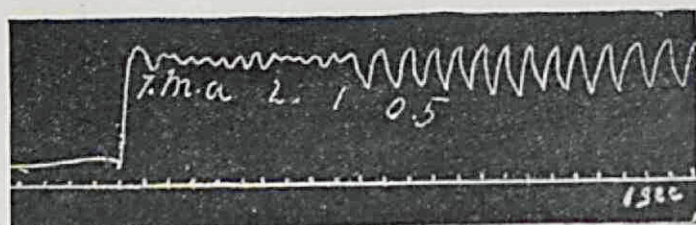
Een inactief doorstroomd hart pulseert door een constanten stroom van 3 (m-A) zoolang deze inwerkt. tijd in sec.

In typische gevallen is er van tonusverandering geen sprake, al is geringe tonustoename geen uitzondering. Men moet er intusschen wel op bedacht zijn, de stroom niet te sterk te maken, zooals uit fig. 17 is te leeren.

Bij een stroomsterkte van 1 m. A. gaat het stilstaande

kaliumlooze hart vrij regelmatig pulseeren. De contracties worden echter klein, om bij een stroomsterkte van 2 m. A. zeer klein te worden. Eerst wanneer de stroomsterkte is afgenomen tot 0.5 m. A. treden er flinke pulsaties op.

FIG. 17.



Overdoseeren van een inactief doorstroomd stilstaand hart.

Bij een stroomsterkte van 1 (m-A) neemt de tonus toe, kleine contracties treden op, die bij 2 (m-A) nog kleiner worden (woelen) om bij 1 (m-A) grooter te worden. Bij 0.5 (m-A) zijn de contracties flink en bijna volkomen regelmatig. Dit duurt ongeveer 12 sec. Na 't onderbreken was er weer stilstand. tijd in sec.

Wordt de stroom nu opeens onderbroken, dan komt het hart tot stilstand.

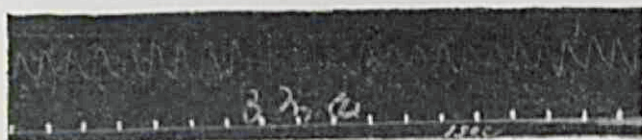
Tijdens de proef brengt langzaam verzwakken van den stroom, die aanvankelijk automatie te voorschijn riep, de harten eveneens tot stilstand, zonder dat een verkleining der contracties tijdens de verzwakking is te zien. Niet altijd echter gaat het ophouden der pulsaties met de stroomonderbreking samen. Het kan zijn, dat de contracties zich eenigen tijd voortzetten en langzaam uitsterven. De vereischte stroomsterkte varieert ook thans weer van 0.5 tot 3 milliampère.

Een hart, dat aan een zoo even bedoelden proef is onderworpen geweest, heeft menigmaal schade geleden.

Een hart in uraantoeestand verhoudt zich anders tegenover den electrischen prikkel, dan een hart in kaliumtoestand of een dat door inactieve vloeistof wordt doorstroomd. Ik verkreeg mijn harten in uraantoeestand door ze, na zorgvuldig wegspoelen van het oorspronkelijk circulatiekalium te doorstroomen met een kaliumlooze Ringersche vloeistof, waaraan per Liter 15 mgr. uranylnitrat was toegevoegd.

Wanneer de bedoelde doorstrooming met uraanhoudende vloeistof nog slechts eenige minuten heeft plaats gehad, en de automatie toch teruggekeerd is, ziet men bij doorleiden van den stroom de eerst waarneembare reactie: een tot stilstand komen van de contracties, soms het kleiner worden van de contracties en na 4 à 5 van zulke contracties stilstand. De stilstand komt in vrij volledige verslapping. In fig. 18 is de curve weergegeven van een uraanhart, dat aanvankelijk

FIG. 18.



Een uraanhart komt door een constanten stroom van 3 (m-A) tot stilstand. De matige tonus, dien het hart vertoont, neemt langzaam af. Na stroomonderbreking keert de vroegere automatie terug. tijd in sec.

zeer regelmatige kloppingen uitvoert, maar door de inwerking van een constanten stroom van 3 m. A. zonder latente periode tot stilstand komt. Een geringe tonus, die geleidelijk minder wordt is hier waar te nemen. Na 't onderbreken van den stroom komt de automatie oogenblikkelijk terug.

De contracties komen echter na het onderbreken van den stroom dikwijls niet dadelijk terug; dan kan de stilstand zich nog wisselend lang voortzetten. Aanraken van den ventrikel bespoedigt de terugkeer van de automatie.

Dat harten in uraantoestand nadeel ondervinden van zulke prikkelingen uit zich duidelijk, Immers in vele gevallen zijn de harten zoo geschaad, dat ze in 't geheel niet meer of slechts gebrekkig gaan contraheeren. Tegen meer dan 3 maal herhalen van de proef, ook met een tusschenruimte van eenige minuten, blijkt geen enkel hart bestand.

De richting, waarin de stroom doorgaat is niet van invloed. Het omkeeren van den stroom brengt geen verbetering in de automatie, wanneer deze is geschaad.

Of de electroden aan de basis en punt of aan weerszijden op dezelfde hoogte van den ventrikel zijn geplaatst leverde in mijn proeven geen verschillend effect op. Later evenwel vond Mej. L. Kaiser bij herhaling van mijn proeven dat de constante stroom het zwakst kan worden genomen, wanneer de kathode aan de atr. ventr. grens, de anode aan de punt is geplaatst. Dit geldt zoowel voor den kalium toestand, inactieven toestand als uraantoestand.

Mej. Kaiser was, blijkens de protocollen, in het Physiol. Laboratorium bewaard, tevens in de gelegenheid vast te stellen, dat bij een door kleine uraandosis teweeggebrachte uraanautomatie de stilstand kon worden verkregen door betrekkelijk zwakke stroomen, b.v. een halve m. A., terwijl men bij een uraanautomatie door hooge uraandosis tot 3 m. A. moest stijgen.

