Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Groepvorming bij het hart van koudbloedigen

https://hdl.handle.net/1874/296651

GROEPVORMING BIJ HET HART VAN KOUDBLOEDIGEN

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

J. H. R. VAN GINKEL

GROEPVORMING BIJ HET HART VAN KOUDBLOEDIGEN.

GROEPVORMING BIJ HET HART VAN KOUDBLOEDIGEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, DR. A. A. PULLE, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 8 JULI 1930 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHANNES HERMANUS RUDOLF VAN GINKEL

ARTS
GEBOREN TE PRINCENHAGE

KEMINK & ZOON N.V. — OVER DEN DOM / DOMPLEIN 2 — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN OUDERS

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten van de Utrechtsche Hoogeschool te danken voor het onderwijs, dat ik van U mocht genieten.

Hooggeleerde N o y o n s, hooggeachte Promotor. U ben ik dank verschuldigd niet alleen voor de groote vrijheid, die gij mij liet bij de bewerking van dit proefschrift, maar vooral voor de wijze waarop gij mij, ondanks uwe drukke bezigheden van velerlei aard, steeds met raad en daad hebt bijgestaan. Zonder uw opwekkend woord en uw enthousiasme ware het mij ongetwijfeld zwaar gevallen, de moeilijkheden, die zich bij mijn werk voordeden, te overwinnen. Ook uwe samenwerking en uwe vriendschappelijke omgang met mij als uw assistent en het vele, dat ik daarbij heb geleerd, stemt mij tot dank.

Hooggeleerde Z w a a r d e m a k e r. Reeds gedurende mijn studietijd hebt gij mijn belangstelling gewekt voor de leer der normale levensverrichtingen van mensch en dier. De vele malen, dat ik later met U van gedachten mocht wisselen en uwe voortdurende belangstelling in mijn werk hebben mij zeer aan U verplicht.

Voor de gastvrijheid, Hooggeleerde B ij l s m a, waarmede gij de bibliotheek van uw laboratorium voor mij opensteldet, ben ik U zeer erkentelijk.

U, mejuffrouw G r u t t e r i n k, ben ik dank verschuldigd voor de buitengewone hulpvaardigheid, waarmede gij mij steeds van dienst waart, en U, Mejuffrouw P i e p e r, niet minder voor uwe medewerking bij het persklaar maken van mijn werk.

Ook gij, waarde V a n G o r k o m, waart bij mijn proefnemingen onmisbaar.

Tenslotte mijn hartelijken dank aan het Technisch Personeel van het Physiologisch Laboratorium voor zijne bereidwilligheid.

INHOUD.

Bldz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I.
De chemische processen in skeletspier en hart 8

HOOFDSTUK II.
De invloed van zuurstofgebrek op het kikvorschhart 19

HOOFDSTUK III.
Het effect van glucosetoediening 46

HOOFDSTUK IV.
De werking van monojoodazijnzuur op het kikvorschhart . . 64

HOOFDSTUK V.
De beteekenis der ligatuur 87

UITKOMSTEN 102

SLOTBESCHOUWINGEN 103

SAMENVATTING 112

LITTERATUUR 113

INLEIDING.

Het onderzoek, dat in de hiernavolgende bladzijden wordt beschreven, vond zijn uitgangspunt in eenige proeven waarbij, om bepaalde redenen, koudbloedige, geïsoleerde harten in een zuurstofvrije omgeving werden geplaatst. Tengevolge van het gebrek aan zuurstof ontstond n.l. in vele gevallen groepvorming. Aangezien dit verschijnsel voor den voortgang der proeven een belemmering vormde, was het noodzakelijk naar de oorzaak ervan te zoeken en te trachten het ontstaan van groepen bij zuurstofgebrek zoo mogelijk te voorkomen.

Verschillende bijzonderheden, die hierbij aan het licht kwamen zijn oorzaak, dat ik mij tot het verschijnsel zelve heb bepaald en dat het tot onderwerp van dit proefschrift werd.

De ontdekker van het verschijnsel is L u c i a n i, die in 1873 reeds een nauwkeurig onderzoek publiceerde en het aanduidde met de benaming „periodiek rhytme".

Dat er ook nu nog geen afdoende verklaring voor gevonden is, bewijst wel, dat het hier een niet eenvoudige zaak betreft. Ook O e h r w a l l was reeds overtuigd van de moeilijkheden, welke de studie van het verschijnsel oplevert, wat moge blijken uit den aanvang van een zijner artikelen over het onderwerp:

> „Von den Erscheinungen, die das isolierte, überlebende Froschherz bei verschiedenen Eingriffen und unter verschiedenen Umständen darbietet, dürften kaum welche so dunkel und schwerdeutig sein, wie die unter den Namen „Luciani's Perioden" bekannten."

Het verschijnsel bestaat hierin, dat de spontane hartcontracties in groepen worden verdeeld door pauzen, die op regelmatig opeenvolgende tijdstippen intreden. Deze pauzen nemen vaak meer tijd

in beslag dan de groepen zelf. Iedere groep wordt gevormd door een aantal contracties, waarbij weer onderlinge verschillen zijn op te merken, zoowel in de grootte der samentrekkingen als in hun frequentie. De eerste hartslagen van elke groep nemen meestal snel toe in grootte en frequentie terwijl de volgende geleidelijk weer kleiner en zeldzamer worden. Dan wordt de werkzaamheid van het hart plotseling onderbroken door een rustperiode, welke in de verschillende gevallen van eenige seconden tot 10 à 20 minuten kan aanhouden, waarna alles zich weer herhaalt.

Alleen reeds het feit, dat de harten, welke deze „groepvorming" vertoonen, bij tusschenpoozen stilstaan, maakt het onwaarschijnlijk, dat dezelfde wijze van functionneeren bij het levende individu zich vaak zou doen gelden. Volgens S c h e l l o n g zou een soortgelijke periodiek sub finem vitae wel kunnen voorkomen. Hoewel het verschijnsel zeldzaam zal voorkomen, mogen wij echter a priori de mogelijkheid van het optreden der groepen bij den mensch onder bepaalde omstandigheden allerminst uitsluiten. W e n c k e b a c h heeft dan ook in 1908 een geval kunnen beschrijven van groepvorming bij het hart eener 26-jarige vrouw, welke groepvorming door het toedienen van digitalis sterker voor den dag kwam. Dat bedoelde patiënte betrekkelijk weinig stoornissen ondervond door dezen zeer merkwaardigen toestand, vindt zijn verklaring deels in het feit, dat de pauzen tusschen de groepen opmerkelijk kort waren, anderdeels in de omstandigheid, dat de begeleidende sterk uitgesproken tachycardie de invloed van iederen hartslag op de totale hartseconomie sterk verminderde.

Hierdoor traden de gevolgen van het wegvallen van een of meerdere hartslagen dan ook weinig naar voren. Toch heeft het geval door W e n c k e b a c h beschreven voor ons bijzondere beteekenis. Met zijne daaraan vastgeknoopte beschouwingen kunnen wij ons in verschillende opzichten vereenigen.

Ook op een ander gebied, n.l. bij de ademhaling komt tijdens het leven een overeenkomstige periodiciteit voor, die bekend is als het

ademtype van Cheyne-Stokes. Ook hier worden de ademhalingsbewegingen periodiek afgewisseld met rustpoozen. Langendorff wees eveneens op deze overeenkomst en kon zelfs, evenals Sokoloff en Luchsinger, door middel van eenzelfde handeling (welke bestond in het afklemmen van de aorta) zoowel bij de ademhaling als bij de hartswerking het periodiek rhytme tevoorschijn roepen. Het ligt voor de hand, dat die schrijvers in beide gevallen de verklaring zochten in de door dit ingrijpen veroorzaakte verstikking. Deze mogelijkheid is echter door Luciani zelf overwogen, maar op grond van zijn proefnemingen verworpen. Alvorens hier nader op in te gaan, wil ik dus in het kort de werkwijze en meening van laatstgenoemden onderzoeker weergeven.

Luciani bestudeerde de groepvorming aan het geïsoleerde kikvorschhart, dat was bevestigd aan een met serum gevulde canule.

Door een *ligatuur* aan te brengen 2 m.M. boven de atrio-ventriculair grens gelukte het hem steeds de periodiciteit op te wekken. In de meeste gevallen kon hij 3 phasen onderscheiden. De periodenvorming werd n.l. voorafgegaan door een „aanvalstadium", gevormd door een langere groep van contracties, die aanvankelijk snel, doch daarna steeds langzamer elkaar opvolgden tot ver uiteenliggende contracties ontstonden. Hierbij sloot zich het tweede stadium (der perioden) aan, dat door uitputting van het hart na eenige uren werd besloten door het derde, de „crisis", weer bestaande uit ver uiteenliggende hartslagen.

Verder kon Luciani vaststellen, dat, naarmate de ligatuur hooger werd aangelegd (dus dichter bij den sinus venosus dan bij de atrio-ventriculairgrens) de frequentie in de groepen grooter werd.

Na toevoegen van versch serum verkreeg Luciani wel grootere contracties, echter geen verdwijnen van de pauzen. Hij meent daarom, dat vermoeienis van het hart de oorzaak niet kan zijn; bovendien blijkt uit de grootte van den laatsten slag van elke groep, dat de uitputting niet groot genoeg kan zijn, om het plotseling stilstaan te verklaren. Luciani voert nog een argument aan:

„Gegen die Annahme, welche den Eintritt der Pause von der Muskelermüdung abhängig macht, spricht auch die Grösze der ersten Zuckung, mit der eine neue Gruppe beginnt; diese ist regelmässig grösser, als die letzte der unmittelbar vorhergehenden Gruppe. Daraus folgt, dasz die Muskulatur am Ende der Pause auf einen höhern Grad von Leistungsfähigkeit gelangt ist, als sie vor dem Beginne derselben gewesen. Wollte man nun die Ermüdung der Muskeln für den Ausfall der Zuckungen verantwortlich machen, so würde es unerklärlich sein, warum die letzteren nicht wieder augenblicklich begännen, wenn die Muskeln auf dem Erholungsgrade angelangt wären, den sie bei der Ausführung des letzten Pulses in der vorgehenden Gruppe besessen. Somit müssen wir die Ursache des periodischen Ausfallens der Zuckungen in einer Veränderung des reizenden Apparates suchen."

Een mogelijken invloed van zenuwelementen van vagalen oorsprong kon hij uitschakelen, toen bleek, dat ook met atropine vergiftigde harten de periodische functie vertoonen. In een later opstel gelooft L u c i a n i dat de oorzaak is gelegen in de ganglien:

„Qui non può esser dubbio che la causa dell' alternarsi dei gruppi e delle pause, rimanendo invariate le condizione estrinseche, debba necessariamente essere intrinseca al cuore, e consistere nelle vicendo del lavoro nutritivo dei gangli, capaci di abbasare e alternativamente elevare l'eccitabilità dei medesimi" [1]).

In zijn „Fisiologia dell' Uomo" (1908) onthoudt de schrijver zich echter van eenige verklaring, doch legt den nadruk op de physiologische uitschakeling van den sinus als hoofdoorzaak.

---

[1]) „Het lijdt hier geen twijfel, dat de oorzaak van het afwisselen der groepen en pauzen, waar de uitwendige voorwaarden onveranderd blijven, noodzakelijkerwijze in het hart zelf gelegen is en bestaat in het wisselvallige der voedende werkzaamheid der ganglien, waardoor de prikkelbaarheid van dezelven afwisselend verlaagd en verhoogd wordt."

Rossbach herhaalde de eerste proeven van Luciani en kon de groepvorming, teweeggebracht door een ligatuur, doen verdwijnen na doorstrooming van het hart met rood, dus zuurstofrijk bloed. Deze waarneming was aanleiding voor de reeds genoemde proeven van Langendorff, die in dit verband opmerkt, dat de laesie, door de ligatuur veroorzaakt, door het toevoeren van zuurstof niet kan worden opgeheven.

Dat desniettemin de periodiciteit verdwijnt, is, aldus Langendorff, een bewijs, dat de ligatuur niet als oorzaak van het verschijnsel mag worden beschouwd. Hij legt den nadruk op het gebrek aan zuurstof, waardoor de prikkelcentra zich nog slechts bij tusschenpoozen vermogen te ontladen:

> „Wir könnten uns vorstellen, in jenem automatischen Apparate entstünden zwar die inneren Reize wie im normalen Herzen, wären aber infolge der durch die Erstickung entstehenden Veränderungen nicht im Stande, in so gleichmässiger Weise abzuströmen wie gewöhnlich, sondern vermöchten nur in gewissen Zeitabständen nachdem sie eine grössere Stärke erreicht, sich gewissermaszen explosionsartig zu entladen."

Deze opvatting komt overeen met die van Bottazzi, die de groepvorming deed optreden door den sinus venosus af te klemmen („par pincement"). Deze schrijver stelt zich voor, dat in den overgebleven ventrikel een automatie heerscht die te zwak is om een regelmatig rhytme te onderhouden:

> „. . . les excitations qui en partent sont peut-être insuffisantes comme intensité et différentes comme fréquence des normales; peut-être s'y ajoute-t-il des résistances au passage de l'onde; peut-être le pouvoir de transmission de la substance musculaire est-il en partie altéré. Durant de longues pauses, la tension se fait, et on a une décharge dans les groupes de contractions."

Een geheel andere zienswijze vinden wij bij Oehrwall. Deze

acht de prikkelvorming, in welk hartsgedeelte deze ook moge plaats grijpen, van ondergeschikt belang, doch meent, dat de oorzaak der periodiciteit gelegen is in een periodieke verandering van de prikkelbaarheid van het reageerende orgaan, in casu de ventriculus.

Zijn meening vindt instemming bij Schellong, die echter ook veranderingen in de prikkelsterkte aanneemt. Wij kunnen ons volkomen aansluiten bij het bezwaar, dat deze schrijver heeft tegen de voorstelling van Langendorff, dat er in het groepenhart „explosionsartige Entladungen" plaats zouden hebben. In dit geval zou men de grootste frequentie der hartslagen verwachten, op het oogenblik, dat de ontlading losbreekt, dus bij het begin van elke groep. Langendorff geeft echter zelf aan, dat de frequentie aan het begin en aan het einde van een groep in den regel kleiner is, dan gedurende den tijd, welke hiertusschen ligt.

Dat er echter nog andere factoren in het spel kunnen zijn, moge blijken uit een mededeeling van Abderhalden en Gelhorn, die bij hun proefnemingen met hartreepjes (z.g. „Herzstreifenpraeparate" volgens Loewe) de groepvorming spontaan zagen ontstaan en spontaan weer verdwijnen. De zuurstofvoorziening van deze praeparaten was steeds voortreffelijk en op grond hiervan ontkennen zij den mogelijken invloed van zuurstofgebrek op de periodiciteit. Deze schrijvers komen tot het volgende besluit:

> „Die Tatsache, dasz wir im Laufe mehrerer Monate, in denen wir fast täglich Versuche mit Herzstreifen anstellten, Streifen mit Periodenbildung immer seltener fanden, läszt vielleicht daran denken, dasz unzweckmäszige Behandlung des Streifens wie mechanische Schädigung bei der Praeparation und dgl. an der Entstehung der Periodenbildung mitwirken."

De nieuwste publicatie (1926) over het betreffende onderwerp is van Ashmann en Hafkesbring. Deze amerikaansche onderzoekers namen electrocardiogrammen op van het schildpadhart, waarbij door middel van de ligatuur de groepvorming was opge-

wekt. Het electrocardiogram toont duidelijk aan, dat door de ligatuur de sinus van de overige hartsgedeelten is gescheiden en dat het hart dus prikkels moet ontvangen van een nieuw automatiecentrum dat ergens in de voorkamer of de kamer moet zijn gelegen. Ter verklaring van de periodiciteit nemen zij zoowel vermoeienis als verandering in prikkelbaarheid aan: „Unless a supernormal phase and fatigue are factors involved, it appears impossible to account for the sudden onset and end of the periods."

Uit dit overzicht moge blijken, dat men voor de verklaring van het periodiek rhytme met verscheidene factoren dient rekening te houden. De ligatuur speelt bij de groepvorming zonder twijfel een belangrijke rol. Het was dus aangewezen, om de beteekenis hiervan nader onder oogen te zien.

De tweede belangrijke factor is de zuurstofvoorziening van het hart.

Indien men echter het oxydatieproces beschouwt als een deel van het geheele spierchemisme, rijst de mogelijkheid, dat ook andere factoren, die bij de stofwisselingsprocessen in het hart een rol spelen, voor de groepvorming van beteekenis kunnen zijn. Daarom werd het onderzoek speciaal in deze richting geleid.

Alvorens tot de beschrijving daarvan over te gaan, laat ik volledigheidshalve hieraan een overzicht betreffende de over het spierchemisme heerschende opvattingen, voorafgaan.

HOOFDSTUK I.

De chemische processen in skeletspier en hart.

Alvorens over te gaan tot het bespreken van de vraag of het hart bij zijn werkzaamheid stofwisselingsveranderingen doormaakt, die identiek of vergelijkbaar zijn met die in de skeletspier, moge ik eerst een zeer kort overzicht geven van de huidige opvattingen met betrekking tot de chemische veranderingen in de skeletspier zelve.

In 1867 nam L. Hermann de volgende proef:

Hij plaatste een geïsoleerde kikvorschspier in een vochtig kamertje, dat met stikstof- of waterstofgas werd doorstroomd en liet vervolgens deze spier rhytmische contracties uitvoeren door electrisch te prikkelen. Daarbij nam hij waar, dat het arbeidsvermogen van de spier slechts langzaam afnam, terwijl ook de prikkelbaarheid lang behouden bleef. Vervolgens werd de spier, die gedurende eenigen tijd op bovengenoemde wijze was bewaard, fijngewreven; het gas dat door uitpompen uit de nu ontstane spiermassa werd verkregen, bevatte geen zuurstof. Hermann kon dus veilig aannemen, dat niet alleen om de spier maar ook in het spierweefsel, geen zuurstof aanwezig was.

Uit deze klassieke waarneming valt af te leiden, dat de werkzaamheid van een spier allerminst gebonden is aan zuurstofverbruik. In tegendeel geeft ze reeds grond voor de veronderstelling, dat de spiercontractie en het oxydatieproces — binnen zekere grenzen — van elkaar onafhankelijk zijn.

De skeletspier vertoont nog een ander verschijnsel, dat niet minder belangrijk is. Wanneer men n.l. een versche spier, die zwak alkalisch reageert, arbeid laat verrichten, wordt de reactie zuur, hetgeen met een strookje lakmoespapier op eenvoudige wijze is aan

te toonen. Reeds Dubois-Reymond (1859) en Ramke (1865) wisten, dat dit berust op het ontstaan van melkzuur als gevolg van de samentrekkingen welke de spier uitvoert. Quantitatieve bepalingen van dat melkzuur, daarna door verschillende onderzoekers verricht, bleven langen tijd onbetrouwbaar wegens de onvolmaaktheid der techniek ter bepaling van deze stof.

In 1907 echter publiceerden Fletcher en Hopkins hunne onderzoekingen, welke van fundamenteele beteekenis werden voor de nu heerschende opvattingen omtrent het spierchemisme. Deze onderzoekers konden op grond van nauwkeurige bepalingen vaststellen, dat kikvorschspieren, die in rusttoestand hoogstens 0.01 à 0.02 % melkzuur bevatten, na arbeidsverrichting een toename tot 0.1 à 0.2 % vertoonen. Ook bij de rustende spier, welke in een zuurstofvrije omgeving was geplaatst, bleek het melkzuurgehalte toe te nemen, zij het in veel mindere mate. Wij weten nu, dat ook bij spierverstijving, hetzij deze ontstaat door chloroformvergiftiging dan wel door te hooge temperatuur, (z.g. „Wärmestarre") of na den dood (rigor mortis), melkzuur wordt gevormd.

In al deze gevallen houdt de vorming van het melkzuur op, zoodra een bepaalde concentratie bereikt is („Selbsthemmung"). Fletcher en Hopkins vonden voor dit „melkzuurmaximum" bij kikvorschspieren een constante waarde. Kura Kondo echter kon door toevoeging van zuur dit maximum verlagen, terwijl het bijvoegen van natriumbicarbonaat de melkzuurvorming deed toenemen. Laquer kon zelfs met een 1 à 2 % natriumbicarbonaatoplossing het melkzuurmaximum verdubbelen. Dit zou o.m. kunnen verklaren de bijzondere beteekenis van bicarbonas natricus in Ringersche vloeistof en andere physiologische oplossingen. Immers doordat het melkzuurmaximum erdoor wordt opgevoerd, waarborgt die stof een grooteren weerstand van de spier tegen vermoeienis. De uitputting zal veel later optreden dan zonder deze bufferstof het geval zou zijn.

Het spreekt vanzelf, dat de nu volgende onderzoekingen vooral

gericht waren op de vraag, uit welke stof het melkzuur ontstaat. G. Embden en zijn leerlingen, die zich in het bijzonder met dit probleem hebben bezig gehouden, wisten reeds uit doorstroomingsproeven met geïsoleerde hondenlevers, dat een glycogeenrijke lever aanleiding geeft tot toename van het melkzuurgehalte van het doorstroomingsbloed. Parnas en Wagner onderzochten de spieren op hun glycogeengehalte en konden in 1914 aantoonen, dat bij vermoeide spieren de glycogeenvoorraad afneemt en wel proportioneel aan de hoeveelheid melkzuur die ontstaat. Embden en later ook Kura Kondo konden hetzelfde feit vaststellen in perssap van honden-musculatuur. Aannemende, dat dus het melkzuur uit glygogeen ontstaat, verwachtte men, dat toevoeging van glycogeen of glucose aan het perssap de melkzuurvorming zou bevorderen. Dit bleek echter niet het geval te zijn, zoodat men een onbekende tusschenstof moest aannemen, die onmiddellijke melkzuurafsplitsing toelaat. Embden noemde die stof „lactacidogeen". Later kon echter Laquer de melkzuurvorming wel degelijk doen toenemen door glycogeen of een ander koolhydraat toe te voegen. De oplossing bevatte nu echter natriumbiphosphaat. Bij aanwezigheid van deze stof steeg het melkzuurmaximum tot waarden, welke met natriumbicarbonaat niet te bereiken zijn. Laquer wijst er dan ook op, dat het phosphaat niet slechts als bufferstof werkt, maar dat het een actieve rol moet spelen bij de koolhydraatafbraak. Embden neemt aan, dat er, alvorens het melkzuur kan worden afgesplitst, een verbinding ontstaat van glycogeen en phosphorzuur; hij beschouwt zijn „lactacidogeen" dus als een hexose-phosphorzuurverbinding.

Thans moet ik nog enkele beschouwingen geven over de wijze waarop het melkzuur, na zijn ontstaan, weer uit het spierweefsel verdwijnt. Ongetwijfeld zal bij het levende individu een belangrijk gedeelte van het bij spierarbeid gevormde melkzuur door het bloed worden weggevoerd. Experimenteele gegevens maken het zeer waarschijnlijk, dat vooral in de lever regeneratie tot koolhydraat

plaatsvindt. Wat gebeurt er echter met het melkzuur, dat ontstaat in de geïsoleerde spier? Fletcher en Hopkins wisten op grond van hunne proeven, dat de zuurstof bij het verdwijnen van het melkzuur een zeer belangrijke rol speelt. Zij konden echter niet beslissen, of de verdwijning op een eenvoudige verbranding berust, of dat ook in de geïsoleerde spier regeneratie plaats vindt.

Parnas bepaalde de hoeveelheid zuurstof, die een spier gebruikt om een bepaalde hoeveelheid melkzuur te doen verdwijnen. Uit de door hem gevonden waarden berekende hij, dat voor elk molecuul melkzuur 3 moleculen zuurstof worden gebruikt, dus geheel conform de vergelijking:

$$CH_3.\ CHOH.\ COOH + 3\ O_2 \longrightarrow 3\ CO_2 + 3\ H_2O.$$

Parnas besloot dus uit zijn onderzoek, dat al het melkzuur wordt geoxydeerd tot koolzuur en water. Hij kon deze zienswijze echter niet meer handhaven nadat Meyerhof zijn proeven had herhaald. Deze onderzoeker toch kwam met een verbeterde en meer nauwkeurige techniek tot geheel andere, evenwel niet minder interessante resultaten.

In de eerste plaats vond Meyerhof, dat het glycogeengehalte van de rustende spier, die voldoende zuurstof ter beschikking heeft, geleidelijk afneemt. Dit zou men kunnen toelichten door aan te nemen dat uit het glycogeen de noodige energie betrokken wordt, om de rustende spiercellen in het leven te houden. De in een bepaald tijdsverloop verdwenen hoeveelheid glycogeen kwam steeds overeen met eenzelfde hoeveelheid zuurstof welke gedurende dien tijd verbruikt was. Echter vond Meyerhof in deze spier geen melkzuur, want door de aanwezigheid van voldoende zuurstof kon het eventueel gevormde melkzuur direct na zijn ontstaan weer verdwijnen. Werd echter een rustende spier geplaatst in een geheel zuurstofvrije omgeving, dan kon hij na hetzelfde tijdsverloop wel degelijk melkzuur aantoonen. Meyerhof verwachtte nu een hoeveelheid melkzuur te vinden, aequivalent aan de hoeveelheid zuurstof die ge-

durende denzelfden tijd door de spier zou zijn verbruikt bij aanwezigheid van zuurstof. Hij vond echter driemaal zooveel. Ter contrôle deed hij nog de volgende proef. Een spier werd eerst gedurende geruimen tijd in een zuurstofvrije en daarna in een zuurstofrijke omgeving geplaatst. Nu bleek het zuurstofverbruik grooter te zijn dan het normale verbruik van een spier in rust. De hoeveelheid zuurstof, welke de spier meer verbruikte, kwam overeen met die, welke tijdens de anaerobiose was weggevallen. Ook nu bleek, dat dit surplus aan zuurstof drie tot vijf maal zooveel melkzuur had doen verdwijnen als door die hoeveelheid feitelijk kan worden verbrand.

Bij de arbeidverrichtende spier vond M e y e r h o f zoowel voor het O_2 gebruik als voor de melkzuurhoeveelheden veel grootere waarden, echter wel dezelfde verhoudingen. Het bleek dus, dat inderdaad slechts ongeveer een vierde deel van het gevormde melkzuur verbrandt terwijl de rest tot glycogeen wordt teruggevormd.

De verhouding: $\frac{\text{totaal verdwenen hoeveelheid melkzuur}}{\text{melkzuur, verdwenen door verbranding}}$ noemt M e y e r h o f het oxydatiequotient; hij stelde dit vast op $^1/_4$ à $^1/_5$.

