



Over de werking van geneesmiddelen bij totaal en partiële hartblok

<https://hdl.handle.net/1874/268211>

4 4019 Med 8 April 1919

OVER DE WERKING VAN GENEES-
MIDDELEN BIJ TOTAAL EN
PARTIEEL HARTBLOK



A. A. J. VAN EGMOND

A. qu.
192

OVER DE WERKING VAN GENEESMIDDELEN
BIJ TOTAAL EN PARTIËEL HARTBLOK

A. qu 1920
1919

OVER DE WERKING VAN GENEES- MIDDELEN BIJ TOTAAL EN PARTIËEL HARTBLOK

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR G. W. KERNKAMP, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT
DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSdag 8 APRIL 1919, DES MIDDAGS 4 UUR, DOOR
ALBERTUS ANTON JOHAN VAN EGMOND,
ARTS, GEBOREN TE ALPHEN A/D RIJN



A. H. KRUYT — UITGEVER — AMSTERDAM

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT



2448 067 9

AAN MIJNE OUDERS
AAN MIJNE VROUW

VOORWOORD

Bij het afscheid nemen van de Academie is het mij een behoefte U, Professoren, Lectoren en Assistenten van de medische en philosophische faculteiten, te danken voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde Magnus, hooggeschatte Promotor, vele jaren heb ik bij U in Uwe experimenteerzalen mogen werken. Steeds waart Gij gereed om mij met raad en daad bij te staan. Uw hulp werd nooit tevergeefs ingeroepen. Waren er moeilijkheden of dreigde de moed te zinken, door een enkel opgewekt woord wist Gij steeds de doovende belangstelling weer aan te vuren. Nog dikwijls denk ik met innig verlangen terug aan den tijd in Uw laboratorium doorgebracht. Dat hieraan de vriendschappelijke omgang, die er steeds tusschen U en ons overige laboranten bestond, niet vreemd is, behoeft geen nader betoog.

ERRATA

Blz. 82 regel 12 van boven staat: 1:500.000.000, moet zijn:
1:50.000.000.000.

Blz. 82 regel 10 van onder staat: gepasseerd was weer, moet
zijn: gepasseerd was.

Blz. 85 regel 8 van boven staat: $\frac{1}{3}$, moet zijn: $\frac{2}{3}$.

Blz. 86 regel 11 van boven staat: dus volgt er dat eerst na 3,
moet zijn: dus volgt er eerst na 3.

Blz. 88 regel 10 van onder staat: Nu behoeft dit niet op een
stoornis, moet zijn: Nu behoeft dit niet altijd op een stoornis.

Blz. 89 regel 9 van boven staat: of een invloed op het daarin
voorkomende gif, moet zijn: of een invloed van het strychnine
op het in het geleidingssysteem aanwezige gif.

Blz. 92 regel 15 van boven staat: strophantine, moet zijn:
strophantine; zij kan ook tot stand komen door een ver-
hoogde vorming van contractieprikkels in de kamers, die de
contractieprikkels vanuit de sinus komend in aantal overtreffen.

INLEIDING.

Op de ontdekking van His, dat, na beschadigingen van den naar hem genoemden bundel, geleidingsstoornissen tusschen boezems en kamers optreden, zijn vele physiologische, experimenteel-pathologische en klinische onderzoekingen gevolgd, waaruit talrijke nieuwe gezichtspunten zijn voortgesproten, ook voor de beoordeeling van geleidingsstoornissen bij den mensch.

Hiertegenover staan slechts weinig therapeutische en pharmacologische nasporingen. Ook nu nog tast de clinicus bij de behandeling van het hartblok met artsenuiddelen in het duister.

De aanleiding tot dit onderzoek was dan ook een directe vraag van den clinicus (prof. Wenckebach) tot den pharmacoloog om een systematisch onderzoek te laten verrichten over de werking van de hartmiddelen bij polsonregelmatigheden.

Oorspronkelijk lag het in de bedoeling de werking van de meest gebruikelijke hartmiddelen bij alle experimenteel te verkrijgen polsonregelmatigheden na te gaan. Dit onderwerp bleek te uitgebreid, zoodat ik mij beperkt heb tot het totale en partieele hartblok.

