



Onderzoeken over den invloed van sommige physico-chemische en vitale voorwaarden op het electrogram van het overlevende kikkvorschhart

<https://hdl.handle.net/1874/262790>

A^o 192, 1917 (Med.)

ONDERZOEKINGEN OVER DEN
:: INVLOED VAN SOMMIGE ::
PHYSICO-CHEMISCHE EN VITALE
:: VOORWAARDEN OP HET ::
ELECTROGRAM VAN HET OVER-
LEVENDE KIKVORSCHHART



W. H. JOLLES

A. qu.
192



ONDERZOEKINGEN OVER DEN INVLOED VAN
SOMMIGE PHYSICO-CHEMISCHE EN VITALE
:: VOORWAARDEN OP HET ELECTROGRAM ::
VAN HET OVERLEVENDE KIKVORSCHHART

ONDERZOEKINGEN OVER DEN
:: INVLOED VAN SOMMIGE ::
PHYSICO-CHEMISCHE EN VITALE
:: VOORWAARDEN OP HET ::
ELECTROGRAM VAN HET OVER-
LEVENDE KIKVORSCHHART

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS DR. P. H. DAMSTÉ, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN
EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GE-
NEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
16 JANUARI 1917, DES NAM. TE 4 URE, DOOR

WILLEM HENDRIK JOLLES, ARTS

:: GEBOREN TE ARNHEM ::

::

A. OOSTHOEK — 1917 — UTRECHT

::



AAN MIJNE VROUW

AAN MIJNEN VADER
EN DE NAGEDACHTENIS MIJNER MOEDER

Bij het eindigen van mijn proefschrift is het mij eene behoefte U dank te zeggen, Hoogleeraren en Lectoren der philosophische en medische faculteiten der Utrechtsche Universiteit voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

In het bijzonder richt ik mij tot U, Hooggeleerden ZWAARDEMAKER, Hooggeachten Promotor, om mijne oprechte dankbaarheid te uiten voor alles, wat Gij het laatste jaar voor mij geweest zijt. De groote aantrekkelijkheid van het werken op Uw laboratorium is de aangenaam vriendschappelijke geest, die daar steeds heerscht. Gij laat een ieder, die daar werkt, geheel vrij; maar daarnaast weet Gij toch door Uwe leiding den weg duidelijk te maken, dien men bij zijn onderzoek moet volgen. Weest U er van overtuigd, dat Gij door Uwe groote hulpvaardigheid en voorkomendheid het arbeiden aan mijn proefschrift tot een bij uitstek nuttig en aangenaam werk hebt gemaakt.

Nooit zal ik U, Hooggeleerden TALMA erkentelijk genoeg kunnen zijn voor de jaren, die ik als Uw assistent mocht werkzaam zijn. Het is niet onder woorden te brengen, wat ik van U leerde; steeds was Uw kritische geest er op uit aan te sporen tot eigen onderzoek. De lessen, die ik van U kreeg, zullen voor mij steeds een kostbare schat blijven en zullen mij behulpzaam zijn den weg, dien ik tot den mijnen koos, goed te kunnen volgen.

Voorts wil ik U allen, die mij behulpzaam waren bij het arbeiden aan mijn onderzoek, nog mijn dank betuigen.

Dit voorwoord kan ik niet eindigen, dan na tot U, mijne vrienden, het woord gericht te hebben en de heerlijke uren te zamen als leden van het U. S. C. doorgebracht te gedenken. Nooit zal ik dien mooien studenttijd vergeten, die alleen te bereiken is als lid van het studentencorps. Daarom besluit ik met de woorden.

„Vivat, crescat, floreat U. S. C. in aeternum”.

INLEIDING.

Voor ik mijne proefnemingen ga beschrijven en daar eene conclusie uit trek, wil ik eerst trachten een overzicht te geven, al is het dan ook slechts een zeer beknopt, van de meeningen, die in de loop der jaren over het electrocardiogram¹⁾ bestaan hebben. Hoevele opvattingen er ook heerschten en hoevele mededeelingen er telkens gepubliceerd werden over dit onderwerp, geloof ik toch, dat het nog aan niemand gelukt is, klaarheid te brengen in dezen chaos van meeningen. Niemand slaagde er tot dusver in eene verklaring der feiten te geven, waarop niet dadelijk eene kritiek werd uitgeoefend. Maar naast het aantoonen van de zwakke punten in het betoog van den ander vermocht men niet iets te geven, dat algemeen werd aanvaard.

Wanneer men bedoelt een historisch overzicht te geven van de ontwikkeling der electrocardiographie, moet men teruggaan tot het jaar 1855, toen KÖLLIKER en H. MÜLLER²⁾ de eerste aanduiding vonden van het werkelijke EKG, dat zich al dan niet verheft op eenen ruststroom (demarcatiestroom). Het gelukte hun eenen 2 phasischen actiestroom in het hart aan te toonen. De 2 tegengesteld gerichte toppen [schreven zij toe aan de systole en diastole. Zeer vele onderzoekers o.a.

¹⁾ In het vervolg zal ik voor electrocardiogram de afkorting EKG gebruiken.

²⁾ KÖLLIKER en H. MÜLLER. Verhand. der phys.-mediz. Gesellschaft. Würzburg 1856. Bd. 6. blz. 528.

DONDERS¹⁾ en NUËL²⁾ bevestigden de ontdekking met behulp van den physiologischen rheoscoop. Doch het bleek, dat ter nadere kenschetsing de tot dusver gebruikte galvanometer geen geschikt instrument was. Met name bleef de juiste vorm van het verschijnsel verborgen, daar de uitslag veel te traag tot stand kwam, om de electriche variatie, waarom het te doen was, zuiver zichtbaar te doen worden.

Aan dit bezwaar is tegemoet gekomen door den *rheotoom* van BERNSTEIN, welke methodiek het eerst door ENGELMANN³⁾ op het hart werd toegepast.

Hiermede gelukte het inderdaad eenen scherp bepaalden 2 phasischen stroom van het hart af te leiden.

Naast den rheotoom van BERNSTEIN was er nog een ander toestel, dat gebruikt werd voor het electriche hartonderzoek: n.l. de *capillairelectrometer* van LIPPMANN. Dit toestel in 1873 geconstrueerd, werd in de eerste jaren van zijn bestaan te weinig gebruikt. In 1876 deed MAREY⁴⁾ er onderzoekingen mede over de electriche verschijnselen van de hartspier. Veel later 1883 publiceerden BURDON-SANDERSON en PAGE⁵⁾ proeven, gedaan met den capillairelectrometer op de harten van kikvorschen en schildpadden, en besloten hieruit tot hunne opvatting over het EKG, dat de geheele ventrikel zich gelijkmatig samentrekt, doch hetzij de basis, hetzij de punt langer gecontraheerd blijft. Langen tijd is deze meening als de algemeen gangbare blijven gelden.

Al de genoemde onderzoekingen werden gedaan op blootgelegde harten van verschillende dieren.

¹⁾ DONDERS. Onderz. gedaan in het Phys. Lab. te Utrecht. Reeks III. Deel I blz. 256.

²⁾ NUËL. Ibid. Deel II. blz. 291.

³⁾ ENGELMANN. Ibid.

⁴⁾ MAREY. Compt. rendues de l'Acad. T. 83 blz. 278.

⁵⁾ BURDON-SANDERSON and PAGE. Journ. of Physiol. vol. 2. blz. 384.

Het gelukte aan den Engelschen physioloog WALLER¹⁾ in 1889 met den capillairelectrometer het EKG van een normaal persoon aan te toonen. De curve, met den capillairelectrometer verkregen, was niet de werkelijke vorm van het electrische proces, dat in de hartspier plaats heeft. Er moest eene methode gevonden worden, om de eerste curve om te rekenen tot de werkelijke, die het gevolg is van de opeenvolgende stroomsterkten in het hart. Op schitterende wijze is dit gelijktijdig aan EINTHOVEN²⁾ en BURCH³⁾ gelukt. De eerste echter hier niet mede tevreden, wilde een toestel construeeren waarmede men, zonder die omslachtige berekening dadelijk den waren vorm van het EKG kon registreeren. Hij vervaardigde den „*Einthovenschen snaargalvanometer*”,⁴⁾ waarmede hij EKG verkreeg, volkomen gelijk aan die, welke langs mathematischen weg uit de capillairelectrometer curve waren berekend.

Ik zal nu overgaan tot eene bespreking van de verschillende EKG theorien; waarbij ik mij niet geheel aan de chronologische volgorde houd. Ik tracht de verschillende meeningen eenigszins in groepen te vereenigen.

De theorie van EINTHOVEN⁵⁾ zal de eerste zijn, die ik weergeef. Zijne oorspronkelijke opvatting, waarbij hij ondanks veel tegenstand steeds is gebleven, is, dat het EKG de uitdrukking is van de contractiegolf, die over de hartspier verloopt.

Ik geloof het duidelijkste te doen met woordelijk aan te halen, wat EINTHOVEN schreef in „*Weiteres über das Electrocardiogram*”. „*Das Electrocardiogram*

1) WALLER. Journ. of Physiol. vol. 8. blz. 229.

2) EINTHOVEN. Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. 60. blz. 101.

3) BURCH. Proceedings Royal Society London. vol. 59. blz. 18.

4) EINTHOVEN. Annal. d. Physik. Bd. 12 blz. 1059.

5) EINTHOVEN. Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 122. blz 517.
en Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 149. blz. 65.

„lehrt uns unmittelbar nur den Weg der negativ-electrischen Welle im Herzen kennen. Setzt man voraus, dasz der Zusammenhang zwischen dieser Welle und der Erregung oder der Zusammenhang zwischen der Negativität und der Kontraktion aufgehoben ist, so kann man aus der Form des Elektrocardiogramms nicht auf die Wege schlieszen, welche die Erregung und die Kontraktionswelle zurücklegen.

„Wir dürfen aber annehmen, dasz die Kontraktionswelle auf der Stelle, wo sie anlangt, immer mit einer Negativität des dort befindlichen Muskelfasern verbunden ist. Die Kontraktion ist die Folge der Erregung, und in der Regel werden Erregung, Negativität und Kontraktion so innig zusammenhangen, dasz, wenn der Weg der negativ-electrischen Welle durch den Herzmuskel bekannt ist, zugleich der Weg angegeben ist, den die Erregung und die Kontraktionswelle nehmen”.

Verder is nu de meening van EINTHOVEN, dat, wanneer de contractiegolf uit de voorkamers op de kamers is overgegaan, de contractie van de kamers op vele plaatsen gelijktijdig begint, 't geen zijne uitdrukking vindt in het toppencomplex QRS. De top R komt tot stand, doordat die deelen van het hart, die het dichtst bij de basis zijn gelegen, het sterkst gecontraheerd zijn, terwijl de top S veroorzaakt wordt daardoor, dat de contractie van de omgeving van de punt overweegt. De ruststand van de snaar tusschen QRS en T wijst er op, dat de geheele spiermassa gelijkmatig is samenge trokken. Wanneer deze contractietoestand in eens in de geheele hartspier ophoudt, vormt er zich geen T; wanneer het ontspannen worden geleidelijk gaat, dan vertoont de top T zich. De richting van T hangt er van af, welk gedeelte van den ventrikel het langst gecontraheerd blijft.

Geheel in overeenstemming met de meening van EINTHOVEN en er eene bevestiging van gevende, zijn

de proeven die CLEMENT¹⁾ in het laboratorium van GARTEN deed; hij kon door gebruik te maken van de z.g. differentieelelectroden de potentiaalschommelingen van een beperkt stukje van het hart registreeren. Hij maakte nu gelijktijdig een differentieel d.w.z. zeer plaatselijk en een normaal EKG, en vond dat de top R zich in beide gelijktijdig openbaart; een bewijs dus, dat het locale stuk en de overige deelen van het hart zich tegelijkertijd contraheeren. CLEMENT zag, dat de top T zich wel overal op hetzelfde oogenblik vertoont, maar dat hij in het eene differentieel EG dikwijls eene andere richting heeft dan in het andere; 't geen volkomen met EINTHOVENS meening overeenstemt, dat niet alle gedeelten van het hart tegelijkertijd verslappen.

Eenen trouwen aanhanger vindt EINTHOVEN in GARTEN, CLEMENTS leermeester, die zich geheel vereenigt met den Leidschen physioloog. Nog in zijne onlangs verschenen publicatie²⁾ zegt hij: „Wij sluiten ons bij de „opvatting van EINTHOVEN aan, dat de curve van het „EKG door ongelijktijdigheden in den prikkelaflap in „de verschillende gedeelten der kamer tot stand komt”.

Tot deze conclusie besluit hij uit zijn uitvoerige waarnemingen met het DEG.³⁾

In hoofdtrekken komt SAMOJLOFF⁴⁾ in zijne laatste publicatie met EINTHOVEN overeen. Zijne hoofdgedachte is, dat het EKG de algebraïsche som is van de in het hart optredende potentiaalverschillen. Hij schrijft in zijn geciteerden arbeid aldus:

„Es ist im groszen und ganzen ziemlich gleichgültig „für die Summationskurve, auf welchen Wege die Erre-

1) CLEMENT. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 58. blz. 110.

2) GARTEN und Sulze, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 66. Hft. 11.

3) D.E.G. wordt gebruikt als eene afkorting van differentieelelectrogram, d.i. het E.G. opgenomen met de differentieelelectroden van een zeer klein gedeelte van de hartspier.

4) SAMOJLOFF. Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 155. blz. 471.

„gungswelle den einen und den anderen Punkt erreicht
 „hat; blosz die Reihenfolge, in welcher dieselben erregt
 „werden, und der Verlauf, sowie namentlich die Dauer
 „der Erregung desselben, sind für die Form des EG's
 „maszgebend. Allerdings ist die Sache bedeutend com-
 „plicierter, wenn wir nicht von zwei Punkte, sondern
 „von sämtlichen Punkten der Herzoberfläche zumal eines
 „zweikammerigen Saugetierherzen ableiten, wie es bei
 „Electrocardiogrammenaafnahmen der Fall ist. In dieser
 „Beziehung scheinen mir diejenigen Erklärungen, die
 „EINTHOVEN in seiner letzten Arbeit¹⁾ gegeben hat, sehr
 „beachtenswert”.

De hoofdgedachte van SAMOJLOFF is dus dat het EKG de som der potentiaalschommelingen is. Hierover kom ik later nog te spreken.

De meeningen van de tot nu toe genoemde schrijvers zijn tot ééne groep te vereenigen, waarbij zich dan nog verder vele physiologen geheel of gedeeltelijk aansluiten.

Eene andere is die, waarbij getracht wordt den vorm van het EKG te verklaren uit een embryologisch en anatomisch standpunt. De vertegenwoordigers van deze richting beginnen met GOTCH²⁾ en eindigen met NICOLAÏ. De eerste, een voorstander der embryologische opvatting, gelooft, dat het contractieverloop in de hartspier bepaald wordt door het verloop der primitieve hartbuis. Uit proeven, die hij met den capillairelectrometer deed op harten van kikvorschen en schildpadden, maakt GOTCH de gevolgtrekking, dat de actiestroom gedurende den normalen hartslag niet gelijktijdig over

¹⁾ EINTHOVEN. l.c.

²⁾ GOTCH. Heart. vol. I. blz. 235.

³⁾ KRAUS und NICOLAÏ. Das Electrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen 1910 en Pflügers Arch. f. Physiologie Bd. 155. blz. 97.

de geheele kamer wordt ontwikkeld; maar, dat zij begint aan de basis; vandaar voortschreidt naar de punt, om daarna terug te keeren naar dat deel van den ventrikel, waar de aorta ontspringt. De embryologische ontwikkeling van het hart volgende, stelde GOTCH aldus het verloop van de contractiegolf vast.

De andere onderzoeker over de beteekenis van het EKG, dien ik meen met GOTCH in één groep te kunnen vereenigen, is NICOLAÏ, al is het verschil tusschen beiden groot. Terwijl de eerste uit de ontwikkelingsgeschiedenis het EKG meent te kunnen afleiden, gelooft NICOLAÏ dit uit de anatomie te kunnen doen. Uit eene anatomische indeeling van de spiervezelen van de kamer construeert hij zich het verloop van de contractiegolf en besluit daaruit tot de beteekenis van de verschillende toppen van het EKG.

Zijne theorie is dan als volgt: „Nadat de contractie van het atrium is afgelopen en de prikkel door den bundel van His naar de kamer is gegaan, bereikt hij het eerst het basale deel van het papillairspiersysteem; als gevolg hiervan stijgt de top R¹⁾ in het EKG steil naar boven. Dat deze top zoo abrupt naar boven verloopt, is niet er het gevolg van, dat gedurende dezen tijd de contractie zoo krachtig is; doch hiervan, dat de elektrische potentiaalverschillen van de verschillende spiervezelen elkander aanvullen, omdat de prikkel in dezelfde richting voortloopt. De toppen Q en S zijn het gevolg er van, dat de prikkel in de spiervezels eene teruglopende richting (die van den punt naar de basis) heeft. Wanneer nu het toppencomplex QRS is afgelopen, komt de periode, waarin het hart zich algemeen contraheert, zonder zich aan een bepaald vezelverloop te storen. Gedurende deze periode van contractie is de snaar in rust, wat volgens NICOLAÏ het

¹⁾ NICOLAÏ noemt de QRS groep: I, de T noemt hij F.

bewijs is van een meervoudig, zich wederzijds opheffend proces. Zoodra deze tijd van rust van de snaar voorbij is, verheft zich de tweede toppengroep van de kamer: n.l. de T groep. Hierbij is de basis weder negatief: de prikkelingstoestand heeft zich weder naar de basis verplaatst en NICOLAÏ neemt aan, dat nu de spieren bij de uittredingsplaats van aorta en a. pulmonalis in contractie komen; dat de prikkel zich dus nu uitgebreid heeft naar den z.g. conus arteriosus: d.i. de uitschietingsbaan van het bloed uit het hart. Het bestaan van T heeft naar deze onderzoeker oordeelt, dus eene groote waarde voor het gezonde hart; wanneer T ontbreekt of negatief is, zou dat een ongunstig teeken zijn.

Wanneer de top T is afgeloopen, treedt er weder eene horizontale periode in het EKG op. Deze is ditmaal het bewijs, dat nu alle actie in het hart is afgeloopen. Een uitvoeriger beschrijving van deze zoo ingewikkelde anatomische theorie is te vinden in het reeds eerder aangehaalde boek van KRAUS en NICOLAÏ blz. 172 en volgende.

Wij hebben dus nu 2 groepen van meeningen over het EKG leeren kennen, die van EINTHOVEN en GARTEN aan den eenen kant en die van GOTCH en NICOLAÏ aan den anderen. Doch hoe ontzettend groot het verschil tusschen beide ook is, toch bezitten zij wel eenige overeenkomst, welke als wij de volgende groep nader bezien, nog sterker voor den dag komt. Deze omvat n.l. al die meeningen, die tot hoofdprincipe hebben, dat, op welke wijze dan ook, aan de toppen R en T een afzonderlijk principe ten grondslag ligt. Op de grens van de 2 groepen van meeningen staat die van EPPINGER en ROTHBERGER¹⁾, die tot het verschil tusschen R en T besluiten uit het verschil van

¹⁾ EPPINGER und ROTHBERGER. Wiener Kl. Wochenschr. Bd. 22. No. 31.

reactie op diverse chemische processen van de binnenste en buitenste spierlaag van het hart en in verband daarmee afwijkingen in R of T; dus is volgens hen R gebonden aan de inwendige spieren en T aan de uitwendige. Hunne opvatting steunt dus nog op de anatomie.

Maar nu de werkelijke dualiteitstheoriën. De eerste die deze meening opperde, was STRAUB¹⁾ in het jaar 1909. Hij beschouwt de QRS groep als snel verloopende 2-phasische actiestroom, die volkomen overeenkomen met de 2-phas-stroom van de gewone dwarsgestreepte spieren. De beteekenis van T is volgens STRAUB hypothetisch: hij acht het onwaarschijnlijk, dat hij ook het gevolg is van eenen actiestroom; maar vindt het veel voor de hand liggender, dat hij de uitdrukking is van geheel andere stofwisselingsprocessen. De redeneering, die STRAUB hield om tot zijn dualiteitstheorie te komen, was de volgende. Volgens zijne meening ligt het maximum van den T-top in het begin der diastole: maar nu bestaan er tijdens de diastole geen actieve spierstroom in het hart: dus kan T niet het gevolg zijn van eenen actiestroom. Men neemt meestal aan, dat gedurende de diastole het hart zich van den gepraesteerden arbeid herstelt, dat er dus stofwisselingsprocessen plaats hebben, die met assimilatie gepaard gaan. Het ligt nu voor de hand aan te nemen den T-top met deze processen in verband te brengen; te meer voelt STRAUB zich hiertoe gerechtigd, toen hij zag, dat allerlei physische processen (als vermoeienis, temperatuursveranderingen etc.), die van invloed zijn op de stofwisseling, eene wijziging van T veroorzaken.

Eene zekerheid, wat de T-top precies is, geeft STRAUB niet, maar hem valt de eer ten deel. de eerste geweest te zijn, die het gezichtspunt opende, dat R en T het gevolg waren van 2 processen onafhankelijk van elkaar.

¹⁾ STRAUB. H. Zeitschrift für Biologie. Bd. 53, blz. 499.

Na hem zijn er nog vele andere dualiteitstheoriën gepubliceerd. Een groote factor om aan te nemen, dat R en T het gevolg zijn van verschillende processen is wel de opvallend andere vorm, die beide toppen vertoonen: de één snel, abrupt verloopende, de andere traag. Dit is werkelijk een groot verschil; maar mag het als een doorslaand bewijs gelden voor de tweeërlei oorzaak van de beide toppen?

De meening, die tot deze 3de groep behoort, die na die van STRAUB gepubliceerd werd, is die van HOFFMANN¹⁾. Wel wint de gedachte, dat het EKG het gevolg is van 2 verschillende processen vele aanhangers; maar niet zoo talrijk zijn HOFFMANN's volgelingen. Hij neemt aan, dat de QRS groep het gevolg is van den prikkel, die over den ventrikel loopt, terwijl hierna de contractie begint, die zich gelijkmatig over de geheele kamer uitbreidt, en waarbij dus alle punten iso-electrisch zijn, wat in het EKG te zien is als de horizontale lijn S—T. Langzamerhand gaat nu ongelijktijdig de kamerspier verslappen, waarbij dus het eene deel langer gecontraheerd blijft dan het andere; hiervan is de top T eene uiting. In de hoofdgedachte met de theorie van HOFFMANN overeenstemmende zijn SEEMANN²⁾ en EYSTER EN MEEK³⁾. Zie noot 4.

Ook een voorstander van de dualiteitstheorie, hoewel

¹⁾ HOFFMANN. Die Electrocardiographie. 1914 en Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 133. blz. 552.

²⁾ SEEMANN. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 59, blz. 53.

³⁾ EYSTER AND MEEK. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 31, blz. 31.

⁴⁾ Weder een geheel andere opvatting over het EKG is die van USSOW. Deze onderzoeker houdt de QRS groep voor de uiting van het begin der contractie. Is het hart gecontraheerd, dan treden er dislocaties en vormveranderingen op, waarvan de top T het gevolg is.

Deze meening is geciteerd naar HOFFMANN: de oorspronkelijke tekst is vermeld in Zentralblatt f. Herzkrankheiten und Erkrank. der Gefäße. 1911.

weder eene andere meening toegedaan, is EIGER¹⁾). Hij gelooft met zoovele anderen, dat de Q R S groep in verband moet worden gebracht met den prikkel, die van de voorkamer komende door den bundel van His, naar de kamer zich uitbreidt; de prikkelingstoestand komt echter niet onmiddellijk aan de basis, in den ventrikel, doch iets later. Er is vervolgens eene uitbreiding van den stroom in 2 richtingen; de ééne naar de basis, de andere naar de punt. Heeft de eerste de overhand, dan treedt Q op; overweegt echter de tweede, dan komt R voor den dag. Ook de top S behoort volgens EIGER tot de phase van het prikkelverloop. Het verdere gedeelte, n.l. de periode S—T en den top T noemt EIGER de biochemische periode. Gedurende den afstand S—T houden de potentiaalverschillen elkander in evenwicht, zoodat de snaar nu geheel in rust is. Bij het ontstaan van T treedt er eene rustverstoring op. Deze potentiaalverschillen zijn het gevolg van chemische processen, die in de hartspier plaats hebben, welke de contractie begeleiden. Gedurende den tijd van biochemisme kunnen allerlei invloeden in een bepaalden zin op het ana- of katabolisme inwerken.

Over de verdere meeningen van EIGER, waarbij hij zich geheel stelt op het standpunt van zijnen leermeester CYBULSKI n.l. over de meerphasiteit der in het hart optredende stroomen, hoop ik later nog te spreken.

Van de theorieën, die tot richtsnoer hebben, dat aan R en T niet hetzelfde proces ten grondslag ligt, blijft mij nu nog ééne over. Dat ik deze tot het laatste bewaarde, komt zeer zeker niet daardoor, dat dit de minst belangrijke is; mij rest dan nog de theorie te bespreken, die bedacht en uitgewerkt is in het Physiologisch Laboratorium te Amsterdam. De eerste mededeeling in deze richting was die van NELLY

¹⁾ EIGER. Pfl. Arch. f. Physiol. Bd. 151 blz. 1.