De hierboven weergegeven resultaten hebben dus geleid tot de opvatting, dat de energie voor de spiercontractie wordt geleverd door een anaeroob proces, dat bestaat in de afbraak van glycogeen, waaruit via „lactacidogeen" melkzuur ontstaat. Het melkzuur verdwijnt langs oxydatieven weg. Van 5 mol. melkzuur wordt n.l. 1 mol. verbrand tot CO_2 en H_2O, terwijl de hierbij vrijkomende energie dient ter resynthese van de overige 4 melkzuurmoleculen tot glycogeen. M e y e r h o f brengt deze in tegengestelden zin verloopende processen aldus in vergelijking:

I. Anoxydatieve Phase

$$5/n\ (C_6H_{10}O_5)n + 5\ H_2O + 8\ H_3PO_4$$
$$\longrightarrow 4\ C_6H_{10}O_5(H_2PO_4)_2 + C_6H_{12}O_6 + 8\ H_2O$$
$$\longrightarrow 8\ C_3H_6O_3 + 8\ H_3PO_4 + C_6H_{12}O_6$$

II. Oxydatieve Phase

$$8\ C_3H_6O_3 + 8\ H_3PO_4 + C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2$$
$$\longrightarrow 4\ C_6H_{10}O_4(H_2PO_4)_2 + 6\ CO_2 + 14\ H_2O$$
$$\longrightarrow 4/n(C_6H_{10}O_5)n + 8\ H_3PO_4 + 6\ CO_2 + 10\ H_2O$$

Naast het onderzoek van Meyerhof e.a. verdient zeer zeker het werk van A. V. Hill en zijn school te worden vermeld. Deze onderzoeker kon door middel van thermo-electrische metingen de warmteproductie van de geïsoleerde spier onder verschillende omstandigheden bepalen. De groote verdienste van Hill is vooral gelegen in de buitengewoon vernuftige techniek, welke hij heeft uitgewerkt en die voor de thermodynamica van de spier geheel nieuwe perspectieven heeft geopend. Hill's methode, op welker bijzonderheden ik niet nader kan ingaan, maakt het mogelijk, het warmteproductieverloop tijdens en na de contractie van oogenblik tot oogenblik te meten, zelfs tot in tusschenruimten van 0.1 secunde. Zoo kon Hill berekenen, welk deel van het bij de contractie gevormde melkzuur verbrandt, en wel op de volgende wijze:

De verbrandingswarmte van 1 gram glycogeen stelde hij op 4209 cal., zijnde de gemiddelde waarde van verschillende opgaven. Nu is 0.9 gram glycogeen chemisch aequivalent aan 1 gram melkzuur, dus kan men de verbrandingswarmte van 1 gram melkzuur stellen op 3788 cal. Aangenomen dat van elk gram melkzuur dat ontstaat, x gram wordt verbrand, dan zullen bij die verbranding 3788 x cal. vrijkomen. Hill stelde proefondervindelijk vast, dat voor het doen verdwijnen van 1 gram melkzuur 710 cal. gebruikt worden. Hieruit volgt de vergelijking: $3788\ x = 710$, ergo moet van 1 gram melkzuur 0.188 gram verbranden, terwijl 0.812 gram wordt geresynthetiseerd. Op deze wijze vond Hill voor het oxydatiequotient $\pm\ 1/5$, welke waarde dus practisch gelijk is aan die, welke Meyerhof langs anderen weg vond.

Ter verduidelijking van de rol, welke de zuurstof speelt bij de processen welke in de spier plaatsvinden, vergelijkt Hill het spier-

chemisme met een accumulator. De electrische energie, welke de accumulator bij stroomsluiting verschaft, is niet anders dan het toegevoerde arbeidsvermogen bij zijn lading. Bij de spier geschiedt deze toevoer tijdens de herstelperiode, waarin de oxydatieprocessen potentieele energie doen verzamelen. Bij elke spiercontractie komt een bepaalde hoeveelheid hiervan vrij, zooals in den accumulator bij het sluiten van de stroomketen.

Tot dusverre heb ik als chemische stof, welke bij de spiercontractie ontstaat, slechts het melkzuur genoemd. Sedert lang echter is bekend, dat de zure reactie, welke bij spierarbeid optreedt, ook veroorzaakt wordt door het ontstaan van phosphorzuur. Ik noemde reeds de beteekenis van dit zuur in verband met het „melkzuurmaximum" en de vermoedelijke samenstelling van het lactacidogeen. E m b d e n die met verschillende medewerkers het phosphorzuurgehalte van de skeletspier onder diverse omstandigheden heeft bepaald, komt tot de overtuiging dat het tijdens de contractie uit lactacidogeen afgesplitst phosphorzuur daarna weer verdwijnt door resynthese tot de organische hexose-verbinding.

De onderzoekingen van E g g l e t o n en E g g l e t o n (gepubliceerd in 1927) hebben echter aan het licht gebracht, dat niet alle verbindingen welke het phosphorzuur kunnen vrijmaken van organischen aard zijn; zelfs meenen deze schrijvers dat het lactacidogeen, zooals dit tot nu toe quantitatief werd bepaald, anorganisch moet zijn en waarschijnlijk een pyrophosphaat. Zij ontdekten, dat met de zure reagentia welke bij de quantitatieve phosphorzuurbepalingen (volgens E m b d e n en volgens B e l l-D o i s y) worden gebruikt, een labiel organisch phosphaat wordt vrijgemaakt. Deze phosphorzuurfractie hebben zij kunnen isoleeren in den vorm van een kreatinine-phosphorzuur-verbinding. De stof heeft echter in de levende spiercel een meer gecompliceerde structuur en wordt met den naam „phosphageen" aangeduid.

Volgens zijn ontdekkers is het phosphageen in de eerste plaats van beteekenis voor het contractieproces. Merkwaardig is, dat in de

gladde musculatuur, zooals in de maag, geen, echter in willekeurige spieren en vooral in die, welke snelle contracties kunnen uitvoeren, een groot phosphageengehalte wordt gevonden.

Het is nu de vraag welke relatie er bestaat tusschen het phosphageen en den glycogeen-melkzuur-cyclus. Een feit is, dat het phosphorzuur hoe langer hoe meer het melkzuur gaat verdringen van de plaats welke dit tot dusver innam.

In den jongsten tijd is zelfs gebleken, dat het mogelijk is, een spier samentrekkingen te doen uitvoeren, zonder dat er melkzuur wordt gevormd. Het behoeft geen betoog, dat dit feit een ernstig argument levert tegen de opvatting, dat het ontstaan van melkzuur een voorwaarde voor de contractie zou zijn. Terwijl in 1925 S c h w a r t z het bestaan vermeldde van een tonische contractuur zonder melkzuurvorming bij vergiftiging met monobroomazijnzuur, publiceerde L u n d s g a a r d onlangs meer uitgebreide onderzoekingen omtrent de werking van monojoodazijnzuur op de kikvorschmusculatuur, waarbij hij hetzelfde verschijnsel waarnam.

De spierverstijving, die bij deze vergiftiging optreedt, is het best te vergelijken met den rigor mortis. Een voorwaarde voor het ontstaan ervan is echter, dat de vergiftigde spier eenige contracties uitvoert. L u n d s g a a r d kon dit demonstreeren door, alvorens een kikvorsch met monojoodazijnzuur in te spuiten, de motorische zenuw van een der pooten door te snijden. Nu verstijft de geheele musculatuur, uitgezonderd de van zijn innervatie beroofde spiergroep. Door de zenuw van de verlamde poot te prikkelen, kunnen eenige contracties worden opgewekt, waarna ook deze extremiteit maximaal verstijft.

L u n d s g a a r d vergeleek nu het gehalte aan melkzuur voor en na arbeidsverrichting, van normale en vergiftigde spieren. Terwijl bij normale spieren het melkzuurgehalte, zooals te verwachten was, aanmerkelijk steeg, werden bij vergiftigde spieren, zoowel voor als na arbeidsverrichting, dezelfde melkzuurwaarden gevonden.

Anders staat het met het phosphageengehalte. Bij de niet vergif-

tigde spier vond Lundsgaard voor en na arbeidsverrichting dezelfde hoeveelheid. Echter was in de met monojoodazijnzuur behandelde spier, na uitputting en verstijving, geen spoor phosphageen meer aantoonbaar.

Lundsgaard heeft met zijn proeven aangetoond, dat de skeletspier zich kan samentrekken zonder dat melkzuur wordt gevormd tijdens de contractie. Hij stelde de hypothese op, dat het phosphageen de werkelijke energieleverende stof is, die de contractie mogelijk maakt, terwijl het melkzuur een voortdurende resynthese van het gesplitste phosphageen zou bewerkstelligen. Op dit oogenblik is nog niet te zeggen, in hoeverre deze hypothese juist is en evenmin of de opvattingen, welke Meyerhof en Hill voorstaan, zullen moeten gewijzigd worden in verband met de door Lundsgaard gevonden feiten.

Zijn nu de voor de skeletspier bestaande opvattingen in verband met de spierstofwisseling zonder meer van toepassing op de hartmusculatuur? Het hart toch neemt met zijn verschillende karakteristieke eigenschappen zooals automatie, prikkelgeleiding, alles-of-niets-wet, refractaire periode, zijn gedrag ten opzichte van bepaalde ionen, etc. een aparte plaats in. Bovendien is de histologische bouw van het hart geheel anders dan die van de skeletspier. Het spreekt vanzelf, dat ook hierin geen beslissing kon worden genomen alvorens experimenteel de chemische veranderingen in het hart te onderzoeken. Zoo heeft Bohnenkamp volgens de door Hill aangegeven thermo-electrische methode de warmteproductie van het hart tijdens de contractie onderzocht. Hij vond, dat bij toename van de mechanische arbeidsprestaties de warmteproductie van het hart vermindert. Dit in tegenstelling met de skeletspier, waarbij toename van arbeidsverrichting samengaat met verhoogde warmteproductie.

Fischer schrijft Bohnenkamp's bevinding toe aan methodiekfouten en meent, dat de thermo-dynamische verhoudingen van de skeletspier en van het hart volkomen identiek zijn.

Betreffende de chemische processen, welke in de hartspier aanwezig zijn, vermeldt S c h e n k, dat bij het functioneerende hart glycogeenverarming gepaard gaat met toename van het melkzuur- en phosphorzuurgehalte.

Terwijl reeds door S t a r l i n g en V i s s c h e r was vastgesteld, dat het zuurstofgebruik van het hart wordt bepaald door de diastolische vulling van het hart (dus niet door den perifeeren weerstand, welke de arbeidsprestaties bepaalt), besluit N a g a y a uit zijn onderzoek, dat, analoog aan de vondst van S t a r l i n g, ook de melkzuurproductie in het hart wordt bepaald door de diastolische vulling, d.i. de lengtetoename der hartspiervezels, en niet door de grootte van den verrichten arbeid.

R i e s s e r en S c h n e i d e r toonden aan, dat ook de melkzuurvorming van de skeletspier binnen ruime grenzen onafhankelijk is van belasting en arbeidsgrootte, zoodat ook hier geen onderscheid tusschen de dwarsgestreepte spier en het hart schijnt te bestaan.

Dat in de hartspier resynthese plaatsheeft, bij aanwezigheid van zuurstof, toonde P e r g e r aan. Door zuurstofonttrekking wordt ook bij het hart de resynthese onmogelijk gemaakt en treedt spoedig vermoeienis op.

Nu kan zich de op een dergelijke wijze vermoeide skeletspier slechts herstellen, indien weer zuurstof wordt toegevoerd (L a b h a r d t.) Daarentegen konden B a c h m a n n en S c h e i n f i n k e l het door frequente prikkeling vermoeide hart weer doen herstellen zonder zuurstof toediening, doch door eenvoudig de prikkelfrequentie te verminderen. Zij zien hierin een fundamenteel onderscheid tusschen skeletspier en hart en spreken in het laatste geval van „schijnbare vermoeienis".

Hun opvatting wordt echter niet gedeeld door N a g a y a, die het verschillende gedrag van hart en skeletspier na uitputting bij zuurstofgebrek wijt aan de afwijkende methoden welke bij de proeven van L a b h a r d t en B a c h m a n n werden toegepast:

„In den Versuchen von B a c h m a n n war die Durchspülung des

Herzens ausgezeichnet und da das Herz im Gegensatz zum Skelettmuskel, den grószten Teil der gebildeten Milchsäure an die Flüssigkeit abgibt, so war die Fortspülung der Milchsäure und damit die Verhinderung der Ermüdung gewährleistet, auch ohne Sauerstoffgegenwart. In den zum Vergleich herangezogenen Muskelversuchen von L a b h a r d t war dagegen die Fortspülung der Milchsäure nicht gesichert, und hier muszte die oxydative Restitution sich als viel mehr notwendig erweisen. An und für sich aber würde auch ein Skelettmuskel, wenn man die Fortspülung der Milchsäure optimal gestalten könnte, ebenso andauernd ohne O_2 sein wie der Herzmuskel. Ein prinzipieller Gegensatz zwischen Herz- und Skeletmuskel besteht also durchaus nicht".

Het hart moge zich in enkele opzichten anders gedragen dan de skeletspier, wat echter de stofwisselingsprocessen betreft, vertoont het geen principieele verschillen. De momenteel heerschende opvattingen over het spierchemisme zijn dus ook op het hart in het algemeen van toepassing.

HOOFDSTUK II.

De invloed van zuurstofgebrek op het kikvorschhart.

Zooals reeds werd opgemerkt, treedt het verschijnsel van Luciani vaak op wanneer de zuurstofvoorziening onvoldoende is. Langendorff vond hierin zelfs aanleiding om verstikking als de eigenlijke oorzaak van groepvorming te beschouwen. Daaruit zou echter moeten volgen, dat de periodiciteit ontstaat bij *alle* harten, welke in een anoxybiotischen toestand worden gebracht. Dit is echter niet het geval. In het algemeen reageert het kikvorschhart op zeer wisselvallige wijze op het onttrekken van zuurstof. De verschillende veranderingen welke ik bij O_2-gebrek aan het geïsoleerde kikvorschhart kon waarnemen, vinden in dit hoofdstuk bespreking. Een korte beschrijving der gebruikte apparatuur gaat vooraf; daarop volgt het eigenlijke onderzoek met vermelding der resultaten.

A. Methodiek.

Om het zuurstofgebruik van het hart onmogelijk te maken, stonden mij twee methoden ten dienste. De eerste bestaat hierin, dat men het hart plaatst in een volkomen zuurstofvrij milieu .Dit kan geschieden door zoowel de ruimte, waarin het hart zich bevindt, als de vloeistof welke het doorstroomt, met een zuurstofvrij gas te verzadigen. Men kan hiervoor waterstof of stikstof gebruiken. De andere methode bestaat in het toevoegen van een weinig cyaannatrium aan de Ringersche vloeistof.

De invloed van het blauwzuur op de oxydatieprocessen is reeds lang bekend. Reeds Cl. Bernard zag, dat tijdens blauwzuur-

vergiftiging het veneuze bloed lichtrood werd gekleurd; het bevatte dus abnormaal veel zuurstof. Op grond van omvangrijke onderzoekingen bewees Geppert in 1889, dat door aanwezigheid van cyaan de weefsels het vermogen verliezen om zuurstof te binden. Hij spreekt van een „inwendige verstikking der organen, bij aanwezigheid van overmaat zuurstof". Daarna zijn ook door andere onderzoekers de verschijnselen van blauwzuurvergiftiging onderzocht. Zoo vonden Fränkel en Levy hierbij een vermeerderde eiwitafbraak, terwijl Zillesen een verhoogd melkzuurgehalte van het bloed aantoonde. Bovendien treedt hyperglycaemie op, met als gevolg suiker in de urine, welk laatste feit door Frerichs werd vastgesteld.

Over de wijze waarop cyaan de weefsels aangrijpt, zijn de meeningen nog verdeeld. Zoo beweert Warburg, die het ijzer beschouwt als de „zuurstofoverdrager" bij de inwendige weefselademhaling, dat er een complexe verbinding wordt gevormd tusschen het CN en het Fe-molecuul. Volgens Meyerhof en Hess echter berust de cyaanwerking op een electieve beschadiging van de ademhalingsfermenten.

Laquer toonde aan, dat de melkzuurvorming door blauwzuur niet wordt beïnvloed. Bovendien constateerde Schenk een belangrijke glycogeen-verarming bij KCN-vergiftiging. Terwijl dus de oxydatieve splitsing van het melkzuur, zoowel als de resynthese door de cyaanvergiftiging worden opgeheven, blijft het vermogen om koolhydraten af te breken, bestaan.

Bij mijn proeven gebruikte ik het blauwzuur in een concentratie van 0.001 à 0.002 mol. per Liter. Aangenomen mag worden, dat deze hoeveelheid geen weefselbeschadiging teweeg brengt, wat dan ook hieruit bleek, dat na uitspoelen van het gif het hart zich in de meeste gevallen volkomen herstelde. Om de kaliumconcentratie der doorstroomingsvloeistof niet te wijzigen, werd geen cyaan kalium, doch cyaan natrium gebruikt. Een geringe verschuiving van de pH

naar den alcalischen kant werd ten overvloede door toevoeging van een weinig zuur gecompenseerd.

De proefopstelling was zeer eenvoudig. Van twee flesschen van M a r i o t t e bevatte de eerste normale Ringersche vloeistof (pH = 7.8), terwijl aan de tweede flesch bovendien nog 50 milligram NaCN per Liter was toegevoegd, zoodat een concentratie van $\frac{m}{1000}$ NaCN werd bereikt. Met een weinig zuur werd de reactie daarna op 7.8 teruggebracht.

De toevoer naar het hart geschiedde door glazen buizen, die via een driewegkraan met een Symes-canule waren verbonden. Hieronder werd een gewoon bekerglas geplaatst, om de uit het hart druppelende vloeistof op te vangen.

Hoewel ik bij de gebruikte concentraties geen specifieke gifwerking van het cyanide heb kunnen waarnemen, welke op iets anders dan oxydatiebelemmering zou kunnen berusten, gebruikte ik bovendien de eerstgenoemde methode.

Deze biedt boven de methode met NaCN het voordeel, dat men nevenwerkingen, van welken aard ook, met zekerheid kan uitsluiten. Bovendien is het hierbij mogelijk het hart door middel van een gesloten circulatiesysteem te doorstroomen, zoodat eventueel voor het hart nuttige stoffen bijv. fermenten, niet verloren gaan, zooals dit bij doorvloeiing met vrijen afloop het geval is.

Voor een en ander bleek de volgende proefopstelling noodzakelijk.

Het apparaatje, waarvan fig. 1 een afbeelding geeft, is in oorsprong het door N oy o n s beschreven perfusietoestel voor harten van koudbloedigen, met enkele, voor het beoogde doel noodzakelijke wijzigingen.

Het op een canule *c* gebonden hart wordt geplaatst in een reservoir *r*. Een U-buis *u*, met T-stuk, hetwelk de aftapkraan *k* bevat, verbindt den bodem van dit reservoir met een stijgbuis *l*, welke in een spatbol *s* eindigt. Onderaan de stijgbuis is een capillairbuisje *i* ingesmolten, dat dienst doet als injecteur. Het gas, dat door dit buisje *i* wordt aangevoerd, zal de vloeistof, welke zich in de U-buis

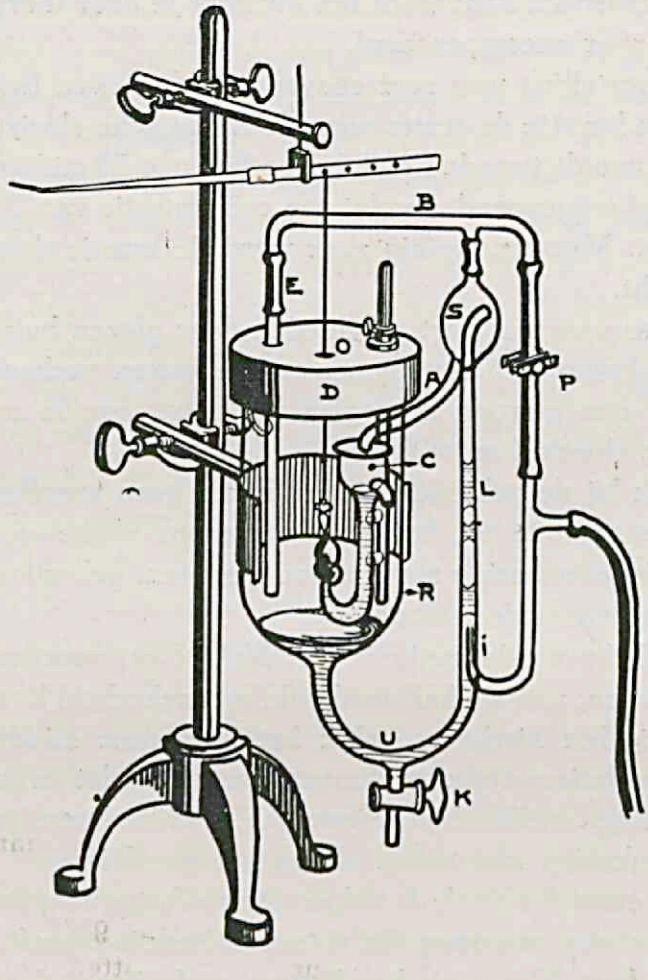

Fig. 1.

bevindt, meevoeren tot in den spatbol, waaruit het via het afvoerbuisje *a* in de canule vloeit. Na door het hart te zijn gepasseerd druppelt de vloeistof in het reservoir terug, en hiermede is de kringloop gesloten.

Het reservoir, dat slechts voor een klein gedeelte met Ringersche vloeistof is gevuld, wordt bovendien doorstroomd met hetzelfde gas,

dat de injecteur aanblaast, en wel via de verbindingen *b* door het buisje *e*, dat het gas onderin het reservoir doet binnenstroomen, terwijl vrije afvoer van het gas wordt verzekerd door een opening o in het deksel *d* (vervaardigd van haefelyt) dat het reservoir van boven afsluit. Door dezelfde opening wordt een draadje gevoerd, waarlangs met behulp van de suspensie-methode de samentrekkingen van den ventriculus kunnen worden geregistreerd.

Door middel van het klemkraantje *p*, dat op een caoutchouc verbindingsstuk is geplaatst, kan de weerstand van de buis *b* worden geregeld. Bij verhooging van dien weerstand zal een gedeelte van het gas door den injecteur worden gedreven.

De *canule* is naar het model van S y m e s vervaardigd, doch met een zoo klein mogelijken inhoud, opdat de zuurstofrijke vloeistof snel kan worden vervangen door zuurstoflooze. Om gemakkelijk de druppels uit het afvoerbuisje *a* te kunnen opvangen, is de canule van boven trechtervormig verwijd. Onder deze verwijding is een zijbuisje aangebracht, waardoor het vloeistofniveau in de canule constant wordt gehouden. Het hart ondervindt dus steeds denzelfden hydrostatischen druk; deze bedraagt 6 c.M. De punt van de canule is naar boven omgebogen, zoodat het opgebonden hart met den apex cordis omhoog gericht is.

Als indifferent gas, dat de zuurstof in en om het hart moet verdrijven en vervangen, werd stikstof gebruikt.

Het stikstofgas uit den handel bleek volgens gasanalyse met het toestel van H a l d a n e 1.58% zuurstof te bevatten. Om een geheel zuurstofvrij stikstofgas te verkrijgen, maakte ik gebruik van de methode van K a u t s k y en T h i e l e, waarbij door middel van een hydrosulfiet-oplossing de zuurstof wordt vastgelegd.

Het door ons vervaardigde apparaat, (fig. 2), bestaat in hoofdzaak uit een absorptievat, d.i. een ongeveer 80 c.M. lange verticaal opgestelde glazen buis, (diameter ± 10 c.M.) waarin een B e r k e f e l d-filter is aangebracht. De filterkaars is met het porceleinen aanzetstuk in een tweemaal rechthoekig omgebogen glazen buis

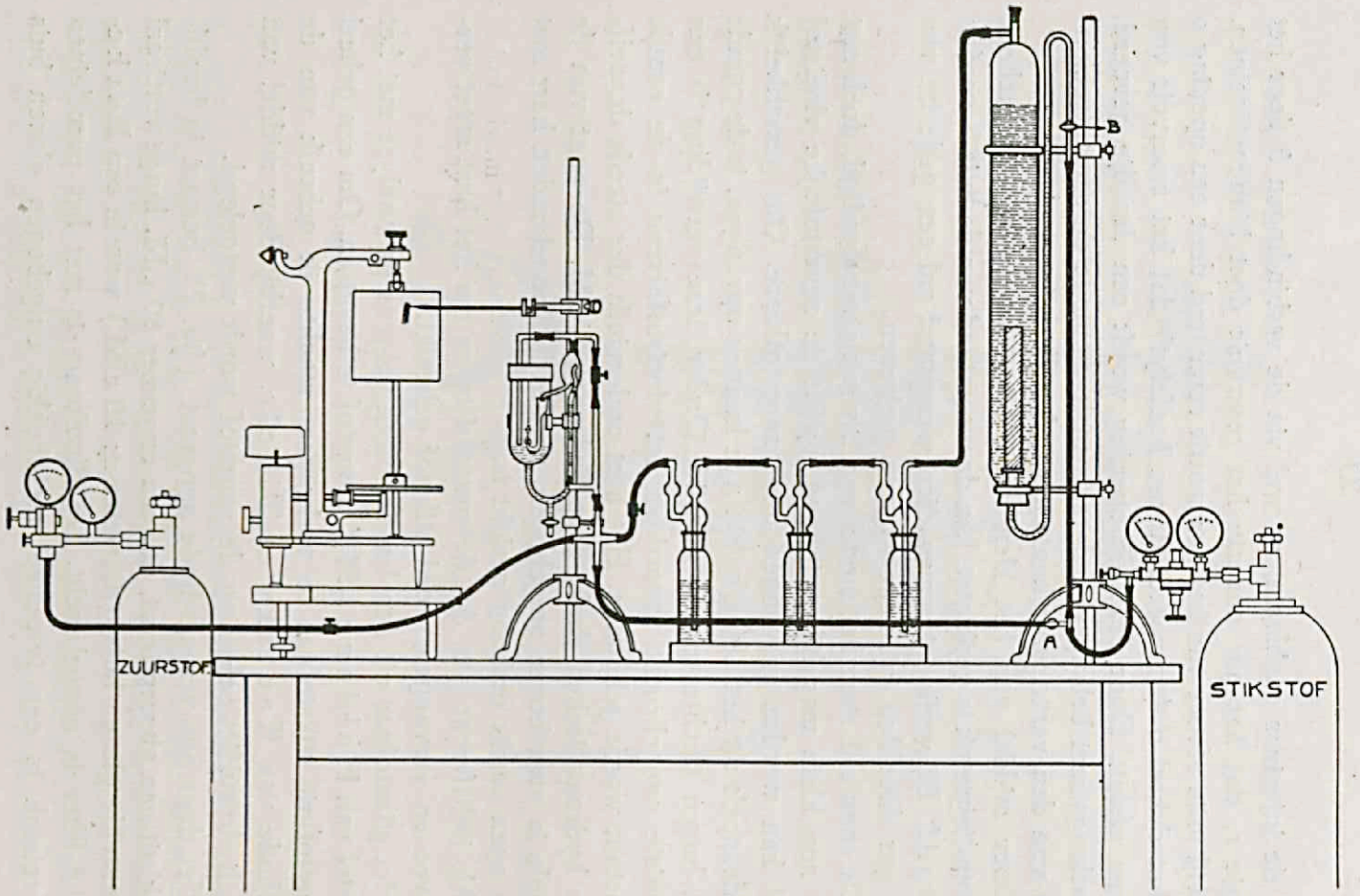

Fig. 2. Proefopstelling voor doorstrooming van een kikvorsch-hart in een volkomen zuurstofvrij milieu.

gekit [1]), welke de gummistop, waarmede het absorptievat aan den onderkant hermetisch is afgesloten, doorboort.

De buis is gevuld met een oplossing van natriumhydrosulfiet [2]). Het door de filterkaars gedreven gas verdeelt zich in die oplossing in ontelbare gasbelletjes, welke zóó klein en talrijk zijn, dat de vloeistof melkwit wordt. Doordat de vloeistof, die de Berkefeld-filter omgeeft, alcalisch is, krijgen de gasbelletjes een positieve electrische lading ten opzichte van de poreuze massa, welke zij verlaten. Deze lading is oorzaak, dat de gasbellen zich in de vloeistof niet onderling samenvoegen.

Het aanrakend oppervlak tusschen gas en vloeistof blijft daardoor buitengewoon groot, terwijl bovendien door de geringe opstijgsnelheid der gasbellen een vrij langdurig contact is gewaarborgd.

Na passage door de sulfietoplossing wordt het gas door 3 waschflesschen geleid, waarvan de eerste twee kaliloog bevatten en de derde water. De kaliloog bevrijdt de stikstof van sporen SO_2 en H_2S welke in het absorptievat gevormd worden.

Het aldus gezuiverde stikstofgas werd, eveneens volgens de methode H a l d a n e, op zuurstof onderzocht en bevatte nog slechts 0.08% O_2.

Het apparaat vereischt een druk van ongeveer 65 m.M. kwik voor het binnenstroomende gas, en heeft dan een debiet van 10 à 12 Liter zuivere stikstof per uur.

---

[1]) Een uitstekend middel hiervoor bleek te zijn „Solila", rapid-setting, de Trey Bros Zwitserland, een cement, dat in de tandheelkundige techniek gebruikt wordt.

[2]) *Bereiding van de natrium hydrosulfiet-oplossing (naar Kautsky en Thiele).*

In een 6-liter-flesch, welke voortdurend met stikstof wordt doorstroomd, voegt men bij 3 liter koud water een weinig kaliumhydroxyde en 1 K.G. $Na_2S_2O_4$.