Wanneer ik bij deze proeven van den inactief doorstroom-

den toestand tot den uraantoestand trachtte over te gaan, was het in gevallen, waarin ik tijdens de inactief doorstroomde periode de werking van den constanten stroom had gecontroleerd, menigmaal voorgekomen, dat het stellig verwachte herstel van de automatie achterwege bleef,

Ik schrijf dit toe aan de schade, die de stroomwerking aan het hart had toegebracht, doch die onwaarneembaar was gebleven, zolang het hart niet met uraan in aanraking kwam, Conclusie: Het kaliumhart komt door een constanten stroom

van een sterkte, wisselend van 0.5 tot 3 milliampère in een toestand van tonus en fladderen.

Het kaliumlooze hart gaat door een constanten stroom van dezelfde sterkte rythmisch pulseeren, al of niet onder tonustoenname.

Het uraanhart komt er door tot stilstand in-verslapping.

§ 9. Onderzoek met behulp van Diathermie.

Waar we met den sinusinductor en wisselstroom kregen van 1000 per minuut, wilden we ook nagaan, wat de uitwerking van een stroom van zeer veel grootere frequentie was. Zoo kwam de gedachte op een „haute fréquence” stroom toe te passen, waarmee een frequentie van de orde 1.000.000 stroomwisselingen per sec. bereikt kan worden.

De „haute fréquence” stroomden ontleenen hun bijzondere werking tegenover een wisselstroom met lage fréquence aan het groote aantal van hun perioden. Een experimenteel aan-

toonbare werking is: aanbrengen van warmte in de diepte der organen.

De baanbrekers op dit gebied, *Tesla* en *d'Arsonval* vergenoegden zich aanvankelijk met een frequentie van hoogstens 15,000 perioden per sec. De beroemde physicus *Hertz* toonde echter aan, dat men „haute fréquence” stroomen met een veel eenvoudiger hulpmiddel kan verkrijgen en bereikte dit door onder bepaalde voorwaarden vonken tusschen de einden van twee geladen draden te laten overspringen, zoo, dat ze snel heen en weer gaande elektrische ontladingen gaven. Daar echter de capaciteit van draden zeer gering is en de elektrische trillingen zeer klein zijn, moet men, om het gewenschte effect te krijgen, condensatoren inschakelen.

Ter regeling van de ontladingen door de vonk wordt een zelfinductie met een gering aantal dikke windingen aangewend.

De stroom wordt steeds gevoed door een wisselstroom, hetzij dat men zich dezen primair verschaft, hetzij dat men een gelijkstroom neemt, die in een wisselstroom wordt omgezet.

De resultaten van deze ontdekkingen zijn op fysisch en technisch gebied schitterend geweest; ook de geneeskunde heeft er haar nut mee gedaan,

De klinicus, die er de voornaamste toepassing van heeft gemaakt is *Nagelschmidt*¹⁾. Hij gaf zijn aanwendingsvorm den naam van diathermie (1908). Hij dringt er op aan als generator van inductietrillingen, waarmee men den oscilleerenden stroomkring in werking stelt, geen inductietoestel met hoog voltage te gebruiken, maar zich liever te bedienen van een voltage, dat in maximo 2.000 Volt bereikt.

¹⁾ Nagelschmidt, Lehrbuch der Diathermie, Berlin 1913.

Hij maakt meestal gebruik van een vonklengthe van eenige 0.1 m.M., waartoe een vonkweg van eigenaardige constructie aangebracht is, waarbij breede vlakken tegenover elkaar geplaatst zijn.

De stroomsterkte, waarvan bij een beginvoltage van 120 volt gebruik gemaakt wordt, mag tot 9 Ampère stijgen.

Gaan we nu na, wat de uitwerking is van zoo'n kring, waarin zich golven bewegen met een lengte van 300—1000 M., dan blijken de meeningen daarover uiteen te loopen.

Het feit, dat, wanneer bij prikkeling van een motorische zenuw een bepaalde frequentie der stroomwisselingen overschreden wordt, de contracties van de bijbehorende spier in intensiteit afnemen, naarmate de prikkelfrequentie toeneemt, voerden sommigen tot het vermoeden, dat haute frequency-werkingen een spier niet tot contractie kunnen brengen, omdat zij niet meer zouden kunnen prikkelen. Anderen huldigden de opvatting, dat er wel een prikkelenden invloed van de „haute frequency” stroom uitging, maar te zwak om zich door contracties te verraden.

*Einthoven*¹⁾ nam in 1900 de quaestie in studie en kwam tot de volgende conclusies:

De zenuw van een zenuwspierpraeparaat kan zelfs door een stroom met een miljoen stroomwisselingen per sec. geprikkeld worden.

De hefhoogte der spier is tot een bepaalde grens evenredig met de sterkte der stroomen.

¹⁾ Pflüger's Archiv. Bd. 82 S. 101.

De drempelwaarde van de stroomsterkte, die in staat is door deze soort prikkeling een spier tot contracties te brengen, blijkt intusschen, absoluut genomen verrassend groot. (Op een constanten stroom bij gewoon afbreken, die $16\ 250 \times$ zwakker is, reageert hetzelfde praeparaat nog).

Op gronden, aan de physica ontleend, verwerpt *Einhoven* de aanvankelijke theorie, dat de frequente wisselstroomen niet in de zenuw zouden doordringen, maar aan de oppervlakte van het weefsel zouden worden voortgeleid. De stroomschokken dringen wel degelijk in het weefsel en oefenen daar hun prikkelende werking uit.

Hoe is het nu met de toepassingsvorm: de diathermie?

Nagelschmidt ¹⁾ zegt, dat bij een bepaalde frequentie der stroomwisselingen electrolytische dissociaties in den gebruikelijken zin en ook prikkelwerking uitgesloten schijnen, doch dat de electriche energie op physische wijze in moleculaire trillingen wordt omgezet. Het trillen der moleculen wordt in warmte, d.i. in ordellooze trilling omgezet.

Verder zegt hij echter: „Es soll damit keineswegs gesagt sein, dass elektro-chemische Umsetzungen infolge von Hochfrequenzwirkung unmöglich sind“.

Uit mijne experimenten vloeit voort, dat wij een effect, onafhankelijk van warmte, op het spoor zijn gekomen.