Over dit onderwerp zijn reeds eenige mededeelingen in de literatuur verschenen. Von Tabora ¹⁾ onderzocht den invloed van digitaline na afklemming van den bundel van His. Rothberger en Winterberg ²⁾ verkregen geleidingsstoornissen

¹⁾ D. von Tabora. Ueber die experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissociation durch Digitalis. Zschr. f. exp. Path. u. Ther. III, 499, '06.

²⁾ C. J. Rothberger u. W. Winterberg. Ueber den Einfluss von Strophanthin auf die Reizleitungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pfl. Arch. 150, 217, '13.

—, Ueber die exp. Erzeugung extrasyst. ventriculärer Tachycardie durch Acceleransreizung. Pfl. Arch. 142. 461. '11.

door prikkeling van de extra-cardiale zenuwen en bestudeerden den invloed van BaCl_2 , CaCl_2 en strophantine. Cullis en Tribe¹⁾ doorsneden den bundel van His en lieten pilocarpine, muscarine, atropine en adrenaline op de kamers inwerken. Bachmann²⁾ ging den invloed van strophantine na bij een hond met natuurlijk verkregen hartblok.

Ook klinisch onderzoek is er verricht. Mackenzie³⁾, Cushny, Marris en Silberberg⁴⁾ hebben bij tal van patienten de werking van digitalis op het hart nagegaan, zoowel in normale gevallen, als bij verlengden geleidingstijd. Ook Wenckebach⁵⁾ beveelt verschillende therapeutische maatregelen aan. Verder zijn er nog tal van mededeelingen, voornamelijk over digitalis, maar toch ook over andere hartmidelen (coffeine, adrenaline, camphor, physostigmine) meestal bij totaal, soms ook bij partieel blok verschenen⁶⁾.

Een methodisch onderzoek over de werking van hartmidelen bij totaal en partieel blok bestaat evenwel niet.

Bij een uitgebreid onderzoek is het natuurlijk niet mogelijk alle feiten in het bijzonder na te gaan. Ik ben er mij dan

1) W. Cullis and E. M. Tribe. Distribution of nerves in the heart. Journ. of Phys. 46, 141, '13.

2) G. Bachmann. A physiologico-pathological study of a case of heart-block occurring in a dog as a result of natural causes. Journ. of exp. Med. XVI, 25, 1912.

3) J. Mackenzie. New methods of studying affections of the human heart. Brit. med. Journ. p. 587, 702, 759, 1905.

—, Digitalis. Heart II, 273, 1910.

4) A. R. Cushny, H. F. Marris en M. D. Silberberg. The action of digitalis in therapeutics. Heart IV, 33, 1912.

5) K. F. Wenckebach. Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. Zschr. f. klin. Med. 37, 475, 1899.

—, The effect of digitalis on the human heart. Brit. med. Journ. 1600, 1910II.

—, Die Unregelmässigkeiten des Herzens und ihre klinische Bedeutung. Leipzig, 1914.

6) Zie: N. von Jagic. Ein Beitrag zur Kasuistik des Ad. St. Symptomenkomplexes Zschr. f. klin. Med. 66, 133, 1908.

Edens. Pulsstudien. D. Arch. f. klin. Med. 100, 221, 1910.

Hoffmann. Zur Kenntnis des Morgagni-Adam-Stokesche Symptomenkomplexes D. Arch. f. klin. Med. 100, 172, 1910.

Riebold. Reizleitungsstörungen zwischen der Bildungsstätte der Ursprungsreize der Herzkontractionen. u. s. w. Zschr. f. klin. Med. 73, 1, 1911.

ook wel bewust van met dit geschrift geen oplossing van alle er in voorkomende vraagstukken gegeven te hebben. Verschillende finesses zullen met andere methoden moeten worden nagespeurd. Maar een algemeen overzicht over de werking van de gebruikelijke hartmiddelen op geleidingsstoornissen meen ik toch wel te hebben gegeven.