Flink schudden. Daarna 0.5 K.G. KOH in weinig water opgelost, toevoegen en wederom schudden. Nadat de flesch goed gesloten 24 uur heeft gestaan onder afkoeling met stroomend water, en zich een neerslag heeft gevormd op den bodem, drukt men de heldergele vloeistof met stikstof uit den cylinder in het absorptievat.

Is de vloeistof niet geheel helder, dan kan men de laatste onzuiverheden verwijderen door toevoeging van bariumchloride.

De afbeelding laat zien op welke wijze het toestel tusschen stikstofcylinder en perfusie-apparaatje wordt ingeschakeld. Door middel van de hierop aangegeven kranen en T-verbindingen is het mogelijk de toevoer van zuurstof, bombestikstof en geheel zuurstofvrije stikstof snel af te wisselen.

Het prepareeren. Voor het meerendeel der proeven werden harten van Rana esculenta gebruikt.

Na verwoesting van het ruggemerg en de hersenen, werd op de gebruikelijke wijze het hart bloot gelegd. Daarna openknippen van het pericardium en doorsnijden van het intrapericardiale ligament. Indien men het hart nu naar boven omklapt, wordt de Vena abdominalis zichtbaar. Deze werd omstoken met een peritoneumnaald en ingeknipt, zoodat de canule in het bloedvat kon worden ingevoerd en vastgebonden. De canule werd meestal doorgeschoven tot in de voorkamer, de ligatuur werd echter steeds zoo veel mogelijk distaal van het hart gelegd. Om een goede doorvloeiing van het geheele hart te waarborgen, werden bovendien de longvaten afgebonden, waarna het orgaan uit het lichaam werd losgeknipt. De afvoer der voedingsvloeistof bleef gewaarborgd door het openblijven der beide aortae.

Het hart, aldus op de canule gebonden, werd nu voorzien van een serrefine en in het perfusietoestel geplaatst. Dit was tevoren gevuld met 15 cc. Ringersche vloeistof, van de volgende samenstelling:

6.5	gram	$NaCl$	per	liter	H_2O.
0.200	,,	$CaCl_2$	,,	,,	pH = 7.8
0.140	,,	KCl	,,	,,	
0.200	,,	$NaHCO_3$	,,	,,	

(De voedingsvloeistof bevatte dus — tenzij uitdrukkelijk vermeld — normaliter géén phosphaten en géén glucose).

Het openen van den zuurstofcylinder is nu voldoende om de circulatie in gang te brengen. De canule vult zich tot aan het zijbuisje, dat een constanten hydrostatischen druk waarborgt.

Een boven het toestel opgestelde aluminium schrijfhefboom wordt door middel van een draadje met de serrefine verbonden. De registratie van de bewegingen van dien hefboom vindt plaats op een beroete trommel.

Om nu in en om het hart op vrij snelle wijze de zuurstof te verwijderen, gaat men als volgt te werk: De zuurstofcylinder wordt afgesloten en de kraan *a* (zie fig. 2) wordt geopend. Indien men daarna de stikstofbombe opent, kan het buizensysteem en de ruimte waarin zich het hart bevindt, worden doorgeblazen. Behalve dat op deze manier het grootste gedeelte van het aanwezige zuurstofgas door de opening in het deksel wordt uitgedreven, wordt ook de zuurstof verwijderd, welke in de doorstroomingsvloeistof is opgelost. Na eenige minuten wordt het kraantje *b* geopend en de kraan *a* gesloten, zoodat de stikstof nu door het absorptievat wordt gedreven en via de waschflesschen het perfusieapparaatje kan bereiken.

B. Proeven met stikstof en cyaannatrium.

1. Levensduur tijdens anoxybiose.

Elk hart, dat van zuurstof is verstoken, vertoont spoedig een verminderde activiteit en gaat tenslotte stilstaan. Het kikvorschhart echter houdt ondanks zuurstofgebrek zijn werkzaamheid merkwaardig lang vol. Wel loopt de arbeidsduur tijdens anaerobiose individueel zeer uiteen. Behalve van de zuurstofvoorziening is deze n.l. van verscheidene andere factoren afhankelijk. Allereerst speelt de frequentie een belangrijke rol; immers hoe grooter deze is en hoe langer de frequentie op peil blijft, hoe meer hartcontractie's per tijdseenheid worden gemaakt. Des te sneller zal ook de voorraad energieleverende stof zijn uitgeput. Den langsten arbeidsduur nam ik dan ook waar bij harten, welke tengevolge van O_2-gebrek het zoogenaamde periodiek rhythme aannamen. Door de telkens terugkeerende en steeds grooter wordende rustperioden, waarin geen

energie verloren gaat, wordt het stofverbruik per tijdseenheid tot een minimum beperkt.

De maximum arbeidsduur, bij mijn proeven waargenomen, bedraagt ± 4 uren. In vele gevallen echter werd meestal binnen enkele uren een stilstand bereikt. Freund en König namen bij hun proeven regelmatig na 2 à 3 uren een hartstilstand waar; daarentegen gelukte het aan Bachmann kikvorschharten die in een waterstofatmospheer waren geplaatst, dagen achtereen te laten kloppen. Hij geeft een recordtijd op van 61 uren en komt dan ook tot de overtuiging dat „unter möglichst physiologischen Bedingungen die Automatie des Froschherzens in weitgehenden Umfange von der Sauerstoffversorgung unabhängig (sei)".

De door Bachmann verkregen resultaten zijn ongetwijfeld te danken aan het feit, dat hij de overige condities zoo gunstig mogelijk maakte. Niet alleen werd het hart in circulatie doorstroomd met een relatief groote hoeveelheid vloeistof, waardoor het wegspoelen van schadelijke stofwisselingsproducten langen tijd bleef gewaarborgd, doch bovendien was zorg gedragen voor „die richtige Zusammensetzung an Kationen und Anionen, der Gehalt vor allem neben den gewöhnlichen Salzen an Phosphaten sodann der Normalgehalt an Zucker, wie er im Blute des Frosches vorkommt, ferner die Entfernung von etwa gebildeter Kohlensäure durch die dauerende Durchperlung der Perfusionsflüssigkeit mit ganz reinem und daher völlig indifferentem Wasserstoff".

Bij mijn proeven bevatte het perfusieapparaatje hoogstens 25 ccm. vloeistof, terwijl bovendien het toevoegen van phosphaten en glucose achterwege bleef. Ook Freund en König bezigden glucosevrije vloeistoffen, bovendien werd door hen een doorstroomingsprincipe toegepast met vrijen afloop, waarbij steeds versche vloeistof uit een Mariottesche flesch naar het hart toevloeide. Het is niet onmogelijk dat daarbij fermenten die voor het anoxybiotische afbraakproces van belang zijn, worden weggespoeld, hetgeen niet gebeurt bij doorstrooming in gesloten circulatie, waarbij steeds dezelfde vloeistof door het hart blijft vloeien.

Nadat de stilstand is ingetreden, blijft het hart nog geruimen tijd prikkelbaar en reageert op mechanische prikkels met nog vrij krachtige contracties. Onder invloed van zuurstofgebrek verdwijnt dus het vermogen tot prikkelvorming eerder dan de samentrekbaarheid. Dit feit werd ook reeds door B a c h m a n n, F r e u n d en K ö n i g vastgesteld.

2. *De door O_2-gebrek veroorzaakte functiestoornissen.*

De stoornissen, welke tengevolge van zuurstofgebrek bij het kikvorschhart optreden, zijn niet steeds dezelfde. In het algemeen worden prikkelvorming en contractiliteit beide aangetast, echter nooit gelijktijdig in dezelfde mate. Nu eens schijnt vooral de eerste eigenschap te worden beïnvloed, dan weer is het de samentrekbaarheid, die het eerst vermindert. Deze omstandigheid maakt een indeeling in groepen mogelijk.

Groep I.

Het zuurstofgebrek heeft een gestadige afname van de hefhoogte tengevolge, doch laat de frequentie onaangetast. De vermindering in amplitudo heeft soms zeer snel plaats, zoodat spoedig een stilstand van de ventrikel is bereikt. Daarna staken ook de overige hartsgedeelten hun werkzaamheid (fig. 3).

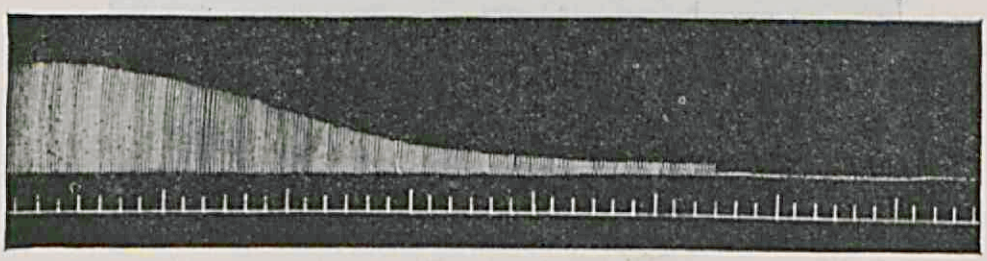

Fig. 3. Zuurstofonttrekking. Afname van de hefhoogte bij gelijkblijvende frequentie. Tijd in 10 sec.

Groep II.

Ook hier blijft de frequentie, waarin de sinusprikkels elkaar opvolgen, vrijwel constant. Na eenigen tijd echter vallen er nu en dan kamerslagen uit. Aanvankelijk wordt iedere 5e of 4e kamercontractie overgeslagen, iets later iedere 3e kamercontractie en tenslotte valt iedere 2e kamerslag uit. De voorkamer blijft gedurende deze periode meestal goed kloppen doch tenslotte vallen gelijktijdig met de kamer ook de voorkamerslagen uit. Dan pulseeren kamer en

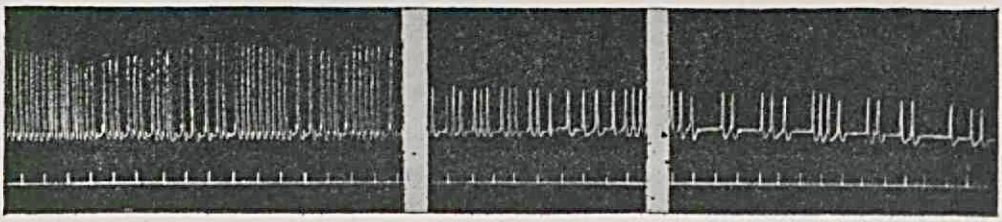

Fig. 4. Zuurstofonttrekking. Uitvallen van kamerslagen. Tijd in 10 sec.

voorkamer beide in de halve frequentie van den sinus. Ook dit beeld verandert echter, doordat de kamercontractie's nog zeldzamer worden. Voordat het hart definitief stilstaat, wordt dus nog een phase doorloopen, waarin de voorkamer klopt in de halve sinusfrequentie,

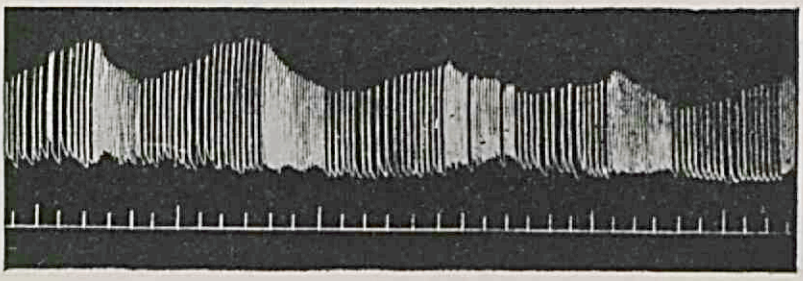

Fig. 5. Zuurstofonttrekking. Kamerslagen in alterneerende frequenties met wisselende hefhoogte. Tijd in 10 sec

terwijl op elke 5 à 10 voorkamerslagen één kamercontractie voorkomt (fig. 4).

Groep III.

Meermalen ontstaat een beeld, waarin de karakteristica van de beide voorgaande groepen terug te vinden zijn. Reeksen van kamercontracties in de sinusfrequentie worden afgewisseld door kamerslagen die elkaar in de halve sinusfrequentie opvolgen. In de eerstgenoemde reeks neemt de amplitude allengs af, terwijl in de tweede reeks de hefhoogte zich langzamerhand weer herstelt (fig. 5). Na verloop van tijd verdwijnt echter dit beeld en treden de verschijnselen op, welke voor de 2e groep zijn beschreven.

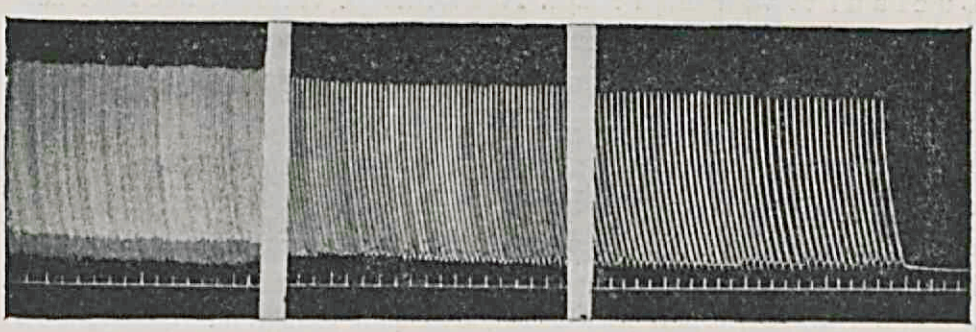

Fig. 6. Zuurstofonttrekking. Afname van de frequentie bij gelijkblijvende hefhoogte. Tijd in 10 sec.

Groep IV.

Enkele malen had zuurstofonttrekking weer een geheel andere uitwerking op het hart. In deze gevallen n.l. nam de sinusfrequentie af, terwijl de hefhoogte onveranderd bleef. Tenslotte leidden dan enkele ver uiteenliggende contracties tot hartstilstand (fig. 6).

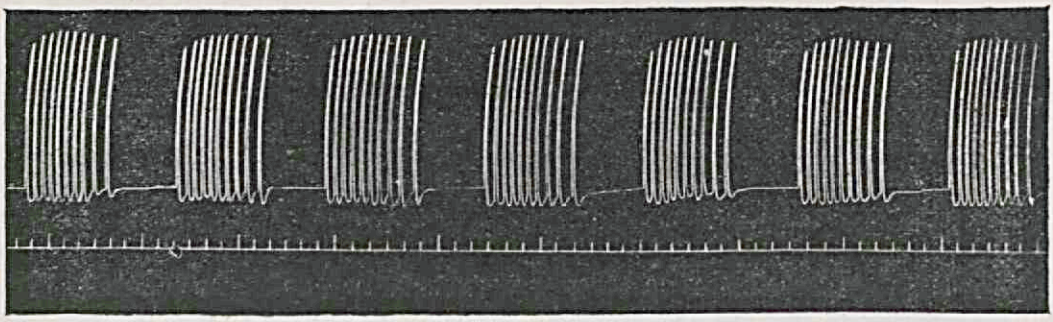

Fig. 7. Groepen van LUCIANI na zuurstofonttrekking. Tijd in 10 sec.

Groep V.

Tenslotte is het mogelijk, dat zuurstofgebrek de periodiciteit van Luciani te voorschijn roept. Aanvankelijk vertoont het hart een vermindering van de frequentie bij een meestal geringe afname van de hefhoogte. Soms gaat aan de frequentievermindering een voorbijgaande frequentietoename vooraf. Spoedig daarna staat dan het hart stil en na enkele oogenblikken volgen de groepen van Luciani (fig. 7). Naarmate het O_2-gebrek langer voortduurt neemt de pauzeduur tusschen de groepen toe, terwijl de perioden, waarin het hart klopt, allengs korter worden. Opmerkelijk is dat de frequentie (uiteraard kan hier alleen van een approximatieve gemiddelde frequentie sprake zijn) gedurende geruimen tijd constant blijft. De verkorting van de arbeidsperioden bij gelijkblijvende gemiddelde frequentie beteekent dus een gestadige afname van het aantal contracties per groep.

Hoewel de afname van de hefhoogte aanvankelijk, dus wanneer het hart nog regelmatig klopt, vaak gering is, komt toch wel een afname tot 50% voor. Zoodra echter de periodiciteit is opgetreden, herstelt zich de amplitude weer, en neemt daarna slechts in nauw merkbare mate af. Zelfs na verloop van uren zijn de contracties nog van behoorlijken omvang. Ook de frequentie, die in den beginne in

sterke mate afneemt, herstelt zich eenigermate in de groepen. De toename van den pauzeduur en de verkorting van de arbeidsperioden welke voor het anaerobe groepenhart karakteristiek zijn, zijn uit onderstaande tabel af te leiden. Uit de aan deze tabel ontleende

Duur van groepen en groepenpauzen in secunden van een groepenhart (protoc. no. 7, 26-III-'29) bij O_2-gebrek en na O_2-toevoer, benevens de gemiddelde frequentie in iedere groep, omgerekend per minuut.

groepenpauze	groep	frequentie	groepenpauze	groep	frequentie
N_2 68	92	16	154	32	17
78	90	17	161	32	16
70	87	17	172	32	17
70	78	17	182	28	18
70	75	15	193	28	18
68	70	15	205	26	18
70	63	15	221	28	18
70	60	15	245	28	16
71	60	16	405	28	16
72	52	16	545	30	18
70	50	16	714	30	18
72	50	16	1260 O_2		
75	50	16	600	55	18
80	40	16	62	50	14
80	40	16	60	40	12
92	35	16	56	39	12
100	37	16	55	35	12
108	32	16	58	32	12
115	36	16	57	30	12
118	38	17	62	30	12
125	38	17	62	30	12
132	38	16	62	30	12
141	37	16	62	30	12
146	31	17	62	30	12
146	31	17	62	30	12

graphiek (fig. 8) blijkt bovendien, dat de gemiddelde frequentie vrijwel constant blijft, terwijl toename van den pauzeduur samengaat met een verkorting van den arbeidsduur, d.i. een vermindering van het aantal slagen per groep.

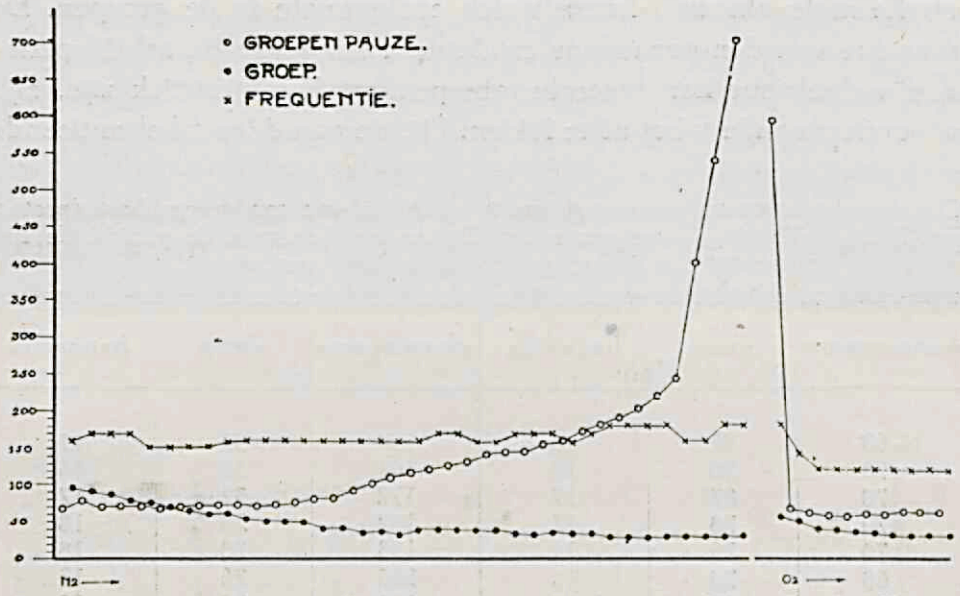

Fig. 8. Graphische voorstelling van een anaeroob groepenhart. Op de ordinaat is de tijdsduur van groepen en groepenpauzen in sec. aangegeven; de frequentieschommelingen zijn 10 × vergroot.

3. *Herstel door zuurstoftoevoer.*

Het kikvorschhart, dat door zuurstofonttrekking tot stilstand is gebracht, hervat zijn functie, zoodra de oxydatieprocessen weer worden mogelijk gemaakt, hetzij door hernieuwden zuurstoftoevoer na stikstoftoediening, hetzij door het uitwasschen van het cyaannatrium met normale versche Ringersche vloeistof.

In de gevallen, welke in de eerste 4 groepen zijn samengevat, keert de normale hartsactie terug. Zoowel de frequentie als de amplitude herstellen zich volkomen. Men zou hier kunnen spreken van een volledige „restitutio ad integrum". Ook het groepenhart vertoont verbetering na hernieuwde zuurstofaanbieding. Het herstel is hier echter niet zoo volledig als bij niet-groepen-harten, zelfs keert de regelmatige frequentie, met volkomen verdwijnen van langere pauzen, zelden terug. De verbetering bestaat dan hoofdzakelijk in

een toename van de hefhoogte en een verkorting van den pauzeduur. Merkwaardigerwijze neemt de frequentie in de groepen zelfs af, nadat de oxydatie weer in eere is hersteld. De verschillen, die bij het groepenhart optreden na omschakeling op O_2 of omgekeerd op N_2 zijn zoo opvallend, dat reeds aan de curve te zien is, of het hart al of niet „op zuurstof staat". De „zuurstofgroep" is gekenmerkt door maximale contracties, relatief geringe frequentie, korte pauzeduur en betrekkelijk weinig slagen per groep. Bij de „stikstofgroep" zijn de contracties kleiner, de frequentie is grooter, de pauzeduur is aanmerkelijk langer, terwijl in iedere groep meer hartslagen voorkomen (fig. 9).

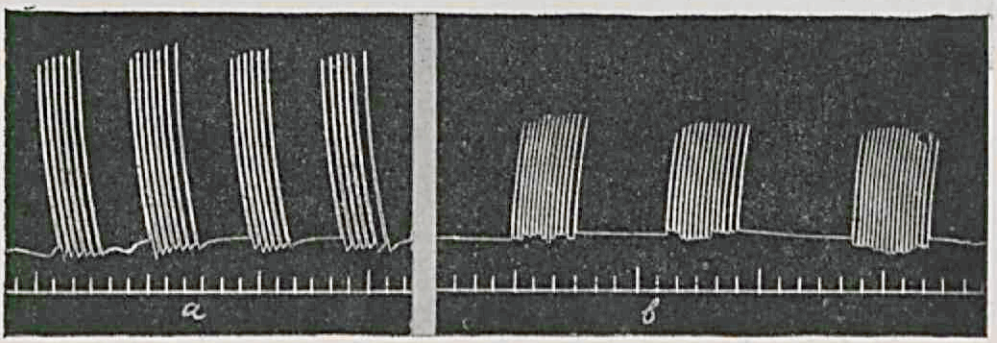

Fig. 9. a. „zuurstofgroepen". b. „stikstofgroepen". Tijd in 10 sec.

In dit verband wil ik nog een verschijnsel noemen, dat ik kon waarnemen bij harten, waarbij het zuurstofgebrek nog slechts korten tijd had bestaan, zoodat afgezien van een vermindering in frequentie en amplitude, nog geen meer ingrijpende veranderingen waren opgetreden. In deze gevallen trad bij plotselingen zuurstoftoevoer een hartstilstand op van 20—80 secunden, gevolgd door een trap van Bowditch en het gewone herstel (fig. 10). Deze „zuurstofparadox" is vergelijkbaar met de paradox van Libbrecht, welke optreedt bij het plotseling toevoeren van kalium aan het kaliumlooze hart. Ook bij plotselinge temperatuurwisselingen kon Libbrecht

een dergelijken paradoxalen stilstand aantoonen. De verklaring van het verschijnsel moet ik in het midden laten; in elk geval kan de „zuurstofparadox" niet als een voor zuurstof specifiek verschijnsel worden beschouwd.

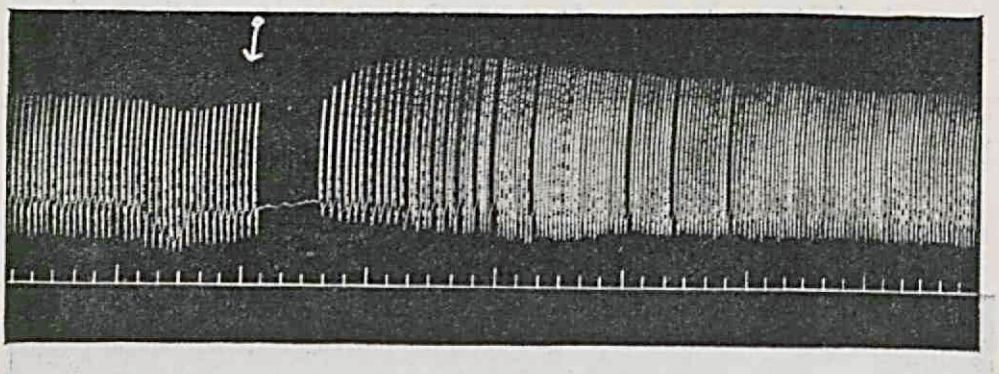

Fig. 10. „Zuurstofparadox". Bij het pijltje wordt aan het anaerobe hart plotseling zuurstof toegevoerd. Tijd in 10 sec.

Dat de gevolgen van zuurstofgebrek op zoo verschillende wijzen bij het kikvorschhart voor den dag kunnen komen, doet vermoeden, dat er, behalve de uitschakeling der oxydatie, nog andere factoren in het spel zijn. Het is niet onmogelijk, dat de wisselvalligheid der resultaten samenhangt met individueele verschillen in den voedingstoestand van de gebruikte kikvorschen. Ik laat hier in het midden, waarin die verschillen zouden kunnen bestaan, doch kom daarop later terug in verband met de vergiftigingsproeven met monojoodazijnzuur, waarbij dezelfde verschijnselen voorkwamen en waarin deze nader zijn bestudeerd. Hier wil ik er echter op wijzen, dat het optreden van het verschijnsel van L u c i a n i ten opzichte van de overige varianten, een bijzondere plaats inneemt. Het is n.l. gebleken, dat indien harten zorgvuldig worden gepraepareerd op de beschreven wijze, de groepvorming nooit te voorschijn komt. Het bleek zelfs ten eenen male onmogelijk, om bij goed gepraepareerde, dus

onbeschadigde harten, door zuurstofonttrekking de periodiciteit op te wekken. Dat bij mijn eerste proeven met stikstofdoorstrooming groepvorming bijna altijd voorkwam, is dan ook te wijten aan het feit, dat in al die gevallen de canule zoodanig in de Vena abdominalis was vastgebonden, dat met het aantrekken van de ligatuur het sinusweefsel min of meer beschadigd werd. Later werd de canule steeds ingevoerd ter hoogte van de lever, waarbij iedere aanraking van het hart zelf werd vermeden, en vanaf dat oogenblik kwam, na zuurstofonttrekking, de groepvorming niet meer voor.

Het is dus nu reeds mogelijk, eenige gegevens ter verklaring van L u c i a n i's verschijnsel vast te leggen.

1° Zuurstofgebrek is op zichzelf niet voldoende om het verschijnsel op te wekken.

Een tweede voorwaarde voor het ontstaan der groepvorming tijdens anaerobiose is de functioneele uitschakeling van den sinus als „pacemaker".

PROTOCOLLEN.

Protocol no. 3, 13-3-'29.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

9.20 u. Bij het begin van de proef klopt het hart krachtig met een frequentie van 25 slagen per minuut.
9.40 u. De zuurstof wordt uit het toestel verdreven en vervangen door stikstof.
9.43 u. De frequentie begint te verminderen. De hefhoogte neemt zeer weinig af.
10.05 u. De frequentie is verminderd tot 12 slagen per minuut.

10.08 u. Nu ontstaat groepvorming. Het aantal slagen per groep neemt gestadig af.
10.30 u. De groepen maken plaats voor ver uiteenliggende contracties. De frequentie hiervan is gemiddeld 7.
10.40 u. Er wordt zuurstof toegevoerd. De hefhoogte neemt hierbij iets toe.
10.50 u. Groepvorming keert terug. De gemiddelde frequentie in deze groepen is iets geringer dan van de groepen die bij stikstofdoorstrooming voorkwamen.
11.30 u. De groepen blijven bestaan. Proef wordt gestaakt.