Ik wil thans een beschrijving van mijn proeven laten volgen:

Gebruikt werd een klein diathermieapparaat van *Koch und Sterzel* en de inwerking hiervan op het hart werd op de volgende wijze verkregen:

¹⁾ l. c. S. 58.

Van een vonkeninductorium (Rumkorff), dat door 4 à 6 Volt. gevoed wordt, gaat de secundaire stroom naar het diathermietoestel. Hierin is in een kort bestek vervat een oscillatiekring bestaande uit: een vonkenweg, een condensator en een zelfinductie. Door afstemmen van de zelfinductie wordt een snel heen en weergolven van electriciteit teweeggebracht. In dezen Teslaking is ook het hart opgenomen. Als elektroden worden gebruikt zinken staafjes met, in vloeistof van *Ringer* gedrenkte, watten omwoeld

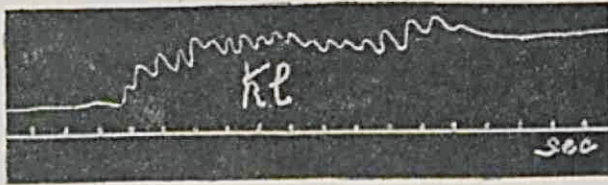
Tijdens de korte oogenblikken, waarin ik diathermie toepaste, zal zich bij het doorgaan der golven door het hart in het binnenste daarvan reeds warmte hebben kunnen ontwikkelen. Het is dan ook begrijpelijk, dat, wanneer de golven door een kaliumhart worden geleid, de frequentie der pulsaties als gevolg daarvan toeneemt. Ik kon tegelijkertijd waarnemen, dat haar hefhoogte iets afnam.

Wanneer aan de golving door onderbreking van het inductorium een eind wordt gemaakt, komt de oude toestand onmiddellijk terug.

Het door kaliumonthouding stilstaande hart gaat door Teslagolven, zoolang ze doorgaan, pulseeren in een bijkans regelmatig rythme. De tonus neemt toe en is aan schommeling onderhevig. Een voorbeeld van den terugkeer der pulsaties en tegelijk van de tonusschommeling is in fig. 19 te zien, waar de curve is weergegeven van een hart, dat tengevolge van kaliumonttrekking is gaan stilstaan en door diathermiewerking gaat contraheeren in wisselenden tonus. Na onderbreking der golvingen is er niet steeds oogenblikkelijk stil-

stand en kan de nawerking van de prikkeling wel eenigen tijd duren.

FIG. 19.



Een inactief doorstroomd (kl) stilstaand hart gaat door diathermie werking onder tonusschommelingen vrij regelmatig pulseeren. Geprikkeld werd van af de 3e tot 12e sec. Nawerking is niet te zien. tijd in sec.

Ik heb niet waargenomen, dat deze methode van prikken bij kalium- en inactief doorstroomde harten schaadt.

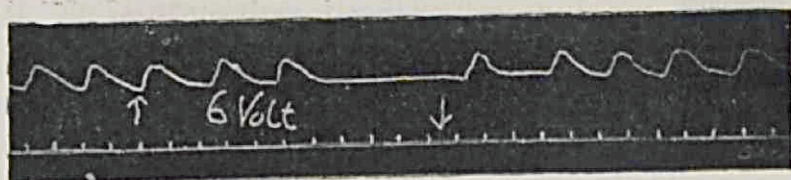
De werking op het uraanhart verschilt zeer van de juist beschrevene. Heeft een hart, na door wegspoelen van het circulatiekalium te zijn gaan stilstaan, op de uraanhoudende vloeistof zijn automatie hervat, dan brengt het doorgaan van de „haute frequence” stroom het hart tot stilstand. Dit geschiedt soms in matigen tonus, soms in verslaptent toestand. Stilstand wordt niet onmiddellijk gezien, eerst kunnen nog kleine contracties passeeren. Ophouden van de golvingen doet de automatie vlug terugkeeren, zonder dat van nawerking veel wordt bespeurd.

In fig. 20 geef ik de curve weer van een uraanhart.

Uit een toestand van regelmatig contraheeren komt het door de Teslagolven bijna onmiddellijk tot stilstand in verslapping. Na 't ophouden der diathermiewerking volgt niet dadelijk terugkeer der automatie. Na enkele seconden treedt

een contractie op, vervolgens stilstand, waarna de pulsaties volkomen regelmatig terugkeeren.

FIG. 20.



Stilstand van een uraanhart tengevolge van diathermiewerking. Bij het pijltje (i) werd dit toestel (met 6 Volt in den primairen stroom) op de juiste stemming gebracht; nog 3 contracties passeeren, waarna stilstand in verslapping optreedt. Bij het volgende pijltje (i) wordt de golving onderbroken. Bijna onmiddellijk treedt er een contractie op, dan weer stilstand gedurende ± 2 sec. en hierna komen de pulsaties regelmatig. tijd in sec.

Voor de conclusie de vraag: zijn de beschreven effecten werkelijk van een wisselstroom met hooge frequentie afhankelijk?

Zeker is het, dat mijn harten in een oscillatiekring waren ingeschakeld, waarin de Teslagolven door middel van een parallel geschakelden kring met detector en telefoon kunnen worden gevolgd.

Zeker is het verder, dat er mitsdien gelegenheid heeft bestaan tot het optreden van warmteeffect. *Nagelschmidt* zelf beschrijft dit p. 89 van zijn boek over het blootgelegd hart van het konijn. De polsfrequentie nam tot het dubbele toe en verdween weer door uitschakeling van den stroom. De snelle pulsaties, die ik door diathermie in mijne kaliumharten kon verwekken is hiervan het volkomen analogon

en kan op dezelfde wijze worden verklaard. Dat de snelle frequentie ten slotte voor woelen plaats maakt is in overeenstemming met vroegere ervaringen. ¹⁾

Het rythmisch pulseeren van het stilstaande kaliumlooze hart tijdens het inwerken van de golvingen vindt geen verklaring, wanneer we warmte als eenig resultaat van de diathermie aannemen. Ik word wel gedwongen hiervoor prikkelende werkingen in te roepen, die dan verwant zouden kunnen worden met de prikkelingen vroeger met rheotoomschijf en spakenrad voortgebracht.