Omdat dit een experimenteel onderzoek is, dat voor 't eerst over geleidingsstoornissen verricht is, heb ik gemeend met een graphisch onderzoek te moeten aanvangen. Men verkrijgt hierdoor, bij de tegenwoordig bestaande kymographia, waarmee het mogelijk is lange proeven te nemen, een aaneengeschakeld overzicht van de verschillende veranderingen, die er door een gif kunnen optreden. Eerst wanneer men zoodoende een algemeenen indruk over gifwerking bij geleidingsstoornissen gekregen heeft, kan men, indien men eenige momenten in een langdurige proef nauwkeurig wil nagaan, den snaargalvanometer ter hand nemen. Voor momentopnamen is het electrographisch onderzoek het meest geschikte; maar voor de kinematographische opname, die toch ter algemeene

A. W. Meyer. Ueber Reizleitungsstörungen am menschlichen Herz. D. Arch. f. klin. Med. 104, 16, 1911.

Gerhardt. Ueber Ad. St. Krankheit und Vagusbradykardie. D. Arch. f. klin. Med. 106, 402, 1912.

Stoerk. Zur Frage des A. St. Symptomencomplexes Zschr. f. exp. Path. u. Ther. 11, 489, 1912.

A. Weil. Beiträge zur klinischen Elektrokardiographie, D. Arch. f. klin. Med. 116, 486, 1914 en 119, 39, 1916.

M. Semerau. Ueber die Beeinflussung des Blockherzens durch Arzneimittel. D. Arch. f. klin. Med. 120, 291, 1916.

Frey. Klin. Beobachtungen über Arrhythmie der automatisch-tätigen Ventrikel. D. Arch. f. klin. Med. 119, 437, 1916.

v. Podmaniczky. Beiträge zur Symptomatologie und Diagnostik des rheumatischen Herzblocks. Zschr. f. klin. Med. 82, 16, 1916.

H. H. Turnbull. Cardiac irregularities produced by squills. Heart. II, 15, 1910.

—, The therapeutic use of digitalis. Brit. med. Journ. 1608, 1910II.

J. D. Windle. Heart-block from drugs of the digitalis group. Heart. III, 1, 1911.

A. R. Cushny. The therapeutics of digitalis and its allies. Am. Journ. of the medical sciences. April 1911.

A. W. Hewlet. The relation of cardiac irregularities to treatment. Journ. of the Am. med. ass. 57II, 1512, 1911.

—, Digitalis Heart-block. Journ. of the Am. med. ass. 48, 47, 1907.

oriëntering noodig is, zijn de graphische methoden aangewezen.

Moge dit onderzoek dan beschouwd worden als een eerste schrede voor den grondslag van een rationeele therapie bij hartonregelmaticgheden.

HOOFDSTUK I.

METHODEN.

a. Totaal blok.

De proeven met totaal blok werden genomen op het hart in situ. Daartoe dienden honden van 4—14 KG. Deze werden in diepe aether-chloroform narcose gedecerebreërd volgens de methode van Sherrington, waarbij de hersenstam tusschen corpp. quadrigem. antt. et postt. doorsneden wordt. Men kan dan ophouden met narcotiseeren, waardoor men het voordeel heeft bij de verdere proef niet meer door eenig narcoticum gehinderd te worden. Na een canule in de trachea gebonden te hebben, werd de kunstmatige ademhaling aan den gang gezet. Ter vermindering van afkoeling werd het dier op een electrisch verwarmde plaat vastgebonden. Daarna werden de nn. vagi op lussen gelegd en canules in de a. carotis voor de bloeddruksmeting en in de v. jugularis voor injectie van medicamenten gebonden. De thorax werd daarna in de mediaanlijn gekliefd, eventueele bloeding uit de aa. intercostales door onderbinding van de aa. mamm. intt. tot staan gebracht, en de beide thoraxhelften door stevige draden, die ter weerszijden aan de operatietafel werden vastgebonden, zoover mogelijk uit elkaar getrokken. Het middenrif werd, na doorsnijding van de nn. phrenici, door een ligatuur door den buikwand zoover mogelijk naar beneden getrokken, waarbij er voor gezorgd werd, dat de v. cava inf. niet afgekneld werd. Daarna werd het pericard opengeknipt en door vier ligaturen, twee rechts en twee links, aan de thorax vastgebonden. Het hart ligt dan als 't ware op een schotel; de bewegingen ervan worden slechts zeer weinig door de excursies van de kunstmatig geventileerde longen beïnvloed. Om totaal hartblok te verkrijgen werd gebruik gemaakt van de klem van Erlanger.