Protocol no. 4, 18-3-'29.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

9.30 u. Bij het begin van de proef bedraagt de frequentie 36 slagen per minuut.
9.42 u. De zuurstof wordt vervangen door stikstof.
10.10 u. De frequentie is afgenomen tot 8 slagen per minuut. Nu treden onregelmatige groepen op.
10.36 u. Na het toevoeren van zuurstof blijft de groepvorming bestaan. De pauzeduur tusschen de groepen is ongeveer gelijk aan den arbeidsduur. Gemiddelde frequentie in de groepen bedraagt ± 12.
10.46 u. De zuurstof wordt weer door stikstof vervangen. Hierdoor verandert de gedaante van de groepen: de hefhoogte vermindert, er ontstaan meer contracties per groep, terwijl de gemiddelde frequentie toeneemt tot ± 20. Ook de pauzeduur neemt toe.
11.00 u. Er wordt zuurstof toegevoerd. De pauzen tusschen de groepen worden weer korter. Het aantal contracties per groep neemt af. De uitslagen worden grooter en de gemiddelde frequentie vermindert tot ± 12.

Protocol no. 5, 20-3-'29.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

9.35 u. De frequentie bedraagt bij den aanvang van de proef 34 slagen per minuut.
9.50 u. De zuurstof wordt door stikstof vervangen.
9.52 u. Voorbijgaande toename in frequentie tot ± 40. Hierbij neemt de hefhoogte af tot op ± 75 % van de aanvangswaarde. Daarna afname van de frequentie tot ongeveer 20 slagen per minuut.
10.12 u. Groepvorming. Langzamerhand neemt de pauze tusschen de groepen toe.
10.35 u. Na zuurstoftoevoer blijft de groepvorming bestaan. De gedaante der groepen verandert: toename van de hefhoogte, kortere pauzeduur, geringer aantal contracties per groep en afname van de gemiddelde frequentie.
11.05 u. De zuurstof wordt door stikstof vervangen, waarna de pauzeduur weer toeneemt. Afname van de amplitude; aanvankelijk toename, daarna geleidelijk afname van het aantal contracties per groep.
12.30 u. Stilstand.
12.40 u. Na zuurstoftoevoer keert de groepvorming terug. De groepen hebben weer het karakter als tevoren bij O_2.

Protocol no. 6, 25-3-'29.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

14.10 u. De frequentie bedraagt bij den aanvang van de proef 22 slagen per minuut.
14.30 u. Omschakeling op stikstofdoorstrooming. Geleidelijke afname van de frequentie.
15.05 u. De frequentie bedraagt ongeveer 7 slagen per minuut. Na zuurstoftoevoer onmiddellijk herstel van de frequentie tot 22 slagen per minuut.

15.17 u. De zuurstof wordt weer door stikstof vervangen. Spoedig ontstaat groepvorming. De gemiddelde frequentie in de groepen bedraagt ± 15.
16.20 u. De groepen maken plaats voor ver uiteenliggende contracties (frequentie geschat op ± 5 slagen per minuut).
18.30 u. Stilstand.
18.34 u. Herleving in groepen met een gemiddelde frequentie van 9 slagen per minuut.

Protocol no. 7, 26-3-'29.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

13.30 u. De aanvangsfrequentie bedraagt 12 slagen per minuut.
13.50 u. Na stikstoftoevoer wordt een voorbijgaande toename der frequentie tot ± 15 slagen per minuut waargenomen. Daarna neemt de frequentie af tot ± 8.
14.25 u. Groepvorming. De groepen hebben een gemiddelde frequentie van ± 17. De pauzeduur neemt geleidelijk toe. De langste pauze tusschen twee groepen bedraagt 714 seconden. (± 12 min.)
16.40 u. Stilstand.
17.01 u. Toevoer van zuurstof.
17.11 u. Het hart herleeft in groepen. De gemiddelde frequentie van de groepen bedraagt nu ± 12. De pauzeduur bedraagt ongeveer 1 minuut. De hefhoogte herstelt tot op 100 % van de aanvangswaarde.

Protocol no. 9, 29-3-'29.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

9.40 u. Bij doorstrooming met zuurstof bedraagt de frequentie 19 slagen per minuut.
9.55 u. Bij omschakeling op stikstof wordt een voorbijgaande frequentie-toename waargenomen tot ± 26.

10.05 u. Frequentie is verminderd tot ongeveer 14 slagen per minuut. Nu ontstaan groepen.
10.26 u. Hartstilstand.
10.31 u. Na zuurstoftoevoer keert de groepvorming terug.

Protocol no. 125, 5-12-'29.

Zuurstofonttrekking met cyaannatrium.

10.00 u. De doorstrooming van het hart geschiedt met normale Ringersche vloeistof. De frequentie bedraagt 30 slagen per minuut.
10.15 u. Er wordt omgeschakeld op Ringersche vloeistof waaraan is toegevoegd 60 mgr. NaCN per Liter. Spoedig neemt de hefhoogte af tot ± 35 % van de aanvangswaarde. De frequentie blijft hetzelfde.
10.33 u. Er vallen nu en dan kamercontracties uit. Aanvankelijk volgt op iedere twee voorkamerslagen een kamercontractie. Deze verhouding verandert langzamerhand tot 3 : 1; 4 : 1. Tenslotte liggen dus de kamerslagen zeer ver uiteen.
12.35 u. Er is nog geen definitieve stilstand ingetreden. Proef wordt gestaakt.

Protocol 126, 6-12-'29.

Zuurstofonttrekking met cyaannatrium.

14.30 u. Het hart klopt op normale Ringersche vloeistof met een frequentie van 24 slagen per minuut.
14.45 u. Omschakeling op Ringersche vloeistof, 60 mgr. cyaannatrium per liter bevattend. Er valt een voorbijgaande afname in amplitude waar te nemen, tot ± 75 % van de aanvangswaarde. De frequentie neemt snel af. Naarmate de frequentie vermindert neemt de hefhoogte weer toe tot de oorspronkelijke grootte.

15.15 u. Kamer- en voorkamer kloppen synchroon in een langzaam tempo. Frequentie ongeveer 3. Na eenige minuten hartsstilstand.

Protocol no. 127, 6-12-'29.

Zuurstofonttrekking met cyaannatrium.

15.40 u. Doorvloeiing met normale Ringer. De frequentie bedraagt 30.
16.00 u. Omschakeling op NaCN-houdende vloeistof. (60 mgr. per liter.)
16.55 u. De hefhoogte der contracties is practisch nog dezelfde als bij het begin van de proef. De frequentie is verminderd tot 12 slagen per minuut.
17.03 u. Er vallen kamerslagen uit.
18.40 u. Een volledige stilstand is nog niet bereikt. De proef wordt gestaakt.

Protocol no. 128, 10-12-'29.

Zuurstofonttrekking met cyaannatrium.

9.30 u. Bij het begin van de proef bedraagt de frequentie 44 slagen per minuut.
9.45 u. Omschakeling op Ringersche vloeistof, welke cyaannatrium bevat (60 mgr. per liter). De hefhoogte vermindert spoedig tot 75 % van de aanvangswaarde.
9.45 u. De ventrikelslagen volgen elkaar nu op in de halve frequentie waarin de sinus pulseert, (de frequentie is dus nu 22).
10.01 u. Frequentie herstelt zich tot 44. De hefhoogte der contracties neemt vrij snel af.
10.03 u. Frequentie: 22. De hefhoogte neemt nu weer toe.
10.05 u. Frequentie: 44. De hefhoogte vermindert snel.

10.06 u. Frequentie: 22. Toename van de hefhoogte.
10.30 u. De frequentie blijft nu ongeveer op 22 slagen per minuut. Na eenigen tijd worden de kamercontracties zeldzamer.
11.33 u. Hartstilstand.

Protocol no. 130, 12-12-'29.

Zuurstofonttrekking met cyaannatrium.

9.40 u. Regelmatig kloppend hart; frequenties 40 slagen per minuut.
9.55 u. Doorstrooming met vloeistof waaraan is toegevoegd 60 mgr. NaCN per Liter. De frequentie vermindert tot ± 20 slagen per minuut. De hefhoogte neemt af tot 50 % van de aanvangswaarde.
10.25 u. Hartstilstand.
10.28 u. Doorstrooming met normale Ringersche vloeistof.
10.31 u. De voorkamer begint weer te pulseeren (frequentie 40).
10.38 u. De kamer hervat zijn functie in de halve frequentie. (20 slagen per minuut.)
10.43 u. De frequentie van de kamercontracties bedraagt nu weer 40 slagen per minuut. Ook de hefhoogte heeft zich volkomen hersteld.

Protocol no. 131, 14-12-29.

Zuurstofonttrekking met cyaannatrium.

10.10 u. Het hart wordt doorstroomd met normale Ringersche vloeistof. De frequentie bedraagt 44 slagen per minuut.
10.25 u. Doorstrooming met NaCN-houdende vloeistof (concentratie 60 mgr. per liter). De hefhoogte neemt vrij snel af tot 25 % van de beginwaarde.
10.32 u. Er vallen nu en dan kamerslagen uit. Het aantal kamerslagen verhoudt zich tot het aantal voorkamercontracties

resp. als 2 : 1; 3 : 1; 4 : 1; 6 : 1; 10 : 1. De frequentie waarin de voorkamers kloppen blijft 44.

11.10 u. Hartstilstand.

Protocol no. 132, 13-1-'30.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

10.02 u. De frequentie van het hart bedraagt 18 slagen per minuut. De doorstrooming geschiedt met zuurstof.

10.10 u. De zuurstof wordt door stikstof vervangen. De hefhoogte vermindert spoedig tot op 10 % van de aanvangswaarde. De frequentie blijft hetzelfde.

10.35 u. Het hart staat eenige minuten stil; daarop volgen enkele ver uiteenliggende contracties die leiden tot definitieven hartstilstand.

Protocol no. 133, 14-1-'30.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

10.15 u. Er wordt doorstroomd met zuurstof. Frequentie bedraagt 24 slagen per minuut.

10.40 u. Nadat de stikstof de zuurstof vervangen heeft, is de frequentie verminderd tot op 10 slagen per minuut. De hefhoogte neemt in het begin af tot op 70 % en blijft daarna constant.

11.35 u. Hartstilstand.

Protocol no. 134, 14-1-'30.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

14.10 u. Krachtig kloppend hart, frequentie 40 slagen per minuut.

14.20 u. Doorstrooming met stikstof. Spoedig neemt de frequentie af tot op 20 slagen per minuut, waarbij de hefhoogte toe-

neemt tot ± 105 % van de aanvangswaarde. De frequentie vermindert later tot 14 slagen per minuut terwijl de hefhoogte vermindert tot 90 %. De hefhoogte wordt dus weinig beïnvloed.

14.55 u. Ver uiteenliggende kamercontracties.

15.21 u. Hartstilstand.

Protocol no. 135, 17-1-'30.

Zuurstofonttrekking met stikstof.

9.45 u. Bij het begin van de proef pulseert het hart met 24 slagen per minuut.

10.45 u. De zuurstof wordt door stikstof vervangen.

10.25 u. De frequentie is nog hetzelfde (24). De hefhoogte is verminderd tot 30 % van de aanvangswaarde.

10.26 u. Nu vallen af en toe kamerslagen uit. Vervolgens volgt een ventrikelcontractie op iedere: 2, 3, 4, 10, 16 voorkamerslagen.

11.21 u. Hartstilstand.

HOOFDSTUK III.

Het effect van glucosetoediening.

Uit de voorgaande proeven is af te leiden, dat het ontstaan van een „periodiek rhytme" tengevolge van O_2-gebrek, afhankelijk is van een individueelen factor. Deze schijnt te bestaan in een beschadiging van het sinusweefsel, waardoor het automatie-centrum is verplaatst naar atrium of ventrikel. Reeds Engelmann wees erop, dat de automatie der secundaire en tertiaire centra zich van de sinus-automatie onderscheidt door een geringere frequentie. Het is mij opgevallen, dat ook de harten, welke zich na zuurstofonttrekking als groepenharten ontpopten, van den beginne af in een langzaam tempo pulseerden. Een geringe frequentie was meestal een teeken van „latente periodiciteit", welke eerst bij zuurstofgebrek manifest zou worden. De veranderingen welke bij O_2-gebrek ontstaan, zijn ongetwijfeld van chemico-energetischen aard. Niet alleen zal, door opheffing van de resynthese, de voorraad chemische energiestoffen spoedig uitgeput raken, maar bovendien zal, om dezelfde reden, de hoeveelheid afvalproducten snel toenemen. Freund en König hebben getracht bij het anaerobe kikvorschhart den voorraad energieleverende stoffen kunstmatig aan te vullen. Zij verkregen een verbetering der hartswerking met glycogeen, alanine en glycocoll, doch bereikten de beste resultaten met glucose.

Het scheen mij niet ondienstig om na te gaan of het ontstaan der periodiciteit tengevolge van O_2-gebrek eveneens berust op een afname der energiestoffen, m.a.w. of het anaerobe groepenhart bijv. door glucosetoevoeging kan worden beïnvloed. Vooreerst heb ik de glucosewerking op het normale anaerobe hart bestudeerd. De inrichting van deze proeven was volkomen gelijk aan die, welke in het

voorgaande hoofdstuk werd besproken. Ook hier werd deels met cyaannatrium, deels met stikstof gewerkt. De glucose (Schering-Kahlbaum), welke bijzonder arm is aan minerale stoffen, werd in het eerste geval in oplossing, in het tweede geval in poedervorm toegediend, in dusdanige hoeveelheden, dat een concentratie van ± 0.2 % van de doorstroomingsvloeistof werd bereikt. Het toedienen in poedervorm heeft practisch geen bezwaren wegens de gemakkelijke oplosbaarheid van de glucose.

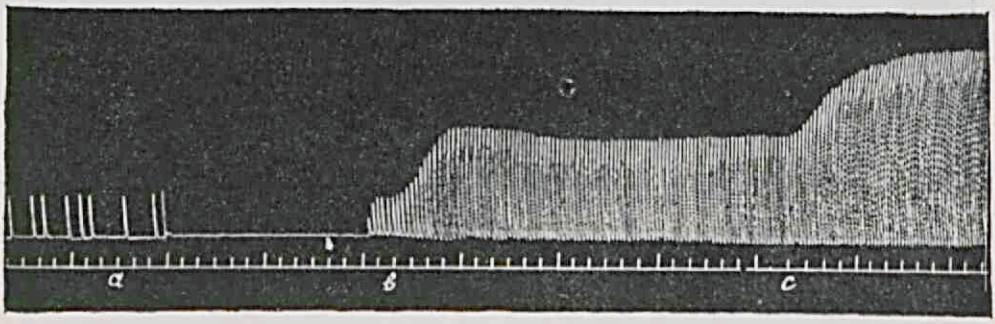

Fig. 11. a. Hartstilstand tengevolge van zuurstofgebrek. b. glucose-toevoeging. c. zuurstoftoediening. Tijd in 10 sec.

In alle gevallen treedt verbetering op na glucosetoevoeging. Onregelmatigheden, zooals het uitvallen van ventrikelslagen en wisseling in de hefhoogte, verdwijnen; de frequentie neemt toe, evenals de hefhoogte. In de meeste gevallen bereikt de frequentie weer de aanvankelijke grootte. Zelfs het hart, dat tengevolge van den zuurstofnood reeds geruimen tijd heeft stilgestaan, vertoont meestal een herleving zijner activiteit. Terwijl dus de prikkelvorming door glucosetoevoeging zich vrijwel volledig schijnt te herstellen, is dit niet het geval met de contractiliteit. Een enkel voorbeeld moge dit aantoonen. In fig. 11, waar bij *b* glucose, en bij *c* zuurstof is toegediend, is duidelijk te zien, dat na de glucosetoevoeging weliswaar een verbetering optreedt in tweeërlei opzicht, doch dat de hartslagen

eerst na zuurstofverschaffing hunne oorspronkelijke grootte terugkrijgen.

Niet alleen bij de „sinusharten" maar ook bij de anaerobe „groepenharten" zien we verbetering nadat glucose is toegevoegd; de periodiciteit maakt plaats voor regelmatig opeenvolgende pulsaties. Een voorbeeld van het verdwijnen der groepen na glucosetoevoeging

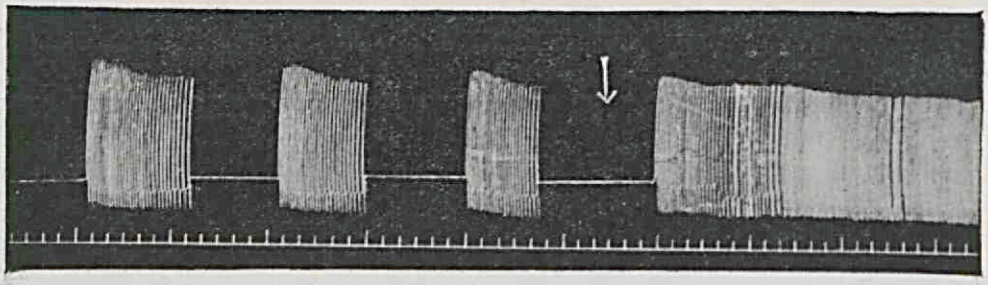

Fig. 12. Groepvorming bij anaerobiose. Bij het pijltje wordt glucose toegevoegd; de groepen verdwijnen. Tijd in 10 sec.

tijdens anaerobiose geeft fig. 12. Ook hier schijnt vooral de prikkelvorming gunstig te worden beïnvloed, blijkens de grootere frequentie, waarin de nu regelmatige contracties elkaar opvolgen. De verbetering der contractiliteit is ook bij het groepenhart blijkbaar in mindere mate aanwezig, doch komt ook hier eerst ten volle tot zijn recht na het toevoeren van zuurstof.

Blijkbaar zijn voor de contractie stoffen noodig, die niet door glucose zijn te vervangen, doch welke het oxydatieve resyntheseproces slechts vermag te leveren. M.i. wijst het verschijnsel op het bestaan van een verschillenden chemischen grondslag voor de prikkelvorming en voor de contractiliteit. De mogelijkheid, dat de glycogeenstofwisseling en de prikkelvorming eenerzijds, het phosphageen-chemisme en de contractiliteit anderzijds met elkaar in verband staan, heb ik elders nader overwogen (blz. 66).

Nu mag uit het feit, dat na eenige uren het kikvorschhart door

gebrek aan zuurstof gaat stilstaan, niet worden afgeleid, dat dit uitsluitend samenhangt met een tekort aan energieleverende stoffen. Naarmate de voorraad der energieleverende stoffen afneemt, worden immers ook steeds meer afvalproducten gevormd. Ongetwijfeld is dan ook de hartstilstand voor een groot gedeelte aan den schadelijken invloed van deze laatste stoffen te wijten.

Bij doorstrooming met vrijen afloop zullen die schadelijke producten gedeeltelijk door uitspoeling worden verwijderd, hetgeen niet mogelijk is bij perfusie in gesloten circulatie, in welk geval de afvalstoffen steeds weer met de doorstroomingsvloeistof naar het hart worden teruggevoerd. Dat echter ondanks rijkelijke doorvloeiing met versche vloeistoffen toch nog vrij veel schadelijke bestanddeelen in het hartspierweefsel achterblijven, bewijzen de proeven van W i e l a n d. Deze onderzoeker kon het, na herhaalde vloeistofverversching, uitgeputte hart nog belangrijk verbeteren door middel van dierkool. Hij neemt aan, dat hierdoor de afvalstoffen geadsorbeerd en op deze wijze onschadelijk worden gemaakt. Ik heb deze proef herhaald bij het anaërobe hart en kon ook hierbij een duidelijke verbetering waarnemen na het toevoegen van koolstofpoeder. Het is duidelijk dat de verbetering na het verwijderen der afvalproducten slechts mogelijk is, indien nog een zekere hoeveelheid energieleverende stof beschikbaar is. De oorzaak van den hartstilstand bij zuurstofonttrekking mag dus slechts worden toegeschreven aan een *relatief* tekort aan voedingstoffen, resp. aan *relatief* te groote hoeveelheid schadelijke producten. Blijkbaar speelt het voor iedere contractie benoodigde en beschikbare energiequantum geen rol; veeleer is voor de hartfunctie van beteekenis de quantitatieve verhouding van de hoeveelheid der in depôt liggende energiestoffen ten opzichte van de in en om het spierweefsel aanwezige afvalproducten.

Ik heb getracht deze onderstelling te toetsen door die verhouding kunstmatig te varieeren. Als energieleverende stof gebruikte ik glucose, terwijl ik als kunstmatige afvalstof melkzuur koos.

Het vrije melkzuur blijkt reeds in zeer geringe hoeveelheden de

hartfunctie aan te tasten. De schadelijke werking berust echter eenvoudig op de verhooging der H-ionenconcentratie, welke het teweegbrengt en waarvoor het hart buitengewoon gevoelig is. Terwijl de skeletspier, volgens Neugarten, bij pH = 4.5 nog slechts 50 % van hare contractiliteit verliest, vermindert, zooals Andrus en Carter aangeven, de hartactie reeds bij pH = 6.7. Clark en White stelden vast, dat bij pH = 6.2 het kikvorschhart volkomen stilstaat, en berekenden, dat het hart ongeveer 100 maal gevoeliger voor H-ionen is, dan de skeletspier. Deze schrijvers meenen, dat het katabolisme, dat de energie voor de contractie levert, door den verhoogden zuurgraad wordt geremd, en verklaren hiermede den hartstilstand bij O_2-gebrek, tengevolge waarvan zure producten ontstaan, die op den duur niet verwijderd kunnen worden. In overeenstemming hiermede vonden Andrus en Carter dat het hondenhart langer weerstand biedt aan O_2-gebrek, wanneer de doorstroomingsvloeistof alcalisch gemaakt wordt. Ook de proeven van Bachmann, welke ik reeds eerder aanhaalde, toonen de beteekenis dier alcaliciteit aan.

Het was dus noodzakelijk, dat het melkzuur werd toegediend als natriumlactaat. Bovendien werd de pH der lactaatoplossingen steeds in overeenstemming gebracht met die van normale Ringersche vloeistof, zoodat wijziging van de reactie tengevolge van lactaat-toevoeging kon worden uitgesloten. Het in spierweefsel voorkomende melkzuur („Fleischmilchsäure", „sarcolactic acid") is rechtsdraaiend, terwijl het handelspraeparaat een racemisch mengsel is. Om de werkelijkheid het meest nabij te komen, gebruikte ik d-melkzuur, daartoe in staat gesteld door tusschenkomst van Prof. Schoorl, die zoo vriendelijk was, eenige praeparaten in zijn laboratorium te doen bereiden. Ik heb echter geen qualitatieve verschillen kunnen waarnemen tusschen het optisch inactieve en het d-melkzuur, voor zoover de door mij gedane proeven dit toelieten.

Het kikvorschhart bleek door Na-lactaat, zelfs in grootere hoe-

veelheden, niet te worden benadeeld. Integendeel was na lactaattoevoeging meestal een verbeterde hartsfunctie waar te nemen.

Bij het anaerobe hart kwam echter de schadelijke werking van Na-lactaat voor den dag. Blijkbaar wordt dus het effect van lactaattoevoeging bepaald door het al of niet aanwezig zijn van zuurstof. Indien de resynthese door zuurstofonttrekking onmogelijk is gemaakt, kan het toegevoegde lactaat zijn schadelijken invloed doen gelden, terwijl het bij aanwezigheid van zuurstof wellicht langs oxydatieven weg kan worden opgebouwd tot een bruikbare koolhydraatverbinding.

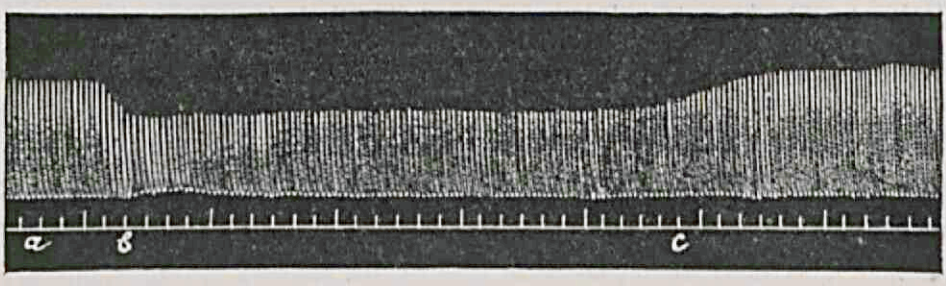

Fig. 13. a. Normale Ringer zonder O_2. b. toevoeging van Na-lactaat. c. toevoeging van glucose. Tijd in 10 sec.

Ook Bastedo en Irving meenen, op grond van quantitatieve bepalingen, dat lactaattoevoeging de lactacidogeensynthese doet toenemen, althans de lactacidogeenafbraak voorkomt. Aangaande het phosphageengehalte vonden zij, dat dit bij aanwezigheid van voldoende zuurstof op peil blijft, terwijl bij anaërobiose lactaattoevoeging een phosphageenafbraak veroorzaakt. Dat het kikvorschhart na lactaattoevoeging, behalve een frequentie-afname ook een verminderde contractiliteit vertoont, zou hiermee te verklaren zijn, aangenomen, dat deze laatstgenoemde harteigenschap van de phosphageenstofwisseling afhankelijk is. Overigens zijn ook genoemde schrijvers van meening, dat het lactacidogeen- en het phosphageen-

chemisme als volkomen onafhankelijk van elkaar zijn te beschouwen.

Dat de schadelijke werking van Na-lactaat op het anaërobe hart kan worden gecompenseerd door glucosetoevoeging, toont fig. 13. De afname in frequentie en amplitude, die optreedt na het toevoegen van eenige druppels eener 5 % oplossing van Na-lactaat, herstelt zich zoodra een weinig glucose aan de circuleerende vloeistof wordt toegevoegd. Omgekeerd is het ook mogelijk den schadelijken invloed van het lactaat te voorkomen door de perfusievloeistof tevoren glucosehoudend te maken. Dit is niet alleen aantoonbaar bij het kikvorschhart, maar ook, en zelfs nog duidelijker bij het zoogdierhart, dat ook bij aanwezigheid van zuurstof voor natriumlactaat vrij gevoelig is. De betreffende proeven, welke ik heb genomen met het caviahart, vallen echter te ver buiten het bestek van dit proefschrift om in extenso te worden beschreven. Ik volsta dus met de mededeeling, dat het zoo gevoelige caviahart zeer lang weerstand biedt, zelfs aan vrij melkzuur, wanneer de doorstroomingsvloeistof een groote hoeveelheid (d.w.z. 10 à 20 grammen per Liter) glucose bevat.

Ongetwijfeld moet de glucose beschouwd worden als een anoxydatief bruikbare voedingsstof voor het hart. Neukirch en Rona toonden aan, dat door het konijnenhart glucose, en eveneens galactose en mannose, werkelijk wordt afgebroken. Voorts zagen zij, dat dit niet het geval is met disacchariden en laevulose.

Ook Steinberg vermeldt, dat, in tegenstelling met de lever, het hart niet in staat is om laevulose te assimileeren.

De oudere opgaven omtrent het glucoseverbruik van het hart loopen vrij sterk uiteen. Zoo vonden Maclean en Smedley voor het konijnenhart een gemiddeld gebruik van 0.5 à 1 mgr. per gram hart per uur, terwijl daarentegen Mansfeld 2.2 mgr. en Gayda zelfs 7.1 mgr. per gram hart per uur opgeven. Uit de onderzoekingen van Hepburn en Latchford blijkt echter, dat de glycolyse voor een groot gedeelte kan berusten op bacteriënwerking, welke factor zij uitschakelden door sterilisatie van de ge-

heele apparatuur. Deze onderzoekers vonden een gemiddeld verbruik van 0.87 milligram per gram hart per uur, welke waarde werd bevestigd door Noyons en Couzy, die eveneens onder aseptische voorwaarden overeenkomstige bepalingen verrichtten in verband met het insulinevraagstuk.

Het glucoseverbruik van het hart is dus zeer gering. De gunstige invloed van glucose *in grootere hoeveelheden* op het door schadelijke stoffen, of door O_2-gebrek aangetaste hart, kan daarom moeilijk verklaard worden, door aan te nemen, dat daardoor slechts nieuwe potentieele energie wordt beschikbaar gesteld. Dan zouden reeds enkele milligrammen voldoende zijn, die beantwoorden aan de geringe behoefte van het hart.