Nog klemmender wordt de noodzakelijkheid, aan prikkeling, onafhankelijk van warmte te denken, wanneer wij den stilstand in het oog vatten, waaraan het uraanhart onderworpen wordt, zoodra de diathermiestroom doorgaat. De temperatuursverhooging op zich zelf zou slechts eenvoudige vermeerdering van frequentie hebben kunnen geven. In plaats daarvan wordt volledige stilstand te weeggebracht.

Conclusie; Diathermie derhalve brengt een kaliumhart tot
hooge frequentie, een kaliumloos stilstaand hart
tot pulseeren en een uraanhart tot stilstand.

¹⁾ J. Gewin. Diss. Utrecht.

Onderz. Physiol. Lab. Utrecht. 5e Reeks Deel 7 p. 190

§ 10. BESLUIT.

Thans wil ik een kort overzicht geven van de feiten, die door de voorafgaande onderzoekingen aan het licht zijn gebracht,

A. Gevolgen van onttrekking van het circulatiekalium.

Er zijn regels volgens welke de automatie, de prikkelbaarheid en de mate van samentrekken den invloed van de kaliumonttrekking ondergaan,

In het begin kan de automatie gelijk blijven, maar weldra zullen zich onregelmatigheden vertoonen, zooals wisselende frequentie, alterneeringen, groepvormingen. De afzonderlijke kloppingen komen geleidelijk verder uiteen te liggen, totdat de automatie geheel verdwijnt. Bij uitzondering eindigt ze, na een tijdlang onveranderd te zijn gebleven, plotseling.

De prikkelbaarheid blijft gedurende het voortduren der kloppingen ongewijzigd, wanneer de stilstand niet lang op zich laat wachten.

Blijft de stilstand echter langer uit, dan ziet men slechts in een gedeelte der gevallen onveranderd blijven van de prikkelbaarheid; in andere constateert men een afneming. De graad van afname varieert zeer.

De mate van samentrekken kan het hart op plotselinge of eerst na langeren tijd inboeten. De wijze, waarop de laatste plaats vindt, wisselt naar het individueele hart; soms verzwakt de samentrekking gelijkmatig, soms heeft de verzwakking in alterneeringen en groepen plaats, al of niet samenvallende met tonusveranderingen.

Hoe het onderlinge verband van het verdwijnen der drie eigenschappen is, is niet aan te geven. Ze kunnen aanvankelijk alle drie onveranderd voortbestaan, alle drie plotseling en en gelijktijdig eindigen. Ze kunnen echter ook tezamen of ieder afzonderlijk en geleidelijk afnemen. Het geheel verdwijnen der drie eigenschappen heeft dan in wisselende volgorde plaats.

Bevat de doorstroomingsvloeistof de juiste dosis kalium, dan blijven de drie eigenschappen urenlang onveranderd. Ze kunnen ook dan onderling en ieder op zichzelf voor de verschillende harten ver uiteenloopen, maar blijven ieder voor zich in de oude mate behouden.

Anders daarentegen, wanneer te veel kalium aanwezig is. Dan verdwijnen de eigenschappen tegelijk, zooals *Jolles* ¹⁾ voor eenige jaren aantoonde.

B. Eigenschappen van het op uraanhoudende circulatievloeistof kloppende hart tegenover mechanische en electrische prikkels.

Een hart, dat door kaliumgebrek zijn automatie, samen-

¹⁾ W. H. Jolles. Onderzoekingen over den invloed van sommige physico-chemische en vitale voorwaarden op het Electrogram van het overlevende kikvorschenhart. Acad. Proefschrift. Utrecht, 1917.

trekbaarheid volledig heeft verloren, krijgt bij doorstrooming met een vloeistof van Ringer, waarin het kalium door de juiste dosis uraan is vervangen, deze drie eigenschappen terug.

De automatie en mate van samentrekken herstellen zich gelijktijdig. Ze verschillen in niets van die vroeger tijdens de doorstrooming met de kaliumhoudende vloeistof van *Ringer* werden waargenomen en kunnen zich gedurende onbepaalde tijd onveranderd voortzetten.

Aan de terugkeer dezer twee eigenschappen vooraf gaat tijdens het herstel terugkeer der mechanische prikkelbaarheid.

Onderzoeken we de regelmatig kloppende uraanharten op hun mechanische en elektrische prikkelbaarheid, dan treffen we in het verloop der doorstrooming met een uraanhoudende vloeistof :

1. een gelijkblijven,
2. een vermeerdering (alleen voor de elektrische prikkeling aangetoond), en
3. een afnemen der prikkelbaarheid.

Het onveranderd blijven der prikkelbaarheid kan tijdens den geheelen duur der proefneming voortbestaan. Echter kan de prikkeldrempel na aanvankelijk dezelfde te zijn gebleven zich verplaatsen naar boven of naar beneden.

Het verplaatsen van de drempelwaarde naar beneden ontwikkelt zich steeds uit een stadium van onveranderde prikkelbaarheid, nooit over een stadium van mindere gevoeligheid.

Het verplaatsen van de drempelwaarde naar boven kan ontstaan of via een periode van normale prikkelbaarheid of via een stadium van hyperaesthesie. Het bovenstaande geldt

zoowel voor mechanische prikkels, als voor enkelvoudige inductieslagen als prikkels.

C. Gevolgen van electriseering gedurende eenigen tijd.

Tegenover de electriseering (periodieke inductieslagen, sinusoidale stroom, constante stroom en diathermiewerking), die hoogstens 1 minuut aanhoudt, komt een scherp verschil tusschen kalium-, kalilooze- en uraanharten aan den dag. Men kan tijdens haar inwerking waarnemen : bij de kaliumharten toename van de contracties, bij door kaliumonthouding stilstaande harten rythmische pulsaties, bij de uraanharten bedwingen van de automatie.

D. Beschouwingen.

Ik stel mij voor hoofdzakelijk aangaande 3 punten, die mij het meest getroffen hebben, opmerkingen te maken. Deze punten zijn :

1. Kaliumonttrekking kan onprikkelbaarheid der harten geven.
2. Uraan kan anaesthesie en hyperaesthesie der harten veroorzaken.
3. Electriseering heeft op uraanharten, wat automatie en hefhoogte betreft, een deprimeerend effect.