Hoe deze klem er uitziet en de wijze waarop zij in het hart gestoken wordt om den bundel van His af te klemmen, is zoo nauwkeurig door Erlanger ¹⁾ beschreven, dat dit hier niet herhaald behoeft te worden. Ik volgde zijn voorschriften nauwkeurig. Eerst had ik vele mislukkingen te boeken, naderhand gelukte bijna iedere proef. De klem werd steeds snel en stevig dichtgeschroefd. De verschijnselen van het totale blok zijn zoo in 't oog vallend, dat men niet in twijfel erover kan zijn of de klem goed ligt. De kamers staan eerst eenige seconden stil en worden enorm verwijd, terwijl de voorkamers, die in hun zelfde rythme blijven doorkloppen, telkens nog meer bloed in de gedilateerde kamers persen. Dan beginnen de kamers in hun eigen rythme, dat veel langzamer is dan dat der voorkamers, te slaan. De kamerfrequentie wisselde in mijn proeven van 22—57 slagen per minuut. De voorkamerfrequentie was veel hooger (96—210 p. min.). Steeds overtuigden wij er ons van dat het hartblok totaal en niet partieel was. Dit kan men bijna altijd zien aan de bewegingen der hefboomen, waarmede de contracties geregistreerd werden; bovendien werd dit naderhand door uittellen van de curve nader vastgesteld. Ter registratie van boezem- en kamercontracties gebruikte ik eerst de directe suspensiemethode (Knoll—Hering). Daarbij stoorden evenwel de eigen slingeren van de hefboomen, vooral bij frequente werkzaamheid van den boezem. Daarom werden in de latere proeven de bewegingen van boezem en kamer door draden overgebracht op een tambour récepteur, die met een tambour enregistreur (Marey) in verbinding stond. Deze laatste inrichting van de registratie voldeed zeer goed. Al naar de ligging van het hart werden de bewegingen van linker of rechter voorkamer resp. kamer opgeteekend, zonder dat hierdoor verschillen in de afzonderlijke proeven te voorschijn kwamen. Na instelling van de tambours werd de carotis met een Hg-manometer verbonden en de proef begon. Het hart sloeg, al naar gelang van de geïnjecteerde giften, langer of korter

¹⁾ J. Erlanger. Ueber die Physiologie des Herzblocks in Säugetieren. Zentrallbl. f. Phys. 19, 9, 1905. On the physiology of heart-block in mammals. Journ. of exp. Med. 8, 8, 1906.

tijd. De langste proef duurde, na aanlegging van de klem van Erlanger, meer dan twee uur.

b. Partieel blok.

De proeven met partieel blok werden op het overlevende zoogdierenhart genomen. Uitsluitend konijnen werden gebruikt. Het hart werd, nadat het dier door nekslag gedood en uit de carotiden verbloed was, uit het lichaam verwijderd en aan de hartcanule gebonden. Het werd volgens de methode van Langendorff doorstroomd met van zuurstof verzadigde oplossing van Locke-Ringer (0.9 % NaCl, 0.042 % KCl, 0.024 % CaCl_2 , 0.02 % NaHCO_3 , 0.1 % glucose). Zeer zuivere chemicaliën werden gebruikt (garantiert reine Reagentiën van Merck en Kahlbaum). Het water, waarin de zouten werden opgelost, was in glazen vaten, altijd versch, gedestilleerd. De temperatuur van de vloeistof, waarmee het hart doorstroomd werd, wisselde in verschillende proeven af van 32—37° C. en werd gedurende elke proef zooveel mogelijk constant gehouden. Bij vermindering van de doorstroomingssnelheid had er eenige vermindering in temperatuur plaats, doordat de vloeistof in de hartcanule min of meer gelegenheid tot afkoeling had. Deze temperatuursverschillen waren in den regel gering en bedroegen eenige tienden graden; in eenige proeven, waar afzonderlijk melding van gemaakt zal worden (zie eserine), was het verschil 3° C. De frequentieveranderingen, die daarvan het gevolg zijn, en die van belang kunnen zijn voor de verbetering of verslechting van het geleidingsvermogen, werden bij de beoordeeling over de werking van een gif bij geleidingsstoornis in aanmerking genomen. De druk was in alle proeven gelijk en bedroeg 85 cM. water. In eenige proeven, waar het van belang was zeker te zijn dat geen veranderingen in temperatuur plaats hadden, werd, om de veranderingen in de grootte der contracties van voorkamer en kamer vast te stellen (camphor), de proefopstelling van Gottlieb en Magnus¹⁾ gekozen, waarbij druk en temperatuur absoluut constant zijn. De registratie geschiedde door voorkamer en kamer door middel van haakjes en draadjes, over katrollen loopend, met lichte hefboomen in verbin-