Veeleer speelt hier de wet der massawerking een rol. Waarschijnlijk doet de verhoogde glucoseconcentratie de snelheid toenemen waarmede de energieleverende stoffen na iedere contractie vanuit de depôts in de centra voor prikkelvorming en in de contractiele elementen binnendringen. Aan den anderen kant zal door aanwezigheid van Na-lactaat en andere schadelijke stoffen in de omringende vloeistof het wegdiffundeeren der afvalproducten uit de spierelementen na iedere samentrekking worden belemmerd. Het niet verdwijnen van deze producten bemoeilijkt weer het binnendringen van energieleverende stof, indien deze in onvoldoende hoeveelheid aanwezig is.

Tegenover de bewering van Clark en White, dat een verhoogde zuurgraad, respectievelijk een opeenhooping van afvalproducten, het energie-vrijmakende afbraakproces remt, zou ik dus de opvatting willen stellen, dat door die oorzaken het wegdiffundeeren der afvalstoffen uit de contractiele spierelementen wordt onmogelijk gemaakt, waardoor deze niet kunnen worden vervangen door nieuwe energieleverende stof. Waar deze laatste op de juiste plaats ontbreekt, is vanzelfsprekend geen energie-afbraak, resp. contractie, mogelijk.

PROTOCOLLEN.

Protocol no. 9, 9-IV-'29.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a. O_2. Frequentie: 19.
b. N_2. Freq. afname tot 14, daarna groepen.
c. O_2. De groepen blijven bestaan.
d. Toevoeging van *glucose* (1 ccm 5 % opl. bij 25 cc. Ringer).
De groepen verdwijnen.
Regelmatige pulsaties; freq.: 12.

Protocol no. 10, 11-IV-'29.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a. O_2. Freq.: 36.
b. N_2. Freq. afname tot 23.
Afname van de hefhoogte tot 50 %; daarna groepen.
c. Toevoeging van *glucose*.
De groepen verdwijnen; regelmatig kloppen; freq.: 23.
Ook de contractiehoogte neemt iets toe (tot 75 %).

Protocol no. 11, 12-IV-'29.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a. O_2. Freq.: 13.
b. N_2. Freq. afname tot $\pm$ 9; daarna groepen.
(3 à 4 contracties per groep).
c. *glucose*toevoeging.
De gemiddelde frequentie in de groepen neemt toe: 12 à 13 contracties per groep.
Tenslotte stilstand.
Het hart wordt onprikkelbaar.

Protocol no. 12, 13-IV-'29.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a.O_2. Freq.: 37.
De doorstrooming wordt eenige uren voortgezet.
Na ± 2 uur is de frequentie 32.
b.N_2. Freq. afname, daarna groepen.
c. *Glucose*toevoeging.
Regelmatig kloppen; de freq. neemt toe tot 26.
d.O_2. Stilstand (± 60 sec.) („zuurstofparadox").
Daarna keeren de pulsaties terug met trapvorming.
Ook de hefhoogte neemt iets toe.

Protocol no. 14, 17-IV-'29.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a.O_2. Freq.: 46.
b.N_2. Geleidelijke afname van de freq., daarna groepen.
c.O_2. De groepen verdwijnen.
d.N_2. De groepvorming keert weer terug.
Deze groepen bestaan deels uit atrio-ventriculaire, deels uit ventriculaire contracties.
e. *Glucose:* de groepen verdwijnen; regulair kloppen van kamer en voorkamer.
d.O_2. Kortdurende stilstand („zuurstofparadox"); daarna herstel van frequentie en hefhoogte.

Protocol no. 15, 21-IV-'29.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a.O_2. Freq.: 15.
b.N_2. Freq. afname, daarna groepen.
c. *Glucose*toediening.
De groepen verdwijnen; freq.: 12.

Protocol no. 126, 10-XII-'29.

Zuurstofonttrekking met NaCN.

a. Normale Ringer.
Frequentie: 34.

b. Ringer + NaCN.
De freq. blijft aanvankelijk dezelfde.
De hefhoogte vermindert tot 75 %.
Daarna vallen kamerslagen uit; hierbij herstelt zich de hefhoogte weer.

c. Toevoeging van *glucose* (0.500 gr. p. L.).
Herstel van frequentie en hefhoogte.

Protocol no. 124, 4-XII-'29.

Zuurstofonttrekking met NaCN.

a. Normale Ringer.
Freq.: 36.

b. Ringer + NaCN.
Freq. afname tot 13.
Daarna groepvorming. Gemiddelde freq. in de groepen: ± 15.

c. Toevoeging van *glucose* (0.500 gr. p. L.).
De groepen verdwijnen; regulair kloppen. Freq.: 25.

Protocol no. 120, 25-XI-'29.

Zuurstofonttrekking met NaCN.

a. Normale Ringer.
Freq.: 34.

b. Ringer + NaCN.
Freq. afname tot 5; daarna groepvorming.
(9 contracties per groep).

c. *Glucose:* de groepen verdwijnen.
Regelmatig kloppen; freq.: 20.

Protocol no. 121, 25-XI-'29.

Zuurstofonttrekking met NaCN.

a. Normale Ringer.
Freq.: 20.

b. Ringer + NaCN.
Freq. afname tot 8; daarna groepen (5—7 contracties per groep).

c. *Glucose.*
De groepen verdwijnen.
De frequentie is aanvankelijk 20, doch daalt later tot 12.

Protocol no. 122, 27-XI-'29.

Zuurstofonttrekking met NaCN.

a. Normale Ringer.
Freq.: 32.

b. Ringer + NaCN.
Aanvankelijk blijft de freq. dezelfde.
Afname van de hefhoogte tot 70 %.
Daarna freq. afname tot 12, waarbij zich de hefhoogte weer herstelt.

c. Toevoeging van *glucose* (0.500 gr. p. L.).
Dit heeft geen effect.

d. Toevoeging van *glucose.*
De freq. stijgt tot 20; de hefhoogte blijft onveranderd.

e. Normale Ringer + glucose.
Nu neemt ook de hefhoogte in omvang toe.

Protocol no. 175, 8-IV-'30.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a.O_2. Freq.: 44.

b.N_2. Freq. afname tot 36.

De hefhoogte neemt weinig af.
Daarna uitvallen van kamercontracties.
Verhouding van het aantal atrium en ventrikelslagen: 5 : 4; 4 : 3; 2 : 1; tenslotte klopt de kamer in de halve sinusfrequentie.
Freq. van de sinus: 36; freq. van den ventrikel: 18.
Inmiddels is de hefhoogte tot 70 % verminderd.

c. *Glucose.*
De frequentie van de ventrikelslagen wordt 36.
De hefhoogte blijft onveranderd.

d.O_2. Freq.: 36.
De hefhoogte herstelt zich volkomen (100 %).

Protocol no. 176, 9-IV-'30.

Zuurstofonttrekking met N_2.

a.O_2. Freq.: 40.

b.N_2. Freq. afname tot 36.
Daarna uitvallen van kamerslagen.
Verh. aantal atrium en ventrikelslagen: 5 : 4; 4 : 3; tenslotte: 4 : 1; 5 : 1; 8 : 1.

c. *Glucose.*
Er vallen nu geen ventrikelcontracties meer uit.
Regelmatig kloppen; freq.: 36.

Protocol no. 160, 31-I-'30.

Invloed van melkzuur.

a. Normale Ringer (30 ccm.).
Freq.: 36.

b. Toevoeging van 8 gtt. *melkzuur* (handelspraeparaat) (opl. van 1 %). Hiermede wordt een concentratie bereikt van ± 0,01 %.
De frequentie verandert niet.

Voorbijgaande tonustoename.
De hefhoogte neemt aanvankelijk af tot 20 %, doch herstelt zich weer tot op 60 % van de aanvangswaarde.

Protocol no. 162, 2-II-'30.

Invloed van melkzuur.

a. Normale Ringer (30 ccm.).
Freq.: 34.

b. Toevoeging van 6 gtt. eener 1 % opl. van melkzuur.
Gelijktijdig tonustoename en vermindering van de hefhoogte.
De top- en voetlijnen bewegen zich dus naar elkaar toe.
De freq. wordt niet beïnvloed.

Protocol no. 165, 20-II-'30.

Invloed van melkzuur.

Bij deze proef werd rechtsdraaiend melkzuur gebruikt.
Evenals bij de voorgaande proeven reageerde het hart met tonustoename en afname van de hefhoogte.
Bij toediening in grootere doses, zoodat een concentratie van 0,01 % werd overschreden, trad onmiddellijk hartstilstand in.

Protocol no. 166, 23-II-'30.

Invloed van Na-lactaat.

a. Normale Ringer (30 ccm.).

b. Toevoeging van *Na-lactaat* (handelspraeparaat).
Bij tusschenpoozen van enkele minuten werd achtereenvolgens van een 5 % oplossing toegevoegd: 1 cc, 2 cc, 2 cc, 2 cc, etc., in totaal 17 cc., zoodat de concentratie in de doorstroomingsvloeistof tenslotte was gestegen tot 1,9 %.
Aanvankelijk had het lactaat geen invloed op de frequentie.

Bij iedere maal, dat lactaat werd toegevoegd, daalde de hefhoogte, om zich spoedig daarna weer te herstellen.
Toename van de hefhoogte tot 115 %.
Inmiddels was de frequentie verminderd van 36 op 30.

Protocol no. 167, 24-II-'30.

Invloed van Na-lactaat.

a. Normale Ringer (30 ccm.).
Freq.: 34.

b. Toevoeging van 4 gtt. *Na-lactaat* (5 % opl.).
Voorbijgaande geringe afname van de hefhoogte, freq.: 34.

c. Toevoeging van 8 gtt. lactaat.
De freq. neemt af tot 28, terwijl de hefhoogte stijgt tot 120%.

Protocol no. 168, 25-II-'30.

Invloed van Na-lactaat.

a. Normale Ringer (30 ccm.).
Freq.: 32.

b. Toevoeging van *Na-d-lactaat.*
Dit werd verkregen door neutralisatie van rechtsdraaiend melkzuur met $NaHCO_3$.
Toegevoegd werd 1 ccm. van een 5 % opl.
Voorbijgaande afname van de hefhoogte en tonustoename.
Tenslotte vermindert de freq. tot 26.
Toename van de hefhoogte tot 120 %.

Protocol no. 169, 25-II-'30.

Invloed van Na-lactaat.

a. Normale Ringer (30 ccm.).
Freq.: 28.

b. Toevoeging van enkele ccm *Na-d-lactaat.*
De freq. blijft onaangetast.

De hefhoogte vermindert aanvankelijk tot 90 % van de aanvangswaarde, doch neemt daarna toe tot 110 %.
In totaal wordt 8 ccm. Na-d-lactaat (5 % opl.) toegevoegd, zoodat een concentratie ontstaat van 1,2 %.
De freq. vermindert ten slotte tot 22, terwijl de hefhoogte vermindert tot de aanvangswaarde (100 %).

Protocol no. 170, 27-II-'30.

Invloed van Na-lactaat bij O_2-gebrek.

a.O_2. Frequentie: 30.
b.N_2. De freq. vermindert tot 18.
Afname van de hefhoogte tot op 60 %.
c. Toevoeging van 1 ccm. 5 % opl. *Na-d-lactaat.*
De freq. vermindert tot 16.
Afname van de hefhoogte tot op 45 %.

Protocol no. 171, 28-II-'30.

Invloed van Na-lactaat bij O_2-gebrek.

a.O_2. Frequentie: 24.
b.N_2. De hefhoogte vermindert tot op 30 %, terwijl de frequentie aanvankelijk dezelfde blijft.
Daarna vallen kamerslagen uit.
c. Toevoeging van *Na-d-lactaat* (1 ccm. eener 5 % opl.)
De kamerslagen worden steeds zeldzamer.
Tenslotte stilstand.

Protocol no. 172, 2-III-'30.

Invloed van Na-lactaat op het glucose-effect bij O_2-gebrek.
a.O_2. Frequentie: 30.
b.N_2. Er wordt gewacht tot het hart stilstaat.
c. Toevoeging van 1 ccm. 5 % *Na-lactaat*opl.
Het hart blijft stilstaan.

d. Toevoeging van 1 ccm. 5 % *glucose*-opl.
Herleving van het hart.
Freq.: 24.
Hefhoogte: 25 % van de aanvangswaarde.

e. De doorstroomingsvloeistof wordt door versche Ringersche oplossing vervangen.
Er wordt weer gewacht tot het hart stilstaat.

f. Toevoeging van 1 ccm. *glucose*-opl.
Herleving van het hart.
Freq.: 28.
Hefhoogte: 50 % van de aanvangswaarde.

g.O_2. De frequentie herstelt zich tot 30.
De hefhoogte neemt toe tot de aanvangswaarde (100 %).

Protocol no. 173, 3-III-30.

Invloed van Na-lactaat op het glucose-effect bij O_2-gebrek.

a.O_2. Freq.: 28.

b.N_2. Vermindering van frequentie en hefhoogte.
Tenslotte ver uiteen liggende kamerslagen.

c. Toevoeging van 1 ccm. *Na-lactaat* (5 % opl.).
Geen verandering.

d. Toevoeging van 1 ccm. *glucose*-opl. (5 %).
De frequentie herstelt zich tot 26.
De hefhoogte bedraagt 50 % van de aanvangswaarde.

e. De doorstroomingsvloeistof wordt vervangen door versche Ringer.

f. Nadat de hartswerking weer is verminderd, wordt weer 1 ccm. *glucose*-oplossing aan de circuleerende vloeistof toegevoegd.
Toename van de frequentie tot 28.
De hefhoogte bedraagt 70 % van de aanvangswaarde.

g.O_2. Toename van de hefhoogte tot 100 %.

Protocol no. 174, 6-III-'30.

Invloed van Na-lactaat op het glucose-effect bij aanwezigheid van O_2.

a. Normale Ringer.
Freq.: 22.

b. Toevoeging van *Na-lactaat* in dusdanige hoeveelheid, dat een concentratie wordt bereikt van 0,1 %.
De hefhoogte wordt niet beïnvloed.
Daarentegen neemt de frequentie af tot 10.

c. De doorstroomingsvloeistof wordt ververscht.
De frequentie herstelt zich onmiddellijk (22).

d. Toevoeging van *Na-lactaat* tot een concentratie van 0,25 %.
Aanvankelijke afname van de frequentie.
Daarna groepvorming.
De hefhoogte blijft onaangetast.

e. Toevoeging van *glucose* (concentratie 0,15 %).
De groepen verdwijnen; regelmatige pulsaties.
Frequentie: 10.

HOOFDSTUK IV.

De werking van monojoodazijnzuur op het kikvorschhart.

Over de giftwerking van monojoodazijnzuur op de skeletspier en de desbetreffende publicatie van Lundsgaard, deelde ik een en ander mede op blz. 15. Als de voornaamste resultaten van zijn onderzoekingen noemde ik reeds het feit, dat in vergiftigde spieren bij arbeidsverrichting géén melkzuur wordt gevormd en dat de phosphageenvoorraad, welke bij normale spieren vrijwel op constant niveau blijft, bij vergiftiging na eenige samentrekking totaal verdwijnt.

De juistheid van Lundsgaard's hypothese in het midden latende, meen ik met voldoende zekerheid te mogen aannemen dat bij vergiftiging met monojoodazijnzuur de resynthese van de energieleverende stof, in casu het phosphageen, te niet wordt gedaan. De bedoelde vergiftiging vertoont aldus in dit opzicht eenige overeenkomst met den toestand, welke door zuurstof-onttrekking wordt teweeggebracht. In het laatste geval wordt immers door het uitschakelen van de oxydatieprocessen, de resynthese evenzeer uitgeschakeld. Hier echter betreft het de resynthese van melkzuur tot koolhydraat, terwijl in het eerste geval bedoeld is de omzetting van anorganisch phosphorzuur in phosphageen. De overeenkomst is dus slechts een schijnbare. Wat de glycogeenafbraak betreft, welke tijdens anaerobiose niet is gestoord, ben ik geneigd aan te nemen, dat ook deze door de vergiftiging met monojoodazijnzuur geheel is stopgezet. Immers het afvalproduct, dat bij de glycogeenafbraak voor den dag moet komen, het melkzuur, wordt niet meer gevormd. Ter verduidelijking breng ik de veranderingen welke optreden,

resp. tijdens anoxybiose en tijdens de vergiftiging met de joodazijnzuurverbinding, hieronder in tabelvorm:

Tijdens:	melkzuurvorming uit glycogeen	phosphorzuurvorming uit phosphageen	resynthese van melkzuur	resynthese van phosphorzuur
anoxybiose	aanwezig	aanwezig	afwezig	afwezig
vergiftiging met m-joodazijnzuur	afwezig	aanzienlijk	afwezig	afwezig

Volgens P. en G. P. Eggleton bevat het hart evenals de skeletspier phosphageen, hoewel in veel geringer mate. Zij vergeleken het phosphageengehalte van de maag met dat van het hart en van de M. Gastrocnemius en vonden dat de hoeveelheden in deze verschillende organen zich verhouden als 0 : 5 : 55.

Hoewel hierdoor een onderzoek naar de werking van monojoodazijnzuur op het kikvorschhart reeds gerechtvaardigd ware, ondernam ik de desbetreffende proeven hoofdzakelijk naar aanleiding van de volgende overwegingen.

Door verschillende onderzoekers (Berblinger, Marchand, Nagayo, e.a.) is vastgesteld, dat in de hartspier vooral het nodale weefsel opvallend veel glycogeen bevat. Zelfs vond Mönckeberg in deze omstandigheid een middel om de anatomische verhoudingen van het geleidingssysteem te bestudeeren.

De kamermusculatuur staat dus, wat het glycogeengehalte aangaat, bij de prikkelcentra ten achter.

Daartegenover vermeldt Martino, dat in vergelijking met de andere hartsgedeelten, de ventrikel het grootste gehalte aan phosphageen blijkt te bezitten.

Hoewel de fundamenteele eigenschappen, welke door Engelmann aan de hartspier werden toegekend, in meerdere of mindere

mate ook geldig zijn voor ieder hartsgedeelte afzonderlijk, zal niemand ontkennen, dat de kamermusculatuur is gedifferentieerd tot het contractiele orgaan bij uitnemendheid, terwijl het nodale weefsel meer als een element van prikkelgeleiding en prikkelvorming is te beschouwen. Ik stel mij voorts geheel op het standpunt der myogene leer, als ik de *prikkelvorming* en de *prikkelbaarheid* opvat als twee volkomen van elkaar te scheiden eigenschappen. Deze klassieke opvatting laat zich evenwel uitbreiden, door aan te nemen, dat die eigenschappen worden beheerscht door twee, eveneens te scheiden, chemische processen. Terwijl de prikkels op zeer bepaalde plaatsen moeten gevormd worden, heeft een overdracht plaats op andere weefselelementen, die voor die prikkels gevoelig zijn en die er met een samentrekking op kunnen reageeren.

Aangezien dus de *prikkelbaarheid* en de *contractiliteit* gebonden zijn aan dezelfde weefselelementen is het bovendien waarschijnlijk, dat deze eigenschappen gelijktijdig kunnen veranderen tengevolge van een wijziging in een en hetzelfde physico-chemische proces.

Op grond van de verschillen in glycogeen-, resp. phosphageengehalte van het nodale weefsel en van de ventrikelmusculatuur, acht ik het niet uitgesloten, dat de prikkelvorming tot stand komt vooral ten koste van glycogeenafbraak, terwijl de contractie in hoofdzaak wordt mogelijk gemaakt door phosphageensplitsing.

Nu maken de mededeelingen van L u n d s g a a r d het waarschijnlijk, dat de glycogeenafbraak door vergiftiging met monojoodazijnzuur wordt stopgezet. Het verdwijnen van de phosphageenvoorraad tijdens die vergiftiging echter is een bewijs, dat de afbraak van deze substantie nog blijft voortgaan. Dientengevolge meende ik in het monojoodazijnzuur een middel gevonden te hebben, om mijn zoo juist geopperde hypothese experimenteel te toetsen.

In hoofdzaak heb ik getracht, een bevestiging te verkrijgen op de volgende vragen:

1°. Bestaat er een relatie tusschen prikkelbaarheid en contractiliteit?

2°. Is er reden om aan te nemen, dat aan de prikkelvorming eenerzijds, en aan de contractiliteit en de prikkelbaarheid anderzijds, twee chemische processen ten grondslag liggen, welke van verschillenden aard zijn?

Methodiek.

Evenals bij de proeven over den invloed van zuurstofonttrekking, werd ook hier geëxperimenteerd met de harten van Rana esculenta. Het praepareeren en opbinden op een gewone Symes canule geschiedde op de wijze, welke op blz. 26 werd beschreven. Voor de doorstrooming met Ringersche vloeistof gebruikte ik het gewone perfusie-apparaat van N o y o n s, gedreven met gewone lucht, welke de zuurstofvoorziening ruimschoots waarborgt. Het monojoodazijnzuur, dat Dr. v. R o m b u r g zoo vriendelijk was voor ons te bereiden, werd toegediend als monojoodnatriumacetaat. Na neutralisatie van het zuur met Na_2CO_3 (ten opzichte van neutraalrood als indicator) werd een oplossing verkregen waarvan 5 cc. 100 milligram monojoodazijnzuur bevatte.

Hiervan werden 2 druppels toegevoegd aan de circuleerende Ringersche vloeistof, waarvan de hoeveelheid meestal niet meer dan 25 ccm. bedroeg, zoodat op deze wijze een concentratie van 8 mgr. % (0.008 %) werd bereikt. (Ter vergelijking van deze dosis met de door L u n d s g a a r d gebruikte concentratie's zij vermeld, dat deze onderzoeker bij zijn proefdieren met 0.04 m.gram monojoodazijnzuur per gram lichaamsgewicht nog juist een totale rigiditeit kon verwekken).

Waargenomen verschijnselen.

Dat de harten niet steeds op volkomen dezelfde wijze op de vergiftiging reageerden, moge blijken uit de aan dit hoofdstuk toegevoegde protocollen, waarin een gedeelte van de desbetreffende

proeven is vervat. Toch meen ik de verschijnselen welke het kikvorschhart tijdens de inwerking van het gif vertoont, te kunnen verdeelen in verschillende stadia, al zijn deze verschijnselen niet regelmatig alle aanwezig. (Zie figuur 14).

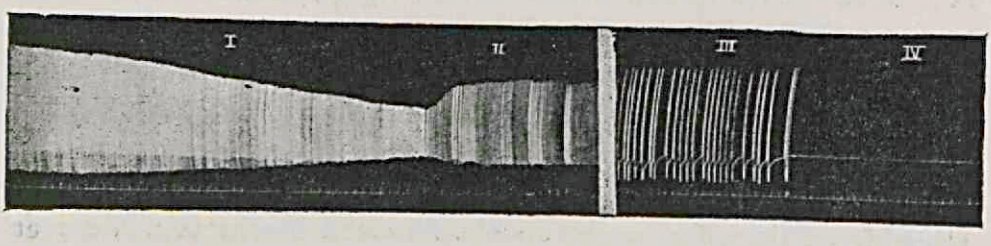

Fig. 14. Vergiftiging met monojood azijnzuur. 4 stadia: I. afname van de hefhoogte. II. Uitvallen van kamerslagen, waarbij de hefhoogte zich herstelt. III. Kamerautomatie. IV. Stilstand van de kamer. Tijd in 10 seconden.

1e stadium. De eerste verandering, die het hart tengevolge van de vergiftiging vertoont, is steeds een afname van de hefhoogte, bij gelijkblijvende frequentie. Meestal gaat hieraan een tonustoename gepaard. In enkele gevallen vormen de toppen van de curve een gelijkmatig dalende lijn, totdat na eenige minimale contracties het hart volkomen stilstaat. Meestal echter wordt, nadat de contracties voor een belangrijk deel in omvang hebben verloren, het beeld plotseling veranderd, door het intreden van een

2e stadium. Er vallen nu en dan ventrikelslagen uit. Bovendien neemt de hefhoogte nu niet meer af. Integendeel blijkt, naarmate er meer ventrikelpulsaties worden overgeslagen, de hefhoogte zich weer te herstellen. De functie van de voorkamer echter wordt steeds slechter en na eenigen tijd staat dit hartsgedeelte definitief stil.

Het *3e stadium* dat nu volgt, bestaat in een automatie van de kamer. De kamerautomatie treedt ook op, indien het 2e stadium wordt overgeslagen. Na den stilstand van het hart, welke in dat geval meestal eenige minuten duurt, begint de ventrikel weer spon-

taan te kloppen met een allengs toenemende frequentie en contractiehoogte. Merkwaardig is, dat tijdens het derde stadium de contractiliteit zich meestal volkomen herstelt. De frequentie is steeds gering; vaak wordt de hartfunctie door langere pauzen onderbroken en in enkele gevallen komen de groepen van Luciani in onmiskenbare gedaante voor den dag.

Na eenigen tijd treedt een definitieve stilstand op, waarmee het *4e stadium* der vergiftiging is bereikt. Spontane contracties komen dus niet meer voor. Echter blijkt de ventrikel op een mechanischen prikkel nog zeer goed te reageeren. Het praeparaat leent zich dan ook nog uitstekend voor verdere proefnemingen in verband met de prikkelbaarheid en de contractiliteit van den ventrikel.

Onderzoek naar prikkelbaarheid en contractiliteit.

Ten behoeve hiervan werd de volgende opstelling gemaakt: Door middel van twee draden werd het hart verbonden met de secundaire klos van een inductorium, waarvan de primaire keten werd gevoed met een twee volts accumulator. Door inschakeling van een rheotoom volgens Noyons was het mogelijk het hart rhytmisch met openingsinductieslagen te prikkelen. Deze rheotoom bestaat uit een roteerende staaf, die bij zijn draaiende beweging twee contactinrichtingen achtereenvolgens kan sluiten en openen. Deze contactinrichtingen zijn ieder afzonderlijk gemonteerd op een geïsoleerd metalen onderstuk, hetwelk in zijn geheel verplaatsbaar is aangebracht op een horizontalen ring. Elke contactinrichting bestaat uit klein hefboompje, dat aan één kant eindigt in een kogelgewrichtje, hetwelk tevens contactpunt vormt. Het hefboompje wordt door een spiraalveertje getrokken tegen een metalen mesje, dat als tweede contactpunt dienst doet. De roteerende staaf is aan een harer uiteinden van een verticale stift voorzien, waardoor het hefboompje van het metalen mesje wordt weggeduwd. Het spiraalveertje trekt nu het hefboompje achter een ebonieten nokje, zoodat

het contact voorloopig verbroken blijft. Het andere einde van de roteerende staaf is voorzien van een vingervormig uitsteeksel waarmede het hefboompje weer over het nokje wordt heengetild, waarop het spiraalveertje het hefboompje tegen het metalen mesje trekt.

Nu werd een der beschreven contactinrichtingen geplaatst in den primairen stroomkring en het tweede in de secundaire keten geschakeld. Door de contactinrichtingen in de juiste volgorde op den metalen ring te bevestigen, was het nu mogelijk, de opening van de primaire stroomketen steeds te doen geschieden bij een gesloten secundairen stroomkring, waardoor prikkeling van het weefsel verkregen werd, terwijl bij sluiten van de primaire keten de secundaire steeds verbroken was en dus het weefsel ongeprikkeld bleef. Aangezien de roteerende staaf werd voortbewogen door een regelbaar gramophoonuurwerk, kon de prikkeling in verschillende frequenties geschieden. De rolafstand van het inductorium bepaalde verder de sterkte van den toegedienden prikkel.

De kunstmatige prikkeling van den ventrikel geschiedde steeds in het laatste vergiftigingsstadium. De enkele spontane contracties, die dan eventueel nog optraden, bleken niet storend voor de waardeering der uitkomsten.

Om het hart niet onnoodig verder te beschadigen, bepaalde ik steeds eerst den prikkeldrempel, door, uitgaande van een zeer zwakken prikkel, deze geleidelijk in sterkte op te voeren, totdat een openingsinductieslag door een samentrekking werd beantwoord. Ik werkte dientengevolge steeds met minimale prikkels.

a. Invloed der frequentie.