Ad. 1. Dat kaliumchloride in hoogere dosis een vernietigende werking op de prikkelbaarheid heeft en dat ook kaliumonthouding de harten onprikkelbaar maakt, is schijnbaar met

elkaar in tegenspraak. Dat die tegenspraak er in werkelijkheid niet hoeft te zijn, kan een verklaring vinden in de werking van calcium. Zoowel wanneer de kaliumhoeveelheid gering is, als wanneer zij groot is, wordt de balanceering van dit element met het calcium verbroken. Wij riepen ten opzichte hiervan twee uitersten in het leven, terwijl de kaliumhoeveelheid, waarbij het hart klopt, tusschen deze in ligt. Het noodlottige effect van de twee uitersten is volgens de leer der balanceerende werking der ionen volkomen begrijpelijk. De physiologische kaliumdosis moet zich naar het calciumgehalte schikken. Voor de automatie op zichzelf is het trouwens, indien die door een prikkel wordt gewekt, juist zoo, en in talrijker publicaties door vele onderzoekers voor alle mogelijke stoffen vastgesteld geworden.

Intusschen ook afgezien van balanceering is het een zeer gewoon feit, dat van werkzame stoffen slechts een bepaalde dosis een nuttig effect heeft, te lage en te hooge daarentegen schaden.

Ad. 2. Aangaande het afwijkend gedrag van het kalium en uraanhart tegenover prikkels kan men denken aan de mogelijkheid, dat de oorzaak aan het verschil van het anion NO_3 tegenover het anion Cl ligt. Waar echter niet gebleken is, dat de verschillende anionen, die voor de automatie onderling gelijkwaardig zijn, een bathmotrope werking hebben, meen ik, dat hier de oorzaak van het uiteenlopend effect niet moet worden gezocht. Ook thans is tenminste gedeeltelijk een verklaring te zoeken in de balanceerende werking van uraan en calcium.

Zoodra de balanceering verbroken wordt, wordt de auto-

matie onvolkomen niet alleen, maar wordt ook de normale prikkelbaarheid bedreigd. Er ontstaat hyperaesthesie of anaesthesie. Wanneer het uraan overweegt is er anaesthesie voor prikkels, overweegt het calcium, dan is er hyperaesthesie. Normale prikkelbaarheid is er alleen bij normale balanceering.

Waarom echter bij gelijk goede balanceering in het eene geval hyperaesthesie, in het andere anaesthesie wordt aangetroffen blijft voorloopig een raadsel. Het eenige wat zich laat vaststellen is, dat hoezeer K. en U. ieder voor zich met calcium balanceeren en in dit opzicht dus overeenstemmen, zij het ten opzichte van de prikkelbaarheid niet doen. zoodra deze wegens verbreking van balanceering gestoord wordt.

Ad 3. Kaliumchloride en de physiologische dosis maakt, dat een hart door electriseering in een toestand geraakt, die aan woelen doet denken, terwijl bij grootere kaliumdosis in de doorstromingsvloeistof deze electriseering de harten tot stilstand brengt.

Tusschen kalium en uranium komt dus ook hier een experimenteel verschil aan den dag. Zoeken we wat de oorzaak van dit experimenteele verschil zou kunnen zijn, dan zou het kunnen liggen òf in het kalium, resp. uraan op zichzelf, òf in de verhouding dezer ionen tot het calciumion, òf in een verhouding tegenover den stroom.

De twee eerstgenoemde factoren, te weten het specifiek karakter van het element, dat de automatie, de prikkelbaarheid en de samentrekbaarheid onderhoudt en daarnaast zijn betrekking tot het calciumion, blijven gedurende langen tijd dezelfde. Het plotseling veranderende is de toevoeging van den stroom. In een weefsel, dat rijkelijk met een electrolyt

gedrenkt is, maar overigens geen bestanddeelen bevat, welke den stroom zouden kunnen geleiden, kunnen elektrische stroomschokken of electriseeringen van eenigen duur nooit iets anders teweegbrengen als migraties van ionen. Er zullen nieuwe opeenhoopingen van ionen ontstaan, waaraan alle ionen deelnemen. Onder die ionen zijn het de kalium-, calcium- en uranylionen, die de automatie, de prikkelbaarheid en de samentrekbaarheid beheerschen.

Aan het ontstaan van combinaties van kalium-, calcium- en uranylionen, die te voren niet aanwezig waren, zullen misschien een gewijzigde automatie, een gewijzigde prikkelbaarheid en een gewijzigde samentrekbaarheid te wijten zijn.

We zijn wel gedwongen, in die nieuwe combinaties, die bij het kalium- en uraanhart en het met inactieve vloeistof doorstroomde hart natuurlijk verschillend zullen zijn, de oorzaak van het uiteenlopend gedrag van het hart onder verschillende omstandigheden te zoeken. De tegenstelling die aan kalium en uraan toekomt in radioactief opzicht, zal haar invloed mede in de schaal werpen.

Tengevolge van de stroomwerking ontstaan er dus nieuwe groepeerings van ionen, waarvan we op de volgende wijze een rangschikking kunnen maken:

- a. Voor alle harten gelijk zijn: de migraties van Na, NaOH, Cl, HCO_3 .
- b. Voor alle harten evenzeer gelijk zijn de migraties van Ca.
- c. Verscheidend is de uitwerking der verstoring van balancerings tusschen Ca en mogelijk aanwezig kalium en mogelijk aanwezig uraan.

Deze balancerings hebben, wanneer men het radioactief

element tegenover calcium stelt, in de eerste plaats in verschillende doseeringen plaats. Tegenover 32 calciumionen bevinden zich in de gebalanceerde vloeistof 24 kaliumionen en slechts 1 uraniumion.

Toevoeging of wegname van 1 molecule uraan aan een onencomplex zal een veel grootere stoornis in de balanceering tegenover calcium doen ontstaan, dan toevoeging of wegname van 1 molecule kalium. Het eerste zal een totale omwenteling voorstellen, het tweede een onbeteekend gebeuren. Bovendien zullen bij het doorgaan van den stroom de uranylionen veel langzamer dan de calciumionen en deze op hun beurt slechts onbeteekenend langzamer, dan de kaliumionen migreeren. ¹⁾

De kaliumionen schieten als het ware de bewegende Cationen een weinig voorbij, de uraan ionen blijven verre achter.