C. BAKKER¹⁾, die wel niet zoo zeer handelt over de dualiteitstheorie, maar toch als eene voorloopster is te beschouwen van eene later gepubliceerde meening van VEEN. BAKKER, onder den indruk van de proeven van STRAUB²⁾, dat elk deel van het hart een volledig E K G levert, deed zeer nauwkeurig deze proeven na op het hart van een aal. Zij kwam tot het resultaat, dat de electriche verschijnselen van de geïsoleerde van elkan- der gescheiden gedeelten van het hart: n.l. van het atrium en van den ventrikel, identiek zijn en dat ieder uit 2 groepen van toppen bestaat: uit eene steil ver- loopende, gewoonlijk 2 phasische groep en uit eene langzaam plaats hebbende, eveneens meestal 2 phasische.

Daar zij nu dus overtuigend aantoonde, dat de groepen Q R S en T zoowel in atrium als ventrikel voorkomen en in beide hetzelfde verloop hebben, trachtte men in Amsterdam eene verklaring te geven, hoe het mogelijk was, dat in beide hartsgedeelten deze toppen zich vertoonden en wat van ieder de oorzaak was. Over dit vraagstuk laat BAKKER zich niet uit; maar om hiervan eene verklaring te geven was het werk van VEEN.

Gelijk de meeste onderzoekers tegenwoordig, neemt VEEN ook aan, dat het E K G de algebraïsche som is der in het hart optredende stroomen, een principe, waarop ik zoo aanstonds nog hoop terug te komen, en dat in korte duidelijke woorden door SELENIN is geschetst.

Maar de quaestie is: welke zijn deze stroomen.

Hierop heeft VEEN³⁾ een antwoord trachten te geven.

Niet alleen in het E K G zijn 2 toppen; doch ook in het mechanisch tracée is een tweetoppig plateau te

1) NELLY C. BAKKER. Zeitschr. f. Biologie Bd. 59, blz. 335.

2) STRAUB, l. c.

3) VEEN. Ned. Tijdschrift v. Geneeskunde 1914. Tweede helft. No. 24.

onderscheiden. Nu heeft LÉON FRÉDÉRICQ ¹⁾ aangetoond, dat de vorm van dit plateau zijn oorzaak heeft in de hartspier zelf. Door bijv. den voedingstoestand van de spier minder gunstig te maken, gelukte het hem van de tweetoppige curve een ééntoppige te maken.

Nu bracht dit door FRÉDÉRICQ waargenomen feit VEEN op de gedachte, of er niet een parallellisme kon bestaan tusschen de 2 toppen uit het mechanisch tracée en die uit het E K G. Hij constateerde het feit, dat ook de 2de top in het E K G uitvalt bij slechten voedings-toestand van de hartspier. Na dezen stap gelukte het VEEN de beteekenis der 2 toppen nog nader te leeren kennen, door eene waarneming van WERTHEIM SALOMONSON ²⁾. Deze nam het E K G op van kippenembryonen van af het 60ste uur, nadat de bebroeding begonnen was. Hij was dus in staat de ontwikkeling van de verschillende toppen te volgen; en toen werd gevonden, dat, terwijl oorspronkelijk slechts één top aanwezig was, die overeenkomt in vorm met den T, zich langzamerhand vóór dezen top een nieuw toppen complex ontwikkelt, de Q R S groep; dat het voor den dag komen van deze groep samenvalt met de voortschrijdende ontwikkeling van den histologischen bouw van de hartspier en wel met het optreden van het fibrillensysteem. In verband met de onderzoeken van FRÉDÉRICQ en de stofwisselingsproeven van de werkende hartspier door PEKELHARING ³⁾, besluit VEEN tot de theorie, dat „de hartsamentrekking moet worden opgevat als eene gecombineerde samentrekking van fibrillen en sarcoplasma, en wel zoodanig, dat de fibrillen de hartsamentrekking slechts inleiden, maar dat het

¹⁾ FRÉDÉRICQ, Archives intern. de Biologie. T. 8.

²⁾ WERTHEIM SALOMONSON. Pflügers Arch. f. Physiologie. Bd. 153. blz. 553.

³⁾ PEKELHARING. Ned. Tijdschrift voor Geneesk. 1913. Deel II. No. 9.

voornaamste deel komt op rekening van het sarcoplasma". Hij beschouwt top R als eene uiting van de contractie der fibrillen en top T als ééne van die van het sarcoplasma.

In verband met zijne theorie over het E K G wil VEEN ook eene verklaring geven van het feit, dat onder bepaalde omstandigheden van een hart het E K G kan doorgaan, terwijl de pulsaties hebben opgehouden. Dit feit werd door vele onderzoekers gezien: o.a. FANO, NOYONS, LOCKE EN ROSENHEIM en MINES, doch eene afdoende verklaring werd er niet van gegeven. VEEN tracht dit verschijnsel aldus uit te leggen, dat de sarcoplasmasamentrekking is uitgevallen, terwijl de contractie der fibrillen doorgaat; deze is echter niet sterk genoeg om den mechanischen uitslag van het hart te doen zien. Volgens deze redeneering moet in het E K G alleen de Q R S groep voor den dag komen, terwijl de top T moet zijn uitgevallen; 't geen VEEN dan ook werkelijk regelmatig ziet. Deze theorie komt volgens hem overeen met de waarnemingen van HOFFMANN¹⁾ en TRENDLENBURG²⁾, die den hartsstilstand bereikten door muscarinevergiftiging. Het electrisch phenomeen ging bij hen door, echter zonder T.

Op één pnnt is, zooals ik reeds schreef, de grootste meerderheid der onderzoekers het wel eens; zoowel EINTHOVEN, NICOLAÏ, SAMOJLOFF, *de aanhangers der dualiteitstheorie*; dus allen, schrijvers van de meest uiteenloopende opvattingen, zijn het roerend eens, dat het EKG de algebraïsche som is van de in het hart verloopende stroomen. Zeer scherp is dit standpunt door SELENIN³⁾ weergegeven, die de 2 kamers, of het linker en rechter gedeelte van het hart vergelijkt met 2 galvanische elementen. De in deze elementen ontstane

¹⁾ HOFFMANN. Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 133, blz. 552.

²⁾ TRENDLENBURG. Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 144, blz. 39.

³⁾ SELENIN. Pflügers Arch. f. Physiologie. Bd. 146, blz. 319.

stroomen compenseeren zich gedeeltelijk en het EKG is het gevolg van de interferentie van de in de verschillende gedeelten van het hart optredende electriche stroomen.

Dit is, durf ik wel zeggen, het eenige punt van overeenstemming op het gebied der electrocardiographie. Want niet alleen bestaat, zooals ik reeds uiteenzette, verschil over de beteekenis van de verschillende toppen en over den weg, dien de electriche stroom in de hartspeer volgt: maar ook is er groot verschil van meening over de vraag, of deze stroomen twee; of meer-phasisch zijn.

Over al de verschillende opvattingen zal ik niet uitweiden; maar mij beperken tot eene mededeeling over de tweephaseiteit der stroomen: n. l. tot die van CYBULSKI,¹⁾ welke meenig door EIGER²⁾ geheel op de hartspeer is toegepast. Het grondprincipe van zijne theorie is, dat electriche verschijnselen in de spieren en de overige organen hun oorzaak te danken hebben aan een verschil in concentratie der ionen van de verschillende cellen. CYBULSKI zegt nu verder, dat gedurende het prikkelverloop in een spier er 2 electromotorische krachten ontstaan: de ééne komt overeen met de 1ste phase van den stroom en ontstaat op de grensooppervlakte van geprikkelde en niet geprikkelde spiersubstantie; de 2de electromotorische kracht, welke later ontstaat op de grens, waar de prikkel eindigt. Hij stelt zich het ontstaan der stroomen van de eerste phase aldus voor: dat, wanneer in een spiervezel een prikkel ontstaat, na een korten tijd het geprikkelde deel uit elkaar valt. Er komen nu ionen vrij, de positieve hebben eene grootere beweeglijkheid en snellen vóóran; de negatieve blijven achter en op deze wijze ontstaat er dus een dubbele laag, wat een potentiaal onderscheid tengevolge heeft en hierdoor

¹⁾ CYBULSKI. Ac. des Sciences de Cracovie. Serie B. Mars 1910. blz. 173.

²⁾ EIGER. l.c.

ontwikkelt zich een stroom. Aldus breidt de stroom zich van spiervezel op vezel uit. In ieder gedeelte der spier treedt, wanneer aldus de eerste stroom is doorgegaan, eene restitutie op en er vormt zich een nieuwe dubbele laag ionen, doch nu met de positieve en negatieve juist andersom, dus een stroom in tegengestelde richting: *de 2de phase*.

Dit is in het kort weergegeven de *concentratieketen-theorie* van CYBULSKI over de 2 phasiteit van elken spierstroom.

EIGER paste deze theorie toe op de hartspier. De gedachtengang door hem gevolgd was aldus: de prikkel komende uit de voorkamer breidt zich langs den bundel van His naar de kamer uit. Eenmaal aan de basis aangekomen, verloopt hij in 2 richtingen, die aan elkander tegengesteld zijn, doch beide van de basis over de punt weer terugloopen naar de basis. Daar nu iedere stroom 2 phasisch is, loopen er dus 4 fasen over de hartspier, deze kunnen elkander gedeeltelijk compenseeren en uit de algebraïsche som dezer stroomen wordt het EKG gevormd.

Het zal waarschijnlijk velen vreemd zijn voorgekomen, dat ik, met uitzondering van de mededeeling van BAKKER tot nu toe alleen over het kamergedeelte van het EKG sprak. Geenszins is dit, omdat de top P en wat daarmee annex is, mij van minder belang toeschijnt, doch komt hieruit voort, dat de verschillende theorien zich grootendeels met den ventrikel bezighouden en dat ik door mijne proeven meer gedreven werd mij in het bijzonder te interesseeren voor de toppen, die het gevolg zijn van elektrische schommelingen in de kamer.

Alle onderzoekers zonder eenige uitzondering zijn het geheel eens, dat de top P het gevolg is van den prikkel, die over het atrium gaat. Maar is deze top werkelijk de eenige verheffing, die het voorkamer EG ons laat zien? In den laatsten tijd zijn over dit vraag-

stuk vele onderzoekingen gedaan en alle werkers op dit gebied kwamen zonder onderscheid tot hetzelfde resultaat, n.l. dat het atrium een volledig EG levert met de groep QRS en top T, die, zooals BAKKER aantoonde, dikwijls diphasisch is. *De gewoonlijk gevonden top P representeert dus het complex QRS en top T.*

De voornaamste onderzoekers over dit vraagstuk zijn: H. STRAUB,¹⁾ NOYONS,²⁾ HERING,³⁾ NELLY C. BAKKER,⁴⁾ FRÉDÉRICQ⁵⁾ EIGER,⁶⁾ W. STRAUB⁷⁾ en SAMOJLOFF.⁸⁾

Dat het voorkamer-EG dus dezelfde toppen heeft als dat van de kamer, staat buiten twijfel vast, maar niet alleen het atrium vertoont deze toppen; neen ieder uitgesneden stukje der hartspier laat een duidelijk EG zien, zooals overtuigend door BAKKER, EIGER, FRÉDÉRICQ en vele anderen is aangetoond.

Ik hoop, zoo onpartijdig mogelijk, een kort overzicht gegeven te hebben van de voornaamste opvattingen over het EKG. Dat ik veel niet vermeld heb, daarvan ben ik mij bewust, maar om die uitgebreide literatuur over het EKG te beheerschen, is haast ondoenbaar; ik streefde ernaar het belangrijkste mede te deelen en hoop, door deze korte inleiding, hetgeen ik verder over mijne proefnemingen zal mededeelen, eenigszins duidelijker gemaakt te hebben.

¹⁾ H. STRAUB. l. c.

²⁾ NOYONS. Onderzoekingen gedaan in het Phys. Lab. te Utrecht. Reeks V. Deel 11, blz. 214

³⁾ HERINC. Pflügers Arch. f. Phys. Bd. 144, blz. 1.

⁴⁾ BAKKER, l. c.

⁵⁾ FRÉDÉRICQ. Arch. intern. de Physiologie. T. 12 blz. 66.

⁶⁾ EIGER, l. c.

⁷⁾ W. STRAUB. Zeitschr. f. Path. u. Pharmacie Bd. 79, blz. 19.

⁸⁾ SAMOJLOFF. Pflügers Arch. f. Physiologie. Bd. 155 blz. 471.

INSTRUMENTARIUM.

Na deze inleiding over de beteekenis, die de diverse schrijvers aan het EKG hechten, zal ik, voor over te gaan tot de bespreking mijner proeven, eene beschrijving geven van de toestellen, hiervoor gebruikt.

Daar ik meestal zoowel het EKG als de mechanische uitslagen van de kamer registreerde, kunnen wij het instrumentarium in twee gedeelten onderscheiden. Van het eerste, dat noodig was voor het opnemen van het EKG, geeft afbeelding I eene getrouwe weergave. De snaargalvanometer en wat daarmede annex is, is opgesteld op een optischen bank van 70 c.M. lengte. Deze staat op eene tafel, die door vilten klossen zooveel mogelijk trilvrij is gemaakt. Ik gebruikte den optischen bank, om het hooglicht altijd goed gericht te hebben op de snaar, wier schaduw juist geprojecteerd wordt door de microscoop.

De lichtbron, door mij gebruikt, was een kleine Leitz-booglamp van 4—5 Ampères. Het licht, door de lamp uitgeworpen, ging eerst door een stelsel van 2 lenzen voor de snaar te bereiken.

Verreweg het belangrijkste deel van mijn instrumentarium was de snaargalvanometer. Ik neem aan, dat de constructie van dit toestel voldoende bekend is; daarom volsta ik met te zeggen, dat ik een klein model Edelmann snaargalvanometer met een permanenten magneet gebruikte. De snaar, die van *platina* was, was 65 m.M. lang en 2 μ . dik, terwijl haar weerstand 1460 ohm bedroeg. Vóór de snaar was een microscoop opgesteld

met een Zeisz objectief A en een projectieoculair 2.

Nu blijft mij over het toestel te beschrijven, dat het mogelijk maakte de schaduw van de snaar te photografeeren.

Ik maakte mijne fotografische opnamen direct op gevoelig bromidepapier. De inrichting van het registreerapparaat was in korte trekken als volgt. Door een uurwerk is met eene regelmatige snelheid een film gevoelig papier, die in een metalen kastje lichtdicht is verborgen, te bewegen langs de spleet, waardoor het licht van de booglamp valt, naar een ander kastje dat bestemd is om het belichte eind film op te vangen. Wanneer nu eene voldoende lange opname is genomen, wordt door eene snijinrichting het belichte stuk film afgesneden, dat dan in het laatstgenoemde kastje valt. In de donkere kamer kan dit worden geopend en de film ontwikkeld worden.

Het registreerapparaat is op eenen afstand van 2 M. van de snaar verwijderd.

Wij zien dus de schaduw van de snaar voor de spleet; wanneer wij nu een stroom van het hart van een dier naar de snaar afleiden, vertoont deze uitslagen, welke wij tezamen het EKG noemen. Om den stroom af te leiden, worden 2 niet polariseerbare electroden op het hart geplaatst (de eene op de punt, de andere op de basis van het hart); wanneer het er niet uitdrukkelijk bij is vermeld, gebruikte ik de niet-polariseerbare magazijnelectroden van Noyons.¹⁾

Met deze zeer in het kort vermeldde toestellen kon ik de electrocardiographische opnamen registreeren.

Bij vele van mijne onderzoekingen wilde ik tegelijkertijd de mechanische uitslagen van het hart registreeren. Hiertoe maakte ik gebruik van de z.g. suspensiemethode, die het, naar ik geloof, niet noodig is uitvoerig te beschrijven.

¹⁾ Zeitschrift f. Biolog., Technik u. Methodik 1908/09. Bd. I.

Bij de uitvoering van de suspensiemethode was meestal de inrichting zoodanig, dat het hart een gewicht van 2 gram moest overwinnen, om de suspensienaald een uitslag te doen geven.

Herhaaldelijk is echter ook voor zorgvuldige aequilibrering zorg gedragen. Voor het electrogram, dat geschreven wordt, maakt het geen verschil of het hart bij zijn samentrekking 2 gram moet torschen of niet.

INVLOED VAN DE TEMPERATUUR OP HET E K G.

Hoewel de litteratuur over het electrocardiogram steeds toeneemt en er telkens nieuwe onderzoeken op het gebied der electrophysiologie gepubliceerd worden, is het merkwaardig zoo weinig talrijk de waarnemingen over dit toch zoo eenvoudige, maar daarom niet minder belangrijke punt zijn. In de zoo uitgebreide litteratuur kon ik slechts eenige stukken vinden, waarin over de veranderingen van het E K G door warmte en koude wordt gesproken.

In de eerste plaats werden er proeven gedaan met plaatselijke verwarming en afkoeling der punt. Zij stammen gedeeltelijk nog uit den tijd, dat er met den capillairelectrometer werd gewerkt en werden gedaan door BAYLISS EN STARLING¹⁾ op het hart van warmbloedige dieren en door v. KRIES²⁾ op dat van den kikvorsch. De veranderingen, die zij waarnamen, bestonden in een negatief worden van top T bij afkoeling, om bij verwarming weder positief te worden.

MINES³⁾ en GANTER⁴⁾ herhaalden deze proeven met den snaargalvanometer en kwamen tot hetzelfde resultaat. Nog onlangs verscheen er eene publicatie van GARTEN EN SULZE⁵⁾, waarin zij ook plaatselijke tempe-

¹⁾ BAYLISS and STARLING. Intern. Monatschr. f. Anat. und Physiologie. Bd. 9. 1892, blz. 256.

²⁾ v. KRIES. du Bois-Raymond Arch. 1895, blz. 130.

³⁾ MINES. Journ. of Physiology. Vol. 46. blz. 188.

⁴⁾ GANTER. Deutsch Arch. f. Kl. Medizin Bd. 112, blz. 559.

⁵⁾ GARTEN und SULZE, l. c.

ratuursinvloeden op het hart lieten inwerken. Zij namen dan de differentieelelectrogrammen op. Deze proeven, met een ander doel gedaan, geven geen uitsluitel over de veranderingen in het E K G bij wijzigingen in de temperatuur.

EIGER¹⁾ koelde het geheele hart in vloeibare paraffine af en zag dan, dat de door hem biochemische periode genoemde tijdsafstand S—T en top T eenen negatieven uitslag vertoonden, terwijl verwarming een tegengesteld effect had.

Een veel uitgebreider onderzoek deden STRAUB²⁾ en SEEMANN³⁾, die echter tot een in vele opzichten met elkander in strijd zijnd resultaat kwamen. Overeenstemmen deden beide in de veranderingen, die zij in de frequentie vonden; maar dit is niet iets, wat ons de electrocardiographie geleerd heeft; doch al reeds een jaren bekend feit. Een groot verschilpunt tusschen beiden is de duur der voortgeleiding van den electrischen prikkel van de voorkamer naar de kamer. Terwijl STRAUB vond, dat het P—R interval bij warmte grooter wordt, kwam SEEMANN in zijne onderzoekingen tot het juist tegenovergestelde resultaat.

Deze laatste zag, wat betreft de veranderingen in de verschillende toppen, vooreerst, dat verwarmen en een enkele maal afkoelen, de grootte van R doet toemen, — dat T bij koude meer negatief, bij verwarming meer positief wordt, STRAUB vond wat betreft top T dezelfde veranderingen.

Een verschil tusschen beide onderzoekers is, dat terwijl SEEMANN aan het geïsoleerde hart experimenteerde, door het te doorstroomen met R. v. van verschillende temperaturen, STRAUB het hart in situ liet en zoo zijne waarnemingen deed. Volgens den eersten is het groote

¹⁾ EIGER. Pflügers Arch. f. Physiologie. Bd. 151. blz. 1.

²⁾ STRAUB. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 53, blz. 499.

³⁾ SEEMANN. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 59, bl. 53.

voordeel van zijne methode, dat elke zenuwinvloed is uitgesloten en dat er geen potentiaalschommelingen kunnen optreden veroorzaakt door weefsels, die om het hart liggen.

Wij zien dus, dat alles, tot nu toe over dit onderwerp gepubliceerd, slechts gering is en niet voldoende om ons eene vaste meening te geven over de veranderingen, die de diverse temperaturen op de hartspeerfunctie uitoefenen.

Bij mijne proeven ging ik als volgt te werk: nadat door het insteken van eene naald het ruggemerg vernietigd is, wordt, door het wegnippen van het sternum en zorgvuldig verwijderen van het pericardium, het hart blootgelegd. De kikvorsch wordt nu door spelden op den kurken bodem van een bakje gefixeerd. Aan de punt van het hart wordt een serre fine met een haakje bevestigd voor de suspensie inrichting; de electroden worden op de basis en punt van het hart geplaatst. In het bakje, de kikvorsch omspoelende, is eene 0.7 % NaCl oplossing, waarvan het niveau zoodanig is, dat het hart en de electroden boven den vloeistofspiegel uitsteken. Het bakje met de keukenzoutoplossing wordt in een thermostaat gefixeerd, waarvan het water tot op alle mogelijke temperaturen kan worden gebracht. Zooals van zelf spreekt neemt nu de NaCl solutie overeenkomstige temperaturen aan. Bij mijne proeven las ik deze af. Wanneer de maximum-temperatuur bereikt was, waarbij het EKG bestudeerd zou worden, kon door het warme water uit den thermostaat door koud te vervangen de oorspronkelijke temperatuur weder verkregen worden.

Voor het nagaan van den invloed, die koude op het EKG uitoefent, deed ik om den kikvorsch in het bakje ijs of een koudmakend mengsel van ijs met NaCl. Groote zorg moest er voor gedragen worden, dat het hart en de electroden niet met het ijs in aanraking waren.

Deze proeven werden genomen met *Rana esculenta* en *Rana temporaria* gedurende de maanden Februari en Maart, dus met winterkikvorschen.

Het kikvorschhart is veel gevoeliger voor warmte dan voor koude. Terwijl bij de eerste proeven soms een temperatuur van 30° C. werd bereikt, of zelfs overschreden, werd hierbij een sterk onregelmatig worden van den hartslag waargenomen, dikwijls gevolgd door eenen plotselingen stilstand van het geheele hart. Al gebeurde dit niet, dan was toch de inwerking van de warmte van dien aard geweest, dat het weer verlagen van de temperatuur van de keukenzoutoplossing de frequentie van den hartslag en den vorm van het EKG niet weder tot het oorspronkelijke deed terugkeeren. Na deze ervaring ging ik dan ook niet hooger dan tot 26° C. Door afkoeling na deze maximumtemperatuur werd de oorspronkelijke toestand weder bereikt.

In de volgende tabellen is de genoemde temperatuur die van de Na Cl. oplossing: de hoogte der verschillende toppen is in m.m. uitgedrukt, bij ijking van de snaar beantwoordt een uitslag van 22 m.m. aan 2 millivolt. Onder een' positieven top versta ik er eenen, die naar boven is gericht; een negatieve heeft zijn' uitslag naar beneden, terwijl een diphasische de positieve en negatieve phase in zich combineert.

Tabel I laat duidelijk de uitkomsten van eenige van mijne waarnemingen over den invloed van de warmte op het EKG zien.

TABEL I.

Invloed der warmte op het E.K.G.