De wijziging van de prikkelfrequentie deed bij alle vergiftigde harten onmiddellijk een verandering in de grootte der samentrekkingen optreden. Naarmate de frequentie van prikkeling geringer genomen werd, steeg de hefhoogte en omgekeerd bleek een verhoogde prikkelfrequentie de hefhoogte onmiddellijk te drukken. In

de meeste gevallen was het hart ondanks de vergiftiging nog in staat, contracties van constante grootte uit te voeren, mits de frequentie een bepaald maximum niet overschreed. Als voorbeeld dient fig. 15.

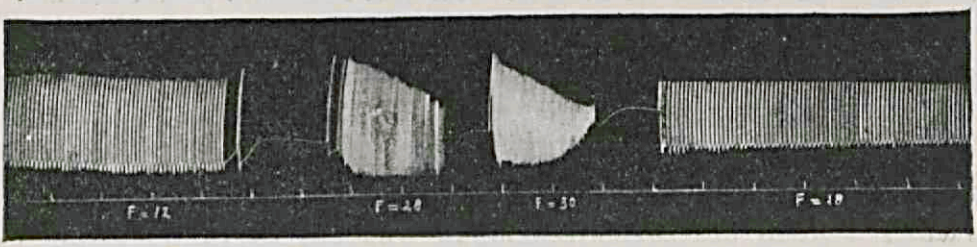

Fig. 15. Kunstmatige prikkeling van een met monojoodazijnzuur vergiftigd hart in verschillende frequenties. Tijd in minuten.

Het hart, waaraan deze curven zijn ontleend, werd achtereenvolgens geprikkeld met frequenties van 12, 28, 30 en 12 per minuut. Terwijl de grootere frequenties een daling van de contractiehoogte ten gevolge hebben, blijkt het hart op 12 prikkels per minuut gedurende geruimen tijd met onverminderde kracht te kunnen antwoorden. Indien dus het interval tusschen twee prikkels steeds lang genoeg is, blijft de hefhoogte vrijwel onaangetast. Wordt echter dit interval kleiner, dan neemt de hefhoogte onmiddellijk af. Na eenige snelopeenvolgende prikkels is zelfs het hart in het geheel niet meer tot een samentrekking van eenige beteekenis in staat. In een dergelijk geval duurt het meerdere minuten voor de contractiliteit is teruggekeerd.

Deze proeven leeren dus, dat de vergiftigde ventrikel, mits er wordt geprikkeld in een langzaam tempo, geruimen tijd zeer goed kan blijven functioneeren. Hoe sneller echter de kunstmatige prikkels elkaar opvolgen, hoe minder tijd het hart gegund wordt, om zich na iedere samentrekking te herstellen. Dit heeft als gevolg een afname van de contractiehoogte.

b. Prikkelbaarheid en contractiegrootte.

Bij deze proeven hield ik de frequentie, waarmee geprikkeld werd constant, voor verschillende harten varieerend tusschen 15—25 slagen per minuut en bezigde weer een minimale prikkelsterkte.

Evenals bij de voorgaande proefreeks nam de hefhoogte, indien de frequentie voldoende snel was genomen, spoedig af. Naarmate echter de contracties in grootte afnamen, kon ik den rolafstand van het inductorium vergrooten, zonder dat, als gevolg van de hierdoor afnemende stroomsterkte, contracties uitvielen. Met het kleiner worden der samentrekkingen was dus de prikkeldrempel gedaald, d.w.z. de prikkelbaarheid was toegenomen.

Het staken van de kunstmatige prikkeling gedurende eenige oogenblikken was meestal voldoende om de contractiliteit zich weer te doen herstellen.

Dan werd de prikkeling weer hervat in hetzelfde tempo en met dezelfde prikkelsterkte. Echter bleken deze prikkels, die tevoren voldoende waren, nu te zwak te zijn, om een contractie van den ventrikel op te wekken. De rolafstand moest weer worden verkleind, d.w.z. de prikkelsterkte op zijn oude waarde worden teruggebracht. Echter na eenige oogenblikken kon de rolafstand weer worden vergroot en wel zoodra de contractiehoogte weer was verminderd.

Een voorbeeld geeft fig. 16. De prikkeling bij *a* geschiedde met een rolafstand 60. Echter kon deze bij *b* tot 65 worden vergroot. Bij de hernieuwde prikkeling (*c*) bleken de rolafstanden 65 en 60 onvoldoende; eerst bij een rolafstand 55 antwoordde de ventrikel. Bij *d* kon echter de prikkelsterkte weer worden verlaagd (rol-afstand 64).

De overige proeven heb ik gedeeltelijk aan het slot van dit hoofdstuk vermeld. Hoewel hieruit niet mag worden afgeleid, dat er een rekenkundig verband tusschen de prikkelbaarheid en de contractiegrootte bestaat, m.a.w., dat bij toename der contractie-

hoogte met een bepaald bedrag, de prikkelbaarheid evenredig aan deze toename afneemt, zijn m.i. de volgende conclusies gerechtvaardigd:

a) tijdens rhytmische prikkeling neemt de contractiliteit geleidelijk af, terwijl de prikkelbaarheid toeneemt.

b) tijdens de rustperiode herstelt de contractiliteit, terwijl de prikkelbaarheid afneemt.

c) toename (resp. afname) der contractiliteit gaat steeds samen met vermindering (resp. vermeerdering) der prikkelbaarheid.

Deze verschijnselen zijn echter allerminst specifiek voor den

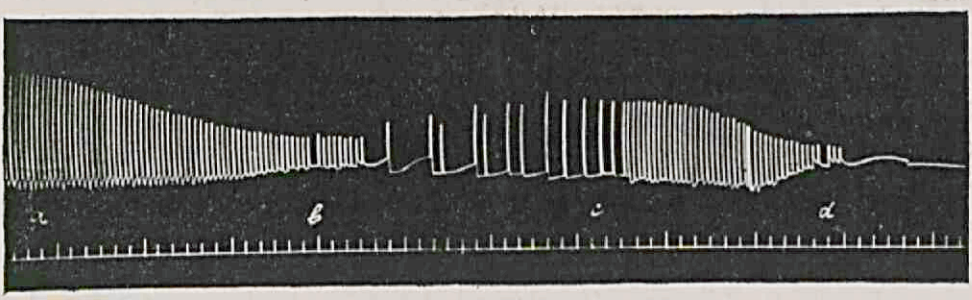

Fig. 16. Veranderingen in prikkelbaarheid van het met monojoodazijnzuur vergiftigde hart (zie tekst). Tijd in 10 seconden.

toestand, welke door monojoodazijnzuur wordt teweeggebracht. O e h r w a l l nam dezelfde veranderingen waar bij hartpraeparaten welke onder uitsluiting van zuurstof werden geprikkeld. Ook hij kreeg den indruk „alsob die Muskulatur, je nachdem sie schwächer wird, auch reizbarer werde, so dasz bei kleinen Kontraktionen ein schwächerer Reiz erforderlich wäre und umgekehrt."

Beschouwingen.

Met gebruikmaking van de hierboven beschreven feiten kunnen nu de vergiftigingsstadia, welke het hart na het toedienen van

monojoodazijnzuur doorloopt, op m.i. aannemelijke wijze worden verklaard.

Tengevolge van de vergiftiging worden de processen welke aan de prikkelvorming en aan de samentrekkingen ten grondslag liggen, beide geremd. Dit is, wat het contractiliteitsproces betreft, zonder meer af te leiden uit de snelle afname van de hefhoogte welke het eerste stadium kenmerkt. Echter bewijst de hartstilstand, welke steeds aan de ventrikelautomatie voorafgaat, (3e stadium) dat ook de sinusautomatie wordt aangetast. Merkwaardigerwijs blijft de frequentie vrijwel onaangetast; evenwel nemen de sinusprikkels in sterkte af. Dat deze vermindering in prikkelsterkte veelal niet merkbaar is, (doordat er geen ventrikelslagen uitvallen) vindt zijn verklaring in toename van de prikkelbaarheid van den ventrikel, naarmate de contractiliteit afneemt. De afname in sterkte van de sinusprikkels wordt dus door de prikkelbaarheidstoename van den ventrikel gecompenseerd. Daardoor blijft het hart regelmatig kloppen totdat de contractiliteit geheel is uitgeput, tenminste in die gevallen, waarin het 2e stadium wordt overgeslagen. Meestal echter vallen er reeds spoedig ventrikelslagen uit, lang vóórdat de contractiliteit in belangrijke mate is verminderd.

Klaarblijkelijk wordt dus doorgaans het afnemen der prikkelsterkte niet voldoende gecompenseerd door prikkelbaarheidstoename van den ventrikel. Doordat telkens kamercontracties uitblijven heeft de ventrikel in de langere rustpoozen, die hiervan het gevolg zijn, meer gelegenheid om zich te herstellen. Vandaar, dat in het 2e stadium de hefhoogte niet langer afneemt.

Vanaf het 3e stadium is de sinus voorgoed uitgeschakeld, de voorkamers blijven nog eenigen tijd pulseeren, maar weldra blijft de ventrikel over als het eenige hartsgedeelte, dat nog functioneert. Tenslotte gaat ook de prikkelvorming in den ventrikel geheel te loor, zoodat in het vierde stadium nog slechts prikkelbaarheid en contractiliteit behouden blijven.

Onder invloed van de vergiftiging valt dus de sinus het aller-

eerst uit, daarna staken de voorkamers hun werkzaamheid en tenslotte verdwijnt de kamerautomatie. De contractiliteit en de prikkelbaarheid van den ventrikel blijven het langst intact. Het voornaamste verschilpunt tusschen dit vergiftigingsbeeld en het gedrag van het kikvorschhart bij zuurstofonttrekking ligt nu hierin, dat in het laatste geval, nadat het hart heeft opgehouden te pulseeren door het uitvallen van den sinus, nooit kamerautomatie optreedt, blijkbaar omdat de schadelijke invloed, welke het sinusweefsel van het zuurstofgebrek ondervindt, zich terzelfdertijd en in dezelfde mate op den ventrikelmuskulatuur doet gelden.

Bij vergiftiging met monojoodazijnzuur echter blijft de ventrikel, nadat de sinus reeds volkomen is uitgeschakeld, nog geruimen tijd functioneeren.

Indien de opvatting juist is, dat door die vergiftiging de melkzuurvorming, resp. de glycogeenafbraak, wordt geremd, terwijl de phosphageenafbraak onaangetast blijft, mag op grond van de wijze waarop het hart reageert, worden besloten, dat de glycogeenafbraak essentieel is voor de prikkelvorming, en dat de contractiliteit meer afhankelijk is van de phosphageenstofwisseling.

Hoewel ik het phosphageen dus speciaal met de contractiliteit in verband wil brengen, kan ik natuurlijk de eventueele beteekenis van andere stoffen (met name koolhydraten) voor die eigenschap, niet uitsluiten.

In elk geval blijkt de ventrikel tengevolge van de vergiftiging reeds spoedig een groot deel van zijn contractiel vermogen te verliezen. Dit zou er op kunnen wijzen, dat de verminderde glycogeenafbraak reeds van den beginne ook de samentrekbaarheid beïnvloedt. Er is evenwel nog een andere verklaring mogelijk. Doordat het monojoodazijnzuur de resynthese van het phosphageen onmogelijk maakt, is n.l. de totaal beschikbare voorraad vrij spoedig verbruikt. Waar nu die hoeveelheid gestadig afneemt, kan het niet anders, of een verminderde samentrekbaarheid van de kamer moet hiervan het gevolg zijn.

Uit die geleidelijke afname is ook de invloed van wijziging der prikkelfrequentie op de contractiehoogte verklaarbaar.

Dit verschijnsel is reeds uitvoerig beschreven door Scheinfinkel, die het kon vaststellen bij harten, welke onder anaerobe voorwaarden geprikkeld werden. Hij nam waar, dat bij een kikvorschhart, dat door een frequente prikkeling tijdens anaerobiose sterk verminderde uitslagen maakte, de hefhoogte toenam, indien de frequentie werd verlangzaamd.

Scheinfinkel concludeert daaruit, dat voor het herstel van het hart de zuurstof niet noodzakelijk is en ziet hierin een principieel onderscheid tusschen hart en skeletspier. Deze is n.l., zooals Labhardt aantoonde, niet in staat zich te herstellen bij afwezigheid van zuurstof. Wat bij de skeletspier „vermoeienis" genoemd wordt, is volgens Scheinfinkel bij het hart slechts „schijnbare vermoeienis". Hij besluit:

„Da sowohl die scheinbare Ermüdung wie die Erholung bei „Sauerstoffmangel eintritt, lassen sich hieraus Folgerungen über „die Natur der hierbei in Betracht kommenden Vorgänge ziehen. „Durch die frequentere Reizung gerät der Herzmuskel in einen „Zustand der ihn verhindert, die gleichen Kontraktionshöhen wie „im Anfang zu erreichen. Dieser Zustand ist aber weder durch „Sauerstoffmangel noch durch Stoffmangel bedingt. Dies wird da„durch bewiesen, dasz die Erholung aus diesem Zustand weder des „Sauerstoffs noch der Zufuhr von neuem Stoff bedarf. Es scheint „eher der Mechanismus oder die Geschwindigkeit eines physiko„chemischen Vorganges allmählich verändert zu sein, wenn es zur „scheinbaren Ermüdung kommt und weil dem so ist, ist auch die „Ermüdung nur eine scheinbare."

Blijkbaar wil Scheinfinkel eerst van vermoeienis spreken, wanneer de contracties in grootte gaan afnemen. Bij prikkeling met geringe frequentie neemt de hefhoogte weer toe, dus was het hart tevoren niet werkelijk vermoeid, doch vertoonde slechts „scheinbare Ermüdung".

Het is m.i. onjuist om het begrip „vermoeienis" uitsluitend met de contractiegrootte in verband te brengen. Het constant blijven van de hefhoogte onder bijzondere voorwaarden is geen bewijs dat de spier niet vermoeid is. Het essentiëele van de toestandsverandering die Scheinfinkel „schijnbare vermoeienis" noemt, is ongetwijfeld de verlangzaming van het herstelproces. Het feit, dat het hart niet meer in staat is, bij opvoering van de prikkelfrequentie met onverminderde contracties te antwoorden is hiervan het gevolg. Veeleer is dus de verminderde reactiesnelheid van het herstelproces een bewijs voor werkelijke vermoeienis.

Overigens is hetzelfde verschijnsel ook bij het normale hart aantoonbaar. Omdat de reactiesnelheid van het herstelproces hier uiteraard veel grooter is, moet men het normale hart met een zeer groote frequentie prikkelen, om de contractiehoogte te doen afnemen. Wanneer het interval tusschen twee prikkels slechts klein genoeg is, schiet ook hier het herstelproces te kort. Er bestaat dus slechts een gradueel verschil tusschen het normale en het anaerobe, resp. vergiftigde hart. In beide gevallen kan m.i. van werkelijke vermoeienis gesproken worden.

Het herstelproces bestaat waarschijnlijk in het verdwijnen van afvalproducten na iedere samentrekking en het vervangen hiervan door nieuwe stoffen, welke de energie voor de volgende contractie moeten leveren. Ik stel mij voor, dat de in de contractiele spierelementen aanwezige stoffen bij elke contractie totaal worden verbruikt, om onmiddellijk daarna te worden aangevuld uit de depôts, welke zich in de niet-contractiele gedeelten van de spiercellen bevinden. Wanneer de verplaatsing van de energieleverende stoffen in een diffusieproces bestaat, is het waarschijnlijk, dat de diffusiesnelheid o.a. bepaald wordt door de totale beschikbare hoeveelheid dier stoffen. Geraken de depôts uitgeput dan zal, volgens de wet van de massawerking, de diffusiesnelheid afnemen. Deze veronderstelling juist zijnde, zou dan de snelheid van het herstelproces ten

slotte afhankelijk zijn van de beschikbare hoeveelheid energieleverende stof, in dit geval phosphageen.

M.i. is de phosphageenvermindering direct verantwoordelijk voor de „scheinbare Ermüdung". In tegenstelling met S c h e i n f i n k e l neem ik dus aan, dat het gebrek aan stof, resp. aan zuurstof, wel degelijk als de oorzaken van het verschijnsel zijn te beschouwen.

Dat de skeletspier zonder zuurstofopname niet in staat is, zich na frequentievermindering te herstellen, is te verklaren uit het feit, dat deze de permanente doorvloeiing met Ringersche vloeistof, zooals deze bij het hart wordt toegepast, totaal moet missen.

Het hart verkeert n.l. in de gunstige omstandigheid, dat de afvalproducten, wier aanwezigheid het herstelproces ongetwijfeld belemmert, voor een groot gedeelte worden uitgespoeld. Bij de skeletspier is meestal het verwijderen van schadelijke stoffen op deze wijze minder gemakkelijk, waardoor de skeletspier zich minder goed kan herstellen en spoediger uitgeput raakt.

PROTOCOLLEN.

Protocol no. 131, 27-II-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
   Frequentie: 44.

b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (tot een concentratie van 0,008 %.
   Tonustoename en afname van de hefhoogte tot 50 % van de aanvangswaarde.
   De frequentie blijft 44 (1° stad.).
   Daarna uitvallen van kamercontracties; de frequentie wordt nu 22.
   De hefhoogte neemt weer toe (2° stad.).
   Ventrikelautomatie.

Frequentie: 16; de hefhoogte neemt toe tot 70 %.
Langzamerhand afname van de frequentie en toename van de hefhoogte tot 100 % van de begin waarde (3° stad.).
Stilstand (4° stad.).
Na mechanische prikkeling volgen spontaan 4 groepen van Luciani, daarna enkele ver uiteenliggende contracties.
Tenslotte definitieve stilstand.
Het hart is nog goed prikkelbaar.

Protocol no. 132, 28-II-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 30.

b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).
Tonustoename en vermindering van de hefhoogte tot 15 %.
Daarna volgen enkele ver uiteenliggende contracties.
Stilstand gedurende 1 minuut, dan kamerautomatie.
De hefhoogte stijgt tot 35 %.
Frequentie: 11. De frequentie neemt iets toe tot 13, waarbij de hefhoogte afneemt tot 25 %.
Na 40 min. stilstand.
Het hart reageert nog goed op mechanische prikkeling.

Protocol no. 134, 12-III-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 26.

b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).
Tonustoename en afname van de hefhoogte tot ± 2 %.
De frequentie blijft dezelfde.
Na enkele seconden stilstand volgt kamerautomatie, waarbij de hefhoogte zich herstelt tot 100 % van de aanvangswaarde.

Na eenige ver uiteenliggende contracties staat het hart definitief stil.
De prikkelbaarheid blijft nog geruimen tijd intact.

Protocol no. 135, 14-III-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 34.
b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).
Geen verandering in tonus en frequentie.
Nadat de hefhoogte tot op de helft is verminderd treedt kamerautomatie in.
Frequentie: 20, hefhoogte 70 %.

Protocol no. 137, 17-III-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 40.
b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).
Afname van de hefhoogte tot 20 %.
De frequentie blijft hetzelfde.
Na eenige minuten stilstand ontwaakt de ventrikelautomatie.
Groepvorming; 4 contracties per groep.
Tenslotte ver uiteenliggende contracties die leiden tot hartstilstand.

Protocol no. 139, 24-III-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 40.
b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).

Afname van de hefhoogte tot 70 % daarna hartstilstand gedurende 3 minuten, dan ventrikelautomatie.
Frequentie 6 à 8.
De hefhoogte herstelt tot 100 % van de aanvangswaarde.

Protocol no. 140, 25-III-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 30.

b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).
Tonustoename en afname van hefhoogte tot 20 %.
De frequentie vermindert tot 24.
Na 10 minuten ventrikelautomatie waarbij de hefhoogte zich herstelt tot 100 %.
Spoedig ontstaan tusschen de contracties ruimten van 30 tot 50 seconden, daarna hartstilstand.
Het hart is nog goed prikkelbaar.

Protocol no. 141, 26-III-'30.

Vergiftiging van het hart met monojoodazijnzuur.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 30.

b. Toevoeging van *m-jood-acetaat* (conc. 0.008 %).
Tonustoename en afname van de hefhoogte tot 40 %.
De frequentie blijft 30.
Daarna kamerautomatie, frequentie 20.
De hefhoogte herstelt zich tot 100 % van de aanvangswaarde.
Na 30 min. hartstilstand.
De prikkelbaarheid is nog geruimen tijd aanwezig.

Protocol no. 142, 27-III-'30.

Electrische prikkeling in verschillende frequenties.

Het hart wordt doorstroomd met Ringersche vloeistof, welke 0.008 % m-jood-acetaat bevat.
Er wordt nu gewacht tot de ventrikel volkomen stilstaat. Daarna wordt de prikkeldrempel bepaald, uitgaande van zeer zwakke prikkels. Deze bestaan in openingsinductieslagen; verkregen met een gewoon inductorium, dat wordt gevoed met een 2-volts-accumulator. De prikkelsterkte wordt uitgedrukt in den rolafstand in mM. Voor de prikkeldrempel wordt gevonden: 75 mM.

Nu volgt rhytmische prikkeling in de volgende frequenties:

a. Frequentie: 12.
   De hefhoogte der samentrekkingen blijft 100 %.

b. Frequentie: 28.
   Na 53 samentrekkingen is de hefhoogte verminderd tot 60 % van de aanvangswaarde.
   Rustperiode van 2 min.
   Bij mechanische prikkeling blijkt de samentrekbaarheid volkomen te zijn hersteld.

c. Frequentie: 12.
   De hefhoogte der samentrekkingen blijft 100 %.

d. Frequentie: 30.
   Na 53 samentrekkingen is de hefhoogte verminderd tot 40 % van de aanvangswaarde.
   Rustperiode van 1 min.
   Bij mechanische prikkeling volgt een maximale contractie.

e. Frequentie: 12.
   De hefhoogte der samentrekkingen blijft 100 %.
   De prikkeling wordt 8 minuten voortgezet, waarbij geen afname van de contractiehoogte optreedt.
   De proef wordt gestaakt.

Protocol no. 143, 29-III-'30.

Electrische prikkeling in verschillende frequenties.

Het hart wordt op dezelfde wijze behandeld als in de voorgaande proef werd beschreven.

Nadat de ventrikel volkomen stilstaat, wordt met de kunstmatige prikkeling aangevangen.

a. Frequentie: 12.
Na 50 samentrekkingen is de hefhoogte verminderd tot 70 % van de aanvangswaarde.
Rustperiode van 3 min.
Bij mechanische prikkeling blijkt de contractiliteit weer tot 100 % te zijn toegenomen.

b. Frequentie: 8.
Na 50 samentrekkingen is de hefhoogte verminderd tot 90 % van de aanvangswaarde.
Rustperiode van 2 min.

c. Frequentie: 20.
Na 40 samentrekkingen is de hefhoogte practisch nihil.
Rustperiode van 10 min.
De contractiliteit heeft zich volkomen hersteld.

d. Frequentie: 8.
De hefhoogte vermindert nu snel.
De proef wordt gestaakt.

Protocol no. 144, 29-III-'30.

Electrische prikkeling in verschillende frequenties.

Proefopstelling en voorbereiding als bij de voorgaande proef.

a. Frequentie: 12.
De hefhoogte der samentrekkingen blijft 100 %.

b. Frequentie: 25.
Na 51 samentrekkingen is de hefhoogte verminderd tot 50 % van de aanvangswaarde.
Rustperiode van 4 min.
Mechanische prikkeling. Er volgt een maximale contractie.

c. Frequentie: 12.

De hefhoogte is na 50 samentrekkingen verminderd tot 70 % van de aanvangswaarde.
Rustperiode van 5 min.

d. Frequentie: 22.
Na 42 samentrekkingen is de hefhoogte verminderd tot ± 5 % van de aanvangswaarde.
Rustperiode van 10 min.

e. Frequentie: 10.
Na 44 samentrekkingen is de frequentie verminderd tot 50 % van de aanvangswaarde.
De proef wordt gestaakt.

Protocol no. 145, 31-III-'30.

De verandering in prikkelbaarheid.

De proefopstelling is dezelfde als bij de hiervoren beschreven proeven. Na toevoeging van m-jood-acetaat tot een concentratie van 0.008 %, wordt gewacht tot de ventrikel stilstaat.
Uitgaande van zeer zwakke prikkels, wordt de prikkeldrempel gezocht.
De prikkelbaarheid wordt uitgedrukt in den rolafstand in mM.
Prikkeldrempel: 58 mM. rolafstand.
Frequentie: 14.
De hefhoogte neemt geleidelijk af.
De rolafstand wordt vergroot tot 65 mM.
De ventrikel blijft regelmatig doorkloppen.
Rolafstand: 67 mM.
De ventrikel klopt in de halve frequentie (7 sl. p. min.).
Rolafstand: 69 mM.
Stilstand.
Rustperiode van 5 min.
Hierin volgen enkele spontane contracties, van toenemende hefhoogte.

Prikkeldrempel: 55 mM.
Frequentie: 14.
De hefhoogte neemt geleidelijk af.
Rolafstand: 63 mM.
De ventrikel blijft voortkloppen.
Rolafstand: 65 mM.
Stilstand.

Protocol no. 146, 1-IV-'30.

De verandering in prikkelbaarheid.

Proefopstelling en voorbereiding als bij de voorgaande proef.
Nadat tengevolge van de vergiftiging met m-jood-acetaat (concentratie: 0,008 %) de ventrikel heeft opgehouden te pulseeren, wordt de drempelwaarde voor de prikkelbaarheid gezocht.
Prikkeldrempel: 51 mM. rolafstand.
Frequentie: 14.
De hefhoogte neemt geleidelijk af.
De rolafstand wordt nu vergroot tot 61.
De ventrikel blijft regelmatig doorkloppen.
Bij een rolafstand van 63 mM. reageert de ventrikel niet meer op de kunstmatige prikkeling.
Rustperiode van 8 min.
Frequentie: 14.
De prikkeldrempel is nu 55 mM.
Geleidelijke afname van de hefhoogte.
Rolafstand: 64 mM.
De ventrikel blijft voortkloppen.
Rolafstand: 65 mM.
Stilstand van de kamer.

Protocol no. 147, 2-IV-'30.

De verandering in prikkelbaarheid.

Proefopstelling en voorbereiding als bij de voorgaande proeven.

Nadat de ventrikel geen samentrekkingen meer vertoont, wordt de prikkeldrempel gezocht, uitgaande van zeer zwakke prikkels.
Prikkeldrempel: 60 mM. rolafstand.
Frequentie: 14.
Geleidelijke afname van de hefhoogte.
Rolafstand: 63 mM.
De ventrikel blijft voortkloppen.
Rolafstand: 65 mM.
Stilstand van de ventrikel.
Rustperiode van 10 min.
De prikkeldrempel is nu 57 mM.
Frequentie: 14.
De hefhoogte neemt geleidelijk af.
Rolafstand: 60 mM.
De ventrikel blijft voortkloppen.
Rolafstand: 58 mM.
De ventrikel klopt in de halve frequentie (7 contr. p. min.).
Rolafstand: 56 mM.
Stilstand van den ventrikel.

HOOFDSTUK V.

De beteekenis der Ligatuur.

Uit het voorgaande is gebleken, dat zuurstofgebrek niet als de feitelijke oorzaak der periodiciteit kan worden beschouwd, maar dat steeds de uitschakeling van den sinus als automatiecentrum voor de overige hartsgedeelten een eerste voorwaarde is voor het ontstaan van groepen. Hiermede komt opnieuw de beteekenis naar voren van de ligatuur, waarmee L u c i a n i de groepvorming te voorschijn riep. De klassieke proeven van L u c i a n i heb ik herhaald, echter gebruik makend van de methode zooals die werd beschreven op bldz. 67. Na afsnoeren van den sinus kwam het periodiek rhytme weliswaar verschillende malen voor den dag, maar niet in alle gevallen. In plaats van groepvorming nam ik vaak slechts een afname der frequentie waar. L u c i a n i daarentegen geeft aan, dat na het aanleggen van de ligatuur de periodiciteit intreedt en wel in alle gevallen zonder uitzondering.