Er zijn dus belangrijke quantitatieve verschillen, die zich tijdens de electriseering ontwikkelen. De ontwikkelingstijd hiervan moet in de uraanharten minder snel zijn dan in de kaliumharten, al zijn ze ook in hun waarden misschien aanzienlijker.

Resumeerend is de wijziging, die de verplaatsing van een uranylion in de verhouding van calcium tot het hart tewegg brengt, veel aanzienlijker dan de verplaatsing van een kaliumion, al moet toegegeven worden, dat de snelheid van optreden van de kaliummigratie haar betekenis wellicht door de steilte van het effect grooter maakt.

Dit wat de verhouding van de radioactieve elementen tegenover calcium betreft. ²⁾

¹⁾ J. J. v. Laar. Theor. Electrochemie, Leipzig 1907 p. 22.

²⁾ Wat de prikkelbaarheid betreft, bestond er tijdens de electriseering geen gelegenheid, deze nauwkeurig na te gaan, daar ik principieel het doorvoeren van den stroom slechts 1 minuut liet duren.

Aangaande de mate van samentrekken zij vermeld, dat ze ten deele door den optredenden tonus werd beheerscht. Wanneer door de electriseering de tonus verhoogd werd, waren de systolen tijdens de perioden, gedurende welke de tonus aanhield, verkleind. Wanneer geen verhooging van tonus tot stand kwam, waren de kloppingen of verdwenen of verkleind. Vergroot werden ze nimmer. Ook deze bijzonderheid meen ik aan de verhouding tot het calcium te moeten toeschrijven.

Kalium en calcium, zoowel als uranium en calcium zijn antagonist, wat tonus aangaat. Denkt men zich bij het doorgaan van den stroom overal in de hartspeer een verplaatsing van ionen, dan mag men verwachten, dat in het kaliumhart het calciumion een overwicht bekomt op dezelfde punten, waar in het uraanhart het calcium in het nadeel blijft, om de eenvoudige reden, dat opgehoopt kalium bij gelijken aanvoer weinig, opgehoopt uranium veel gewicht in de schaal legt.

d. In de harten verschillend, onafhankelijk van hun gedrag, tegenover calcium, zijn de migraties van K- en UO_3 -ionen.

Nemen we daarbij allereerst de electriseering door den constanten stroom als 't eenvoudigste geval.

Bij de werking van den galvanischen stroom zullen de kationen zich ophoopen aan de kathode, welke kathode we ons voor het gemak aan de atrioventriculaire grens geplaatst denken. We zullen daar dus aantreffen een versterkt gehalte van Ca-ionen in alle harten, van K-ionen in de kaliumharten, en van uranylionen in de uraanharten.

Toch hebben K en U een verschillend effect, niettegenstaande ze beide kationen zijn, beide balanceeren met Ca, beide in

denzelfden zin werken, wat de stabiliteit van colloïden betreft. De tegenstelling, die ze aanbieden kan, voor zoover op het oogenblik is te zien, slechts liggen in het radioactief karakter. Het kalium zendt bèta-deeltjes, het uranium alpha-deeltjes uit; de eerste zijn negatief de tweede positief geladen.

Gaan we na, wat zulk een ophooping van ionen, die of negatief geladen of positief geladen deeltjes uitzenden, voor effect kan hebben. De ophooping van K-ionen ter plaatse van het uitgangspunt van automatie brengt aldaar slechts een onbeteekende verhooging van het kaliumgehalte teweeg, wanneer dit element reeds aan de oppervlakte der cellen wordt aangetroffen. Wanneer het kalium er echter ten eenenmale ontbreekt zijn de nieuw aangekomen K-ionen wellicht voldoende om de automatie te wekken.

Het is dus volkomen begrijpelijk, dat een K-loos doorstroomd hart onder den invloed van den stroom gaat kloppen.

Wanneer daarentegen de stroom uraanionen in beweging brengt en een enkel ~~K~~ ion toevoegt aan de weinige die er reeds voorhanden zijn, dan is de uitwerking hiervan wellicht reeds aanzienlijk, omdat de uranylionen zeer gering in getal zijn en de vermeerdering met één uranylion dus veel gewicht in de schaal legt.

Deze vermeerdering kan, zoo zou men geneigd zijn te denken, tot overmaat voeren.

Wanneer de langzaamheid van den toevoer niet al te groot is, mag het optreden van een stilstand zeer wel verklaarbaar heeten. Deze stilstand zal dus te eerder optreden naar dien we te voren in het regelmatig kloppend hart te

minder van de maximum grens verwijderd waren en des te krachtiger de stroom is.

Op deze wijze zijn dus de verschijnselen, die er bij den constanten stroom waren, toegelicht.

e. Is het mogelijk door redeneering in den trant van die van zooeven tot een redelijk bevredigende voorstelling te komen voor het gedrag van het kalium- en uraanhart tegenover den constanten stroom, moeilijker wordt dit, wanneer de stroombewegingen zelve ingewikkelde vormen gaan aannemen. Dit is het geval bij het spakenrad, den sinusinductor en de diathermie als prikkels, bij welke de stroomrichtingen alterneerend zijn en de ionen over korten afstand snel heen en weer worden geschoven.

Hulphypothese.

Het waargenomene bij het spakenrad, den sinusinductor en de diathermie kan ik mij op geen wijze toegelicht denken, dan, door de hulphypothese aan te nemen, dat deze heen en weer gaande stroomen uit de spierzelfstandigheid zelf extrakalium vrijmaken.

Een dergelijke veronderstelling is reeds vroeger door *Zwaardemaker* ¹⁾ gemaakt voor het geval, dat een hart radioactief bestraald wordt. Door later in het laboratorium genomen proeven is dit toen geopperde vermoeden ook

¹⁾ Pflüger's Arch. Bd. 173 S. 57. 1918.

feitelijk bevestigd geworden. Nog veel aannemelijker wordt de hypothese, zoodra electriche stroomen in het spel zijn. Dan ligt het zonder meer voor de hand zich voor te stellen, dat bij het heen en weer gaan der ionen van het groote kaliumdepot der spiercellen enkele kalium-atomen worden losgemaakt en uit de cellen in de omringende vloeistof worden overgebracht.