Datum	Temp.	R.-R. interval	Richting en hoogte van top R.	Richting en hoogte van top T.	P.-R. interval
22/2	16°	1.9"	+ 14 m.m.	— 4 m.m.	{ P. niet te zien
	19°	1.6"	+ 9 m.m.	— 2 m.m.	
	21°	1.5"	+ 8 m.m.	diph. 2 m.m.	
	23°	1.3"	+ 9 m.m.	+ 6 m.m.	
	27°	{ Alles gelijk als bij 23°			1.1"
	29°				0.9"
2/3	12°	2.0"	+ 16 m.m.	+ 4 m.m.	1.8"
	15°	1.9"	+ 17 m.m.	+ 6 m.m.	1.7"
	17°	2.1"	+ 16 m.m.	+ 6 m.m.	1.4"
	20°	1.8"	+ 16 m.m.	+ 9 m.m.	1.7"
	23°	1.7"	+ 14 m.m.	+ 10 m.m.	{ P. niet meer te zien
	27°	1.4"	+ 12 m.m.	+ 11 m.m.	
	30°	1.2"	+ 11 m.m.	+ 13 m.m.	
6/3	13°	2.7"	+ 5 m.m.	+ 3 m.m.	1.3"
	18°	2.5"	+ 6 m.m.	— 6 m.m.	0.8"
	21°	2.1"	+ 6 m.m.	— 6 m.m.	0.6"
	23°	1.9"	+ 6 m.m.	— 8 m.m.	0.5"
	26°	1.7"	+ 6 m.m.	— 12 m.m.	0.4"
	22°	1.6"	+ 6 m.m.	— 12 m.m.	0.6"
	17°	1.8"	+ 8 m.m.	— 10 m.m.	0.7"
	13°	1.9"	+ 11 m.m.	— 6 m.m.	0.8"
	9°	2.6"	+ 7 m.m.	+ 5 m.m.	0.8"
8/3	14°	2.3"	+ 21 m.m.	+ 5 m.m.	1.7"
	18°	2.1"	+ 19 m.m.	+ 6 m.m.	1.4"
	21°	1.9"	+ 17 m.m.	diph. 6 m.m.	1.4"
	23°	1.8"	+ 23 m.m.	" 8 m.m.	0.5"
	26°	1.6"	+ 17 m.m.	— 9 m.m.	0.35"
	22°	1.8"	+ 17 m.m.	— 10 m.m.	0.9"
	18°	1.9"	+ 15 m.m.	+ 5 m.m.	1.5"
	15°	2.5"	+ 15 m.m.	+ 9 m.m.	2.0"

Datum	Temp.	R.-R. interval	Richting en hoogte van top R.	Richting en hoogte van top T.	P.-R. interval
3/3	16°	2.5"	21 m.m.	7 m.m.	0.6"
	22°	1.6"	18 m.m.	9 m.m.	0.6"
	25°	1.7"	13 m.m.	10 m.m.	0.5"
	20°	1.4"	28 m.m.	18 m.m.	0.6"
	16°	1.9"	21 m.m.	20 m.m.	0.6"
	13°	2.1"	15 m.m.	15 m.m.	0.8"
9/3	9°	3.3"	14 m.m.	3 m.m.	} P. niet te zien
	12°	3.3"	11 m.m.	2 m.m.	
	15°	3.1"	13 m.m.	5 m.m.	1.9"
	18°	2.7"	15 m.m.	5 m.m.	1.9"
	21°	2.7"	16 m.m.	5 m.m.	1.9"
	25°	2.9"	16 m.m.	5 m.m.	1.7"
	21°	2.9"	16 m.m.	5 m.m.	1.7"
16/3	12°	2.3"	12.5 m.m.	— 9 m.m.	1.4"
	18°	2.0"	diph. 12 m.m.	— 5 m.m.	0.8"
	24°	1.3"	" 8 m.m.	— 4 m.m.	0.6"
	21°	1.3"	" 10 m.m.	— 1 m.m.	0.7"
	17°	1.6"	+ 7.5 m.m.	— 4 m.m.	0.7"
	14°	2.5"	+ 7 m.m.	— 3 m.m.	1.2"

In de eerste plaats zien wij dus eene verandering in de *frequentie*; deze neemt toe bij verwarming om bij afkoeling weder minder te worden. Dit algemeen bekende feit hebben wij door SNIJDER¹⁾ quantitatief leeren beschouwen.

Niet zoo'n gelijkheid van oordeel bestaat er over den vorm en de grootte der verschillende toppen. De grootste verandering, die ik waarnam, onderging top T, die bij alle mogelijke processen, welke inwerken op de hartspier, bewezen heeft de gevoeligste top van het EKG te zijn. In vele gevallen verandert hij van richting;

¹⁾ SNIJDER. Americ. Journ. of Physiol. Vol. 17. blz. 350.

eene enkele maal wordt hij diphasisch. In de hoogte zijn ook veranderingen; maar deze zijn zoo onregelmatig, dat er geen vaste regel voor is op te geven. Minder uitgesproken zijn de wijzigingen, die R ondergaat: meestal wordt gevonden, dat zijne hoogte afneemt.

Zeer constant is in mijne proeven de verandering, waaraan de afstand P—R onderhevig is: deze wordt n.l. bij verwarming kleiner; de voortgeleiding van voorkamer naar kamer gaat dus vlugger.

Dit zijn de gevolgen van de warmte op het EKG: nu zullen wij nagaan, wat de lage temperatuur voor wijzigingen teweeg brengt.

Deze toont tabel II.

TABEL II.

Invloed der koude op het E.K.G.

Datum	Temp.	R.-R. interval	Hoogte en richting van R.	Hoogte en richting van T.	P.-R. interval
15/2	15°	1.6"	+ 14 m.m.	+ 8 m.m.	0.6"
	0°	6.3"	diph. 6 m.m.	+ 8 m.m.	0.9"
	15°	3.0"	+ 6 m.m.	+ 9 m.m.	0.6"
18/2	15°	1.6"	+ 15 m.m.	+ 8 m.m.	0.7"
	—4°	2.5"	+ 7 m.m.	— 2 m.m.	0.7"
	16°	1.6"	+ 14 m.m.	— 7 m.m.	0.7"
20/3	12°	1.3"	+ 9 m.m.	— 10 m.m.	} geen P. te zien
	0°	5.2"	+ 8 m.m.	+ 14 m.m.	
21/3	12°	2.6"	+ 7 m.m.	— 5 m.m.	} geen P. te zien
	—4°	5.0"	diph. 6 m.m.	+ 4 m.m.	
	10°	3.2"	+ 8 m.m.	— 1 m.m.	
24/3	12°	2.1"	+ 19 m.m.	— 14 m.m.	} geen P. te zien
	—10°	4.8"	diph. 14 m.m.	+ 8 m.m.	
	6°	8.0"	+ 13 m.m.	— 6 m.m.	

Datum	Temp.	R.-R. interval	Hoogte en richting van R.	Hoogte en richting van T.	P.-R. interval
28/3	15°	2.5"	+ 8 m.m.	— 6 m.m.	0.1"
	—12°	4.3"	+ 5 m.m.	— 3 m.m.	0.4"
	15°	2.6"	+ 10 m.m.	— 2 m.m.	geen P. te zien
	18°	2.6"	+ 10 m.m.	geen T. te zien	
Bij 15° houdt het mechanisch tractée op: het electrische gaat aanvankelijk volledig, later gewijzigd door.					
29/3	15°	1.7"	+ 8 m.m.	+ 1 m.m.	0.8"
	—4°	10.5"	+ 6 m.m.	+ 1 m.m.	1.6"

Regelmatig wordt eene sterke afname van de frequentie gezien; maar niet alleen is er een *negatief chronotroop effect*; ook de *dromotropie* wordt in negatieven zin beïnvloed. De afstand P—R neemt in tijd toe. In deze 2 opzichten is dus de invloed van de koude tegengesteld aan dien van hooge temperatuur. Meer overeenkomst bestaat er, wat betreft de hoogte en vorm der verschillende toppen. Ook bij koude wordt R kleiner; dikwijls komt bij afkoeling de top S voor den dag, om later wanneer de kikvorsch weer in normale temperatuur wordt gebracht, te verdwijnen. Evenals bij de warmte verandert ook hierbij T dikwijls van richting.

Kort resumeerende kunnen wij dus zeggen, dat temperatuursveranderingen een chronotroop en dromotroop effect op de hartspier hebben, terwijl bovendien zoowel warmte als koude eene verlaging van R en T veroorzaken, welke laatste top van richting om kan keeren, terwijl soms de top S voor den dag komt.

Terwijl dus de wijzigingen, die het EKG bij verschillende temperaturen ondergaat, zoo belangrijk zijn, is het opvallend, hoe weinig bij matige temperatuurs-

verandering, de amplitude van het mechanisch tracée aan deze invloeden onderhevig is.

Wel is 2 maal eene geringe afname in hoogte van de suspensieuitslagen gezien, doch de andere keeren niet. Het kan echter gebeuren (het geval van 28/3 '16. zie afbeeldingen 2, 3 en 4) dat de veranderingen van de mechanische amplitude buitengewoon sterk zijn, hoewel de wijzigingen in het EKG van minder beteekenis zijn. Dit werd waargenomen, waar de veranderingen in de temperatuur zeer groot zijn geweest: de kikvorsch werd n.l. eerst afgekoeld in een koudmakend mengsel van -12°C. , om daarna in een 0.7% NaCl-oplossing tot 18°C. verwarmd te worden. *Bij 15°C. stond de suspensie naald stil*, terwijl ook met eene loupe geen bewegingen (noch aan het atrium noch aan den ventrikel) waren waar te nemen; *en toch ging het electrisch phenomeen door*. Eerst was het EKG nog geheel regelmatig. De verandering, die daarna werd gezien, bestond in *het verdwijnen van T*. Na $\frac{1}{4}$ uur vertoonde ten slotte de snaar zeer heftige uitslagen, hoewel met het oog niet de minste kloppingen waren te zien, en onmiddellijk in aansluiting daaraan hield het EKG op.

Het schijnt, dat de toevallig getroffen doodstrijd van het afstervende onbewegelijke hart gepaard gaat met eenige zeer heftige electrische schommelingen van geheel afwijkenden vorm.

Zij hebben wel het steile begin, maar niet het plotseling vallen van hetgeen men bij de extrasystolen ziet. De hooge verheffing, die de 2, 3, 4 voudige hoogte van den R top bereikt, is 2 maal een dubbeltop, 3 maal is zij enkelvoudig. De laatste op de plaat afgebeelde uitslag komt tot stand na eene lange pauze en is excessief hoog. Aannemende, dat het EKG eene uiting is van den prikkelingstoestand, die in het hart heerscht, moet deze laatste uiting wel met eenen geweldigen prikkelingstoestand gepaard gaan.

Het schijnt, dat na deze zeer heftige ontlading eene nog grootere gevolgd is, die echter onvolledig is afgebeeld. Dit geval komt mij van bijzonder belang voor om mede te deelen, omdat er duidelijk uit blijkt op welke wijze de electriche potentiaalschommelingen in een hart *kunnen* doorgaan, zonder dat er eenige contractie is.

**INVLOED VAN DE ANORGANISCHE BE-
STANDDEELLEN UIT DE RINGER'SCHE
VLOEISTOF OP HET EKG EN DE
VERVANGBAARHEID VAN DEZE
DOOR ANDERE GELIJK-
WAARDIGE STOFFEN.**

Alvorens mijne proefnemingen mede te deelen, moet ik eenige feiten vermelden, die in de litteratuur genoemd worden over de rol, die verschillende zouten spelen voor de werking van de hartspier. Hoewel vele van de proeven, over dit onderwerp gedaan, zwijgen van den invloed op het EKG, moet ik ze eerst bespreken, daar het voor een goed begrip der zaak noodig is te weten, welke vloeistoffen men samenstelde, om het geïsoleerde hart, 't zij door het te doorstroomen, 't zij door het in de vloeistof te leggen, langen tijd te doen pulseeren.

Dat gedistilleerd water een vergift voor het hart is, was reeds geruimen tijd bekend. In 1881 ontdekte toevallig S. RINGER¹⁾, dat leidingwater dit niet of in veel geringer mate was. Door nu eene analyse van dit water te maken, kon hij nagaan, welke bestanddeelen er noodig zijn om eene deugdelijke doorstroomingsvloeistof samen te stellen.

In de eerste plaats moet Na Cl. aanwezig zijn en wel in eene zoodanige concentratie, dat de doorstroomingsvloeistof isotonisch is met het bloed van het onderzochte dier. Eene isotonische Na Cl-oplossing voor het koudbloedige dier is 0.7 %. Wordt het hart hiermede

¹⁾ S. RINGER. Journ. of Physiology III blz. 380. IV blz. 29 en 222. V blz. 247.

doorstroomd, dan houden de pulsaties intusschen allengs op. Er moeten dus nog andere stoffen aanwezig zijn, zal de contractie geregeld voortgaan. Het gelukte RINGER aan te toonen, dat CaCl_2 en KCl onmisbaar zijn voor eene regelmatige hartsactie.

Hij meende te vinden, dat CaCl_2 de contracties opwekt; doch dat zij dan traag en ongelijk van vorm zijn, terwijl, wanneer KCl aan de doorstromingsvloeistof wordt toegevoegd, zij normaal van vorm worden. Wanneer men echter alleen KCl bij de NaCl -oplossing doet, houden de contracties na eenigen tijd op. De theorie, die RINGER opstelde, was, dat de gecombineerde werking van CaCl_2 en KCl de contracties langen tijd doet doorgaan.

Jaren lang bleef dit de meest geldende opvatting; in 1898 formuleerde HOWELL¹⁾ de theorie aldus, dat CaCl_2 de contracties opwekt, terwijl KCl een antagonist van de eerste stof is en eventueel dus de, in sommige opzichten schadelijke werking, er van tegengaat. De Na-zouten zijn volgens HOWELL noodig of uit een oogpunt van handhaving van den osmotischen druk, of wegens eene specifieke werking, die zij zouden bezitten.

In het jaar 1900 werd er eene geheele verandering in deze meeningen gebracht door de proeven, die J. LOEB²⁾ deed.

Hij komt tot de conclusie, dat het natrium, dat zich met de proteïnen uit het protoplasma verbindt, het bestanddeel is, dat de contracties van de hartspier mogelijk maakt; maar naast deze gunstige werking, oefent het Na nog eenen toxischen invloed uit, welke door de gecombineerde werking van CaCl_2 en KCl wordt tegengegaan.

De 3 zouten NaCl , CaCl_2 en KCl moeten dus in de doorstromingsvloeistof aanwezig zijn en wel in eene bepaalde verhouding. Dit feit, aan RINGER bekend,

¹⁾ HOWELL. Americ. Journ. of Physiol. II blz. 47.

²⁾ J. LOEB. Americ. Journ. of Physiology. III blz. 327.

is nader uitgewerkt door LOEB, in zijn geheel nieuwe theorie over de balanceering der verschillende ionen, waarbij ook veelvouden van de oorspronkelijke hoeveelheden KCl en CaCl_2 doelmatig worden geacht. Hij was van oordeel, dat de specifieke werking der zouten berustte op eene bepaalde verhouding tusschen de ionen, waarin de zouten geplitst zijn.

Naast deze 3 zouten bleek het, dat de vloeistof nog een alkali moest bevatten, om den schadelijken invloed van de zuren, die bij de contractie vrijkomen, te neutraliseeren. Het alkali, tegenwoordig algemeen gebruikt, is NaHCO_3 . De doorstroombingsvloeistof wordt naar dengenen, die haar het eerst samenstelde: *Ringersche vloeistof* (R. v.) genoemd.

Over de hoeveelheid van de verschillende zouten gebruikt in de R. v. bestaat geen eenheid. Het verschil zal wel zijn, dat de ééne onderzoeker meer op het behoud der automatie, de andere meer op dat van de voortgeleiding let; want, zooals ik in mijne proeven vond en aanstonds duidelijk zal aantoonen, wordt door eene overmaat van KCl vooral de *voortgeleiding* gestoord, terwijl te veel CaCl_2 vooral de *automatie* benadeelt. Heeft men van eene stof teveel, dan moet krachtens de wet der balanceering de andere in evenredige hoeveelheid aanwezig zijn.

De door mij gebruikte R. v. bevatte per Liter aq. destill. 7 gr. NaCl, 0.200 gr. CaCl_2 , 0.100 gr. KCl. 0.200 gr. NaHCO_3 , terwijl hieraan volgens het voorschrift van LOCKE¹⁾ wordt toegevoegd 1 gr. glucose.

Terwijl het een bekend feit is, dat een geïsoleerd hart, in de R. v. liggende, of er mede doorstroomd wordende, uren lang kan blijven voort pulseeren en een normaal EKG geven, is het mijne bedoeling na te gaan, welke veranderingen er in het EKG optreden,

¹⁾ LOCKE. Journ. of Physiology. Vol. 18, blz. 332.

wanneer òf CaCl_2 òf KCl aan de R. v. worden onthouden. Wanneer ten slotte als gevolg van het onthouden van deze zouten de absolute stilstand van het hart bereikt is, ga ik na, of het toevoegen aan de R. v. van bepaalde met KCl of CaCl_2 gelijkwaardige zouten de pulsaties weder kan opwekken. Deze processen zoowel het afsterven, als het weder gaan pulseeren doe ik bij 3 verschillende temperaturen (4° , 12° — 15° , en 25° C.), om uit te maken, of de *temperatuur* invloed heeft op de reactiesnelheid van het proces.

De gedachte om KCl en CaCl_2 door gelijkwaardige zouten te vervangen, is niet nieuw, doch stamt uit den tijd van RINGER,¹⁾ die in 1883 aantoonde, dat het KCl te vervangen is door RbCl . Deze laatste stof heeft physiologisch, wat betreft de hartsactie, dezelfde werking als KCl . Het doet in giftige dosis het hart in diastole stilstaan; verder gaat het evenals KCl de toxische werking van CaCl_2 tegen. Behalve dit geschrift van RINGER kon ik geen mededeeling meer vinden over de vervangbaarheid van KCl door andere zouten met uitzondering van de aanstonds te noemen publicaties van FEENSTRA uit ons laboratorium.

Wat betreft de mogelijkheid om in plaats van CaCl_2 een ander zout te nemen, werden door RINGER en SAINSBURY²⁾ proeven gedaan met SrCl_2 en BaCl_2 . De eerste stof bleek geheel gelijkwaardig met CaCl_2 te zijn. Eene waarneming van RINGER die overeenkomt met mijne bevindingen, die ik in den loop van dit hoofdstuk zal vermelden, is, dat, wanneer hij eene oplossing maakte, die in plaats van CaCl_2 en KCl bevatte de combinatie SrCl_2 en RbCl , deze oplossing ook gedurende langen tijd de pulsaties deed doorgaan, al was zij iets minder geschikt dan de oorspronkelijke R. v. met CaCl_2 en KCl .

²⁾ RINGER. Journ. of Physiology. Vol 4, blz. 222.

³⁾ RINGER and SAINSBURY. Practitioner. Vol. 31.

Veel later deed LOEB proeven, waarin hij al de verschillende elementen tot de Ca-groep behorende onderzocht op hun vermogen, de nadeelige werking der kalizouten tegen te gaan. Hij vond, dat Ca en Sr in hunne werking overeenkomen, terwijl Mg Cl₂ niet of zeer weinig werkt. Ba Cl₂ werkt wel ontgiftend tegenover K Cl, maar is zeer schadelijk voor den Fundulus, waarop LOEB¹⁾ zijne proeven deed.

Er zijn in den laatsten tijd in het Physiologisch Laboratorium te Utrecht proefnemingen gedaan door den Heer T. P. FEENSTRA²⁾ over de vervangbaarheid van K Cl door andere zouten, mede in verband met de balanceering met Ca. Hij onderzocht uranium, thorium en radium³⁾, welke stoffen evenals kalium radio-actief zijn.

Voor mijne proeven nam ik geïsoleerde kikvoschharten, welke ik, na ze uit het lichaam genomen te hebben, in de voor mijne proefneming gewenschte vloeistof legde. Om het EKG te zien werd het hart er voorzichtig uitgenomen en de elektroden er op geplaatst.

In de eerste plaats onderzocht ik nu, welke veranderingen het EKG te zien geeft, wanneer ik het K Cl aan de R. v. onthoud. Deze vloeistof noem ik kalilooze R. v.

Reeds spoedig, nadat het hart in kalilooze R. v. ligt, vertoont zich de invloed hiervan op de *chronotropie*. De frequentie neemt eerst toe, om daarna af te nemen. Er komt dan eene arhythmie voor den dag. De *voortgeleiding* ondergaat *geen* verandering door het *ontbreken* van K Cl. De meest opvallende wijziging in de toppen van het EKG is de omkeering van richting van T.

Ten slotte houden gelijktijdig van alle deelen van het hart het EKG en de pulsaties op. *K Cl is dus noodig voor de automatie*. Om nu den normalen toe-

¹⁾ LOEB. Biochem. Zeitschrift. Bd. 32, blz. 308.

²⁾ FEENSTRA. Kon. Acad. v. Wetenschappen 1916. Deel 24, blz. 1822 en Deel 25, bl. 37.

³⁾ H. ZWAARDEMAKER. Ibidem. Deel 25, blz. 517.

stand weder in het leven te roepen, is het voldoende het hart gedurende eenigen tijd in R. v. te leggen. Maar ik wilde nu onderzoeken, of niet andere zouten dan KCl in staat waren het EKG en de pulsaties weder te doen terugkeeren. Ik nam het *uranium* en hiervan het *uranyl-nitrat* $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2^1$). Door FEENSTRA was gevonden, dat dit zout wat den invloed op automatie en geleiding van het hart betreft, overeenkomst vertoont met KCl en dat 25 mgr. er van balanceeren met 200 mgr. CaCl_2 per Liter R. v.

Door het hart over te brengen in kalilooze uranylhoudende R. v. herstelt zich binnen korten of langeren tijd de functie van het hart geheel, zoowel electrisch als mechanisch. Ik deed mijne onderzoekingen bij 3 verschillende temperaturen en zag *geen verschil* in reactiesnelheid, zooals uit tabel III blijkt.

In eene bepaalde doseering bestaat er dus in een zeker opzicht eene gelijkwaardigheid van KCl en $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$. Evenals tusschen 100 mgr. KCl en 200 mgr. CaCl_2 is er eene *balanceering tusschen 25 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en 200 mgr. CaCl_2* .

Bij de nu te beschrijven proeven wil ik de gelijkwaardigheid van Ca en Sr, die reeds door RINGER en LOEB genoemd is, controleeren op het gebied der electrocardiographie en tevens de veranderingen bestudeeren, die het onthouden van CaCl_2 aan de R.v. in het EKG te voorschijn roept.

Over den invloed van Ca-gebrek op het EKG zijn reeds meerdere onderzoekingen gedaan. De belangrijkste zijn die van MINES²⁾, waarin hij tot het resultaat kwam, dat het onthouden van CaCl_2 nadeeliger werkte op het proces der

¹⁾ Analoge feiten, als hieronder voor het uranium zullen worden beschreven, zijn door mij in eenige proeven voor het thorium gevonden. Als verbinding werd genomen het *thoriumnitrat* $[\text{Th}(\text{NO}_3)_4]$ en hiervan 50 mgr. per Liter.

²⁾ MINES. Journ. of Physiology. Vol. 46. blz. 188.

TABEL III ¹⁾.

De vervangbaarheid in de R.v. van 100 mgr. K Cl door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$, nagegaan bij 3 verschillende temperaturen.

4° C. ²⁾				Kamertemperatuur 12°—15° C.				25° C. ²⁾			
Kalilooze R.v.		R.v., waarin K Cl is ver- vangen door 25 mgr. UO_2 (NO_3) ₂ .		Kalilooze R.v.		R.v., waarin K Cl is ver- vangen door 25 mgr. UO_2 (NO_3) ₂ .		Kalilooze R.v.		R.v., waarin K Cl is ver- vangen door 25 mgr. UO_2 (NO_3) ₂ .	
In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit
3.—	3.10	3.10	3.35	3.35	3.50	3.50	3.57				
9.10	10.45	10.45	10.47	11.05	11.45	11.45	11.55				
3.30	4.45	4.45	4.53	2.—	3.25	3.25	3.30				
3.43	4.50	4.50	4.52	2.15	3.40	3.40	3.43				
				3.30	4.35	4.35	5.—	2.10	3.15	3.15	3.30
				2.15	3.40	3.40	3.50	3.50	4.15	4.15	4.35
				3.35	4.05	4.05	4.07	2.15	3.15	3.15	3.35
				9.15	11.30	11.30	11.35	2.15	3.05	3.05	3.20
				10.50	11.35	11.35	11.40	9.15	10.35	10.35	10.50
				10.45	11.10	11.10	11.30	9.15	10.35	10.35	10.45
				3.10	4.—	4.—	4.05	2.20	3.—	3.—	3.10

¹⁾ In de tabellen III tot en met VIII geven de eerst opgegeven uren aan, het oogenblik, waarop de harten in de schadelijke vloeistof worden gelegd; de 2^{de}, het uur, waarop het *geheele* hart electrisch en mechanisch stilstaat, waarna de harten bij het 3^{de} opgegeven uur in de ontgiftende vloeistof worden overgebracht, terwijl het 4^{de} aangeeft, wanneer het hart weder normaal is.

De getallen op éézelfden regel aangegeven hebben betrekking op hetzelfde hart.

²⁾ De temperatuur van 4° C. van de het hart omspoelende vloeistof werd verkregen door het horlogeglasje, waarin het hart lag, op smeltend ijs te zetten; die van 25° C. door het glasje boven een warm water bad te plaatsen.

voortgeleiding, dan op dat der contractie. De afstand P—R was steeds verlengd. Hij vond eenige malen, dat het EKG nog doorging, terwijl er absoluut geen pulsaties meer te bekennen waren. Het meest gevoelige deel van het electrocardiogram, de top T, was soms aan eene wijziging onderhevig, soms niet, *doch steeds was zij aanwezig.*

Wanneer ik het geïsoleerde hart in R.v. leg, waaraan het Ca Cl_2 ontbreekt (wat ik kortheidshalve Ca-looze R.v. noem,) komt al dadelijk een negatief *chronotroop* effect voor den dag: de frequentie neemt aanstonds af; na eenigen tijd vertoont zich eene arhythmie.

In het EKG moet de T weder den nadeeligen invloed van het Ca-gemis ontgelden. Zij neemt in hoogte af, verandert van richting of wordt diphasisch.

Naast deze veranderingen is het meest opvallend de verlenging van het interval P—R. Na eenigen tijd houdt de ventrikel op te pulseeren en een EKG te geven, terwijl het atrium geheel regelmatig voortklopt en in het EKG de top P aanwezig blijft; *er is dus een sterk negatief dromotroop effect als gevolg van Ca.-onthouding.*

Calcium is dus noodig voor de voortgeleiding.

Na een wisselenden tijd houdt het atrium ook op een EG te geven en te pulseeren.