Nu was bij de door mij toegepaste methode de zuurstofvoorziening steeds overvloedig, in tegenstelling met de door L u c i a n i gebezigde methodiek. L u c i a n i n.l. bond het hart eenvoudig op een canule, die met enkele kubieke centimeters serum was gevuld. Behalve de afsnoering speelde dus hier ook steeds een zekere mate van zuurstofgebrek een rol. Door het serum door zuurstofhoudend bloed te vervangen, kon R o s s b a c h deze laatste factor wegnemen en daarmede de periodiciteit doen verdwijnen. Zooals ik reeds vermeldde, is het mij evenwel vele malen gelukt, door afsnoeren van den sinus, groepvorming op te wekken, ook bij aanwezigheid van voldoende zuurstof. Ik kan mij daarom moeilijk voorstellen, dat R o s s b a c h in 100% der gevallen met zuurstofrijk bloed succes heeft gehad.

Uit het feit, dat ik slechts bij een gedeelte der onderzochte harten, door middel van een ligatuur, het groepverschijnsel heb kunnen opwekken, zijn de volgende conclusies te trekken:

1°. Het uitschakelen van den sinus (bij voorbeeld door middel van een ligatuur) is voor het ontstaan van groepen noodzakelijk, maar niet voldoende.
2°. Niet alleen tijdens anaerobiose maar ook bij aanwezigheid van voldoende zuurstof is het mogelijk de periodiciteit te voorschijn te brengen.
3°. Behalve van de uitschakeling van den sinus moet het verschijnsel bovendien afhankelijk zijn van een tweeden factor.
4°. Deze factor moet behalve door zuurstofonttrekking ook op andere wijze zijn te beïnvloeden.

Ik heb nu getracht, bij harten waarvan de sinus van de overige hartsgedeelten was gescheiden het groepsverschijnsel te beïnvloeden door:

a. wijziging van het kaliumgehalte der doorstroomingsvloeistof.
b. wijziging van het calciumgehalte der doorstroomingsvloeistof.
c. het toevoegen van bariumchloride en ijzerchloride.
d. glucosetoevoeging.
e. vergiftiging met monojoodazijnzuur.

a. Wijziging van het kaliumgehalte der doorstroomingsvloeistof.

Aan Z w a a r d e m a k e r en Z e e h u i s e n was reeds bekend, dat het Kronecker-hart, dat in groepen pulseert, zich laat „regulariseeren" door verandering van het kaliumgehalte der Ringersche vloeistof. Ik heb nu nagegaan in hoeverre een verandering van de kaliumdosis invloed heeft op het hart waarbij de sinus door middel van een ligatuur is afgesnoerd. Bij deze proeven ging ik uit van de normale kaliumdosis (140 mgr. KCl per liter) en verkreeg in vele gevallen na het afsnoeren van den sinus groepvorming. Door de

kaliumdosis te verhoogen tot 300 mgr. per liter kon ik meestal de groepvorming doen plaats maken voor regelmatig opeenvolgende samentrekkingen. Fig. 17 is ontleend aan een dergelijke proef. Hier deed zoowel verhooging als verlaging der kaliumconcentratie de groepen verdwijnen, terwijl bij een dosis van 140 mgr. KCl per liter de periodiciteit steeds weer terugkeerde. Merkwaardigerwijze schijnt

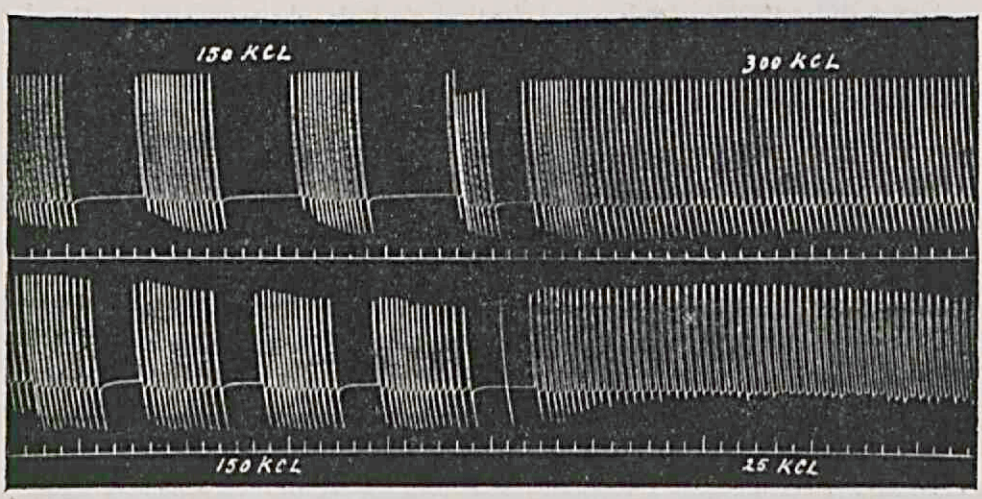

Fig. 17. Gedrag van een sinusloos hart bij verschillende kaliumconcentraties. Tijd in 10 sec.

dus een bepaalde kaliumconcentratie gunstig te zijn voor het ontstaan van groepen.

Waarop kan de invloed van een verandering der kaliumhoeveelheid berusten? A r n o l d i meent, dat de werking van kalium en andere ionen op de hartmusculatuur moet geschieden langs indirecten weg en wel via physico-chemische processen. C l a r k en W h i t e hebben het verband nagegaan tusschen verschillende ionenconcentraties en het zuurstofverbruik van het kikvorschhart. Zij vonden, dat bij een bepaalde kaliumdosis het zuurstofverbruik het

grootst is. Verlaging zoowel als verhooging der kaliumconcentratie doet het zuurstofverbruik verminderen. Ten aanzien van het zuurstofverbruik kan men dus voor het kikvorschhart een optimale kaliumdosis aannemen. Noyons heeft onderzocht, welke kaliumdosis voor het kikvorschhart de meest gunstige voorwaarden schept en vond hiervoor dezelfde hoeveelheid als Clark en White voor het zuurstofverbruik aangeven, n.l. 140 mgr. KCl per liter. Het is opmerkelijk, dat er ook voor het periodiek rhytme een optimale kaliumdosis schijnt te bestaan, welke blijkbaar dezelfde is, als die, welke geldt voor het zuurstofverbruik.

Nu is men bij oppervlakkige beschouwing geneigd, om de periodiciteit te beschouwen als een gevolg van minder gunstige omstandigheden waarin het hart verkeert. De zooeven genoemde bevinding leert echter, dat de groepen juist voor den dag komen zoodra de voorwaarden voor de physico-chemische processen zoo gunstig mogelijk zijn gemaakt. Hieruit zou men moeten besluiten, dat bij het hart, waarvan de sinus is afgesnoerd, de groepvorming juist het bewijs is van gunstige vitale voorwaarden.

Er is nog een ander gegeven, dat in dit verband niet zonder beteekenis is. Wanneer n.l. door wijzigen van de kaliumdosis de periodiciteit verandert in een regelmatig rhytme, vermindert steeds de frequentie. Blijkbaar wordt dus de prikkelontlading vertraagd, hetgeen inderdaad kan berusten op minder gunstige voorwaarden voor bepaalde processen, die hiermede in verband staan. Deze vertraagde prikkelontlading schijnt echter aan den regelmaat, waarmede de contracties elkaar opvolgen, ten goede te komen. Terwijl dus het verdwijnen der groepen na wijziging der kaliumdosis oogenschijnlijk op een verbeterde hartswerking duidt, blijkt bij nadere beschouwing, dat juist veranderingen in negatieven zin den regelmaat kunnen doen terugkeeren.

b. Wijziging van het calciumgehalte der doorstroomingsvloeistof.

Hiertoe gebruikte ik een 1 % oplossing van natrium-citraat. Zoo-

als bekend is, vormt deze stof met calciumchloride een onoplosbare verbinding, zoodat op deze wijze de hoeveelheid werkzame calciumionen kan worden verminderd zonder dat de doorstroomingsvloeistof door andere behoeft te worden vervangen. Het is mij eenige malen gelukt, op deze wijze de groepen te doen verdwijnen. Ook hier was na het verdwijnen der periodiciteit de frequentie der hartslagen geringer dan de gemiddelde frequentie gedurende het voorkomen der groepen. Door verhooging van het calciumgehalte heb ik de groepen niet kunnen doen verdwijnen. Het is dus waarschijnlijk, dat hier niet zooals bij het kalium een optimale dosis bestaat, welke de groepvorming gunstig beïnvloedt. Volgens Clark en White bestaat ook ten opzichte van het zuurstofverbruik geen optimale calciumdosis. In tegenstelling met het kaliumchloride, schijnt verandering van de calciumconcentratie het zuurstofverbruik slechts zeer weinig te veranderen. Afgezien hiervan moet echter de hoeveelheid calciumionen wel degelijk van beteekenis zijn. Immers ontstaat door calciumonttrekking steeds een débalanceering in den zin van Loeb, waardoor de hoeveelheid werkzame kaliumionen relatief toeneemt. Het is dus niet uit te sluiten, dat de invloed van de calciumonttrekking op het groepverschijnsel berust op een kaliumeffect. Overigens bestaat nog de mogelijkheid, dat met de verminderde samentrekbaarheid, die het gevolg is van de verlaagde calciumdosis, een verhoogde prikkelbaarheid samengaat. Een toename der prikkelbaarheid nu kan ongetwijfeld een verandering in het rhytme veroorzaken en eventueel de groepvorming doen verdwijnen.

c. Invloed van bariumchloride en ijzerchloride.

Ook door een weinig $BaCl_2$ of $FeCl_2$ aan de doorstroomingsvloeistof toe te voegen, gelukte het de periodiciteit te doen verdwijnen. Rothberger en Winterberg vermelden, dat door $BaCl_2$ de prikkelbaarheid der tertiaire centra wordt verhoogd. Van Egmond zag zelfs na het toedienen van $BaCl_2$ spontane kamer-

automatie ontstaan. Omtrent het ijzerchloride staan mij echter geen gegevens ten dienste. Wellicht is van beteekenis, dat zoowel $BaCl_2$ als $FeCl_2$ met phosphorzuur een onoplosbare verbinding kunnen vormen. De werking van deze stoffen berust dus misschien op een stoornis in de phosphageenstofwisseling, die immers voor de contractiliteit van groot belang is. Op grond van de gegevens, welke het vorige hoofdstuk opleverde, zou men nu kunnen aannemen, dat de vermindering in samentrekbaarheid ook hier met een toename der prikkelbaarheid gepaard gaat.

d. Glucosetoevoeging.

In tegenstelling met het anaerobe groepenhart laat zich het hart dat bij aanwezigheid van zuurstof in groepen pulseert, door glucose practisch niet beïnvloeden. De eenige verandering van beteekenis bestaat in een toename van het aantal contracties per groep. Blijkbaar zijn dus de voorwaarden welke aan de prikkelontlading worden gesteld van dien aard, dat met glucose niet die verbetering is te bereiken, die noodig is voor een ononderbroken rhytme. Dat de prikkelvorming door glucosetoevoeging tijdens zuurstofgebrek meer zou verbeteren dan bij aanwezigheid van zuurstof, is niet aan te nemen. Het verschillend gedrag van het groepenhart na glucosetoevoeging, resp. bij aanwezigheid en bij afwezigheid van zuurstof, moet dus samenhangen met verschillen in prikkelbaarheid van de ventrikelmusculatuur. Door de gunstige voorwaarden, waarin het hart verkeert, bij aanwezigheid van zuurstof, stelt de ventrikelmusculatuur waarschijnlijk te hooge eischen aan de prikkelvorming, waaraan de tertiaire centra, ook na glucosetoevoeging, niet kunnen voldoen. Bij het anaerobe hart vermindert echter behalve de prikkelvorming ook steeds de contractiliteit, en waar hiermede een toename der prikkelbaarheid samengaat, is het aannemelijk dat in dit geval glucosetoevoeging wel resultaat kan hebben.

e. *Invloed van monojoodazijnzuur.*

Ook na het toevoegen van deze stof ontstaan bij het groepenhart geen principieele veranderingen. Overigens veroorzaakt monojoodazijnzuur juist het tegenovergestelde effect als glucose. Het aantal samentrekkingen per groep neemt n.l. geleidelijk af totdat tenslotte iedere groep uit slechts een enkele contractie bestaat. Zooals te verwachten was wordt de omvang der contracties door de vergiftiging niet beïnvloed.

PROTOCOLLEN.

Protocol no. 150, 4-IV-'30.

a. Het hart wordt doorstroomd met normale Ringer in gesloten circulatie.
De frequentie bedraagt 46 slagen per min.

b. Een *ligatuur* wordt aangelegd ter hoogte van de voorkamers.
Hierop volgt onmiddellijk groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 14.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 12.
Gemiddelde pauzeduur: 3 min.

Protocol no. 151, 5-IV-'30.

a. Bij doorstrooming met normale Ringer bedraagt de frequentie: 30.
Af en toe vallen kamerslagen uit. (De hartpauze is dan precies 2 × zoo lang als de normale.)

b. De *ligatuur* wordt aangelegd op de grens tusschen sinus en voorkamers.
De frequentie vermindert tot 21.

De hartslagen volgen elkaar onregelmatig op; er bestaat nu geen rekenkundig verband tusschen de duur der hartpauzen.

c. Een tweede ligatuur wordt aangebracht op de atrio-ventriculair-grens.
Nu ontstaat groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 22.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 16.
Gemiddelde pauzeduur: 4 min.

Protocol no. 152, 7-IV-'30.

a. Het hart wordt doorstroomd met normale Ringer.
Frequentie: 32.

b. Een *ligatuur* wordt aangelegd ter hoogte van de voorkamers.
Er ontstaat geen groepvorming.
De frequentie neemt af tot 17, terwijl de hefhoogte der samentrekkingen toeneemt tot 150 % van de aanvangswaarde.

c. Een tweede ligatuur wordt aangelegd op de atrio-ventriculairgrens.
De samentrekkingen zijn aanvankelijk klein (40 %) en frequent (± 34 sl. p. min.). Dit wordt veroorzaakt door het aantrekken van de ligatuur. Daarna afname van de frequentie tot ± 14 en toename van de hefhoogte tot 100 %.
Spoedig treedt hartstilstand in.

Protocol no. 153, 7-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 44.

b. Een *ligatuur* wordt aangelegd ter hoogte van de voorkamers.
Geen groepvorming.
De frequentie vermindert tot 32.

c. Tweede ligatuur op atrio-ventriculairgrens.
Geen groepvorming.
De frequentie vermindert tot 22.

Protocol no. 154, 8-IV-'30.

Het kaliumgehalte bedraagt 140 mgr. KCl per Liter.
De frequentie bedraagt: 32.

b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
De hefhoogte is verminderd tot 75 % van de aanvangswaarde.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 18.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 14.
Gemiddelde pauzeduur: 1 min.

c. Het *kaliumgehalte* wordt gebracht op 300 mgr. KCl per L.
De groepen verdwijnen. Frequentie: 13.

d. Het kaliumgehalte wordt teruggebracht op 140 mgr. per L.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 18.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 13.
Pauzeduur: Gemiddeld 50 sec.

e. Het kaliumgehalte wordt verlaagd tot 25 mgr. per L.
De tonus neemt iets toe.
De groepen verdwijnen. Frequentie: 12.

f. Het kaliumgehalte wordt teruggebracht op 140 mgr. per L.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 18.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 14.
Pauzeduur: gemiddeld 40 sec.

Protocol no. 155, 9-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Kaliumgehalte: 140 mgr. per Liter.
De frequentie bedraagt 40.

b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 32.

Aantal contracties per groep: gemiddeld 20.
Pauzeduur: gemiddeld 1 min.

c. Het *kaliumgehalte* wordt verhoogd tot 300 mgr. per L.
De groepen verdwijnen.

d. Het kaliumgehalte wordt teruggebracht op 140 mgr. per L.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 30.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 17.
Pauzeduur: gemiddeld 40 sec.

Protocol no. 156, 9-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Kaliumgehalte: 140 mgr. per Liter.
Frequentie: 38.

b. *Ligatuur* tusschen sinus en voorkamers.
Frequentie: 34.

c. Ligatuur ter hoogte van de voorkamers.
Frequentie: 34.

d. Ligatuur op de atrio-ventriculairgrens.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 22.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 24.
Pauzeduur: gemiddeld 40 sec.

e. De *kaliumconcentratie* wordt verhoogd tot 300 mgr. per L.
De groepen verdwijnen.
Frequentie: 18.

f. Het kaliumgehalte wordt teruggebracht op 140 mgr. per L.
De groepvorming keert terug.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 21.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 24.
Pauzeduur: gemiddeld 30 sec.

Protocol no. 157, 10-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 36.
b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 23.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 25.
Pauzeduur: gemiddeld 70 sec.
c. Er wordt toegevoegd *natrium-citraat* (5 gtt eener 1 % opl. bij 30 ccm Ringer).
De concentratie van het natrium-citraat is 0.09 %.
De groepen blijven bestaan.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 22.
Aantal contracties per groep: 11.
Pauzeduur: gemiddeld 40 sec.
d. De hoeveelheid natrium-citraat wordt verdubbeld (concentratie 0.18 %).
De groepen verdwijnen.
De frequentie bedraagt nu 11.

Protocol no. 158, 10-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 40.
b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 24.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 17.
Pauzeduur: gemiddeld 1 min.
c. Toevoeging van 10 gtt eener 1 % opl. *Natrium-citraat* (concentratie 0.18 %).
De groepen verdwijnen.
Frequentie: 16.

Protocol no. 159, 11-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 40.

b. Aan de doorstroomingsvloeistof worden 5 gtt eener 2 % opl. van *Bariumchloride* toegevoegd.
De totale hoeveelheid circuleerende vloeistof bedraagt 25 ccm, zoodat een concentratie wordt bereikt van 1 : 5000.
De frequentie vermindert tot 30, terwijl de tonus in belangrijke mate toeneemt.

c. De doorstroomingsvloeistof wordt nu verwijderd en door versche Ringer vervangen.
De tonus vermindert weer en de frequentie herstelt zich tot 38.

d. Een *ligatuur* wordt aangelegd ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 19.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 13.
Pauzeduur: gemiddeld 30 sec.

e. Toevoeging van $BaCl_2$ (5 gtt van 2 % opl.).
De groepen verdwijnen.
Frequentie: 16.

Protocol no. 160, 12-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 36.

b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 21.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 10.
Pauzeduur: gemiddeld 80 sec.

c. Toevoeging van $BaCl_2$ (5 gtt van 2 % opl.).
De groepen verdwijnen.
Frequentie: 18.

Protocol no. 161, 12-IV-30.

a. Normale Ringer.
Reeds zoodra met de registratie wordt aangevangen begint het hart in groepen te pulseeren.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 17.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 20.
Pauzeduur: gemiddeld 2 min.

b. Toevoeging van $FeCl_2$ (1 gtt eener 1 % opl.).
De groepen verdwijnen.
Frequentie: 14.

Protocol no. 162, 14-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 34.

b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 20.
Aantal contracties per groep: 14.
Pauzeduur: gemiddeld 80 sec.

c. Toevoeging van $FeCl_2$ (1 gtt eener 1 % opl.).
De groepen verdwijnen.
Frequentie: 17.

Protocol no. 163, 14-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 30.

b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 15.
Aantal contracties per groep: 7.
Pauzeduur: gemiddeld 40 sec.

c. Toevoeging van *glucose* (2 gtt eener 2 % opl.).
De groepvorming blijft bestaan.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 18.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 16.
Pauzeduur: gemiddeld 45 sec.
Na de glucosetoevoeging is de hefhoogte verminderd tot 75 % van de aanvangswaarde.

Protocol no. 164, 15-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 24.
b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 18.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 15.
Pauzeduur: gemiddeld 3 min.
c. Toevoeging van *glucose* (2 gtt eener 2 % opl.).
De groepvorming blijft bestaan.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 16.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 22.
Pauzeduur: gemiddeld 3 min.

Protocol no. 165, 15-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 30.
b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 13.
Aantal contracties per groep: gemiddeld 18.
Pauzeduur: gemiddeld 1 min.
c. Toevoeging van *mono-jood-acetaat* (tot een concentratie van 0,008 %).

De groepvorming blijft bestaan.
Echter heeft elke volgende groep minder contracties dan de voorafgaande, totdat tenslotte de groepen uit slechts een contractie bestaan.
Ook de pauzeduur neemt geleidelijk toe tot ± 3 min.
Daarna definitieve hartstilstand.

Protocol no. 166, 16-IV-'30.

a. Doorstrooming met normale Ringer.
Frequentie: 36.

b. *Ligatuur* ter hoogte van de voorkamers.
Groepvorming.
Gemiddelde frequentie in de groepen: 10.
Aantal contracties per groep: 8.
Pauzeduur: gemiddeld 1 min.

c. Toevoeging van *mono-jood-acetaat* (concentr.: 0.008 %).
De groepvorming blijft bestaan.
Geleidelijke vermindering van het aantal contracties per groep; geleidelijke toename van den pauzeduur.
Tenslotte enkele ver uiteenliggende contracties.
Daarna definitieve hartstilstand.
De hefhoogte bleef tot het laatst onveranderd.

UITKOMSTEN.

Het tot dusver beschreven onderzoek heeft aanleiding gegeven tot de navolgende conclusies:

1. Zuurstofgebrek veroorzaakt slechts groepvorming bij die harten, waarbij de prikkelvorming in een ander hartsgedeelte dan den sinus geschiedt.

2. Indien men groepvorming bij het kikvorschhart wil voorkomen, dient men bij het praepareeren zorg te dragen dat het sinusweefsel niet wordt beschadigd.

3. Het anaerobe groepenhart is gemakkelijker te regulariseeren door middel van een weinig glucose, dan door opnieuw rijkelijk zuurstof toe te voeren.

4. Na glucosetoevoeging verbetert bij het anaerobe hart vooral de automatie. Een volledig herstel der samentrekbaarheid is alleen te bereiken door hernieuwden zuurstoftoevoer.

5. De gunstige invloed van glucose in grootere hoeveelheden op het hypodyname hart berust waarschijnlijk op massawerking volgens de Wet van G u l d b e r g en W a a g e.

6. Door monojoodazijnzuur wordt vooral de automatie aangetast, in het bijzonder van den sinus. De contractiliteit blijft na vergiftiging met deze stof lang behouden.

7. Het hypodyname hart is gekenmerkt door een verlangzaming van de herstelprocessen welke na ieder hartcontractie de daaropvolgende moeten voorbereiden, zoowel wat betreft de vorming van een nieuwen prikkel als het herstel der samentrekbaarheid.

8. Indien de resynthese in den zin van M e y e r h o f en H i l l op een of andere wijze, b.v. door zuurstofonttrekking wordt stopgezet, worden die herstelprocessen weliswaar verlangzaamd maar niet onmogelijk gemaakt.

9. Hartstilstand heeft toename der contractiliteit met verminderde prikkelbaarheid tengevolge, hartactie het omgekeerde.

SLOTBESCHOUWINGEN.

Aan het einde van de beschrijving der proefnemingen gekomen rest mij nog, de hierbij verkregen resultaten aan te wenden om het verschijnsel der groepvorming nader te belichten. Ik vlei mij niet met de gedachte, het vraagstuk, dat zoo moeilijk te benaderen is, geheel tot oplossing te hebben gebracht. Evenwel meen ik, op grond van mijn onderzoek, de bestaande opvattingen omtrent het wezen der periodiciteit aan rechtmatige kritiek te mogen onderwerpen en op sommige punten eenige aanvulling of uitbreiding te kunnen geven.

In de eerste plaats kan worden aangenomen, dat het ontstaan van groepen bij het kloppende geïsoleerde kikvorschhart steeds wordt bepaald door minstens twee factoren.

Wat de eerste factor betreft, is mij gebleken, dat geen enkel hart dat beheerscht wordt door een automatie die in den sinus zetelt, het groepverschijnsel kan vertoonen, welke veranderingen men ook in andere opzichten teweegbrengt.

Alleen die harten, waarbij de sinus zijn invloed op de overige hartsgedeelten als „pace-maker" heeft verloren en is vervangen door een secundair of tertiair automatie-centrum, kunnen de periodiciteit vertoonen.

Reeds L u c i a n i en later B o t t a z z i hebben op de beteekenis van de uitschakeling van den sinus gewezen en later heeft het electrocardiografische onderzoek van A s h m a n n en H a f k e s b r i n g het bewijs geleverd van het bestaan van een „ectopic focus" voor de prikkelvorming. Weliswaar beschreef S c h e l l o n g, naar aanleiding van electrocardiogrammen van stervenden, groepvorming bij het „geheele hart", maar hij geeft daarbij aan, dat het sinusrhytme periodiek wordt vervangen door een nodaal rhytme. Dus ook bij den mensch berust het voorkomen van groepen sub finem vitae, op het uitvallen van den sinusknoop.

Bij de proeven, waarbij de sinus door middel van een ligatuur werd afgesnoerd, is echter gebleken, dat niet in alle gevallen groepvorming ontstaat. Er moet dus ongetwijfeld nog een tweede factor in het spel zijn, welke het verschijnsel bij het sinuslooze hart tevoorschijn brengt. Deze tweede factor levert echter de grootste moeilijkheden op en wel omdat hij zich op zoo verschillende manieren laat beïnvloeden. Een positieven invloed erop hebben o.m. zuurstofgebrek, een juiste kalium- resp. calcium-doseering; een negatieven invloed hebben glucosetoevoeging, een onjuiste kalium-, resp. calciumdoseering, $BaCl_2$, $FeCl_2$.

Uit deze korte opsomming kan reeds direct worden besloten, dat zuurstofgebrek als oorzaak van het verschijnsel nog slechts een ondergeschikte plaats inneemt. De groote beteekenis, die Langendorff e.a. hieraan hebben gehecht, blijkt ongegrond zoodra men in aanmerking neemt, dat het zonder moeite gelukt, ook bij rijkelijke zuurstofvoorziening de groepvorming teweeg te brengen.

Is het nu desondanks mogelijk dat *vermoeienis* een rol speelt bij de groepvorming? Hoewel reeds Luciani deze mogelijkheid meende te kunnen uitsluiten, beweren Ashmann en Hafkesbring, dat zonder deze omstandigheid het verschijnsel niet is te verklaren. Nu geeft het begrip vermoeienis opzichzelf reeds moeilijkheden, omdat omtrent het wezen ervan verschillende opvattingen bestaan. Sommigen achten vermoeienis identiek met melkzuurophooping en glycogeengebrek. Anderen spreken van vermoeienis bij verminderde prikkelbaarheid of een verminderd geleidingsvermogen. De meest algemeene omschrijving van vermoeienis is m.i. die welke Fenn geeft in het „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie": „Der Muskel ermüdet, wenn das Intervall zwischen den Kontraktionen zu kurz ist, um dem Muskel eine volle Erholung zu ermöglichen, ehe die nächste Kontraktion einsetzt, wobei den Zirkulationsbedingungen u.s.w. eine überwiegende Bedeutung zufällt."

Beschouwen we nu het versch geïsoleerde hart, dat onmiddellijk

van een ligatuur wordt voorzien en direct daarna in groepen begint te pulseeren, dan kan niet worden aangenomen dat in dit geval van vermoeienis sprake kan zijn. Het aanleggen van de ligatuur kan geen verandering hebben veroorzaakt in de physico-chemische processen, die in de ventrikel-musculatuur heerschten. Het gevolg van de ligatuur is echter dat de functie van den sinus moet worden overgenomen door een hartsgedeelte, dat daarvoor minder geschikt is. Dit verraadt zich steeds, zoo niet door het ontstaan van groepen, dan toch door een geringere frequentie. Blijkbaar is dus de reactiesnelheid der physico-chemische processen die aan de prikkelvorming ten grondslag liggen geringer, naarmate het automatie-centrum verder van den sinus venosus is verwijderd. Indien men dus uitsluitend doelt op de geringe reactiesnelheid van het proces, dat de automatie beheerscht, is het m.i. gerechtvaardigd om van vermoeienis te spreken. Men loopt hiermede echter gevaar, verwarring te stichten omdat doorgaans het begrip vermoeienis is verbonden aan de samentrekbaarheid van de spier, welke eigenschap toch in dit geval in de beste conditie verkeert. Het wezen van den tweeden factor die het verschijnsel van L u c i a n i beheerscht, moet dus gezocht worden in de prikkelvorming en in de verhouding daarvan ten opzichte van de prikkelbaarheid der ventrikel-musculatuur.