¹⁾ R. Gottlieb en R. Magnus. Digitalis und Herzarbeit. Schmiedeberg's Archiv 51, 30, 1903.

ding te stellen. Eerst werden daarvoor gewone hefboompjes gebruikt. Naderhand bediende ik mij van den hefboom van Keith-Lucas¹⁾, die door den amanuensis van het Instituut dubbel was gemaakt, waarbij de twee schrijvende eindpunten zich langs een gemeenschappelijke vertikale snaar bewogen. Men heeft hierbij het voordeel, dat de synchrone punten op de voorkamer- en kamercurve steeds recht boven elkaar staan en dat de hefboomen niet een cirkel maar een rechte lijn beschrijven. Het uitmeten van de curve wordt hierdoor zeer vergemakkelijkt. De contracties van linker of rechter hartsoor en rechter kamer werden opgeteekend op een groot kymographion van Brodie, waarvan de langzame gang door omleggen van een hefboom onmiddellijk in gelijkmatigen snellen gang kan veranderd worden. Daarmede is het mogelijk langdurige proeven te nemen, terwijl, bij optredende veranderingen in de contracties, de aard hiervan, door den snellen gang in te schakelen, kan worden vastgesteld.

De werking van Strophantine, Strychnine, Adrenaline, Cofeine, Camphor, Calcium, Baryum en Physostigmine werd bij geleidingsstoornissen onderzocht.

In 't geheel werden daarvoor 43 proeven met totaal en 86 proeven met partieel blok genomen. Bovendien werden nog tal van proeven ter onderzoek van de methoden om partieel hartblok te verkrijgen genomen.

Methoden om partieel blok te verkrijgen.

Het overlevende zoogdierenhart leent er zich bij uitstek toe om geleidingsstoornissen tusschen voorkamer en kamer op te wekken. Door de openingen, ontstaan door het doorknippen der groote vaten bij de verwijdering van het hart uit het lichaam, kan men aan den rechterkant, op de grens van voorkamer en kamer en achter de aortakleppen, direct de plaats bereiken, waar de bundel van His verloopt. Bij het hart in situ moet men altijd nog in den blinde werken; bij het Langendorffpreparaat ligt de plaats, die men beschadigen wil, open en bloot voor ons.

¹⁾ Zie: J. N. Langley. The effect of various poisons upon the response to nervous stimuli chiefly in the relation to the bladder. Journ. of Phys. 43. 127. 1911.

De bedoeling was *blijvend* partieel blok te maken en dan hierbij de werking van de verschillende giften na te gaan. Dit is evenwel niet gelukt. Het partieele blok verandert altijd weer in het normale rythme. Ook andere onderzoekers zijn hiertoe niet in staat geweest. Wel is het mogelijk een tijdelijke geleidingsstoornis tusschen voorkamer en kamer te maken, waarbij men speciaal een nadeeligen invloed, door een gif uitgeoefend, kan aantonen. Wanneer men, na de inwerking van een gif, een langen duur van het partieele blok of een blijvende partieele geleidingsstoornis ziet, moet dit toegeschreven worden aan een ongunstige gifwerking. Aan den anderen kant kan men evenwel uit een kort bestaan van het partieel blok nooit een gunstige gifwerking afleiden.

Langs mechanischen en chemischen weg werd beproefd partieel hartblok te verkrijgen. Mechanisch blijvend partieel blok te maken belooft van te voren al weinig resultaat.