Deze waarneming maakte ik bij de meeste harten: maar eenige malen viel het mij op, dat ten slotte, terwijl er geen beweging in eenig deel van het hart is waar te nemen (de suspensienaald geeft geen uitslagen; met eene loupe is er absoluut geen beweging ook niet in de spierzelfstandigheid te bekennen), de snaar voortgaat normale uitslagen te vertoonen. *Het EKG blijft dus geheel volledig, hoewel het hart stilstaat.* In sommige waarnemingen duurt dit verschijnsel meer dan 2 uur.

Ten slotte staat het geheele hart electrisch en mechanisch stil, waarna het werd overgebracht in R.v.,

die in plaats van 200 mgr. Ca Cl_2 , 250 mgr. Sr Cl_2 bevat. Nu komen geleidelijk eerst het EKG, en daarna de pulsaties terug, alles in omgekeerde volgorde, als waarin zij verdwenen zijn; dus eerst verschijnt het *volledig* EKG, daarna begint het atrium weer te werken en ten slotte de ventrikel. Soms gebeurt het, dat alleen het atrium zich herstelt.

Op het gebied van de hartsactie, zoowel electrographisch als mechanisch bestaat er dus eene gelijkwaardigheid tusschen Ca Cl_2 en Sr Cl_2 . 250 mgr. Sr Cl_2 balanceeren in de R.v. met 100 mgr. K Cl . Zie tabel IV.

Mijne volgende waarnemingen worden gedaan met eene gewijzigde R.v. met, in plaats van K Cl en Ca Cl_2 .

25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ en 250 mgr. Sr Cl_2 .

Door nu een hart te leggen in uraanlooze Sr Cl_2 oplossing, zie ik dezelfde veranderingen in het EKG als bij kalilooze R.v., n.l. eene *verandering in de frequentie* (eerst toename, later afname), eene *omkeering van richting van top T*; en ten slotte eenen absoluten stilstand van alle deelen van het hart gelijktijdig. Door het hart over te brengen in de gewijzigde R.v., herstelt het zich weer geheel. (Fig. V, VI en VII.)

Wordt een hart gebracht in strontiumlooze $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ oplossing, verkrijg ik precies dezelfde verschijnselen als in Ca-looze R.v.; te weten: een *negatief chronotroop effect*; *omkeering van T*, *negatieve dromotropie*, terwijl in sommige gevallen duidelijk kan worden waargenomen, dat het *EKG langer voortduurt dan de mechanische uitslagen*. De gewijzigde R.v. doet den normalen toestand weder optreden.

Deze nieuwe vloeistof is in hoofdtrekken gelijk aan de gewone R.v., al valt het op, dat het proces niet zoo vlot verloopt, als bij de oorspronkelijke R.v.; ook mislukken de proeven bij de gewijzigde R.v. eenige malen.

De tabellen V en VI toonen de uitkomsten dezer proeven, die weder bij de 3 verschillende temperaturen zijn gedaan.

TABEL IV.

De vervangbaarheid in de R.v. van 200 mgr. Ca Cl₂ door 250 mgr. Sr Cl₂, nagegaan bij 3 verschillende temperaturen.

4° C.				Kamertemp. 12—15° C.				25° C.			
Ca-looze R.v.		R.v., waarin het Ca Cl ₂ is vervangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		Ca-looze R.v.		R.v., waarin het Ca Cl ₂ is vervangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		Ca-looze R.v.		R.v., waarin het Ca Cl ₂ is vervangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .	
In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit
				3.05	4.30	4.30	4.45	4.45	4.50	4.50	5.05
				2.10	4.20	4.20	4.22	4.22	4.40	4.40	4.50
				2.47	3.05	3.05	3.10	2.10	2.45	2.45	2.47
				2.10	3.55	3.55	4.25	4.25	4.40	4.40	5.10
				2.10	4.30 ¹⁾	4.30	4.42	4.42	4.55	4.55	5.05
				3.15	4.10	4.10	4.20	2.10	3.05	3.05	3.12
3.35	4.45	4.45	4.50	2.30	3.20	3.20	3.35				
11.25	11.45	11.45	11.58	9.15	11.15	11.15	11.25				
9.30	11.15	11.15	11.22	11.22	11.40	11.40	11.45				
3.— ²⁾				2.15	2.30	2.30	3.—				
3.25	4.30	4.30	4.32	2.10	3.20	3.20	3.25				
3.50	4.50	4.50	4.53	2.10	3.45	3.45	3.50				
2.10	2.45	2.45	2.50	2.50	4.20	4.20	4.23				
2.10	3.30	3.30	3.35	3.35	4.10	4.10	4.15				
2.45	3.05	3.05	3.20	2.—	2.27	2.27	2.45				

De in de 2^{de} rubriek vermeldde tijd geeft het oogenblik aan, waarop het *geheele* hart in de Ca-looze R.v. electrisch en mechanisch stilstaat. In vele gevallen staat de ventrikel reeds eerder stil, terwijl het atrium nog 5—20 min. voortgaat met pulseeren en het leveren van een E.K.G.

¹⁾ Om 3.50 pulseert het hart niet meer; het E.K.G. gaat door tot 4.30. Het E.K.G. komt in de vloeistof met Sr Cl₂ eerder terug dan de pulsaties.

²⁾ Om 3.15 pulseert het hart niet meer; doch het volledige E.K.G. gaat door tot 5 uur.

TABEL V.

De vervangbaarheid in de R.v. van en 100 mgr. KCl door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ en 200 mgr. Ca Cl_2 door 250 mgr. Sr Cl_2 , nagegaan bij 3 verschillende temperaturen.

4° C.				Kamertemp. 12—15° C.				25° C.			
Kalilooze R.v., waarin het Ca Cl ₂ is vervangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		K Cl-looze, UO ₂ (NO ₃) ₂ bevattende R.v., waarin Ca Cl ₂ is ver- vangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		Kalilooze R.v., waarin het Ca Cl ₂ is vervangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		K Cl-looze, UO ₂ (NO ₃) ₂ bevattende R.v., waarin Ca Cl ₂ is ver- vangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		Kalilooze R.v., waarin het Ca Cl ₂ is vervangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .		K Cl-looze, UO ₂ (NO ₃) ₂ bevattende R.v., waarin Ca Cl ₂ is ver- vangen door 250 mgr. Sr Cl ₂ .	
In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit
				9.20	10.50	10.50	10.53	10.53	11.05	11.05	11.17
				10.15	11.05	11.05	11.10	9.20	10.10	10.10	10.15
				10.05	11.05	11.05	11.30	9.20	9.55	9.55	10.05
				2.10	2.45	2.45	2.50	2.50	3.12	3.12	3.17
				2.10	3.25	3.25	3.34	3.34	3.50	3.50	4.08
				2.—	2.28	2.28	2.38	2.38	2.46	2.46	3.10 ¹⁾
				2.15	2.50	2.50	2.55	9.25	11.15	11.15	11.22
				2.15	4.10	4.10	4.15	4.15	4.32	4.32	4.43
				2.15	4.22	4.22	2.27	4.27	4.52	4.52	4.55
				2.—	4.07	4.07	4.17	4.17	4.33	4.33	4.45 ¹⁾
2.05	2.33	2.33	2.50	2.50	3.48	3.48	3.52				
3.22	4.15	4.15	4.21	2.15	3.15	3.15	3.22				
12.—	12.45	12.45	12.48	9.30	11.53	11.53	12.—				
1.10	1.25	1.25	1.30	9.30	1.08	1.08	1.10				
9.30	9.50	9.50	9.57	9.57	10.35	10.35	10.40				
9.30	12.53	12.53	12.55	12.55	1.55	1.55	1.57				
1.35	3.40	3.40	3.45	3.45	4.08	4.08	4.20				
1.35	3.35	3.35	3.40	3.40	3.55	3.55	4.01				
2.—	3.20	3.20	3.50	3.50	4.02	4.02	4.09				
2.—	3.30	3.30	3.40	3.40	3.55	3.55	4.15				
3.45	4.10	4.10	4.15	2.—	3.38	3.38	3.45				
4.35	4.43	4.43	4.45	2.—	4.33	4.33	4.35				

Alle deelen van het hart staan gelijktijdig electrisch en mechanisch stil.

¹⁾ Alleen puls. en EKG van het atrium: de kamer restaureert zich niet weer.

Dit, dat alleen de voorkamer, weer normaal wordt, gebeurt alleen bij de gewij-

zigde R. v. met $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2 + \text{Sr Cl}_2$; nooit bij gewonen R. v.

TABEL VI.

De vervangbaarheid in de R.v. van èn 200 mgr. Ca Cl_2 door 250 mgr. Sr Cl_2 èn 100 mgr. K Cl door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ nagegaan bij 3 verschillende temperaturen.

4° C.				Kamertemp. 12—15° C.				25° C.			
Ca-looze R.v. waarin K Cl is vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$		Ca Cl_2 -looze Sr Cl_2 bevattende R.v. waarin K Cl is vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$		Ca-looze R.v. waarin K Cl is vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$		Ca Cl_2 -looze Sr Cl_2 bevattende R.v., waarin K Cl is vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$		Ca-looze R.v., waarin K Cl is vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$		Ca Cl_2 -looze Sr Cl_2 bevattende R.v. waarin K Cl is vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$	
In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit
2.10	2.25	2.25	2.45	2.45	3.—	3.—	3.20				
11.20	11.40	11.40	11.45	9.15	11.15	11.15	11.20				
9.15	11.—	11.—	11.08	11.08	11.20	11.20	11.30				
9.15	9.35	9.35	9.42	9.42	10.35	10.35	10.40				
2.55	3.10	3.10	3.25	2.10	2.30 ¹⁾	2.30	2.55				
2.10	3.15	3.15	3.30	3.30	3.55	3.55	4.05				
4.02	4.26	4.26	4.32	2.10	3.58	3.58	4.02				
3.25	4.30	4.30	4.40	2.—	3.18	3.18	3.25				
2.—	3.15	3.15	3.28	3.28	3.40	3.40	3.54				
2.—	3.20	3.20	3.33	3.33	4.05 ²⁾	4.05	4.20				
				3.17	3.53	3.53	4.08	4.08	4.30	4.30	4.45
				2.20	3.40	3.40	3.43	3.43	3.50	3.50	4.—
				2.20	2.55	2.55	2.57	2.57	3.10	3.10	3.15
				3.08	4.20	4.20	4.25	2.20	3.05	3.05	3.08
				2.15	3.35	3.35	4.— ²⁾	11.—	4.12	4.12	4.32
				2.15	4.02	4.02	4.05	4.05	4.30	4.30	4.40
				3.55	4.45	4.45	4.48	2.15	3.53	3.53	3.55
				2.45	3.43	3.43	3.45	2.15	2.40	2.40	2.45

Ook bij deze proeven staat dikwijls de ventrikel stil, terwijl het atrium nog normaal is. Ook bij het weer terugkeeren der pulsatie begint veelal het atrium voor den ventrikel.

¹⁾ 2.20 houden de pulsatiës op; doch het EKG gaat door tot 2.30. Het EKG is weer teruggekeerd om 2.40; pulsaties om 2.55.

²⁾ 3.45 is het EKG weer volledig aanwezig; doch eene aanduiding van pulsaties eerst om 4.—.

De uitkomsten in deze proeven verkregen, kunnen aldus worden samengevat.

Kaliumonthouding aan de R.v.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Eerst toename der frequentie, later afname en arhythmie.		T verandert van richting.
Absolute stilstand van alle deelen van het hart tegelijk.		

Toediening van 25 mgr $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ aan de KCl-looze R. v. maakt alles weer normaal.

Calciumonthouding aan de R.v.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie, arhythmie.	Verlenging P-R, ventrikelstilstand, terwijl het atrium nog doorpulseert.	Kleiner worden van alle toppen.
	Daarna atriumstilstand.	T. keert om van richting.

Aanvankelijk gaat het E K G volledig, met T top, door, terwijl de pulsaties hebben opgehouden ¹⁾

Toediening van 250 mgr. Sr Cl_2 aan de CaCl_2 -looze R. v. doet het E K G en de pulsaties weder terugkeeren in omgekeerde volgorde als waarin zij zijn verdwenen.

$\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ onthouding aan de gewijzigde R.v.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Eerst toename der frequentie, later afname en arhythmie.		T verandert van richting.
Absolute stilstand van alle deelen van het hart tegelijk.		

Toediening van 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ aan de gewijzigde R. v. maakt *meestal* alles weer normaal. Soms restaureert zich de ventrikel niet.

¹⁾ Dat dit verschijnsel niet steeds werd waargenomen, vindt vermoedelijk hierin zijne verklaring, dat uit oeconomische gronden het E K G niet voortdurend kon worden geregistreerd.

*Sr Cl₂ onthouding aan de gewijzigde R.v.**Chronotropie.*

Afname der frequentie,
arhythmie.

Dromotropie.

Verlenging P-R. Ventri-
kelstilstand, terwijl atrium
doorpulseert; ten slotte
ook atriumstilstand.

Veranderingen der toppen.

Kleiner worden van alle
toppen. T verandert van
richting.

Aanvankelijk gaat het E K G volledig, met T top, door, terwijl de pulsaties hebben opgehouden ¹⁾).

Toediening van 250 mgr. Sr Cl₂ aan de gewijzigde R.v. doet het EKG en de pulsaties *meestal* weer terugkeeren; in omgekeerde volgorde, als, waarin zij zijn verdwenen.

K Cl en UO₂ (NO₃)₂ onthouding werkt dus nadeelig vooral op de automatie; die van Ca Cl₂ en Sr Cl₂ vooral op de voortgeleiding.

Tot dusver werden dus de verschijnselen nagegaan, die het gemis van één der samenstellende stoffen uit de R.v. of uit de gewijzigde R.v. op het EKG heeft: nu zullen de verschillende zouten in hunne toxische hoedanigheid voor het EKG worden beschouwd.

In de eerste plaats de K Cl en UO₂(NO₃)₂ vergiftiging. Er bestaat onderscheid tusschen eene matige en eene groote dosis. De eerste is, dat de R.v. in plaats van 100 mgr. K Cl nu bevat 200, 400 of 600 mgr. K Cl, of 50, 100 of 150 mgr. UO₂(NO₃)₂; de laatste, dat zij 1000 mgr. K Cl of 250 mgr. UO₂(NO₃)₂ bevat.

In het eerste geval zien wij eene verlenging van het P—R interval; 2:1 of 3:1 hartblock en in aansluiting daaraan stilstand van den ventrikel, terwijl het atrium doorpulseert; ten slotte ook stilstand van het atrium. Bij eene groote toxische hoeveelheid staat het geheele hart gelijktijdig electrisch en mechanisch stil. In beide

¹⁾ Zie noot blz. 43.

gevallen wordt de einduitkomst voorafgegaan door eene afname der frequentie en eene arhythmie.

De top T is weder, zooals gewoonlijk aan de grootste veranderingen onderhevig: zijne richting keert om. Van het geheele vergiftigingsproces bemerkt de R niets. Naast deze betrekkelijk geringe wijzigingen in het EKG, ondergaat de mechanische curve eene enorm sterke verkleining harer uitslagen¹⁾.

De vergiftigingsverschijnselen van KCl en $UO_2(NO_3)_2$ stemmen geheel overeen.

Wanneer een absolute stilstand is bereikt, tracht ik de pulsaties en het EKG weder op te wekken door het hart over te brengen in kalilooze R.v. of eene kalilooze $Sr Cl_2$ houdende R.v. En inderdaad gelukt dit met beide vloeistoffen.

Ten slotte moet ik nog de $Ca Cl_2$ en $Sr Cl_2$ vergiftiging bespreken. De maximale toxische hoeveelheid is 1000 mgr. $Ca Cl_2$ of 1250 mgr. $Sr Cl_2$. De veranderingen, die beide zouten in het EKG geven, zijn gelijk en bestaan in de eerste plaats in eene *afname der frequentie*. Spoedig wordt de *rhythmus onregelmatig*. Alle toppen in het EKG worden kleiner; de T draait van richting om. Na voor ieder hart wisselenden tijd staat plotseling het geheele hart electrisch en mechanisch stil.

Zoodra dit bereikt is, breng ik het hart over in Ca-looze R.v. of in eene Ca-looze $UO_2(NO_3)_2$ -houdende Ringersche oplossing. Het effect hiervan is, dat vrij spoedig het EKG en de pulsaties terugkeeren. Daarbij neemt het EKG in eens plotseling zijn normalen vorm aan („alles of niets wet”), terwijl de mechanische verschijnselen aanvankelijk klein zijn en langzamerhand grooter worden.

¹⁾ Vergelijk NOYONS. Onderzoekingen gedaan in het Phys. Labor. te Utrecht. Reeks V, Deel 11. blz. 214.

Samenvattende zien wij dus:

K Cl intoxicatie bij eene matige dosis K Cl.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie.	Verlenging van het P-R interval. 2 : 1 hartblock.	T verandert van richting.
Arhythmie.	Kamerstilstand, terwijl aanvankelijk de voorkamer normaal blijft: ten slotte ook atriumstilstand.	

KCl onthouding maakt de pulsaties en het E K G weer normaal.

K Cl intoxicatie bij eene groote dosis K Cl.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie.		T verandert van richting.
Arhythmie.		
Plotselinge stilstand van het geheele hart.		

In vele gevallen zijn de pulsaties uiterst klein, terwijl het E K G van normalen vorm en normale grootte is.

KCl onthouding maakt de pulsaties en het E K G weer normaal.

UO₂ (NO₃)₂ intoxicatie bij eene matige dosis.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie.	Verlenging van het P-R interval. 2 : 1 hartblock.	T verandert van richting.
Arhythmie.	Kamerstilstand, terwijl aanvankelijk de voorkamer normaal blijft: ten slotte ook atriumstilstand.	

UO₂ (NO₃)₂ onthouding maakt het E K G en de pulsaties weer normaal.

UO₂ (NO₃)₂ intoxicatie bij eene groote dosis.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie.		T verandert van richting.
Arhythmie.		
Plotselinge stilstand van het geheele hart.		

UO₂ (NO₃)₂ onthouding maakt de pulsaties en het E K G weer normaal.

Ca Cl₂ intoxicatie.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie.		Kleiner worden van alle toppen. T verandert van richting.
Arhythmie.		
Stilstand van het geheele hart.		

CaCl₂ onthouding maakt het E K G en de pulsaties weer normaal.

Sr Cl₂ intoxicatie.

<i>Chronotropie.</i>	<i>Dromotropie.</i>	<i>Veranderingen der toppen.</i>
Afname der frequentie.		Kleiner worden van alle toppen. T verandert van richting.
Arhythmie.		
Stilstand van het geheele hart.		

Sr Cl₂ onthouding maakt het EKG en de pulsaties weer normaal. Bij de Ca Cl₂ en Sr Cl₂ intoxicatie is geen verschil tusschen eene matige en eene groote dosis Ca Cl₂ en Sr Cl₂.

Uit deze bevindingen is af te leiden, dat K Cl₂- en UO₂ (NO₃)₂-intoxicatie nadeelig werkt op de voortgeleiding en Ca Cl₂- en Sr Cl₂-vergiftiging op de automatie.

Volgens de wet der balanceering is eene K Cl- of UO₂ (NO₃)₂-intoxicatie gelijkstaande met Ca Cl₂-gebrek en Ca Cl₂- of Sr Cl₂-vergiftiging overeenkomende met K Cl-gebrek.

De uitkomsten van deze proefnemingen zijn dus geheel met de vorige in overeenstemming.

Deze vergiftigingsprocessen zijn, gelijk uit de tabellen VII en VIII blijkt, weder bij 3 verschillende temperaturen gedaan en nu zien wij, dat het vergiftigingsproces in de koude veel langzamer verloopt, dan bij de 2 andere temperaturen. De ontgiftiging gaat even snel.

TABEL VII.

Vergiftiging met eene overmaat van K Cl of $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ bij 3 verschillende temp. en ontgiftiging in K Cl-looze R.v.

4° C.				Kamertemp. 12—15° C.				25° C.			
R.v. met in plaats van 100 mgr. K Cl bevattende 600 mgr. K Cl, of 150 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$.		Kalilooze R.v.		R.v. met in plaats van 100 mgr. K Cl bevattende 600 mgr. K Cl, of 150 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$.		Kalilooze R.v.		R.v. met in plaats van 100 mgr. K Cl bevattende 600 mgr. K Cl, of 150 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$.		Kalilooze R.v.	
In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit
11.30	2.56	2.56	2.57	2.57	4.13	4.13	4.15				
11.30	3.54	3.54	3.57	2.57	4.49	4.49	4.52				
11.30	4.05	4.05	4.08	4.08	4.36	4.36	4.39				
11.30	3.—	3.—	3.01	3.01	3.53	3.53	3.57				
11.30	1.32	1.32	1.39	1.39	2.55	2.55	3.—				
11.30	3.27	3.27	3.31	3.31	4.52	4.52	5.—				
11.30	3.15	3.15	3.25	3.25	4.06	4.06	4.09				
				9.20	10.32	10.32	10.35	10.35	11.40	11.40	11.47
				9.20	10.50	10.50	10.58	10.58	11.50	11.50	11.55
				2.20	3.45	3.45	3.50	3.50	4.55	4.55	5.—
				2.20	4.—	4.—	4.05	4.05	5.—	5.—	5.10

Het opgegeven uur, waarop de harten uit de R.v. met een overmaat van K Cl of $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ worden genomen, is, als het geheele hart electrisch en mechanisch stilstaat. De ventrikel houdt dikwijls 10—20 min. voor het atrium op een E.K.G. te geven en te pulseeren.

Zijn de harten gelegd in kalilooze R.v. of kalilooze Sr Cl_2 houdende R.v., dan begint het atrium ook iets eerder te werken dan de ventrikel.

TABEL VIII.

Vergiftiging met eene overmaat van Ca Cl_2 of Sr Cl_2 bij 3 verschillende temperaturen en ontgiftiging in Ca Cl_2 -looze R.v.

4° C.				Kamertemp. 12—15° C.				25° C.			
R.v. met in plaats van 200 mgr. Ca Cl_2 bevattende 600 mgr. Ca Cl_2 of 750 mgr. Sr. Cl_2		Ca-looze R.v.		R.v. met in plaats van 200 mgr. Ca Cl_2 bevattende 600 mgr. Ca Cl_2 of 750 mgr. Sr. Cl_2		Ca-looze R.v.		R.v. met in plaats van 200 mgr. Ca Cl_2 bevattende 600 mgr. Ca Cl_2 of 750 mgr. Sr. Cl_2		Ca-looze R.v.	
In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit	In	Uit
				9.20	10.59	10.59	11.05	11.05	11.12	11.12	11.20
				9.20	10.22	10.22	10.27	10.27	10.43	10.43	10.46
				9.20	10.33	10.33	10.45	10.45	10.58	10.58	11.15
				2.48	3.40	3.40	4.—	2.05	2.47	2.47	2.48
				10.25	11.27	11.27	11.35	9.20	10.20	10.20	10.25
				9.47	11.08	11.08	11.12	9.20	9.45	9.45	9.47
				10.40	11.35	11.35	11.45	9.20	10.32	10.32	10.40
9.20	1.05	1.05	1.07	1.07	3.40	3.40	3.43				
9.20	12.23	12.23	12.25	12.25	1.38	1.38	1.40				
9.20	12.03	12.03	12.05	12.05	12.23	12.23	12.25				
9.20	11.15	11.15	11.20	11.20	12.—	12.—	12.03				

Overzichtelijk worden nu nog eens alle onderzochte processen opgenoemd en er bij opgegeven, hoe het proces verloopt onder de 3 temperaturen.

<i>Kaliumchloride</i>	4°	12—15°	25°
Hartstilstand door onthouding	verloopen	even	snel
Hervatting door nieuwe toevoer	verloopen	even	snel
Hartstilstand door vergiftiging	langzaam	verloopen	even snel
Hervatting door kalium-wegname	verloopen	even	snel

<i>Uranylnitrat</i>	4°	12—15°	25°
Hartstilstand door onthouding	verloopt	even	vlug
Hervatting door nieuwe toevoer	verloopt	even	vlug
Hartstilstand door vergiftiging	langzaam	verloopt	even vlug
Hervatting door uranylnitr.-wegname	verloopt	even	vlug
<i>Calciumchloride</i>			
Hartstilstand door onthouding	verloopt	even	vlug
Hervatting door nieuwe toevoer	verloopt	even	vlug
Hartstilstand door vergiftiging	langzaam	verloopt	even vlug
Hervatting door calcium-wegname	verloopt	even	vlug
<i>Strontiumchloride</i>			
Hartstilstand door onthouding	verloopt	even	vlug
Hervatting door nieuwe toevoer	verloopt	even	vlug
Hartstilstand door vergiftiging	langzaam	verloopt	even vlug
Hervatting door strontium-wegname	verloopt	even	vlug

Wij zien dus, dat van alle onderzochte processen alleen dat van vergiftiging afhankelijk is van de temperatuur, waaronder het plaats heeft

Reeds vroeger is door TRENDLENBURG¹⁾ het feit beschreven, dat sommige vergiftigingen in de koude veel langzamer verlopen dan bij hogere temperaturen. Hij vond dit voor *antiarine* en *strophantine*.