Het kalium-depot der spiercellen bestaat volgens de gangbare opvatting uit kaliumphosphaat. In geringe mate moet dit gedissocieerd zijn. K-ionen zullen alzoo in het depôt niet ontbreken. Dan echter zal ook de constante stroom, die door een hartgedeelte geleid wordt en ook de wisselende stroomschokken, niet enkel tusschen de cellen, doch ook door de cellen heengaan en kan het niet bevreemden, dat van deze K-ionen enkele meegenomen zullen worden. Zij zullen zich naar de kathode begeven en wanneer deze bij den constanten stroom op de meest prikkelbare plaats, de atrio-ventriculairgrens wordt gebracht, zal de automatie gemakkelijk kunnen ontwaken. Geheel in overeenstemming hiermee is het, dat de constante stroomwerking ook vlugger en met zwakker stroomen werd verkregen, wanneer in de geïsoleerde kamer de kathode aan de atrioventriculairgrens dan aan de punt werd aangelegd. (*Mej. L. Kaiser*). Bij wisselstroomen is de toedracht van zaken iets ingewikkelder, maar is het toch begrijpelijk, dat de K-ionen van het kaliumphosphaat in de lacunen terecht komen. Het eenig bezwaar tegen deze redeneering zou zijn, wanneer aan de oppervlakte der spiercellen een lipoidlaag aanwezig is, totaal ondoorgankelijk voor ionen. Volgens de voorstellingen van *J. Loeb*

oefent de balanceering grooten invloed op deze doorgankelijkheid uit. Men moet er dus op bedacht blijven, dat storingen in de balanceering de migratie van ionen in belangrijke mate zullen kunnen wijzigen en hierdoor een beslissenden invloed zullen kunnen hebben op den uitslag onzer proefnemingen.

Wanneer de in onze hulphypothese gedachte vrijmaking een migratie van ionen door het celoppervlak in een uraanhart plaats heeft, zal het kalium uit het depot zoowel door den constanten stroom als door de wisselstroompjes naar de circulatievloeistof in de lacunen gevoerd worden, waarin zich uraan bevindt. Daar zal dit losgemaakte kalium als diffusibel kalium naast de reeds voorhanden uraan-atomen optreden. Dat door kalium-atomen in de circulatievloeistof een automatie, welke door de uraanatomen wordt onderhouden, kan worden stilgezet, is alleszins begrijpelijk. Tot overmaat van kalium in de lacunen zal het wel nooit komen, daar het uitgesloten is, dat men een constanten stroom en intensief en langdurig ongestraft zou kunnen aanwenden.

Zijn we gedwongen deze hulphypothese te aanvaarden voor het geval van heen en weergaande stroomen, dan is er geen bezwaar tegen, haar ook in het geval van den constanten stroom te laten gelden. Wij behoeven dan niet tot de ingewikkelde beschouwingen, die ik boven heb ontwikkeld, de toevlucht te nemen. Ook ontstaat dan eenheid in het geheel der verklaringen, hetgeen aan het algemeen schematisch inzicht bevorderlijk is.

Aanvaarden we de hulphypothese dan krijgen we:

Waar uraan opgehoopt is, stilstand door losgemaakt kalium

en waar kalium ontbreekt terugroepen van de automatie door dezelfde oorzaak.

Toegelicht moet nu nog worden, waarom in de kalium-harten door alle stroomsterkten fladderen kan ontstaan.

Het schijnt me niet mogelijk dit laatste verschijnsel tot bekende voorwaarden terug te voeren en ik zie geen anderen uitweg, dan hiervoor de prikkeling aansprakelijk te stellen, die de stroomen uitoefenen.

§ 11. SAMENVATTING.

A. Feitelijke uitkomsten.

A. Mechanische prikkelbaarheid:

Kaliumharten geven, wanneer de prikkel in de diastole valt, extrasystolen.

Stilstaande met inactieve vloeistof doorstroomde harten reageeren voor een deel wel, voor een deel niet op aanraken.

Ongeveer 30% der uraanharten worden ongevoelig voor aanraken, 70% der uraanharten blijft normaal.

B. Prikkelbaarheid tegenover inductieprikkel:

De kaliumharten vertoonen onderling een groot verschil in prikkelbaarheid tegenover inductieprikkel. Steeds ligt de drempelwaarde van den openingsslag lager, dan die van den sluitingsslag. Het effect is extra-systole.

Door kaliumonttrekking ontstaat behalve negatieve chronotropie en negatieve inotropie een duidelijk negatieve bathmotropie. Deze bathmotropie komt in vele gevallen voor er negatieve chronotropie optreedt.

Uraandoorstrooming kan geven: Verhooging, gelijk blijven en vermindering van de prikkelbaarheid voor inductieslagen (verder tonustoename en tonusafname, als nevenverschijnsel).

De regels volgens welke nu eens het eene dan het andere optreedt heb ik niet kunnen vaststellen, doch wel heb ik de volgende factoren gevonden, wier in elkaar grijpen het ontwaken door prikkels geeft :

1. De dosis uraan in de doorstroombingsvloeistof. (10, 15, 20 mgr. bij winterharten).
2. De intensiteit van de inductieprikkels.
3. De snelheid van opeenvolging der prikkels.
4. De tijd van het jaar.

C. *Prikkelbaarheid tegenover aaneengeschakelde reeksen van prikkels.*

Als algemeen resultaat van de proeven met aaneengeschakelde reeksen van prikkels vond ik :

Bij de *polyrheotoom*proeven frequentievermeerdering en tonustoename, wanneer men met een kaliumhart te doen heeft ;
aan een hart, dat tot stilstand was gekomen tijdens doorstrooming met de vloeistof van *Ringer*, waaruit het kalium was weggelaten, terugkeer der pulsaties onder tonustoename ;

aan het uraanhart stilstand in verslapping of matigen tonus.