Dat de *prikkelbaarheid* aan veranderingen onderhevig kan zijn. nam O e h r w a l l waar bij het asphyctische hart en is ook gebleken bij mijn proeven betreffende het met monojoodazijnzuur vergiftigde hart. In het kort komen die veranderingen hierop neer, dat tijdens hartactie tengevolge van kunstmatige prikkeling, de prikkelbaarheid toeneemt, terwijl een langere rustperiode de prikkelbaarheid doet verminderen. Nu heeft L a n g e n d o r f f deze eigenschap onderzocht bij het spontaan pulseerende groepenhart. Tusschen de samentrekkingen van een groep kon hij extrasystolen opwekken; echter volgde daarop nimmer een compensatoire pauze. Dit is opnieuw een bewijs dat de prikkelvorming niet in den sinus plaats vindt. Immers zal steeds, zooals W e n c k e b a c h opmerkt,

„ein Extrareiz, welcher in dem (funktionell) isolierten Ventrikel angreift, eine Extrasystole ohne kompensatorische Pause hervorrufen. Durch die Extrasystole wird im ganzen Ventrikel das zurzeit vorhandene Reizmaterial vernichtet, und die Ursprungsstellen brauchen die Zeitdauer ihrer eigenen Periode, um das Reizmaterial wieder bis zum Schwellenwert zu erzeugen."

L a n g e n d o r f f bepaalde verder de prikkelbaarheid tijdens de groepenpauze en stelde hierbij vast, dat naarmate de rustperiode langer had geduurd, de prikkelbaarheid steeds meer was toegenomen. Terwijl het hem niet gelukte met een bepaalde prikkelsterkte een extrasystole op te wekken kort na de beëindiging van een groep, was dit wel mogelijk zoodra de pauze eenigen tijd had geduurd. Hij kon zelfs door een enkelen kunstmatigen prikkel de volgende groep vervroegd doen ontstaan. Deze bevinding nu schijnt in strijd met het resultaat van O e h r w a l l's onderzoek en ook met mijn proeven, waaruit volgde dat bij hartstilstand de prikkelbaarheid juist afneemt. Er zijn echter verschilpunten aan te wijzen, die deze schijnbare tegenstrijdigheid kunnen verklaren. Wat toch gebeurt er bij het groepenhart in de ventrikelmusculatuur tijdens de pauze? O e h r w a l l meende dat er ook tijdens de groepenpauze prikkels ontstaan in een bepaald rhytme, dat echter de prikkelbaarheid der musculatuur in die periode te gering is om samentrekkingen mogelijk te maken. L a n g e n d o r f f maakt hiertegen bezwaar omdat „der Herzmuskel die Fähigkeit der Reizsummation besitzt. Müsste daher nicht, wenn ihn in der Pause andauernd rhytmische Impulse träfen auch wenn jeder einzelne von ihnen zu schwach sein sollte um zu wirken, doch jeder zweite oder dritte Erfolg haben, ähnlich etwa wie beim Bestehen eines atrio-ventrikularen Blocks die Herzkammer erst auf jeden zweiten, dritten, vierten vom Vorhof herkommenden Anstosz reagiert?"

Indien er tijdens de groepenpauze dus geen rhytmische prikkeling kan bestaan, moet men wel aannemen dat zich een prikkelingstoestand ontwikkelt, die aangroeit tot een sterkte, die voldoen-

de is om de eerste samentrekking van een nieuwe groep te kunnen ontketenen. In dit verband moet ik wijzen op het verschil tusschen „prikkel" en prikkelingstoestand", welk laatste begrip men meestal met het duitsche woord „Erregung" aanduidt. Het is de „Erregung" die het gevolg is van den prikkel, hetzij deze natuurlijk of kunstmatig is, welke aanleiding geeft tot de samentrekking en het is niet de prikkel zelve. Aangezien men zich bij het bepalen der prikkelbaarheid slechts van kunstmatige prikkels kan bedienen, is het juister inplaats van prikkelbaarheid te spreken van „excitabiliteit", d.i. de gevoeligheid voor kunstmatige prikkels. Het is nu duidelijk, dat naarmate de prikkelingstoestand tijdens een groepenpauze toeneemt, een steeds geringere kunstmatige prikkel noodig zal zijn om een samentrekking op te wekken. Hoewel dit een toename van de excitabiliteit beteekent, verkrijgt men hiermede geen gegevens omtrent de prikkelbaarheid in engeren zin. Immers kan ondanks een verminderde prikkelbaarheid de excitabiliteit zijn toegenomen doordat tegelijkertijd spontaan een prikkelingstoestand zich heeft gevormd. Bij harten welke geen spontane samentrekkingen meer vertoonen, zal deze prikkelingstoestand niet ontstaan, zoodat hier een verminderde prikkelbaarheid steeds met geringere excitabiliteit zal samengaan. Fig. 18 is een poging om een en ander schematisch weer te geven. Bij een prikkeltoestand c' is nog slechts een kunstmatige prikkel b' noodig om de drempelwaarde te bereiken, terwijl even tevoren (bij c) nog een kunstmatige prikkel b vereischt wordt. Indien de autochone prikkelvorming ontbreekt zal echter, naarmate de rustperiode langer heeft geduurd, de kunstmatige prikkel steeds sterker genomen moeten

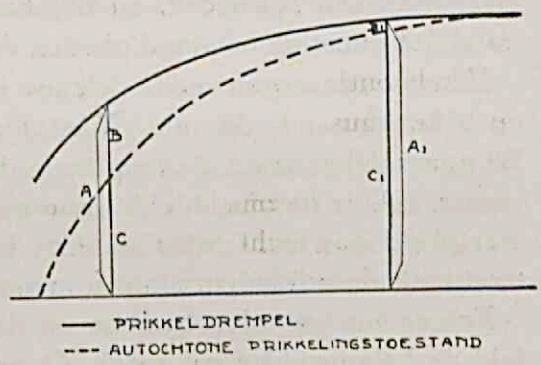

Fig. 18.

worden (*a'* is grooter dan *a*). De bevindingen van Langendorff staan dus de opvatting, dat bij hartstilstand de prikkelbaarheid afneemt, niet in den weg.

Is nu een verandering der prikkelbaarheid van invloed op het al of niet ontstaan van groepvorming? Langendorff meent, „das eine befriedigende Deutung sich nur finden läszt, wenn wir auch beim Herzen die Ursache der periodischen Funktion statt in das ausführende Organ in dasjenige verlegen, das die Tätigkeitsimpulse austeilt, in den automatischen Apparat".

De mogelijkheid, dat veranderingen in de contractiele elementen de periodiciteit zou beïnvloeden, meen ik echter niet te mogen uitsluiten en wel op grond van de volgende feiten:

In de eerste plaats is gebleken, dat het anaerobe sinushart na glucosetoevoeging weliswaar verbetert, maar dat slechts na zuurstoftoevoer een volledig herstel, vooral wat betreft de samentrekbaarheid, is te bereiken. Toch laat zich het anaerobe groepenhart gemakkelijker regulariseeren met glucose dan door zuurstoftoediening. Hieruit blijkt duidelijk, dat ook de toestand der contractiele elementen een rol speelt, en blijkbaar werken voor de smentrekbaarheid gunstige omstandigheden de groepvorming in de hand.

Een tweede argument is gelegen in het verschil tusschen wat ik op bldz. 35 aanduidde als „stikstofgroepen" en „zuurstofgroepen". Bij anaerobiose is n.l. de amplitude der samentrekkingen steeds geringer, echter de gemiddelde frequentie steeds grooter dan bij aanwezigheid van zuurstof. Ook hier blijkt weer de verbeterde contractiliteit de prikkelvorming in negatieven zin te beïnvloeden.

Echter moet worden toegegeven dat de *prikkelvorming* ongetwijfeld de belangrijkste rol speelt. Over de wijze waarop veranderingen ten aanzien van de prikkelvorming het ontstaan van groepen kunnen beïnvloeden, heb ik mij de volgende voorstelling gemaakt:

De potentieele energie, welke noodig is om den prikkelingstoestand, die aan iedere samentrekking moet voorafgaan teweeg te brengen, wordt geleverd door bepaalde stoffen, die ik gemakshalve

koolhydraten wil noemen. Onderstellende dat genoemde prikkelingstoestand op bepaalde grensvlakken ontstaat, zal, om een regelmatig rhytme te onderhouden, een voortdurende stroom vanuit de koolhydraatdepôts naar die grensvlakken moeten plaats hebben. Men neme nu aan, dat deze stroom met een constante snelheid s plaats vindt, evenwel wat de secundaire en tertiaire automatiecentra betreft, met een relatief geringe snelheid. Ook het ontstaan van iederen prikkelingstoestand opzichzelf zal geschieden met een bepaalde aanvangssnelheid v_0, die o.m. van de eerstgenoemde s afhankelijk moet zijn. De tijd, die noodig is om den prikkelbaarheidsdrempel te bereiken, zal nu echter niet alleen bepaald worden door de snelheid v_0, maar ook door den prikkeldrempel zelve. Hoe lager de drempel, des te eerder zal de prikkelingstoestand tot de vereischte waarde zijn aangegroeid.

De frequentie waarmede de samentrekkingen elkaar opvolgen is dus afhankelijk van den prikkeldrempel, van v_0 en indirect van s m.a.w. zoowel toename van s en v_0 als verlaging van den prikkeldrempel zal ceteris paribus de frequentie doen toenemen. Nu moet v_0 behalve door s ook door andere factoren kunnen worden beinvloed. Ik denk hierbij vooral aan de verandering in frequentie door wijziging van de kaliumconcentratie der doorstroomingsvloeistof. Op welke wijze dit geschiedt, of dit b.v. samenhangt met permeabiliteitsveranderingen, moet ik echter in het midden laten.

Het spreekt vanzelf dat bij een bepaalde frequentie slechts een regelmatig rhytme kan worden onderhouden, indien de aanvoer van de benoodigde stoffen met een voldoende snelheid geschiedt. Is s te klein, dan zal er spoedig een tekort ontstaan. Langzamerhand zal v_0 in grootte afnemen en tenslotte zoo klein worden, dat de vereischte prikkelingstoestand niet meer kan worden bereikt. Dit gebeuren is schematisch weergegeven in fig. 19.

Het gevolg is, dat de frequentie geleidelijk afneemt en tenslotte hartstilstand intreedt. Tijdens de hartstilstand kan echter het tekort weer worden aangevuld, hetgeen aan de vorming van den ver-

eischten prikkelingstoestand ten goede komt, zoodat na verloop van eenigen tijd weer de waarde bereikt is, die een samentrekking kan teweegbrengen. Daarna kunnen nu nog eenige contracties

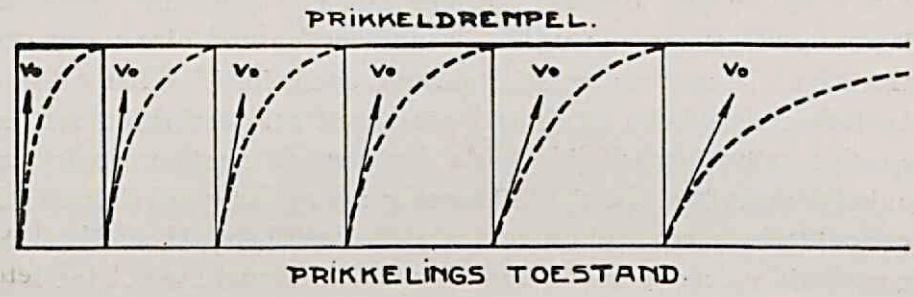

Fig. 19.

volgen, tot opnieuw de beschikbare hoeveelheid energieleverende stof te kort schiet en wederom hartstilstand intreedt. Hiermede is de groepvorming ontstaan. Ik wil nu nog eenige mogelijkheden bespreken, waardoor de groepvorming kan worden veranderd in

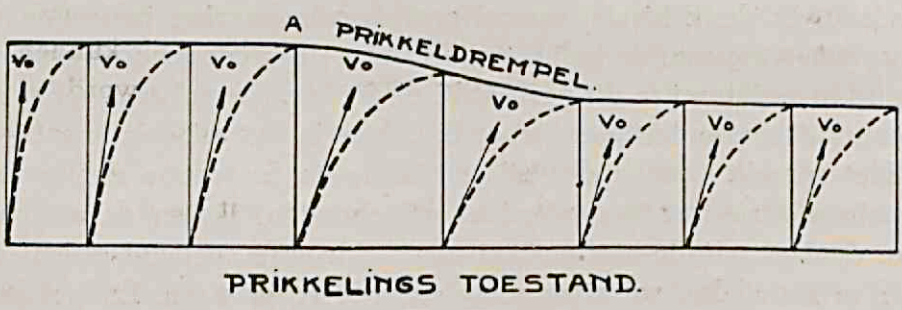

Fig. 20.

een regelmatig rhytme. In fig. 20 is bij *a* aangegeven een verlaging van den prikkeldrempel. Door de verhoogde prikkelbaarheid behoeft nu de prikkelingstoestand een veel kleinere waarde te bereiken om tot een samentrekking aanleiding te geven. Bij gevolg

zal nu per tijdseenheid een kleinere hoeveelheid energie verbruikt worden. Het is nu zeer wel aannemelijk, dat de snelheid s, waarmede de potentieele energie wordt aangevoerd, nu voldoende is om een regelmatig rhytme te onderhouden. Tengevolge van het ontbreken van langere pauzen zal nu echter v_0 nooit die waarde kunnen bereiken, als tevoren bij het begin van iederen groep het geval was. Vandaar dat de frequentie in verhouding geringer zal zijn.

Het is duidelijk dat ook een toename van de snelheid s een verdwijnen van de groepvorming tengevolge zal hebben, mits de prikkeldrempel niet te hoog ligt. Hierop berust m.i. de invloed van glucosetoevoeging bij het anaerobe groepenhart. Dat glucosetoevoeging aan het aerobe groepenhart doorgaans geen resultaat heeft, hangt dus waarschijnlijk samen met het feit, dat in dit geval de prikkelbaarheid te gering is.

Reeds heb ik erop gewezen dat bij het groepenhart de frequentie in het midden van een groep van samentrekkingen het grootst is. De vertraging bij het begin van iedere groep moet nu wel veroorzaakt worden door de geringe prikkelbaarheid op dat oogenblik. Zoodra het hart gaat kloppen neemt echter de prikkelbaarheid toe, zoodat de nu volgende contracties elkaar steeds sneller kunnen opvolgen. De vertraging aan het einde van iedere groep wordt echter veroorzaakt door een vermindering van de snelheid v_0, waarmede de prikkelingstoestand aangroeit.

Samenvattend kom ik dus tot het besluit, dat de groepvorming het gevolg moet zijn van een relatief te geringe reactiesnelheid van het physico-chemische proces, dat ten grondslag ligt aan de prikkelvorming in de secundaire resp. tertiaire automatiecentra.

SAMENVATTING.

Er werd een onderzoek ingesteld naar de factoren, welke het ontstaan van groepen van L u c i a n i kunnen beïnvloeden. Daarbij is gebleken, dat de opvatting, die door verschillende schrijvers wordt gehuldigd, als zou zuurstofgebrek de eigenlijke oorzaak van het verschijnsel zijn, niet kan worden gehandhaafd.

De groepvorming bleek uitsluitend te kunnen voorkomen bij harten, waarvan de sinus functioneel was uitgeschakeld.

Verder is nagegaan, in hoeverre veranderingen in het spierchemisme met de groepvorming in verband kunnen staan. Daartoe werden verschillende stoffen aan de doorstroomingsvloeistof toegevoegd. De uitkomsten van dit onderzoek gaven aanleiding tot de hypothese, dat aan de grondeigenschappen automatie en contractiliteit twee verschillende chemische processen ten grondslag liggen.

De tweede factor, welke het groepverschijnsel beheerscht. is gelegen in een bepaalde verhouding tusschen de genoemde harteigenschappen. Deze verhouding kan langs chemischen weg worden gevariëerd, waardoor het al of niet ontstaan van groepen kan beïnvloed worden.

LITTERATUUR.

Abderhalden, E. und E. Gelhorn.
Das Verhalten des Herzstreifenpräparates (nach Loewe) unter verschiedene Bedingungen.
Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 183, S. 303.

Andrus and Carter.
Journ. of clin. Med. Vol. 3, p. 555, 1927.

Arnoldi.
Beeinflussung der Luftsauerstoffaufnahme des ueberlebenden Froschherzens unter verschiedenen Bedingungen.
Zeits. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 465, 1924.

Ashmann, R. and R. Hafkesbring.
Periods of spontaneous rhythm in the turtle heart and their bearings upon paroxysmal tachycardia.
Proceedings of the Soc. for exp. Biol. and Med. Bd. 23, 1925—1926, p. 162.

Bachmann, H.
Leistungsfähigkeit und Automatie des Kaltblüterherzens in Anoxybiose.
Pflüg. Arch. Bd. 217, S. 101, 1927.

Bastedo, G. M. and L. Irving.
The inorganic phosphorus of frogmuscle in relation to lactacidogeen and phosphocreatinine.
Amer. Journ. of Physiol. Vol. 86, p. 505, 1928.

Berblinger.
Ziegler's Beitr. allg. Path. u. Pathol. An. Bd. 53, S. 155, 1912.

Bernard, Cl.
Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses.
P. 195 (geciteerd naar Geppert).

Bodenheimer, W.
Ueber die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Tätigkeit des Froschherzens.
Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 80, S. 77, 1917.

Bohnenkamp, H.
Die Energieumwandlungen im Herzmuskel.
Zeits. f. Biol. Bd. 84, S. 79, 1926.

Bohnenkamp und Ernst.
Münch. Med. Wochens. Bd. 74, S. 174, 1927.

Bottazzi, F.
Dictionnaire de Physiologie, Tome IV, p. 181, 1900.

Clark, A. J. and A. C. White.
The oxygenconsumption of the frog's heart.
Journ. of Physiol. Vol. 66, p. 185, 1928.

Eggleton, P. and G. P.
The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog.
Bioch. Journ. Vol. 21, I, p. 190, 1927.

Eggleton, P. and G. P.
The physiological significance of „phosphagen".
Journ. of Physiol. Vol. 63, p. 155, 1927.

Eggleton, P.
The position of phosphorus in the chemical mechanism of muscular contraction.
Physiol. Rev. Vol. 9, No. 3, p. 432, 1929.

Egmond, A .A. J. van.
Ueber die Wirkung einiger Arzneimittel beim volständigen Herzblock.
Pflüg. Arch. Bd. 154, S. 39, 1913.

Embden, G.
Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 832, 1905.

Embden, G., Kalberlah und Engel.
Bioch. Zeits. Bd. 45, S. 45, 1912.

Embden, G. und M. Zimmermann.
Zeits. f. physiol. Chem. Bd. 141, S. 225, 1924.

Embden, G., W. Griesbach und E. Schmitz.
Zeits. f. physiol. Chem. Bd. 93, S. 1, 1914/1915.

Embden, G.
Chemismus der Muskelkontraktion.
Handb. der norm. u. pathol. Physiol. Bd. 8, I, 1, S. 369, 1925.

Embden, G.
Klin. Wochens. Jhrg. 3, S. 1393, 1924.

Fenn, W. O.
Der zeitliche Verlauf der Muskelkontraktion.
Handbuch der norm. u. pathol. physiol. Bd. 8, I, S. 187, Springer, Berlin 1925.

Fischer, E.
Pflüg. Arch. Bd. 216, S. 123, 1926.

Fletcher, W. M. and F. G. Hopkins.
Lactic acid in amphibian muscle.
Journ. of Physiol. Vol. 35, p. 247, 1906—1907.

Fraenkel, A. und S. Levy.
Virchow's Arch. f. Pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 67.

Frerichs.
Ueber den Diabetes.
(geciteerd naar Schenk).
Berlin 1884, Hirschwald.

Freund, H. und W. Koenig.
Herzarbeit ohne Sauerstoff.

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 125, S. 193.
Ibidem Bd. 126, S. 129.
Ibidem Bd. 129, S. 349.

Gayda, T.
Sul consumo di idrati di carbonio e sulla produzione di anidride carbonica nel cuore isolato funzionante.
Zeits. f. allg. Physiol. Bd. 13 S. 1, 1912.

Geppert, J.
Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung.
Zeits. f. klin. Med. XV, S. 209 u. 306, 1889.

Hepburn and Latchford.
Effect of insulin on the sugarconsumption of the isolated rabbit-heart.
Amer. Journ. of Physiol. Vol. 62, p. 177, 1922.

Hermann, L.
Untersuchungen über d. Stoffwechsel d. Muskeln, ausgehend vom Gaswechsel derselben.
Berlin, 1867. (geciteerd naar Bodenheimer).

Hess, W. R.
Zeits. f. physiol. Chem. Bd. 117, S. 284, 1921.

Hill, A. V. and Hartree.
Journ. of Physiol. Vol. 54, p. 90, 1920.

Hill, A. V.
Ergebn. der Physiol. Jhrg. 22, S. 321, 1925.

Kautsky und Thiele.
Die Herstellung von völlig Sauerstofffreiem Stickstoff.
Zeits. f. Anorg. u. allgem. Chem. Bd. 152, S. 342, 1926.

Kondo, Kura.
Bioch. Zeits. Bd. 45, S. 63, 1912.

Labhardt, E.
Fortgesetzte Untersuchungen über Muskelermüdung.
Zeits. f. Biol. Bd. 86, S. 27, 1927.

Langendorff, O.
Untersuchungen über die Natur des periodisch aussetzenden Rhytmus insbesondere des Herzens.
Pflüg. Arch. Bd. 121, S. 54, 1908.

Langendorff, O.
Studien über Rhytmik und Automatie der Froschherzens.
Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884, Physiol. Abt. Suppl. S. 163.

Laquer, F.
Ueber den Abbau der Kohlehydrate im quergestreiften Muskel.
Hoppe Seyler's Zeits. f. Physiol. Chem. Bd. 93, S. 60, 1921.
Ibidem Bd. 116, S. 169, 1921.

Libbrecht, W.
Arch. intern. de Physiol. 1921, Vol. XVI, p. 448.

Luciani, L.
Eine periodische Funktion des isolierten Froschherzens.
Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig. 1873.

Luciani, L.
Del fenomena di Cheyne e Stokes.
Firenze 1879 (gecit. naar Langendorff).

Luciani, L.
Fisiologia dell'Uomo.
Milano, 1908.

Lundsgaard, E.
Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung.
Bioch. Zeits. Bd. 217, S. 162, 1930.

Maclean, H. and I. Smedley.
The utilisation of different sugars by the normal heart.
Journ. of Physiol. Vol. 45, p. 462, 1913.

Mansfeld, G.
Ueber das Wesen der chemischen Wärmeregulation.
Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 267, 1914.

Marchand.
Virchow's Arch. Bd. 100, S. 163.

Martino, G.
Sulla presenza di fosfogeno nel cuore.
Boll. d. Soc. Ital. di Biol. sperim. Bd. 2, H. 9, S. 1019, 1928. Ber. über d. ges. Physiol. Bd. 45, S. 88, 1928.

Meyerhof, O.
Die Energieumwandlungen im Muskel.
Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, S. 232, u. 284, 1920.

Meyerhof, O.
Die chemischen Vorgänge im Muskel.
Springer, Berlin, 1930.

Meyerhof, O.
Naturwissensch. 1924, S. 182.

Mönckeberg.
Virchow's Arch. Bd. 100, S. 163.

Nagaya, T.
Die Milchsäurebildung des freischlagenden Froschherzens.
Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 221, S. 733, 1929.

Nagayo.
Verhandl. d. pathol. Gesellsch. Kiel, 1908, S. 150.

Neugarten, T.
Der Einflusz der H-Ionenkonzentration und der Phosphorsäure auf Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der Muskeln.
Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 175, S. 94, 1919.

Noyons, A. K. et R. Cousy.
L'action inhibitrice de l'insuline sur la glycolyse du coeur de lapin.
C. R. des Séances de la Soc. de Biol. t. 92, p. 750, 1925.

Oehrwall, H.
Ueber die periodische Function des Herzens.
Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 8, S. 1, 1898.

Parnas, J. und R. Wagner.
Kohlenhydratestoffwechsel der Amphibienmuskeln.
Bioch. Zeits. Bd. 61, S. 417, 1914.

Parnas, J.
Ueber das Wesen der Muskelerholung.
Zentralbl. f. Physiol. Bd. 30, S. 1, 1015.

Perger.
Hoppe-Seyler's Zeits. f. physiol. Chem. Bd. 162, S. 122, 1926.

Riesser, O. und W. Schneider.
Untersuchungen über Arbeitsgrösze und Säurebildung des Muskels.
Pflüg. Arch. Bd. 221, S. 713, 1929.

Rohde, E.
Zentralbl, f. Physiol. 1914, Bd. 27, No. 21.

Rossbach.
Ueber die Umwandlung der periodisch aussetzenden Schlagfolge des isolierten Froschherzens in die rhythmische Arbeit.
Arb. aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, 1874.

Rothberger, C. J. und H. Winterberg.
Ueber die experimentelle Erzeugung extrasystolische ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung.
Pflüg. Arch. Bd. 142, S. 461, 1911.

Scheinfinkel, N.
Scheinbare Ermüdung und Erholung des Froschherzens bei Sauerstoffmangel.
Zeits. f. Biol. Bd. 85, S. 151.

Schellong, F.
Elektrokardiographische Beobachtungen am sterbenden Menschen.
Zeits. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, S. 297, 1923.

Schenk, P.
Untersuchungen über die Grundlagen des Stoffwechsels des Herzens.
Pflüg. Arch. Bd. 202, S. 315, 329 u. 337, 1924.

Schwarz, A.
Contribution au problème du mécanisme des contractures musculaires.
C. R. de la Soc. de Biol. t. 92, p. 1396, 1925.

Sokoloff, O. und B. Luchsinger.
Zur Lehre vom Cheyne-Stokes'schen Phänomen.
Pflüg. Arch. 1880, Bd. 283, S. 23.

Starling and Visscher.
Journ. of Physiol. Vol. 62, p. 243, 1927.

Warburg, O.
Bioch. Zeits. 119, S. 134, 1921.
Zeits. f. klin. Med. S. 209 u. 306, 1922.

Wenckebach, K. F.
Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit.
Arch. f. Anat. u. Physiol. Abt. 1906, S. 335.
Ibidem 1908. Suppl. S. 67.

Wieland, H.
Entgiftung durch adsorptive Verdrängung.
Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 89, S. 46, 1921.

Zillesen, H.
Zeits. f. Physiol. Chem. Bd. 15, S. 387, 1891.

Zwaardemaker, H. und H. Zeehuisen.
Ueber Ionenkonzentration und Frequenz der Herzwirkung.
Pflüg. Arch. Bd. 204, S. 144, 1924.
Onderzoekingen Physiol. Lab. Utrecht, 6e reeks, deel 7, blz. 14.

J. 3028

STELLINGEN.

I.

Een electrocardiogram, dat naar den vorm overeenstemt met het electrocardiogram, hetwelk experimenteel wordt verkregen na doorsnijding van een der hoofdtakken van den bundel van His, mag niet worden beschouwd als een bewijs voor een circumscripte aandoening van een dier hoofdtakken.

II.

De afscheiding van „heksenmelk" bij pasgeborenen wordt veroorzaakt door het verdwijnen van menformon uit het kinderlichaam.

III.

Bij de behandeling van carcinoma recti heeft de abdomino-sacrale extirpatie in het algemeen de voorkeur boven de andere operatieve methoden.

IV.

De theorie van Levinsohn over het ontstaan van de bijziendheid wordt door de natuurkundige proeven van Krass-möller niet bewezen.

V.

De behandeling van delirium tremens en acute alcoholintoxicaties moet in de eerste plaats bestaan in het toedienen van een zuurstof-koolzuurmengsel.

VI.

Bij de operatieve behandeling van lijders aan hyperthyreose dient jodium zoowel voor als na de operatie in groote doses toegediend te worden.

VII.

Bij ontstekingen van de recessus epitympanicus is het vervaardigen van Röntgenfoto's noodzakelijk.

VIII.

Het is niet bewezen, dat lupus pernio wordt veroorzaakt door den tuberkelbacil.