Door mij wordt het gevonden voor *K* en *U*, voor *Ca* en *Sr*. Er blijkt dus overeenstemmend uit mijne onderzoekingen, dat al deze *vergiftigingsprocessen* door eene overmaat van de toxische stoffen *eene uitgesproken T-coëfficiënt* hebben, zooals men dit van chemische processen gewend is te zien. De *ontgiftiging* echter geschiedt *zonder T-coëfficiënt*.

De verklaring zal wel hierin gezocht moeten worden, dat het opgenomen worden van de giftige ionen op een andere wijze plaats heeft dan het afstaan ervan.

¹⁾ TRENDLENBURG. Archiv. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. blz. 256.

De stoornissen veroorzaakt door het gemis aan *K*, *U*, *Ca*, of *Sr*-ionen treden zonder noemenswaardige T-coëfficiënt op; zij schijnen dus oppervlakkig gezien zonder ingrijpend chemisme tot stand te komen.

Voor dit hoofdstuk te eindigen, zal ik het gevondene nog eens recapituleeren.

I. het onthouden van KCl of $CaCl_2$ aan de R.v. veroorzaakt hartstilstand, die is op te heffen door het toevoeren van nieuwe K- of Ca-ionen, echter ook door de met deze in dit opzicht gelijkwaardige U of Sr-ionen.

II. De normale R. v. is te vervangen door eene vloeistof van de volgende samenstelling:

aqua destill.	1000 gr.
Na Cl	7 gr.
$UO_2(NO_3)_2$	25 mgr.
Sr Cl_2	250 mgr.
Na H CO_3	200 mgr.
glucose	1 gr.

Het onthouden van $UO_2(NO_3)_2$ veroorzaakt dezelfde verschijnselen als dat van KCl aan de gewone R. v., en het onthouden van $SrCl_2$ dezelfde als dat van $CaCl_2$ aan de R. v.

III. Eene overmaat van KCl , $UO_2(NO_3)_2$, $CaCl_2$, of $SrCl_2$ doet het hart stilstaan. De intoxicatieverschijnselen van KCl en $UO_2(NO_3)_2$ zijn gelijk, eveneens die van $CaCl_2$ en $SrCl_2$.

De vergiftiging is op te heffen door eene wegname der schadelijke ionen.

IV. Het onder III genoemde vergiftigingsproces verloopt bij koude veel langzamer dan bij warmte. Het opheffen der vergiftiging vertoont geen tijdsverschil, bij welke temperatuur het proces ook plaats vindt.

V. De stoornissen door onthouding van K of U resp. Ca of Sr verlopen in koude en warmte even snel.

VI. Bij Ca- of Sr-onthouding kan het volledige EKG langer doorgaan dan de mechanische uitslagen; terwijl

ook bij het terugkeeren der normale werking het zich eerder voordoet dan de kloppingen.

VII. Bij K- of U-vergiftiging wordt herhaaldelijk eene onafhankelijkheid opgemerkt tusschen het EKG en de mechanische uitslagen, en wel in dien zin, dat het electrocardiogram van normalen vorm en normale grootte blijft, terwijl de kloppingen tot uiterst kleine uitslagen zijn teruggebracht.

DE INVLOED VAN VERDUND EN VAN ONDER OVERDRUK GEBRACHT ZUURSTOFGAS.

Zuurstof is een onmisbaar bestanddeel van de atmosfeer voor ieder levend organisme en zijne normale functie. Wanneer ze afwezig is of niet voldoende aanwezig, houden langzamerhand alle uitingen van leven op; hiertoe behoort ook het EKG. In de eerste plaats wil ik nu nagaan, welke veranderingen in het EKG worden veroorzaakt door het hart te laten werken in eene luchtverdunde ruimte, alvorens de pulsaties en het EKG geheel ophouden.

Het toestel, dat ik tot het opnemen van deze electrocardiogrammen gebruik, is een groote exsiccator, waarin het hart liggende in Ringersche vloeistof, gebracht wordt. In den exsiccator bevinden zich 2 niet-polariseerbare klei-electroden van du BOIS-REIJMOND, welke op het hart worden geplaatst. De afleidingsdraden hiervan gaan door eene opening in den wand, welke met klei luchtdicht wordt gesloten, naar den snaargalvanometer. Een gedeeltelijke luchtleidigheid wordt bereikt door eene gewone waterzuiginrichting met behulp van de waterleiding. De grootste bereikte luchtverdunning is die, bij welke in den exsiccator nog eene spanning van $\frac{1}{7}$ atmosfeer overblijft. In mijne proeven is dit voldoende om de veranderingen in het EKG te zien en ten slotte algeheel stilstand van het hart te bereiken.

De meeste dezer waarnemingen geschieden op het kikvorschhart; die van 29/6 en 5/7 op den ventrikel van het hart van eenen aal.

In het EKG is er eene verandering te zien in de frequentie en in de voortgeleiding; de eerste neemt af, de wijziging in de tweede openbaart zich in eene verlenging van den afstand P—R, zich uitende in een 2 : 1 hartblock. *De luchtverdunning heeft dus een en negatief chronotropen en eenen negatief dromotropen invloed.* Ook de vorm van de toppen van het EKG ondergaat eene verandering. Alle toppen nemen met toenemende luchtverdunning en den duur der proef in hoogte af; soms wordt waargenomen, *dat T van richting omkeert.*

Wanneer het verblijf in den exsiccator lang genoeg wordt voortgezet, staan ten slotte alle gedeelten van het hart, mechanisch en electrisch gelijktijdig stil.

Als dit stadium is bereikt, laat ik weer lucht toestroomen, waardoor het EKG en de pulsaties *niet* terugkeeren, echter *wel*, *wanneer ik het hart overbreng in R. v. met eene overmaat K Cl (200 mgr. per Liter R.v.)*

In tabel IX ziet men het resultaat mijner waarnemingen.

Het schijnt dus, dat er eenig verband bestaat tusschen zuurstofarmoede en eene overmaat van K Cl.

Op 3 verschillende wijzen trachtte ik waarnemingen te verzamelen. Ik nam weer geïsoleerde kikvorschharten.

I. Het hart wordt in kalilooze R. v. tot stilstand gebracht. In het vorige hoofdstuk is aangetoond, dat een toevoer van nieuwe kalium- of uranium-ionen de verbroken balanceering weder herstelt. Om nu na te gaan of misschien O₂ aan een herstel der balanceering bevordelijk zou kunnen zijn, bracht ik het tot stilstand gekomen hart over in eene z. g. drukkuvette, welke door een gummislang in verbinding staat met een zuurstofcilinder. Ik kan nu O₂ onder eenen overdruk van 2 atmosferen in de kuvette brengen, welke druk natuurlijk ook voor het zich in de kuvette bevindende hart geldt.

In de volgende tabel X laat ik de uitkomsten van

TABEL IX.

De invloed van luchtverdunning (zuurstofarmoede) op het EKG.

Datum	Begin der proef. Hart, liggende in R. v., wordt in exsiccator geplaatst.	Luchtverdunning tot op $\frac{1}{7}$ atmosph.	R. v. met 200 mgr. K Cl.
22/6	2.20	2.35. Alle uitslagen kleiner. T negatief. P-R verlengd. Frequentie neemt af. 2.55. Uitslagen nog kleiner. 3.45. Stilstand.	4.15. Weer pulsaties en EKG.
23/6	2.30	2.45. Hartblock. 2.50. Uitslagen kleiner. 3.15. Arhythmie. Hartblock. 3.20. Stilstand.	3.30. Weer pulsaties en EKG.
29/6	10.—	10.20. Uitslagen kleiner. Frequentie neemt af. T verandert van richting. 10.30. Stilstand.	10.35. Weer pulsaties en EKG.
5/7	9.20	10.—. T verandert van richting. 10.50. Uitslagen zeer klein. 11.20. Stilstand.	11.30. Weer pulsaties en EKG.

TABEL X.

De mogelijkheid een hart, door K Cl-gebrek tot stilstand gebracht, door O₂ onder overdruk weer te doen pulseeren.

Datum	Begin der proef in K Cl-looze Ringer	Stilstand	Drukcuvette onder overdruk van 2 atmosph. O ₂ .	
13/6	9.30	11.—	11.02 (in cuvette)	11.10 (pulsaties)
13/6	2.—	3.15	3.17 (in cuvette)	3.20 (pulsaties)
13/6	2.—	4.—	4.02 (in cuvette)	4.12 (pulsaties)

de 3 door mij gedane waarnemingen zien. Het EKG, dat vóór en na de proef gezien werd, vertoont geen verschil.

II. Een tweede wijze, die ik bij mijne proefneming volgde, was aldus. Van het geïsoleerde hart laat ik het EKG en de pulsaties ophouden door eene Ca Cl_2 -intoxicatie. Ik leg het hart in eene R. v., die 1 gram Ca Cl_2 (dus de 5-voudige dosis) per Liter bevat. Binnen korteren of langeren tijd staat het hart geheel stil.¹⁾ Wanneer de stilstand verkregen is, breng ik het hart in de onder I genoemde cuvette en voer weer O_2 toe, wat ook in dit geval het resultaat heeft, dat het EKG en de pulsaties weder in de oorspronkelijke gedaante terugkomen. Zie tabel XI.

TABEL XI.

De mogelijkheid een hart tot stilstand gebracht door Ca Cl_2 -vergiftiging, door O_2 onder overdruk weer te doen pulseeren,

Datum	Begin der proef in overmaat Ca Cl_2	Stilstand	In drukcuvette onder 2 atmosph. overdruk O_2	
8/6	9.30	10.47	10.50 (in cuvette)	10.55 (pulsaties)
8/6	9.30	11.20	11.22 (in cuvette)	11.29 (pulsaties)
8/6	2.15	4.07	4.10 (in cuvette)	4.15 (pulsaties)

III. Op nog eene 3de manier ga ik het veronderstelde verband na en wel als volgt. De balanceering tusschen Ca- en K-ionen wordt weder verbroken; maar nu door het geïsoleerde hart te leggen in R.v. met eene overmaat van KCl: n.l. 1 gram KCl per Liter

¹⁾ Op de normale manier is de oorspronkelijke toestand weder in het leven te roepen door het hart over te brengen, 't zij in Ca-looze Ringer, 't zij in R. v. met 500 mgr. KCl per Liter, waardoor de balanceering tusschen Ca- en K-ionen hersteld wordt.

R.v. (dus het 10 voudige van de gewone hoeveelheid). Wanneer nu van dit door K Cl vergiftigde hart het EKG en de pulsaties hebben opgehouden, wordt het, liggende in de toxische K Cl oplossing, in eenen exsiccator gebracht en zooveel lucht weggezogen, dat er $\frac{1}{7}$ atmosfeer in den exsiccator aanwezig is. Wanneer nu de harten 5—8 minuten in de luchtverdunde ruimte hebben doorgebracht, komen, zooals in tabel XII blijkt, er weder pulsaties voor den dag, om bij voortgezet verblijf in den exsiccator opnieuw te verdwijnen.

TABEL XII.

De invloed van luchtverduunning (O_2 armoede) op het door K Cl vergiftigde hart.

Datum	1000 mgr. K Cl.		Exsiccator.			200 mgr. K Cl.	
	Begin der proef	Stilstand	In exsicc.	Weerpuls.	Stilstand	In K Cl.	Normaal
16/6	9.20	9.45	9.45	9.52	10.50	10.50	10.55
16/6	9.20	11.—	11.—	11.08	11.30	11.30	11.35
17/6	9.30	1.25	1.25	1.32	2.05	2.05	2.15 a)
17/6	2.25	3.35	3.35	3.40	4.—	4.—	4.05 b)

a). 2.11 pulsaties van het atrium.

b). 4.02 pulsaties van het atrium.

De hartstilstand is mede het gevolg van de luchtverduunning en wij zien nu, evenals bij de proeven in het begin van dit hoofdstuk beschreven, het EKG en de pulsaties terugkeeren, wanneer het hart wordt overgebracht in R.v. met 200 mgr. K Cl.

Is het niet zeer opvallend, dat een hart vergiftigd met K Cl na de beschreven bewerking in den exsiccator juist weer eene grootere hoeveelheid K Cl nodig heeft om te gaan pulseeren en een EKG te geven?

Hoe nu de chemische verbindingen zijn, die de onderling balanceerende stoffen met de bestanddeelen

van de hartspier hebben, en de rol is, die de zuurstof hierbij speelt, is duister. Men komt door mijn onderzoek op het vermoeden, dat de zuurstof onafhankelijk van hare oxydeerende werking nog eene rol speelt bij de balanceering tusschen de verschillende ionen. De samenhang is niet te ontwarren, daar de hartspier ook in met zoutoplossing doorstroomden toestand nog steeds haemoglobine bevat, die natuurlijk bij de aanwezigheid van zuurstof tot oxyhaemoglobine wordt en wel van beteekenis moet zijn bij de chemische evenwichten in het hart.

Kort samenvattende vind ik dus:

I. Een hart tot stilstand gebracht in kalilooze R.v. gaat door O_2 onder 2 atmosferen overdruk weer pulseeren.

II. Een hart tot stilstand gebracht door $Ca Cl_2$ -intoxicatie gaat door O_2 onder 2 atmosferen overdruk weer pulseeren.

III. Een hart tot stilstand gebracht door $K Cl$ -intoxicatie, gaat door verblijf in gedeeltelijke luchtledigheid weer pulseeren, om bij voortgezet verblijf aldaar weder tot stilstand te komen. Deze is op te heffen door eene overmaat van $K Cl$.

In alle gevallen is aan het einde der proef de vorm van het EKG dezelfde als bij het begin.

Voor dit hoofdstuk te sluiten, rest mij als aanhangsel nog eenige proefnemingen te vermelden, die, naar mij voorkomt, met de vorige in verband staan.

De vraag kwam n.l bij mij op, of soms ook door eenen *constanten stroom* het EKG en de pulsaties van een hart, dat door $K Cl$ -gebrek is tot stilstand gebracht, weder zijn op te wekken.

Als elektroden, die ik gebruik, om het hart mede te prikkelen, dienen de niet polariseerbare magazijn-electroden van NOYONS. Daar de weerstand van deze groot is (11.000 Ohm.) en die van het geïsoleerde hart zelf ook nog ± 25.000 Ohm. bedraagt, moest ik om

succes te hebben, eenen vrij sterken stroom gebruiken. De door mij gebezigde is 40 volt sterk, terwijl er nu 3 milliampères door het hart gaan.

Evenals bij de vorige proeven laat ik het hart weer stilstaan in kalilooze R.v. Door het nu te prikkelen met eenen constanten stroom van 3 milliampères zie ik werkelijk het EKG en de pulsaties weder terugkeeren.

Zooals uit onderstaande tabel blijkt varieert de tijd van prikkeling en de duur, dat het hart weer normaal blijft functioneeren.

TABEL XIII.

Invloed van eenen constanten stroom op het door K Cl-gebrek tot stilstand gebrachte hart.

Datum.	Kalilooze R.v.		Prikkeling door eenen constanten stroom van 3 milli-ampères.		Prikkeling beëindigd bij begin der pulsatie, welke voortduurt tot:
	Begin.	Stilstand.	Begin der prikkeling.	Terugkeer van EKG en pulsatie.	
27/6	9.30	10.45	10.45	11 —	11.20
28/6	10.30	1.20	1.20	1.30	1.40
29/6	10.30	12.—	12.—	12.25	12.40

Dezelfde proef is 2 maal gedaan met een hart, dat in Ca-looze R.v. tot stilstand is gebracht, doch nu echter met negatief resultaat.

Welke rol de constante stroom in dit balanceeringsproces speelt, is duister; ik volsta met de door mij waargenomen feiten te vermelden.

INVLOED VAN KOOLDIOXYDE ONDER OVER- DRUK DOORGELEID OP HET EKG.

Reeds veel is er geschreven over de werking van CO_2 , niet alleen wat betreft die op de hartsactie, maar ook over die op andere organen.

Ik zal mij beperken tot die op het EKG en wil vóór mijne proeven te beschrijven, nagaan, wat in de litteratuur vermeld wordt over de beteekenis van CO_2 op het EKG.

Hoewel de schrijvers, die ik eerst zal noemen en de meening door hen verdedigd, niet speciaal over den invloed van CO_2 op het EKG handelen, moet ik hen wel uitvoerig behandelen, daar de door hen aangenomen meening lijnrecht tegenover die van een anderen schrijver staat, die de wijzigingen in het EKG noemt. Voor een goed begrip van deze opvatting is het uit den aard der zaak noodig die van de andere schrijvers te leeren kennen.

De eerste, die over de werking van CO_2 op het geïsoleerde kikkorschhart schreef, was STRAUB ¹⁾. Hij onderscheidde de werking van eene kleine en groote dosis: bij de eerste vond hij eenen negatief inotropen en negatief chronotropen invloed, die bij eene grootere hoeveelheid CO_2 zoo kon toenemen, dat het hart absoluut stilstond.

In hetzelfde jaar 1901 publiceerde GÖTHLIN ²⁾ een artikel, waarin hij ook de beteekenis van CO_2 behandelde

¹⁾ STRAUB. Zeitschr. f. Exp. Path. u. Pharmac. Bd. 46.

²⁾ GÖTHLIN. Skandin. Arch. f. Physiologie Bd. 12, blz. 1.

en kwam tot de conclusie, dat eene geringe quantiteit CO_2 (zooveel, dat de atmosfeer 7% CO_2 bevatte) gunstig werkte op de hartsactie.

Geheel of gedeeltelijk sloten JERUSALEM en STARLING ¹⁾ zich bij de genoemde opvattingen aan, die ook weer eene kleine hoeveelheid CO_2 gunstig oordeelden evenals KETCHAM, KING en HOOKER ²⁾.

Hoewel al deze onderzoekers niets over het EKG noemen, vermeld ik hunne meening toch zeer in het kort, daar zij allen tot grondgedachte hadden, dat aan CO_2 eene specifieke werking op de harts-actie moest worden toegeschreven.

Geheel in strijd met de nu genoemde meening, is die van MINES ³⁾, die ten eenenmale niets wil weten van eene specifieke werking van CO_2 op de actie van het geïsoleerde hart.

Hij zag wel degelijk, evenals de vroegere schrijvers, verandering in de hartswerking en in het EKG; maar schreef deze toe aan eene verandering, die door het CO_2 in de doorstroomingsvloeistof werd veroorzaakt. Deze, die oorspronkelijk neutraal reageerde, werd door het doorleiden van CO_2 zwak zuur. De waterstofionen-concentratie (C_H) werd er door gewijzigd. Van de neutrale R.v. werd zij door MINES bepaald op 10^{-7} ; wanneer hij nu door het doorleiden van CO_2 de C_H veranderde in 10^{-4} , zag hij, dat dit een negatief chronotroop en negatief dromotroop effect had.

Door MINES werd de C_H bepaald volgens de *indicator-methode* van SÖRENSEN.

Terwijl dus MINES de specifieke werking van CO_2

¹⁾ JERUSALEM and STARLING. Journ. of Physiology. Vol 40, blz. 279.

²⁾ KETCHAM, KING and HOOKER. Amer. Journ. of Physiology. Vol. 31, blz. 64.

³⁾ MINES. Journ. of Physiology. Vol. 46, blz. 188.

geheel uitschakelde, vertegenwoordigde CLARK¹⁾ weder eene andere richting, die ik de gecombineerde zal noemen. Hij was het geheel eens met MINES, dat door het doorvoeren van CO_2 door de doorstromingsvloeistof de CH wordt gewijzigd, doch hiernaast nam hij ook eene specifieke werking van CO_2 op het hart aan. Hij meende, dat CO_2 in geringe hoeveelheid een gunstig effect heeft op de hartsactie, waartoe CLARK besloot door zijne waarnemingen op het EKG.

Eene overmaat van kooldioxyde vond hij ook nadeelig.

Voor de proefnemingen, die ik deed om den invloed van CO_2 na rijkelijk doorleiden onder verhoogden druk op het EKG na te gaan, bedien ik mij van de volgende inrichting. Ik neem wederom een geïsoleerd hart, dat ik in een horlogeglasje, gevuld met R.v. leg. Nu wordt hierover heen eene glazen stolp geplaatst, die van boven doorboord is, in welker opening een glazen buisje is gesmolten. Aan het onderende, dus dat, 't welk in de holte van de stolp uitkomt, is een gummi slangetje bevestigd, dat uitmondt in het horlogeglas. Het andere einde staat met een CO_2 -cilinder in verbinding. Op deze wijze ben ik dus in staat het gewenschte gas in de R.v. te brengen en het op het hart te laten inwerken.

Gelijk MINES, bepaal ik met de indicatormethode de CH ; de door mij gebruikte R.v. bezit eene waterstofionenconcentratie van 10^{-7} . Verander ik deze door het doorvoeren van CO_2 in 10^{-6} , dan blijkt, dat dan de pulsaties van het hart het sterkst zijn. De wijziginger, die onder die omstandigheden in het EKG worden te voorschijn geroepen, zijn de volgende. In de eerste plaats is er eene afname der frequentie; de toppen ondergaan belangrijke veranderingen. De R

¹⁾ CLARK. Journal of Physiology. Vol. 47, blz. 87.

wordt hooger; soms verdubbelt zij wel in hoogte. Nu is dit iets, wat meerdere malen in het EKG wordt waargenomen. Maar de voornaamste wijziging is die, welke T ons laat zien. Ik zal mij bepalen met te beschrijven, wat de T ons in het afgebeelde geval (fig. VIII en IX) laat zien. Door eene geringe hoeveelheid CO_2 verandert T geheel van vorm. Zij maakt den indruk van eenen *pulsus alternans*; er wisselt n.l. een zeer diepe met eenen minder diepen T. Maar niet alleen in diepte verschillen zij, ook de vorm van beide is geheel anders. Eene analyse van dit EKG geven kan ik niet; maar ik constateer alleen, dat CO_2 ook in kleine hoeveelheid eenen grooten invloed heeft op dit zoo vatbare deel van het EKG.

Wanneer ik meer CO_2 door de R.v. leid, zoo véél, dat de C_H toeneemt tot 10^{-4} , dan staat het hart, zoowel electrisch als mechanisch geheel stil. In de volgende tabel XIV zijn de verschillende waarnemingen in het kort vermeld.

TABEL XIV.

Invloed van CO_2 op het EKG.

Datum	Begin der proef	Doorstroomd met CO_2
5/6	2 uur $C_H = 10^{-7}$	2.10 $C_H = 10^{-6}$ Pulsaties krachtiger. Frequentie neemt af. R. hooger. T. verandert van richting. 2.20 $C_H = 10^{-4}$ Stilstand.
5/6	3 uur $C_H = 10^{-7}$	3.05 $C_H = 10^{-6}$ Pulsaties blijven gelijk. Frequentie neemt af. R. hooger (verdubbeld). T. alterneert (diepe met minder diepe). 3.30 $C_H = 10^{-4}$ Stilstand.

Datum	Begin der proef	Doostroomd met CO ₂
5/6	2.10 uur $C_H = 10^{-7}$	2.20 $C_H = 10^{-6}$ Pulsaties grooter. Frequentie neemt af. Alle toppen in EKG. worden grooter. 2.30 $C_H = 10^{-4}$ Stilstand.

Zoodra dit stadium bereikt is, breng ik het hart over in gewone R.v. en zie nu, dat de pulsaties en het EKG na langer of korteren tijd weer terugkeeren; beide komen gelijktijdig voor alle deelen van het hart weer voor den dag.

Uit het bovenstaande vloeit voort, dat, terwijl een geïsoleerd kikvorschhart onder den invloed van kool-dioxyde ($C_H = 10^{-6}$) krachtiger dan gewoonlijk pulseert, eene wijziging in het electrocardiogram reeds duidelijk de koolzuurvergiftiging verraadt, die bij hogere dosering tot stilstand zal voeren.

INVLOED VAN DE EXTRACTEN VAN SOMMIGE KLIEREN VAN INTERNE SECRE- TIE OP HET EKG.

Steeds meer toenemende belangstelling wordt gedurende de laatste jaren gewijd aan de functie van de z. g. „klieren van interne secretie”. Hare secretieproducten gaan in de kliniek meer en meer eene rol spelen; op elk gebied der geneeskunde maken preparaten uit deze stoffen vervaardigd zich meester van een gedeelte der pharmacotherapie.

Het kwam mij daarom gewenscht voor het electrocardiogram onder haren invloed na te gaan.

De drie voor mijne proeven gebruikte preparaten zijn: *pituitrine*, *adrenaline* en *jodothyrene*. Van de 2 eerste neem ik de oplossing, die geleverd wordt door PARK, DAVIS & Co. voor steriele injecties en van de 3de het poeder, door BAYER in den handel gebracht. Hiervan los ik 100 mgr. op in 100 ccm. 0.7 % Na Cl-oplossing.

Aan de beschrijving mijner proeven laat ik in 't kort enkele in de litteratuur genoemde feiten voorafgaan.