Door de prikkeling van het *spakenrad* komt het kaliumhart in een toestand van fladderen ;

het hart, dat tot stilstand is gekomen tijdens doorstrooming met de vloeistof van *Ringer*, waaruit het kalium is weggelaten, gaat pulseeren in matigen tonus ;

het uraanhart komt tot stilstand en wel steeds in verslapping.

Door prikkeling met een *sinusinductor* wordt een kaliumhart tot fladderen gebracht (meestal in tonustoestand);

het hart, dat door kaliumonttrekking is gaan stilstaan, begint te pulseeren in geringen tonus;

het uraanhart gaat uit volle automatie tot stilstand in verslapping over.

d. Gevolg van doorvoering van den constanten stroom.

Een kaliumhart komt door een constanten stroom wisselend van een half tot drie milliampère in een toestand van tonus en fladderen.

Het kaliumlooze hart gaat door dezen stroom rythmisch pulseeren, al of niet onder tonustoename.

Het uraanhart komt er door tot stilstand in verslapping.

e. Gevolg van diathermie-werking.

Diathermie doet een kaliumhart zeer frequent pulseeren, brengt een door inactieve vloeistef stilstaand hart tot pulseeren, en een regelmatig kloppend uraanhart tot stilstand.

B. Proeve van verklaring.

1. De wijziging van mechanische prikkelbaarheid, door overmaat van radio-actief element teweeggebracht, heeft bij kalium- en uraanharten steeds hetzelfde karakter.

De verklaring is eenvoudig, wanneer men ze met het toxische karakter der elementen in overmaat in verband brengt.

2. De wijziging in elektrische prikkelbaarheid door eenvoudige inductieslagen is bij het kalium- en uraanhart verschillend.

Ze vindt haar verklaring in de verschillende verhouding, die ontstaat, wanneer er krachtens onze hulphypothese iets kalium vrij wordt.

3. De wijzigingen, die de constante stroom in het kalium- en het uraanhart te voorschijn roept, kunnen zoowel met als zonder onze hulphypothese, wat de kalium-vrijstelling door den stroom betreft, toegelicht worden.

Aanvaarden we de hypothese niet, dan geeft de geheel andere quantitatief-toxische verhouding van het opgehoopte extrakalium en het opgehoopte extra-uraan een verklaring.

Aanvaarden we de hypothese wel, dan volgt de verklaring van het geheel der waargenomen verschijnselen zonder meer uit het radioactief antagonisme. Extra ophooping van kalium in het uitgangspunt van automatie stoort in het kaliumhart niet, in het uraanhart wel.

4. De wijzigingen, door spakenrad-, sinusinductor- en diathermiewerking te voorschijn geroepen, ben ik niet bij machte door de beschouwingen in het eerste lid sub. 3 bedoeld toe te lichten. Zij vinden echter een onmiddellijke verklaring, wanneer wij de hypothese van kaliumvrijstelling uit het depôt der spiercellen door stroomwerking aanvaarden. Het nieuw vrij-

gemaakte kalium wordt dan een onbeduidende toevoeging tot het diffusibele kalium in het op kalium-Ringer kloppend hart, terwijl het een zeer storend en tegen uraan strijdig product is in het op uraan-Ringer kloppend orgaan. Deze geheel verschillende verhoudingen verklaren onmiddellijk het geheel verschillend gedrag van het hart in de beide toestanden (kalium-toestand en uraan-toestand), tijdens stroomdoorgang van welken aard ook.

Door de hulphypothese wordt het daarenboven mogelijk alles van uit één gezichtspunt te bezien.

INHOUD.

	Bladz.
§ 1. Inleiding	1
„ 2. Techniek van doorstrooming	12
„ 3. Mechanische prikkelbaarheid tijdens het wegnemen van het circulatiekalium	15
„ 4. Enkelvoudige elektrische prikkeling	16
„ 5. Onderzoek met het polyrheotoom.	29
„ 6. Onderzoek met het spakenrad	34
„ 7. Onderzoek met den sinusinductor	39
„ 8. Onderzoek met den constanten stroom	43
„ 9. Onderzoek met Diathermie	49
„ 10. Besluit	57
A. Gevolgen van onttrekking van het circulatiekalium.	
B. Eigenschappen van het op uraanhoudende circulatie- vloeistof kloppende hart.	
C. Gevolgen van electriseering.	
D. Beschouwingen.	
Hulphypothese.	
„ 11. Samenvatting	71
A. Feitelijke uitkomsten.	
B. Proeve van verklaring.	

STELLINGEN.

1. Tot de antagonisten van uranium als radioactief element kunnen naast kalium en bestraling verschillende vormen van electriseering gerekend worden.
2. Warmte-ontwikkeling is niet het eenige effect door diathermie teweeggebracht.
3. Het aannemen van een nierstoornis als de uitsluitende oorzaak der hypertensie wordt door de klinische noch pathologisch-anatomische onderzoeken gesteund.
4. De gele koorts en de ziekte van Weil zijn zeer nauwverwante ziekten.
5. Sectio caesarea bij placenta praevia is slechts in enkele gevallen aangewezen.
6. In alle gevallen van opticus aandoeningen zonder bekende oorzaak opene men de neusbijholten.
7. De isthmus ventriculi speelt geen belangrijke rol in de aetiologie van het ulcus ventriculi.
8. In gevallen van hardnekkige oedemen passe men de kaliumtherapie toe.

9. Het is zeer waarschijnlijk, dat de osteo-chondritis deformans invenilis (Perthes) en de als epiphysiolysis bekend staande vorm van coxa vara aetiologisch uit een zelfde gezichtspunt moeten worden beschouwd.
 10. De meening van *Raven*, dat de aard van den compri-meerenden tumor zonder invloed is op de ontwikkeling der verschillende Liguorveranderingen, kan moeilijk juist zijn.
 11. De uitkomsten der enting hebben niet afdoende bewezen, dat de vaccinatie een waardevol prophylactisch hulpmiddel is in den strijd tegen den typhus.
 12. Er bestaat geen contraindicatie tegen het gebruik van atropine bij de behandeling van het ulcus cum hypopyo.
-