Pituitrine. De 2 waarnemingen, die ik kon vinden over den invloed van pituitrine op het EKG zijn beide gedaan op warmbloedige dieren, door de pituitrineoplossing in de vena jugularis in te spuiten. Als gevolg van deze injectie zagen HECHT en VALERIE NADEL ¹⁾

¹⁾ HEGHT und VALERIE NADEL. Wiener kl. Wochensch. 1914. No. 26.

bradycardie, arhythmie en extrasystolie. Zij noemen geen verandering in den vorm van de verschillende toppen. Wel wordt dit punt behandeld door KRAUS, NICOLAÏ en MEIJER¹⁾ die een kleiner worden van top P waarnamen. Het kamergedeelte van het EKG ondergaat volgens hen geen wijziging. Hiernaast wordt ook door hen eene *bradycardie* en *arhythmie* geconstateerd.²⁾

Adrenaline. Alle door mij gevonden publicaties over den invloed van adrenaline op het EKG berusten op proeven gedaan op warmbloedige dieren.

KAHN publiceerde een uitvoerig onderzoek over „Die Störungen der Herztätigkeit durch Adrenalin im EKG”. Als proefdieren werden door hem honden gebruikt, wien hij 1 ccm van de adrenaline-oplossing van PARK, DAVIS injecteerde. Als begin van de giftige werking op het hart vond hij eene verlenging van het P—R-interval, soms extrasystolie. In een verder stadium was er eene volkomen dissociatie van voorkamer en kamer. Zeer veel overeenkomst bestaat er, zegt KAHN³⁾, tusschen adrenalinewerking en vagusprikkeling.

Met een gelijkloidend resultaat besloot H. STRAUB⁴⁾ zijne proeven, hij zag ook eene verandering van richting van de toppen R en T.

NICOLAÏ en LEWANDOWSKI⁵⁾ vonden eene groote ver-

¹⁾ KRAUS, NICOLAÏ und MEYER. Pfl. Arch. f. Phys. Bd. 155, blz. 97.

²⁾ Wel werden ook vele proeven gedaan op harten van koudbloedige dieren zonder echter de veranderingen in het EKG te noemen, o.a. door WERSCHININ, (Pfl. Arch. f. Physiol. Bd. 155, blz. 1) die het geïsoleerde kikvorschhart doorstroomde met R. v., die eene wisselende hoeveelheid pituitrine bevatte. Evenals dit voor honden en konijnen was waargenomen, zag hij ook nu eene sterke *bradycardie* (soms tot op de helft).

³⁾ KAHN. Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 129, blz. 379.

⁴⁾ H. STRAUB. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 53 blz. 106.

⁵⁾ NICOLAÏ und LEWANDOWSKI. Das Electrocardiogramm KRAUS en NICOLAÏ blz. 282.

andering in den T top. Zij zagen, dat zij geheel verdwenen kon zijn op het hoogtepunt der adrenaline-werking, om nadat het gift was uitgewerkt weder terug te keeren.

Later werd ook door KRAUS, NICOLAÏ en MEYER¹⁾ over de adrenaline werking op het EKG gesproken, waar zij naast het negatief worden van T, de vergrooting van P waarnamen. In den loop der vergiftiging zagen zij eene arhythmie.

Jodothyrene. Naast de talrijke pharmacologische en klinische studies over deze stof, kon ik geen mededeeling vinden over haren invloed op het EKG.

Eigen onderzoek.

Bij de proefnemingen, die ik deed over de veranderingen, die de 3 klierextracten in het EKG geven, ging ik als volgt te werk. De geïsoleerde harten worden in een horlogeglasje met R. v. gelegd en na wegzuiging van de overtollige vloeistof wordt het EKG waargenomen. Hierna worden 4 druppels van de te onderzoeken stof bij de R. v. gedaan en nu geregeld de veranderingen in het EKG bestudeerd.

Alle 3 preparaten: n.l. *pituitrine*, *adrenaline* en *jodothyrene* geven dezelfde veranderingen in het EKG.

Er wordt eene verandering in de frequentie en in de voortgeleiding geconstateerd; dus de chronotropie zoowel als de dromotropie is gewijzigd, wat zich natuurlijk in het EKG verraadt. Wat de eerste betreft zien wij na soms eene tijdelijke versnelling regelmatig eene vertraging van den rhythmus van het hart. De voortgeleiding ondergaat eenen belangrijken invloed van de 3 extracten. Meestal komt er een 2 : 1 of 3 : 1 hartblock voor den dag; de geleiding van voorkamer op kamer kan zoo sterk benadeeld worden, dat er een absolute stilstand van den ventrikel kan ontstaan,

¹⁾ KRAUS, NICOLAÏ und MEYER. l. c.

terwijl het atrium regelmatig doorpulseert. In al deze verschijnselen stemmen de electriche en mechanische curven overeen.

De veranderingen, die in het EKG te zien zijn, bestaan ten eerste in eene verlenging van den afstand P-R en vervolgens in een kleiner worden van de toppen R en T. Bij langdurende vergiftiging verandert top T geheel van richting. *In alle door mij waargenomen gevallen hielden het EKG en pulsaties gelijktijdig op.*

Wanneer wij deze intoxicatieverschijnselen vergelijken met de in Hoofdstuk IV beschreven vergiftiging met KCl, dan valt dadelijk de groote overeenkomst op. Dit bracht mij op het denkbeeld, om, wanneer het hart tot stilstand was gekomen, het EKG en de pulsaties weder op te wekken door het hart over te brengen in kalilooze R.v. Ik zag nu inderdaad, dat, wanneer het hart gedurende korten tijd in de kalilooze R.v. gelegen had, de normale toestand weer terugkeerde. Wanneer ik andere vloeistoffen, als normale R.v., Ca-looze R.v., R. v. met eene overmaat van KCl beproefde, gelukte het niet; wel echter in R.v. met eene overmaat van CaCl_2 .

In de volgende tabel XV ziet men de waargenomen gevallen. *De 3 klierextracten verbreken dus op eene tot nu toe onbekende manier evenals KCl de balanceering in de R.v. Deze is weer te herstellen door het hart over te brengen in kalilooze R.v., of R.v. met eene overmaat van CaCl_2 .*

In verband met mijne bevindingen, wil ik hier, hoewel niet betrekking hebbende op het EKG een onderzoek, onlangs door TAKAYASU ¹⁾ verricht, vermelden.

Hij komt tot de conclusie, dat eene sterk verdunde adrenaline-oplossing op de contractiliteit van de dwars-gestreepte spier ongeveer dezelfde werking heeft als

¹⁾ TAKAYASU. Quart. Journ. of Physiology 1916. Vol. 9. blz. 347.

eene overmaat van K Cl. Eene verklaring van dit merkwaardige feit geeft hij niet.

Op nog eene andere wijze maakte ik het verband, dat bestaat tusschen K Cl en de genoemde preparaten duidelijk; n.l. door een hart te laten stilstaan in kalilooze R.v. en daarna door 4 druppels klierextract de pulsaties en het EKG weder op te wekken.

Samenvattende vind ik dus:

4 druppels klierextract geven hartstilstand onder de verschijnselen van K Cl vergiftiging.	Kalilooze R. v. doet het EKG en de pul- saties weder terugkeeren.
Kalilooze R. v. doet het EKG en de pulsaties ophouden.	4 druppels klierextract maken het EKG en de pulsaties weder normaal.

Er bestaat dus zeker eene verwantschap tusschen K Cl en de extracten van sommige klieren van interne secretie. Welke deze is, ligt in het duister.

De mogelijkheid bestaat, dat zij zoo kalihoudend zijn, dat de 4 druppels ervan in staat zijn een kali-vergiftiging te geven.

Door een chemisch onderzoek kunnen wij uitmaken of dit werkelijk de reden kan zijn van de schijnbare K Cl-intoxiatie.

Op 2 wijzen is dit te doen.

De eerste reactie bestaat hierin, dat K Cl met H_2PtCl_6 kristallen vormt van K_2PtCl_6 . Dit zijn octaëders, die microchemisch te herkennen zijn. Bij eene onverdunde klierextractoplossing worden er duidelijk kristallen in gevonden; doch reeds bij eene verdunning van 3 maal kan ik geen enkel kristal meer ontdekken. Hieruit is de gevolgtrekking te maken, dat de klierextracten *weinig kalihoudend* zijn.

De andere te volgen weg is de *reactie van DE*

TABEL XV.

Invloed van pituitrine, adrenaline en jodothyrene op het EKG.

PITUITRINE.

Datum	Chronotropie.	Dromotropie.	Veranderingen in de toppen.
1/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	P-R verlenging, ventrikelstilstand, terwijl atrium door pulseert.	T verandert eerst van richting, verdwijnt later geheel.
3/7	Afname der frequentie.	3 : 1 hartblock. Ventrikelstilstand, terwijl atrium door pulseert. Daarna atriumstilstand.	T verandert van richting. Uitslagen worden kleiner.
3/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	2 : 1 hartblock. Absolute stilstand.	T verandert van richting.
4/7	Afname der frequentie.	Ventrikelstilstand, terwijl atrium nog pulseert, later atriumstilstand.	Uitslagen worden kleiner. T verandert van richting.
4/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	Absolute stilstand.	Uitslagen worden kleiner.

Alle harten, gaan nadat de stilstand bereikt was, weer pulseeren in *kalilooze R.v.*, of *R.v. met overmaat Ca Cl₂*.

ADRENALINE.

Datum	Chronotropie.	Dromotropie.	Verandering in de toppen.
6/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	2 : 1 hartblock. Absolute stilstand.	T verandert van richting.
6/7	Afname der frequentie.	P-R verlenging; ventrikelstilstand, terwijl het atrium door pulseert, later atriumstilstand.	Uitslagen worden kleiner. T verandert van richting.
7/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	2 : 1 hartblock. Ventrikelstilstand, later ook van atrium.	Uitslagen worden kleiner. T verandert van richting.

Alle harten, gaan, als de stilstand bereikt is, in kalilooze R.v. weer pulseeren.

JODOTHYRINE.

Datum	Chronotropie.	Dromotropie.	Verandering in de toppen.
21/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	2 : 1 hartblock. Eerst ventrikelstilstand, later ook van atrium.	Uitslagen worden kleiner. T verandert van richting.
21/7	Eerst toename; later afname der frequentie.	3 : 1 hartblock. Ventrikelstilstand, later ook van atrium.	T verandert van richting.

In kalilooze R.v. gaan de harten weer pulseeren.

KONINK. Het door hem gebezigde reagens bestaat uit:

5 gr. cobalt nitricus + 25 ccm. HNO_3 32% (S. g. 1-2)

30 gr. NaNO_2 + 200 ccm. aq. dest.

Om nu een stof op KCl te onderzoeken neemt men 5 ccm. van deze stof + 1 ccm. reagens + 5 ccm. alcohol 96%.

Wanneer de te onderzoeken vloeistof kalihoudend is, krijgt men eene troebeling; ten minste, wanneer het KCl gehalte niet minder bedraagt dan 5 mgr. per liter.

Door oplossingen van bekende kaliumgehalten te maken, kan men de stoffen naar eene schaal vergelijken.

De Heer JANNINK was zoo vriendelijk deze onderzoeken voor mij te verrichten; hij vond:

Pituitrine-oplossing 10% bevat 30 mgr. KCl per Liter.

Adrenaline-oplossing 5% bevat < 5 mgr. KCl per Liter.

Jodothyrene-oplossing 1,5% bevat 10 mgr. KCl per Liter.

Evenals uit de microchemische reactie volgt hieruit, dat alle 3 stoffen *weinig* kalihoudend zijn; dat zij in de geringe hoeveelheid van 4 druppels eene echte KCl vergiftiging zouden geven, is absoluut uitgesloten.

DE INVLOED VAN HET MECHANISCH GEREKT WORDEN VAN DE HARTSPIER OP HET EKG.

Wanneer, zooals in deze proeven de hartspier voortdurend eenigermate uitgerekt wordt, treedt er natuurlijkerwijze eene grootere vermoeienis der spier bij hare samentrekkingen op dan zonder rekking het geval zou zijn geweest; want de last is grooter. In de litteratuur kon ik geen mededeelingen vinden over dezen physischen factor; op zich zelf bestaan er onderzoeken over den invloed, dien langdurige arbeid op het EKG uitoefent. De schrijvers, wier onderzoek ik vermeld vond, zijn de reeds bij den temperatuursinvloed genoemde: STRAUB¹⁾ en SEEMANN²⁾. Beide deden op ongeveer gelijke wijze hunne proefnemingen, door invloed uit te oefenen op den geleverden arbeid van het hart, door hetzij het volume van de doorstroomingsvloeistof te veranderen bij constanten druk, 't zij het volume gelijk te laten en den druk te wijzigen.

STRAUB vond vooral in het laatste geval belangrijke wijzigingen in het EKG. De R-top werd kleiner; maar de voornaamste verandering onderging de T. Deze draaide van richting om. Wanneer de proef langen tijd werd voortgezet, zag hij, dat de ventrikel absoluut stilstond, terwijl het atrium voortging een *volledig* EKG te vertoonen en te pulseeren.

Naast deze waarnemingen van STRAUB staan die van SEEMANN, welke onderzoeker geen wijzigingen van

¹⁾ STRAUB l. c.

²⁾ SEEMANN l. c.

belang vond in den top T. Wel werd door hem gezien, dat bij vermeerderd volume alle toppen kleiner werden; doch hij schreef dit niet aan vermoeienis toe, maar aan de door de sterkere vulling grootere mogelijkheid voor de potentiaalverschillen te ontglippen alvorens den galvanometer te bereiken.

Bij mijn onderzoek hebben de proeven plaats aan het geïsoleerde kikvorschhart, dat met spelden op de kurken laag in het hiernevens afgebeelde trechtertje (fig. 10) gefixeerd wordt. In het trechtertje, dat van

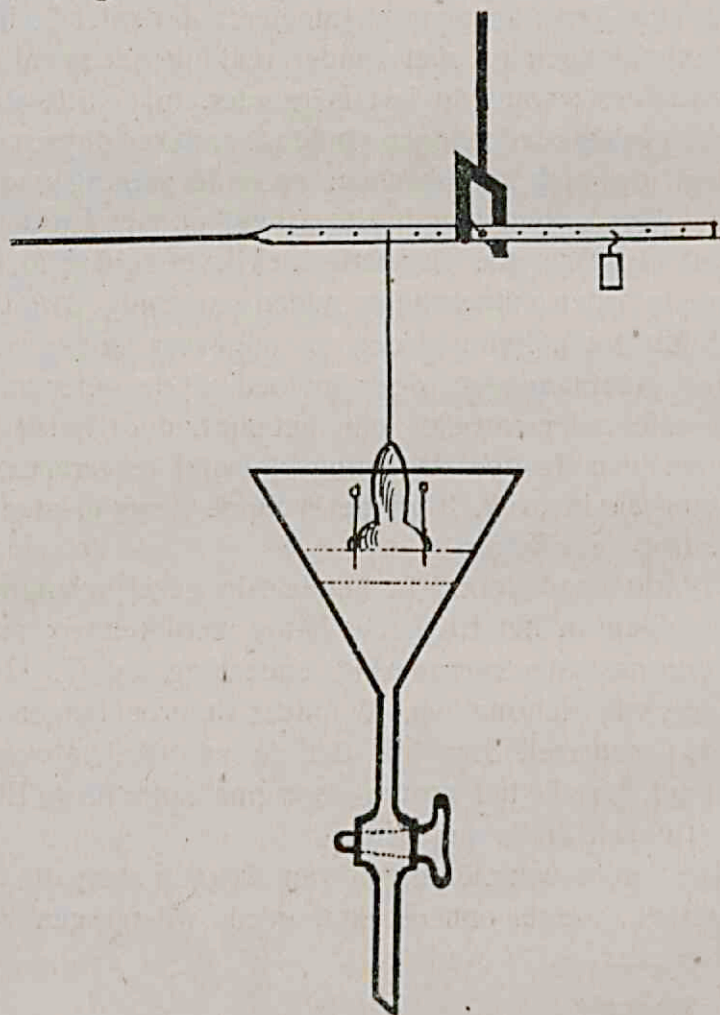


Fig. 10.

onderen is te sluiten, wordt R.v. gegoten, zoodat het hart uitgezonderd de punt er door omspoeld wordt. Door eene serre fine met een haakje aan de punt te bevestigen, was zooals uit de teekening blijkt, de suspensieinrichting gereed. De electroden worden op de basis en de punt geplaatst, de laatste zoo, dat zij niet met de het hart omspoelende vloeistof in aanraking is.

Aan den hefboom wordt op eenen afstand van 12 m.m. van de as naar de zijde van het rietje het gewicht gehangen, waarmede men het hart wil rekken. Daar de afstand van de as naar de serre fine eveneens 12 m.m. bedraagt, kunnen wij den invloed van den afstand verwaarloozen, en zijn wij dus direct in staat, na het hart geaequibreerd te hebben, af te lezen, met welk gewicht het hart gerekt wordt.

In de volgende tabel XVI is in het kort weergegeven, welken invloed de mechanische rekking van de hartspier op de verschillende eigenschappen van het hart heeft en in het bijzonder op het EKG.

Aan het hoofd der tabel noem ik eenige gemiddelde waarden, verkregen in oriënteeringsproeven, die ik vond bij het *niet uitgerekte hart*, bij dat *gerekt met 2 gr.* en bij dat *gerekt met 7 gr.*; in aansluiting aan deze getallen noem ik het in mijne proeven geziene resultaat.

Hieruit blijkt, dat zoowel de *chronotropie* als de *dromotropie* door dit proces beïnvloed worden. De *frequentie neemt af* en dikwijls vertoont zich eene *arhythmie*. Wat de *dromotropie* betreft, meestal staat zij onder den invloed der rekking; wij zien, dat veelal de kamer stilstaat, terwijl het atrium doorgaat een EKG te geven en te pulseeren.

De *veranderingen in het EKG* concentreeren zich weer, zooals gewoonlijk om den *T-top*; deze verandert regelmatig van richting. Hetzelfde wordt eene enkele maal ook voor R waargenomen.

Naast deze veranderingen zien wij in de proef van

TABEL XVI.

Invloed van mechanische rekking op het EKG.

Belasting		Frequentie	P.-R interval	R.	T.
0 gr.		+ 40permin.	+ 0.5'	+ 11 mm.	+ 4 mm.
2 gr.		+ 33 " "	+ 0.5'	+ 9 mm.	+ 3 mm.
7 gr.		+ 13 " "	+ 1.7'	+ 2 mm.	+ — 2 mm.
Datum	Belastings- toename van 0 uit- gerekend.	Frequentie	Voortgeleiding	Verandering in de toppen	
18/7	4 gr.	afname	P.-R. int. verlengd	Afname in hoogte.	
	7 gr.	afname	idem	Zeer klein.	
	9.5 gr.	afname	idem	idem	
19/7	4 gr.	afname	P.-R. int. verlengd	T verandert van richting.	
	6 gr.	"	idem		
	7 gr.	"	idem	Zeer kleine toppen.	
25/7	7 gr.	afname	P.-R. int. verlengd	T verandert van richting.	
	12 gr.	"	ventrikelstilstand	R wordt kleiner	
26/7	4 gr.	afname	P.-R. int. verlengd	Toppen worden kleiner.	
	7 gr.	afname en arhythmie	Eerst P.-R.verlengd later ventrikelstilstand	T verandert eerst van richting.	
24/7	7 gr.	afname en arhythmie	P.-R. int. verlengd	Tverandert van richting.	
	12 gr.	afname	idem	Toppen worden kleiner.	
	14 gr.	afname	Ventrikelstilstand		
27/7	4 gr.	afname	P.-R. int. verlengd	Toppen weinig kleiner.	
	7 gr.	afname en arhythmie	ventrikelstilstand spoedig houden alle pulsaties op	T verandert eerst van richting en verdwijnt dan geheel.	
EKG gaat zonder T + 15 minuten door, terwijl de pulsaties hebben opgehouden.					
28/7	12 gr.	afname en arhythmie	Eerst P.-R. int. ver- lengd, daarna vertrikelstilstand.	T verandert van richting.	

27/7 een voorbeeld er van, dat, terwijl er een absolute stilstand van het geheele hart bestaat, het EKG rustig voortgaat zich te vertoonen; zonder T.

Wanneer het hart (atrium en ventrikel) electrisch en mechanisch tot stilstand is gekomen, wordt het gewicht verwijderd, waarop in de meeste gevallen het EKG en de pulsaties terugkeeren in omgekeerde volgorde als, waarin zij verdwenen zijn.

DE INVLOED VAN ATROPINE EN NICOTINE OP HET EKG.

Van deze beide stoffen is bekend, dat zij eenen invloed uitoefenen op den autotonus van het hart, gelijk dit voor vele anderen vergiften ook bewezen is. Ik zal echter alleen de 2 genoemde alcaloïden behandelen.

Wanneer ik over den invloed van atropine en nicotine op het EKG ga spreken, moet ik, hoewel dit niet mijn terrein is, enkele woorden wijden aan de pharmacologische werking van deze stoffen. Terwijl langen tijd als een axioma gold, dat het aangrijpingspunt van hare werking op het hart in de vagusuiteinden in de hartspier te zoeken was, is sinds 1897 door onderzoekingen van HEDBOM¹⁾ en vele andere pharmacologen aangetoond, dat de verschillende alcaloïden haren invloed uitoefenen direct op de hartspier zelf; vandaar dan ook het verschijnsel, dat op het geïsoleerde hart deze stoffen voortreffelijk inwerken.

Algemeen wordt pharmacologisch aangenomen, dat *atropine* de frequentie van den hartslag vermeerderd; en den bloedsdruk doet toenemen.

Over den invloed van deze alcaloïden op het EKG bestaan de onderzoekingen van W. STRAUB.²⁾

Hij vond, dat *atropine* eenen invloed uitoefent op de R-T glooiing. Deze wordt er door naar beneden afdalend. Verder werd door hem waargenomen, dat de toppen hoger werden.

¹⁾ HEDBOM. geciteerd naar STOKVIS Geneesmiddelleer III blz. 311

²⁾ STRAUB, W. Zentralblatt für Physiologie. Bd. 26 blz. 990.

STRAUB meende ook, dat atropine een vergift is voor de hartspier zelf, terwijl hij uit zijne proeven tot het resultaat kwam, dat *nicotine* een vergift is voor de *hart-zenuw*, daar hij er geen wijzigingen in het EKG door zag ontstaan.

Voor mijn onderzoek nam ik weder geïsoleerde kikvorschharten; deze werden op dezelfde wijze bevestigd voor de electrocardiographische opnamen en voor het mechanisch registreeren van den uitslag van den ventrikel als in het vorige hoofdstuk is beschreven. Ik vulde nu het trechtertje in plaats van met R. v. met de te onderzoeken atropine- en nicotine-houdende oplossing. Genomen werd 0.1 ccm. van eene 1 % solutie van atropine en nicotine in 0.7 % Na Cl. Deze 0.1 ccm. werden gevoegd bij 100 ccm, R. v. Ik gebruikte dus eene 1 : 100000 oplossing. Zooals ik in den loop van dit hoofdstuk zal mededeelen, werd ik door bepaalde omstandigheden genoodzaakt ook 1 : 50000 en 1 : 200000 oplossingen te onderzoeken.

Zeer eenvoudig kon ik desgewenscht de gebruikte vloeistof laten afstroomen en door een andere vervangen.

In tabel XVII zal ik de uitkomsten van mijn onderzoek in het kort neerleggen.

Zooals wij zien bestaat er, wat betreft de veranderingen in het EKG eene groote overeenkomst in de werking der beide stoffen.

In de eerste plaats lijdt de chronotropie: de frequentie neemt bij beide eerst toe, om later af te nemen. In beide gevallen openbaart zich na eenigen tijd eene arhythmie. De veranderingen in het EKG concentreeren zich wederom grootendeels om den top T; deze verandert in de meeste gevallen van richting. Sommige malen wordt waargenomen, dat top R, gevolgd door T afwisselt met eene R zonder T. (Zie fig. XI, XII en XIII.)

Naast deze gelijkheid in werking tusschen atropine en nicotine zien wij, wat betreft de dromotropie een

TABEL XVII.

Veranderingen in het EKG verkregen door 1:100000 oplossingen van atropine en nicotine, door 1:200000 oplossing atropine en 1:50000 oplossing nicotine.

Datum	Begin der proef	Hart omspoeld met atropine 1/100000.	Hart omspoeld met nicotine 1/100000.
10/7	2.45	2.55. Frequentie toename. 3.20. T verandert van richting. Frequentie neemt af. 3.40. Arhythmie. 4.—. Absolute stilstand.	
12/7	10.15	10.20. Frequentie toename. 10.45. T verandert van richting. Alle toppen worden kleiner. 11.—. Frequentie afname. Arhythmie. 11.05. Absolute stilstand.	
12/7	2.30		2.35. Frequentie toename. 2.40. Frequentie afname en Arhythmie. T verandert van richting. 3.10. Alle uitslagen worden kleiner. 3.45. Ventrikelstilstand. 4.30. Atriumstilstand.
13/7	9.30	10.—. Uitslagen worden kleiner. 10.15. Arhythmie. T verandert van richting. 10.20. Absolute stilstand.	
13/7	10.30		10.40. Frequentie neemt af. 11.10. Arhythmie. T verandert van richting. 11.30. Ventrikelstilstand. 11.45. Atriumstilstand.

Datum	Begin der proef	Hart omspoeld met atropine 1/100000.	Hart omspoeld met nicotine 1/100000.
14/7	9.30		10.10. R gevolgd door T, afgewisseld door R zonder T. Frequentie neemt af. 10.30. Uitslagen worden kleiner. Arhythmie. 11.30. Ventrikelstilstand. 11.50. Atriumstilstand.
16/7	9.30	9.35. Frequentie toename. T verandert van richting. 9.40. R gevolgd door T, afgewisseld door R zonder T. Arhythmie. 10.—. Zeer frequent. 10.10. Uitslagen, vooral T worden kleiner. 10.15. Absolute stilstand.	
16/7	10.25		10.30. Frequentie toename. T verandert van richting. 10.40. Frequentie afname. Arhythmie. 11.05. Ventrikelstilstand. 11.20. Atriumstilstand.

Datum.	Begin der proef.	Hart omspoeld met atropine 1/200000.	Hart omspoeld met nicotine 1/50000.
18/7	2.15	2.30. Frequentie toename. Toppen van EKG worden kleiner. 3.—. Arhythmie. 3.10. T verandert van richting. 3.45. Ventrikelstilstand. 4.10. Atriumstilstand.	

Datum	Begin der proef	Hart omspoeld met atropine $\frac{1}{200000}$.	Hart omspoeld met nicotine $\frac{1}{50000}$.
19/7	9.30	10.—. Toename der frequentie. T verandert van richting. Toppen worden kleiner. 10.40. Arhythmie. 10.42. Ventrikelstilstand. 11.15. Atriumstilstand.	
19/7	2.20	2.45. Frequentie toename. 2.55. T verandert van richting. Arhythmie. 3.—. Frequentie neemt af. 3.35. Ventrikelstilstand. 4.—. Atriumstilstand.	
27/7	9.30		9.45. T verandert van richting. 10.—. Frequentie neemt af. Hoogte van R wordt kleiner. 10.05. Arhythmie. 10.07. Absolute stilstand.
17/7	10.35		10.40. T verandert van richting. 10.55. T geheel verdwenen. Arhythmie. 11.55. Absolute stilstand.

verschil. Bij de gebruikte oplossing $\frac{1}{100000}$ van atropine staan gelijktijdig het atrium en de ventrikel zoowel electrisch als mechanisch stil, terwijl *nicotine* in deze concentratie alleen de ventrikel deed stilstaan en het atrium nog een tijdlang voortging een EKG te geven en pulsaties te vertoonen. Met eene atropine-oplossing $\frac{1}{200000}$, werd hetzelfde gezien als bij nicotine $\frac{1}{100000}$, n.l.: de ventrikelstilstand, terwijl het atrium doorpulseerde. Bij eene sterkere concentratie van nicotine $\frac{1}{50000}$ zagen wij nu

een algeheelen stilstand van alle deelen van het hart, tegelijkertijd.

De beide alcaloïden hebben dus eenen duidelijken invloed op de dromotropie, met dit onderscheid echter, dat atropine sterker werkt dan nicotine.

Wanneer nu bij beide intoxicaties de geheele stilstand is verkregen, laat ik de giftige vloeistof afloopen en breng normale R.v. in het trechtertje met het gevolg, dat in beide gevallen het EKG en de pulsaties weder terugkomen in omgekeerde volgorde, waarin zij zijn verdwenen.

Afgescheiden van de verschillende sterkte van den invloed, dien de alcaloïden op de voortgeleiding in denzelfden zin uitoefenen, roepen beide, hoewel zij in menig opzicht antagonistisch zijn, toch in het EKG dezelfde veranderingen te voorschijn, te weten:

Omkeering van top T en soms alterneering van hare aan- en afwezigheid.

Dat ik tot een zoo geheel ander resultaat kwam als STRAUB moet misschien worden toegeschreven, aan het feit, dat hij het hart doorstroomde, terwijl ik het met de atropine of nicotine houdende oplossing omspoelde. Verder moet bij deze proeven bedacht worden, dat het hart een gewicht van 2 gram moest torsen, wegens het niet volkomen geaequibreerd zijn der suspensie-inrichting.

SAMENVATTING.

I. De *chronotropie* wordt beïnvloed:
in positieven zin door: verwarming;
in negatieven zin door: afkoeling, onthouding van Ca Cl_2 aan de R. v., K Cl- en Ca Cl_2 -vergiftiging, onthouding van Sr Cl_2 aan de gewijzigde R. v., $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ - en Sr Cl_2 -vergiftiging, CO_2 -vergiftiging, O_2 -onthouding, vergiftiging met de extracten van sommige klieren van interne secretie en mechanische rekking;
eerst in positieven, later in negatieven zin door: K Cl-onthouding aan de R. v., $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ -onthouding aan de gewijzigde R. v., en vergiftiging met atropine en nicotine.

II. De *dromotropie* wordt beïnvloed:
in positieven zin door: verwarming;
in negatieven zin door: afkoeling, onthouding van Ca Cl_2 aan de R. v., K Cl-vergiftiging, onthouding van Sr Cl_2 aan de gewijzigde R. v., $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ -vergiftiging, O_2 -onthouding, vergiftiging met de extracten van sommige klieren van interne secretie, mechanische rekking en vergiftiging met atropine en nicotine.

III. *Top R* ondergaat geringe veranderingen door: verwarming, afkoeling, CO_2 -vergiftiging, vergiftiging met de extracten van sommige klieren van interne secretie, vergiftiging met atropine en nicotine, en mechanische rekking.

IV. *Top T* ondergaat belangrijke wijzigingen door: verwarming, afkoeling, onthouding van KCl of CaCl_2 aan de R.v., KCl - en CaCl_2 -vergiftiging, onthouding van $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ of SrCl_2 aan de gewijzigde R.v., $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ - en SrCl_2 -vergiftiging, CO_2 -vergiftiging, O_2 -onthouding, vergiftiging met de extracten van sommige klieren van interne secretie, mechanische rekking en vergiftiging met atropine en nicotine,

V. In de Ringer'sche vloeistof bestaat eene balancering tusschen 100 mgr. KCl en 200 mgr. CaCl_2 .

Deze blijft bestaan, indien men de KCl vervangt door 25 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en de CaCl_2 door 250 mgr. SrCl_2 , of zoowel KCl door $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ als CaCl_2 door SrCl_2 .

De door mij, op die wijze gewijzigde R.v., bevat dus per Liter Aqua destil:

7 gr. NaCl , 25 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, 250 mgr. SrCl_2 , 200 mgr. NaHCO_3 en 1 gr. glucose.

VI. De veranderingen, die in het EKG veroorzaakt worden door KCl - en CaCl_2 -onthouding en door KCl - en CaCl_2 -vergiftiging zijn gelijk aan die veroorzaakt door $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ - en SrCl_2 -onthouding en door $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ - en SrCl_2 -vergiftiging.

VII. Het nadeel ontstaan door het onthouden van KCl , $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, CaCl_2 of SrCl_2 is te herstellen door het toevoeren van nieuwe K, U, Ca of Sr-ionen; dat veroorzaakt door de vergiftiging met KCl , $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, CaCl_2 of SrCl_2 is te herstellen door het wegnemen van de schadelijke ionen.

VIII. De processen, die het gevolg zijn van de onthouding van KCl , $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, CaCl_2 of SrCl_2 verlopen bij alle temperaturen even snel.

De vergiftigingsprocessen met KCl , $UO_2(NO_3)_2$, $CaCl_2$ en $SrCl_2$ verlopen bij de koude veel langzamer dan bij de andere temperaturen. Het ontgiften gaat bij alle temperaturen even vlug.

IX CO_2 is, hoewel in kleine dosis de hartsactie versterkende, toch een hartgift, daar het EKG er door belangrijke wijzigingen ondergaat.

X. Het vermoeden bestaat, dat zuurstof, geheel afgezien van hare oxydeerende werking, nog eene rol speelt bij de balanceering tusschen de verschillende zouten in de R.v.

XI. Een constante stroom van 3 milliampères kan het nadeelige effect van KCl gemis tijdelijk opheffen.

XII. De extracten van sommige klieren van interne secretie geven, hoewel in de gebezigde doseering onmeetbaar weinig kalium bevattend, wat het electrocardiogram betreft, intoxicatie verschijnselen, als gezien bij KCl -vergiftiging.

XIII. Atropine en nicotine geven onderling gelijke veranderingen in het EKG.

XIV. Bij sommige mechanische processen (aanzienlijke temperatuursveranderingen en mechanische rekking) en bij sommige balanceeringsstoornissen in de R.v. ($CaCl_2$ -onthouding) *gaat het EKG langer door dan de kloppingen van het hart*; in het eerste geval is alleen de QRS groep aanwezig; in het laatste is het EKG volledig.



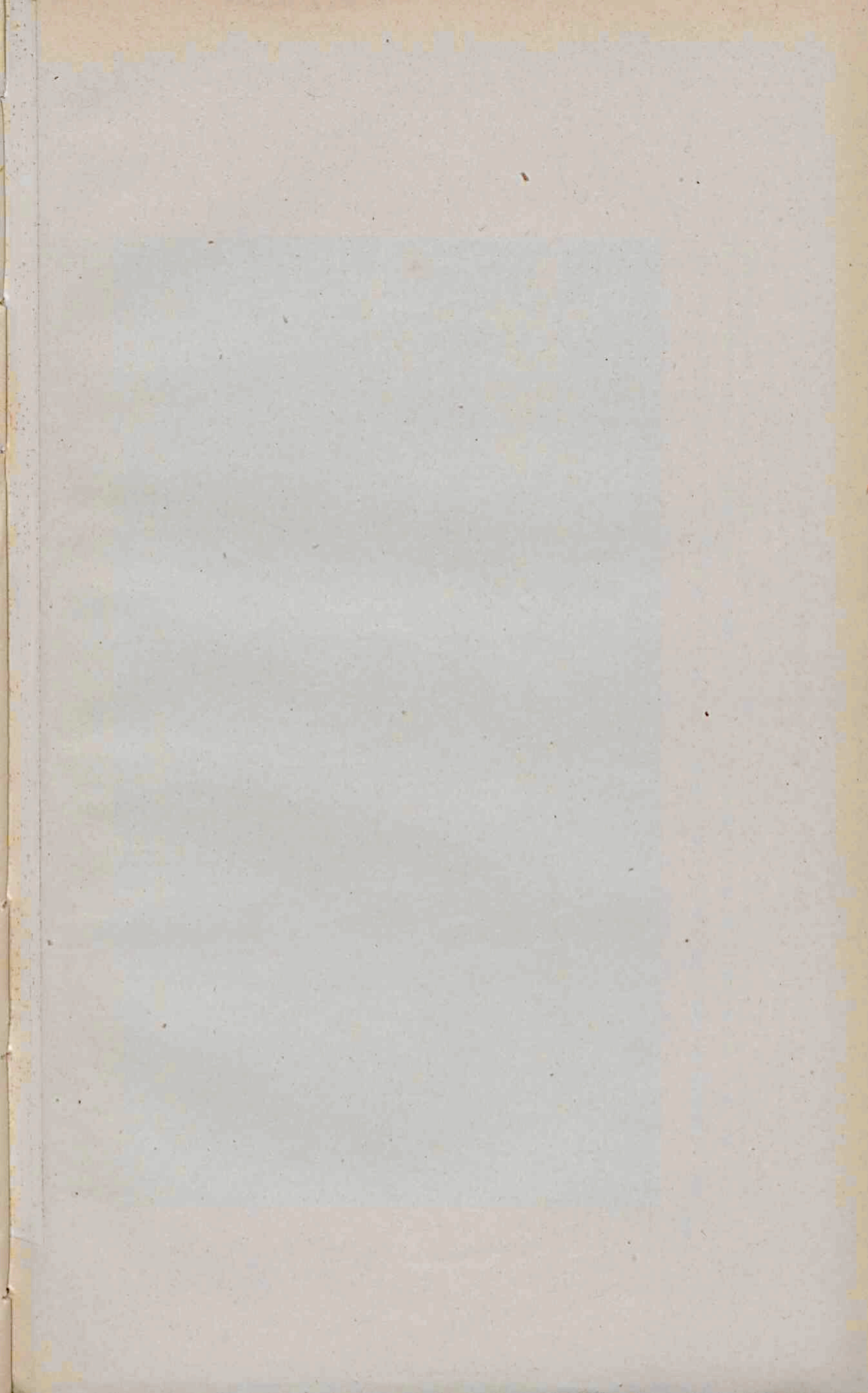
INHOUD.

	Blz.
Hoofdstuk I. Inleiding	1
Hoofdstuk II. Instrumentarium	18
Hoofdstuk III. Invloed van de temperatuur op het E.K.G.	21
Hoofdstuk IV. Invloed van de anorganische be- standdeelen uit de RINGER's vloeistof op het E.K.G. en de vervang- baarheid van deze door andere gelijkwaardige stoffen	31
Hoofdstuk V. De invloed van verdund en van onder overdruk gebracht Zuurstofgas	53
Hoofdstuk VI. Invloed van kooldioxyde onder overdruk doorgeleid op het E.K.G.	60
Hoofdstuk VII. Invloed van de extracten van sommige klieren van interne secretie op het E.K.G.	65
Hoofdstuk VIII. Invloed van het mechanisch gerekt worden van de hartspier op het E.K.G.	73
Hoofdstuk IX. De invloed van atropine en nicotine op het E.K.G.	78
Samenvatting	84

STELLINGEN.

- I. Het voortduren van het electrocardiogram, nu eens volledig, dan weer zonder den top T bij een stilstaand hart, is een krachtig argument voor de dualiteitstheorie.
- II. Het toevoegen van kooldioxyde aan de doorstroomingsvloeistof van een geïsoleerd kikvorsch-hart heeft eene specifieke werking op de prikkelbare substantie van de hartspier.
- III. Wanneer bij een persoon de top T in de 1ste of 2de afleiding eene afwijking vertoont, is dit een bewijs van een lijden van de hartspier, ook al is er verder klinisch niets te vinden.
- IV. De pyelographie met collargol mag wegens het er mede verbonden gevaar slechts worden uitgevoerd in gevallen, waarin het strikt noodig is.
- V. Voor de behandeling van meningitis cerebrospinalis epidemica is men, zoolang er geen werkzame middelen tegen deze ziekte bestaan, aangewezen op lumbaalpunctie als symptomatische behandeling.
- VI. Dementia paralytica is eene werkelijk luetische aandoening.

- VII. De retinitis exsudativa van COATS berust niet op tuberculose.
- VIII. De bewering van ORTH, dat de potator tegenover de tuberculose eene gunstigere positie inneemt dan de niet-potator is onjuist.
- IX. Pituitrine-injecties mogen wegens het mogelijke nadeel, dat zij voor het kind opleveren, in de verloskunde slechts in dringende gevallen worden gegeven.
- X. Het verdient aanbeveling eene Röntgenopname van de halsstreek te maken, voor men eene struma-operatie uitvoert.
- XI. De genuïne schrompelnier berust niet op arteriosclerose.
- XII. Het bloedsuikergehalte ondergaat door het toevoeren van eene hoeveelheid glucose aan den darm wisselende veranderingen al naar gelang het pancreas aanwezig is of niet.
-



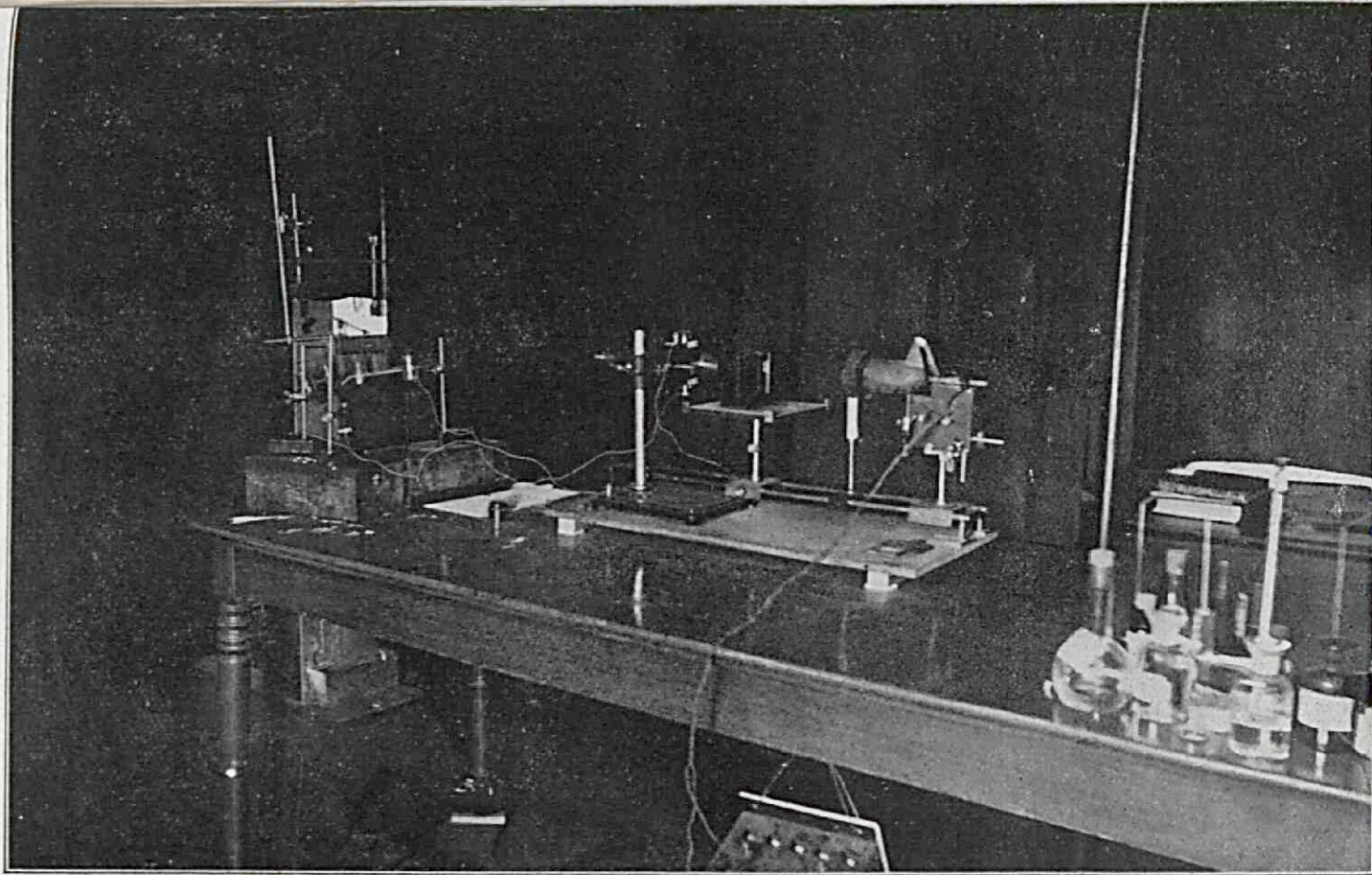


Fig. 1. Het toestel gebruikt voor de electroaardiographische en gelijktijdig mechanische uitslagen (blz. 18).

Links op de afbeelding is het registreerapparaat. Het witte papier is aangebracht, om de schaduw van de snaar scherp in te stellen. Er onder is de spleet te zien. Voor het rechter deel der spleet is het tijdsignaal: voor het linker is de suspensieinrichting. De elektroden zijn op de houten blokken opgesteld.

Midden op de tafel staat op den optischen bank de snaargalvanometer met booglamp.
Rechts zijn de flesschen te zien, waaruit de benodigde vloeistoffen worden genomen.

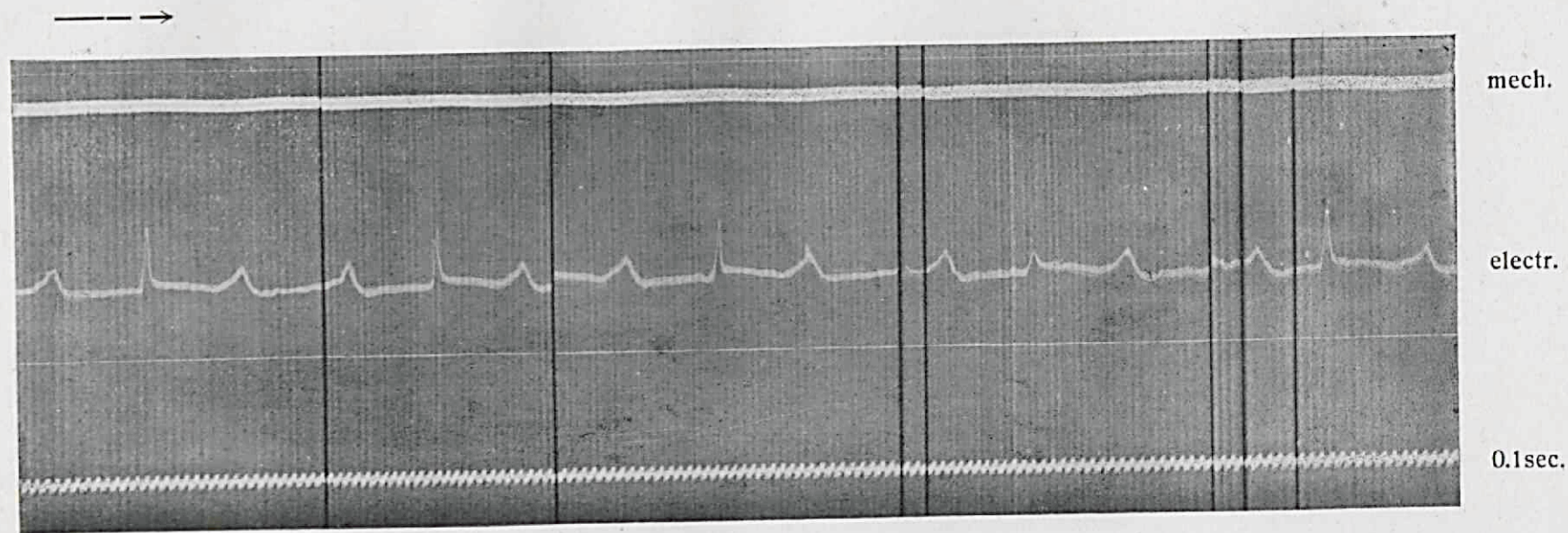


Fig. II, blz. 29.

15° C.

Volledig electrocardiogram bij stilstaand hart,

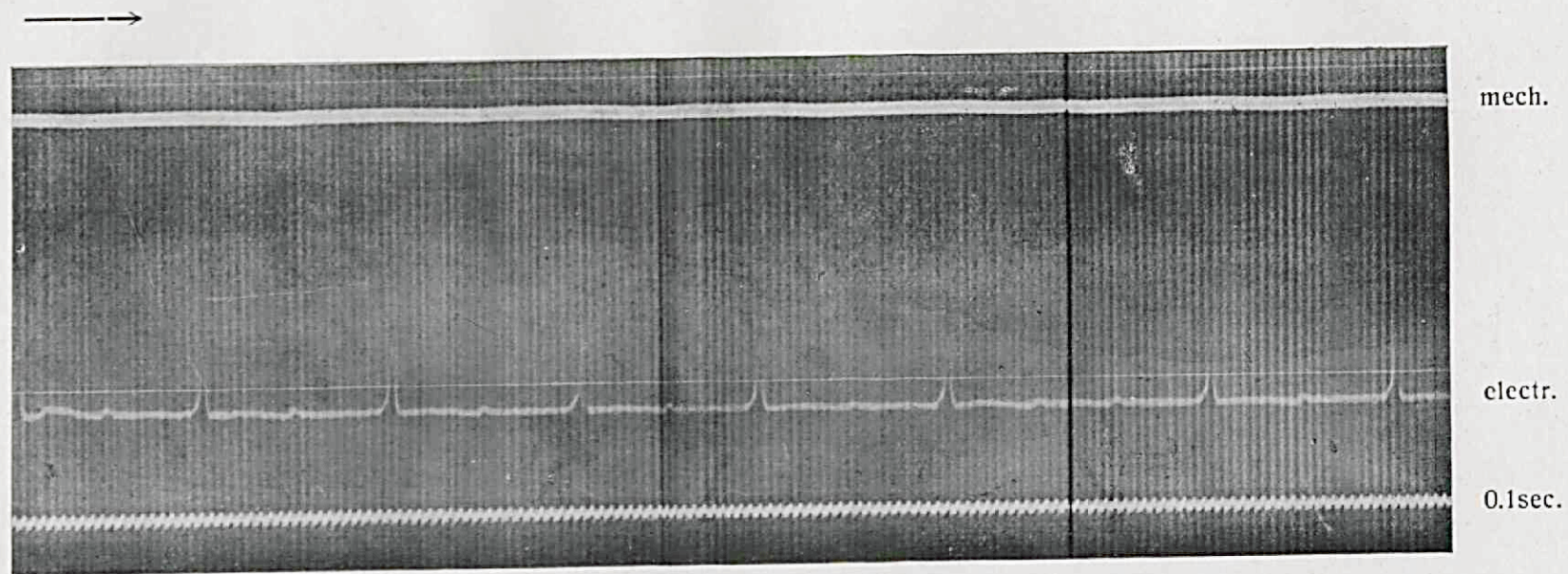


Fig. III, blz. 29.

18° C.

R haast in volle grootte gebleven.

T zeer klein geworden.

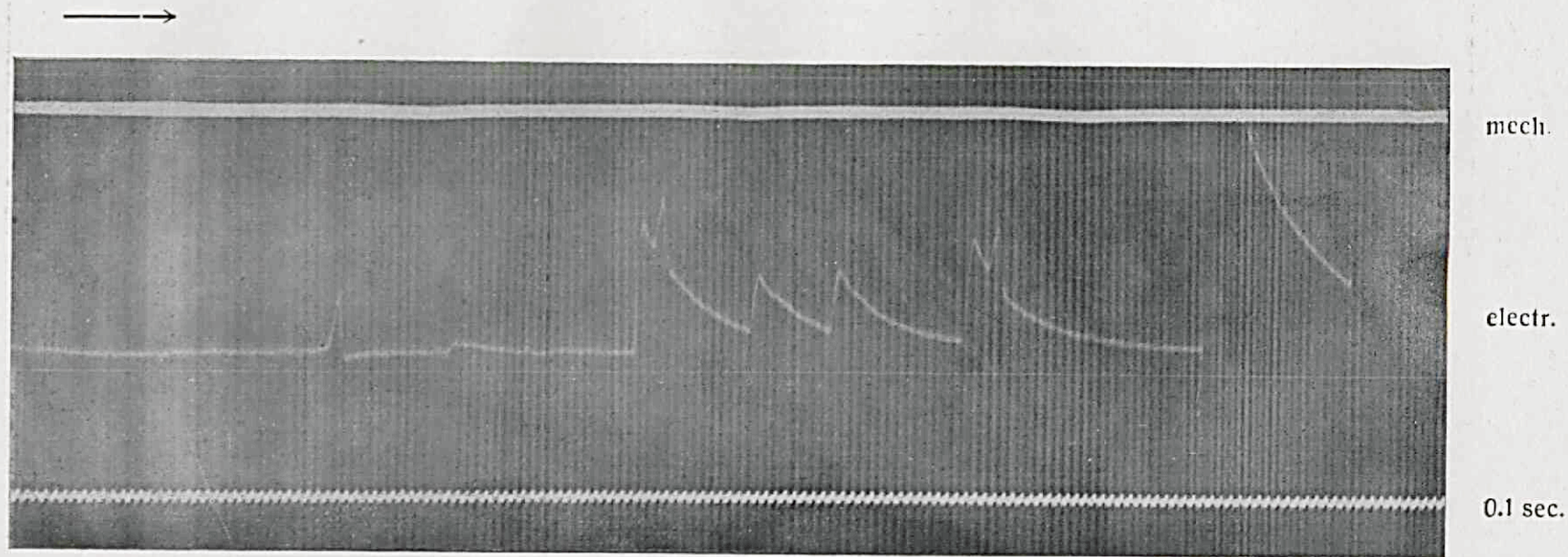


Fig. IV, blz. 29. 18° C. Oogenblik van afsterven van het reeds $\frac{1}{4}$ uur stilstaand hart.

De figuren II, III en IV geven 3 stadia weer van het nablijvend EKG bij volkomen stilstaand hart, na blootgesteld te zijn geweest aan de groote temperatuurswisselingen tusschen -12° C. en 18° C.

Fig. II geeft een volledig EKG.

In Fig. III heeft het EKG een groote R, een zeer kleine T-top.

Fig. IV. Hierin na de lange pauze eerst een R-top als in Fig. III; daarna de elektrische doodstrijd van het stilstaande hart.

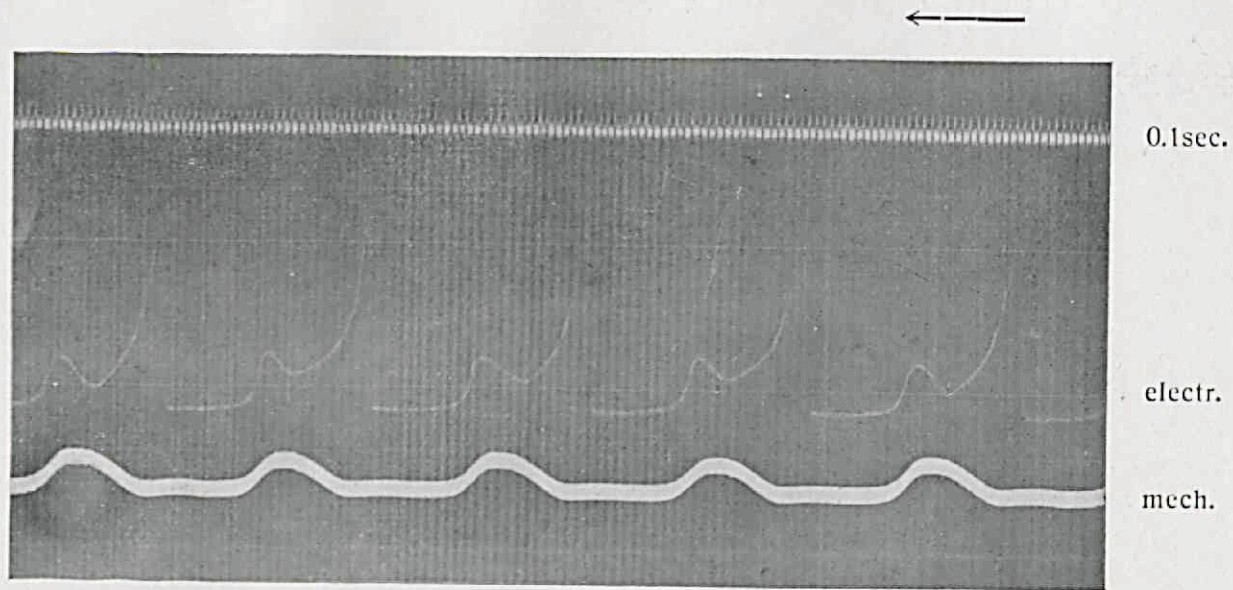


Fig. V, blz. 39.

Normaal EKG in R.v.

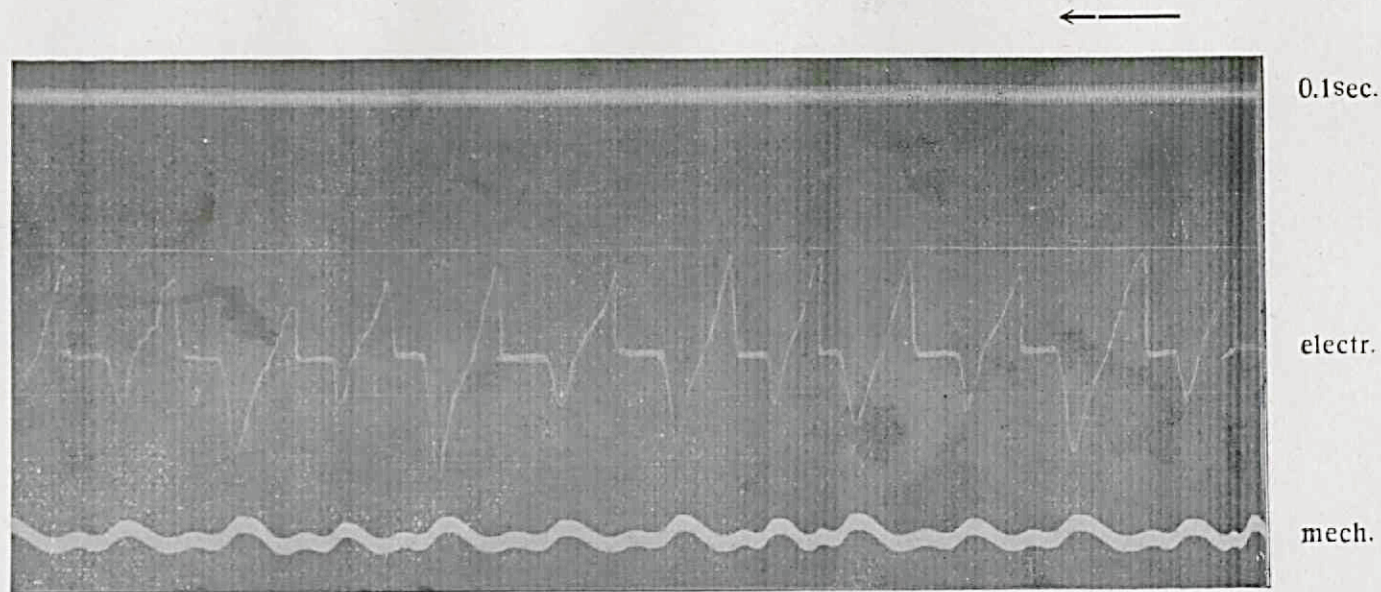


Fig. VI, blz. 39.

Deze figuur geeft het eerste tijdperk weer, nadat het hart, waarvan opname V is genomen, 20 minuten onspoeld is met R.v., waarin het Ca Cl_2 is vervangen door Sr Cl_2 en waaraan het K Cl is onttrokken.

De frequentie is toegenomen: de T-top is van richting veranderd.

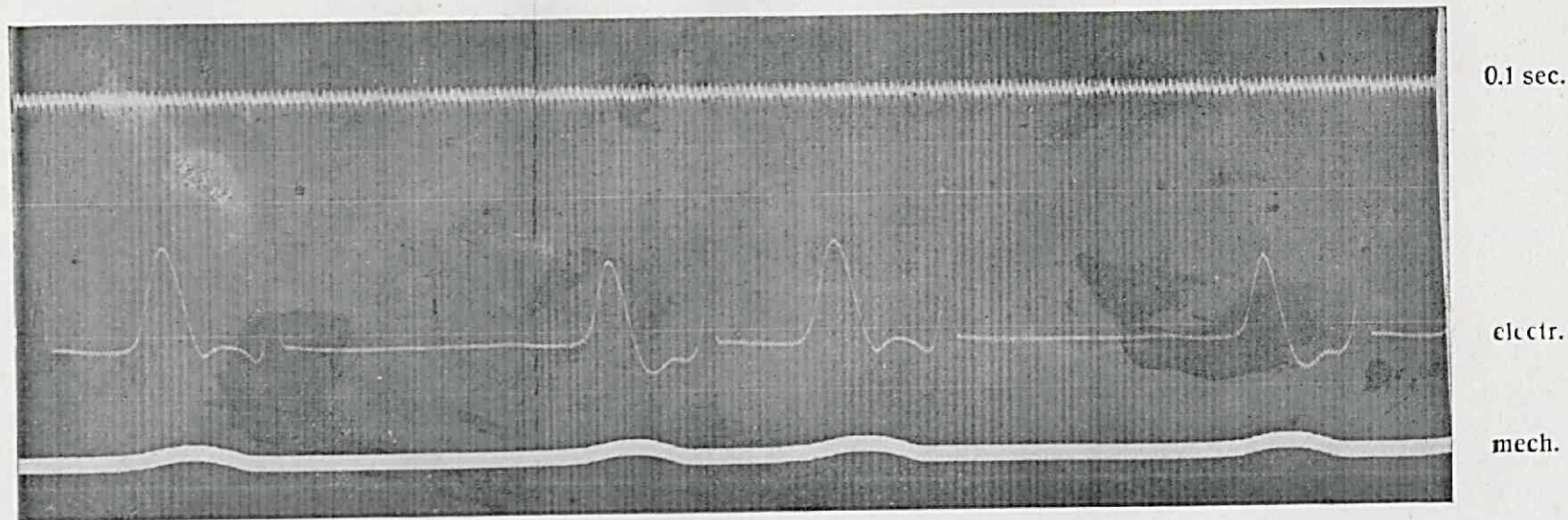


Fig. VII, blz. 39. Verder stadium van VI; nadat het hart 40 min. met de KCl-looze vloeistof omspoeld is; 5 min. voor den algeheelen stilstand.

Er is eene arhythmie: T-top is gesaccadeerden positief: mechanische uitslagen zijn kleiner geworden.

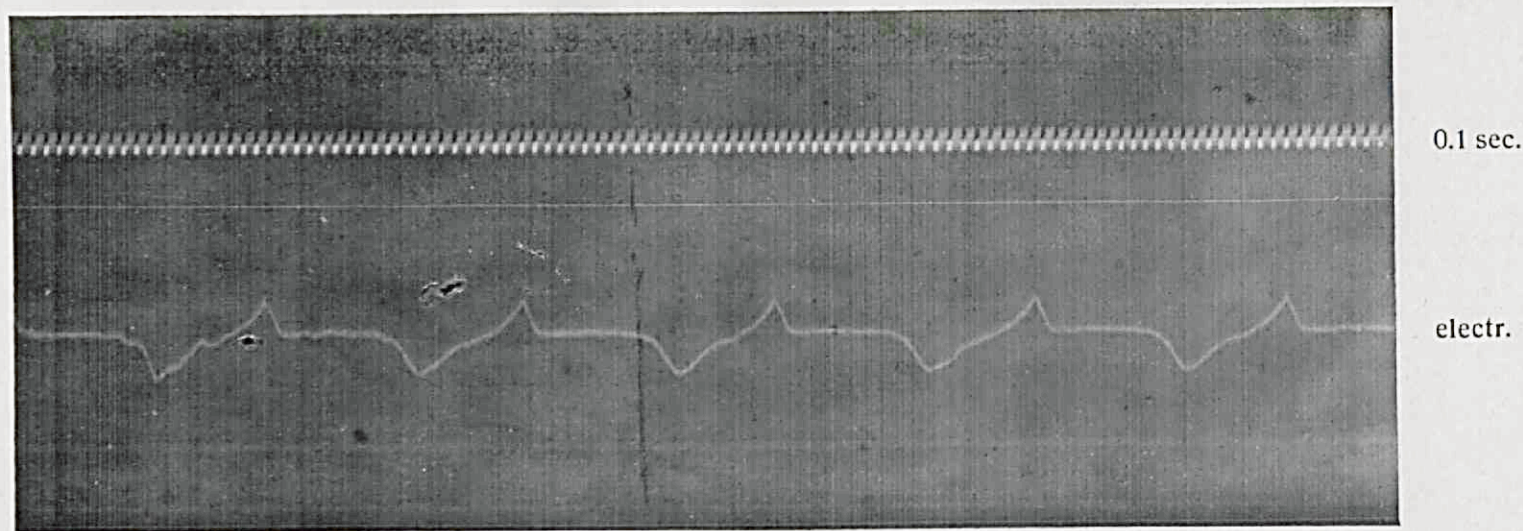


Fig. VIII, blz. 63. Voor de kooldioxydevergiftiging.
 Het hart wordt omspoeld met R.v., waarvan de $\text{Conc}_{\text{H}} = 10^{-7}$ is. R-top is laag. T-top is negatief en tardief.

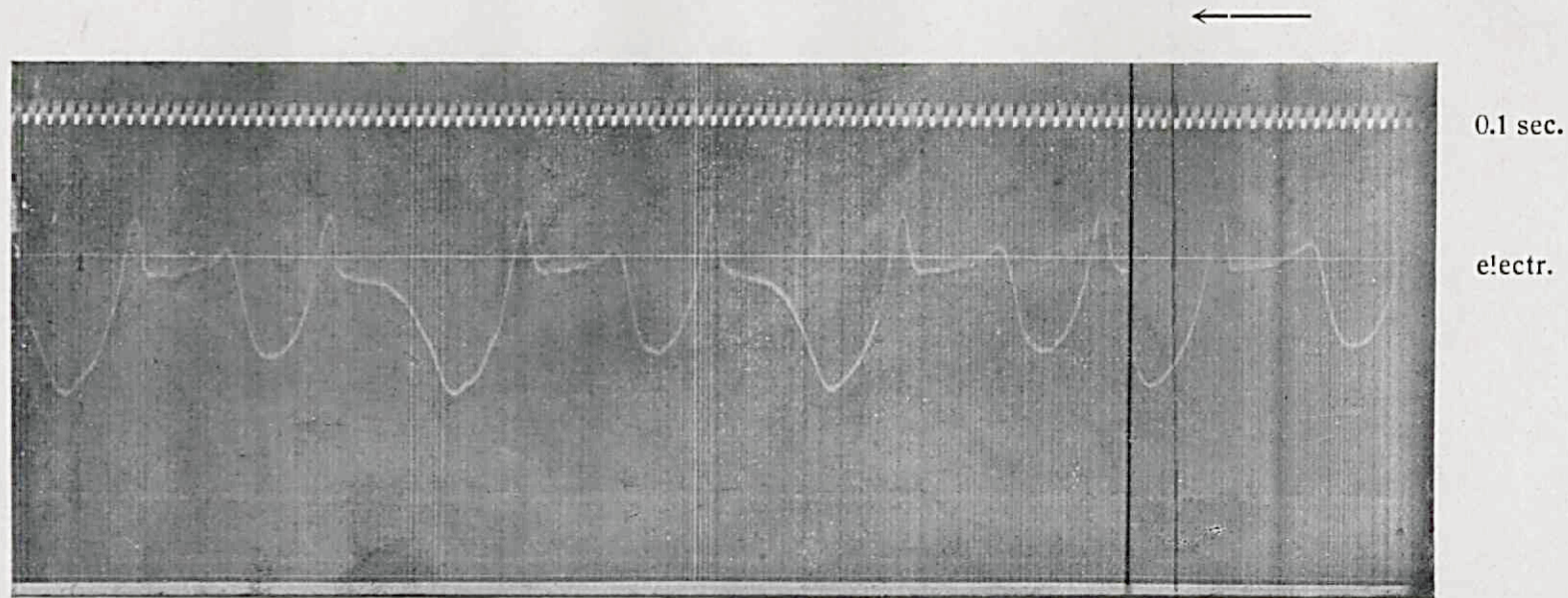


Fig. IX, blz. 63. Kooldioxydevergiftig (Conc_{H₂} = 10⁻⁶). Hooger geworden R-top, alternatie van de negatieve T-top.

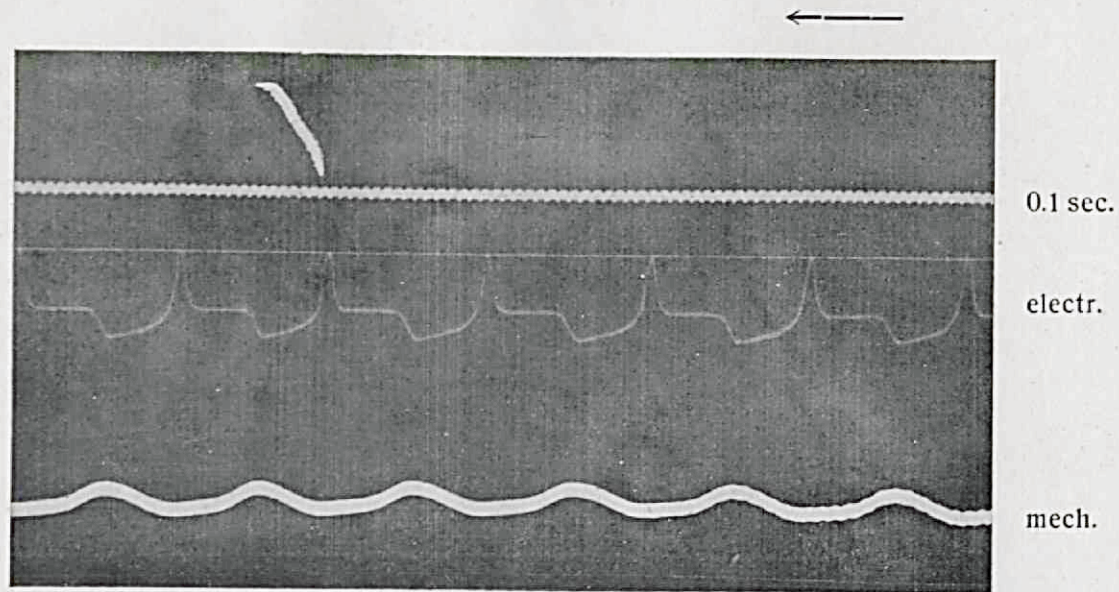


Fig. XI, blz. 79. Vóór de vergiftiging negatieve, uitermate tardieve T-top.

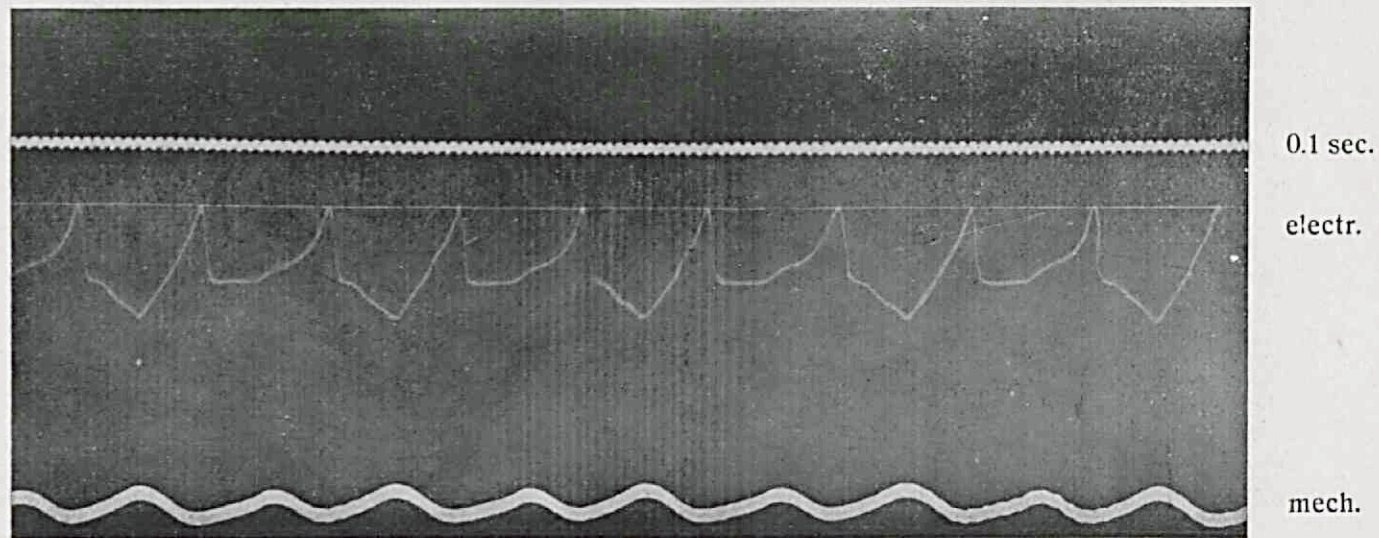


Fig. XII, blz. 79. Nadat het hart 10 min. met eene $\frac{1}{100000}$ oplossing van atropine vergiftigd is. Uitvallen van de negatieve T-top om den anderen slag.

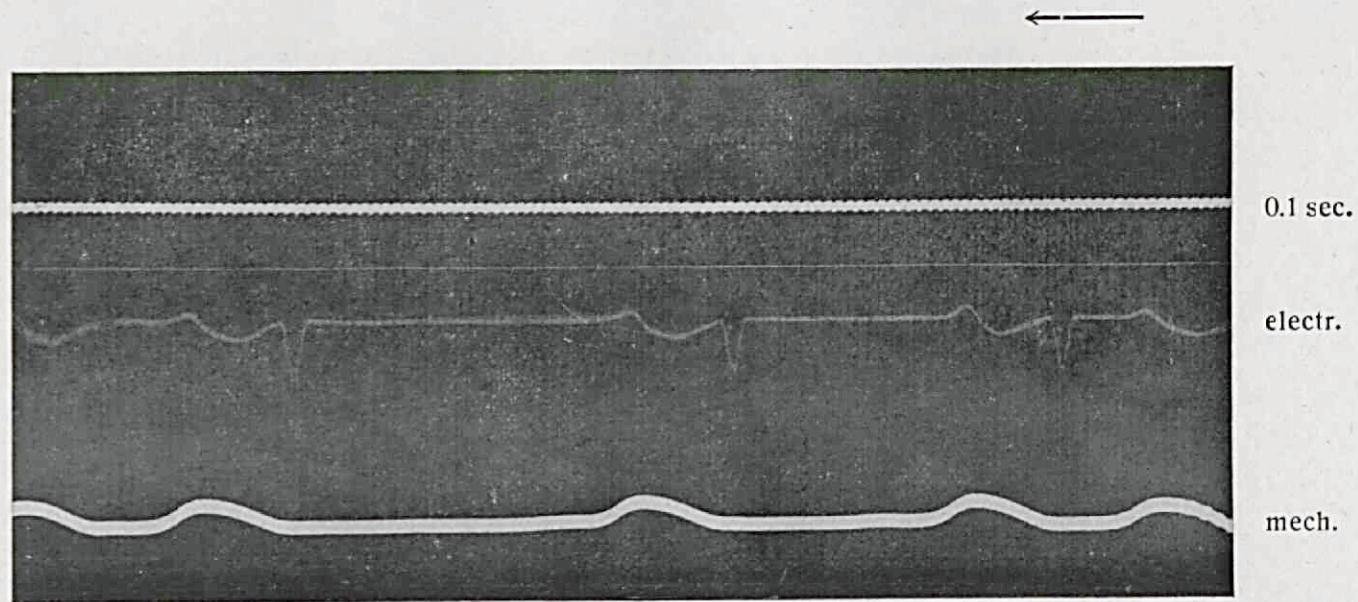


Fig. XIII. Atropinevergiftiging na 40 min.; top R is negatief geworden; top T positief.
Het afwisselend uitvallen van T heeft opgehouden.