Erlanger ¹⁾ deelt mede, dat partieel blok overgaat in normaal rythme of in totaal blok, alnaarmate hij zijn klem open of dicht schroefde. Ook wanneer de klem in denzelfden stand bleef, was het partieele blok niet constant. Eenige controleproeven gaven mij een bevestiging hiervan. Chemisch den bundel van His te beschadigen is, bij mijn weten, nog niet beproefd. Formaline scheen goede uitkomsten te zullen geven. Lohmann ²⁾ kon, door 10% formaline op de sinus-streek te druppelen de functie van den sinusknop buiten werking stellen. Naar analogie hiervan werd een kleine met 40% formaline gedrenkte wattentampon tegen den bundel gehouden. Hierdoor ontstaat dikwijls totaal of partieel blok. Het totale blok kan overgaan in partieel; het partieele blok gaat altijd over in normaal rythme. Natronloog en nitras argenti gaven hetzelfde resultaat. Het partieele blok bij alle proeven met strophantine werd verkregen door formaline te gebruiken. Verschillende proeven met coffeine werden genomen, waarbij het partieele blok was opgewekt door nitras argenti op den bundel te brengen. Het mechanisch effect is bij geen van deze middelen geheel en al uit te schakelen.

¹⁾ J. Erlanger. On the physiology of heart-block in mammals. Journ. of exp. Med. VIII, 8, 1906.

²⁾ Lohmann. Pflüger's Arch. 123, 628, '08.

Dat het mogelijk is door druk en chemische middelen geleidingsstoornissen tot stand te brengen, zal niemand verwonderen. Door een toevallige waarneming ben ik echter een methode om blok te maken op het spoor gekomen, die wel uiterst merkwaardig en onverwacht verliep. Ik had mij een klem van kleiner model van messing laten maken; deze was voor de eerste proef nog niet vernikkeld. Toen ik met deze klem de plaats waar de bundel loopt licht aanraakte, zonder de klem in situ te brengen en eenigen druk uit te oefenen, zag ik tot mijn groote verbazing dadelijk totaal blok ontstaan, dat langen tijd aanhield en daarna overging in partieel blok; tenslotte kwam het normale rythme weer terug. Het nadere onderzoek heeft de juistheid dezer eerste waarneming volkomen bevestigd. Het bleek, dat het voldoende was om de plaats waar de bundel loopt even aan te raken met messing om hartblok te verkrijgen. Het effect hiervan is zeker niet zwakker dan na bewerking van diezelfde plaats met formaline en nitras argenti. In verreweg de meeste proeven van dit onderzoek werd dissociatie tusschen voorkamer en kamer teweeggebracht door den bundel met Cu aan te raken. Een koperdraad van 2 m.m. doorsnede werd hiervoor gebruikt. Hiermede was het mogelijk op eenvoudige wijze, zonder verdere beschadiging van het hart, blok te maken. Het is een wonderlijk gezicht, wanneer men, na lichte aanraking van een circumscripte plaats op den rechterkant van het septum ventriculorum met het uiteinde van den Cu-draad, plotseling de kamers ziet stilstaan, terwijl de voorkamers ongestoord in hun zelfde rythme blijven doorkloppen. Hoewel buiten het eigenlijke onderwerp vallend, is deze wijze van ontstaan van hartblok zoo merkwaardig, dat hierover een nader onderzoek werd ingesteld.

HOOFDSTUK II.

OORZAAK VAN HET ONTSTAAN VAN HARTBLOK DOOR CU.

Om hartblok te verkrijgen werd eerst messing gebruikt; om zuiver te werken werd dit vervangen door een draad van rood koper.

Als oorzaak voor het ontstaan van hartblok door Cu kan in aanmerking komen:

1. *Druk.* Bij aanraking is het mechanisch effect natuurlijk niet geheel uit te sluiten. De druk, die echter met Cu werd uitgeoefend, was minimaal. Soms is het wijzen met Cu als 't ware reeds voldoende om blok, dat langen tijd aanhoudt, te verwekken. In ongeveer alle proeven werd met een indifferente stof, glas, door uitkoken gezuiverd, uitgetrokken tot een draad van dezelfde dikte als de Cu-draad, op dezelfde zachte wijze de bepaalde plaats aangeraakt. In de meeste gevallen blijft dan het hart gewoon doorkloppen. Door meerderen druk aan te wenden kan men met glas ook blok maken. Dan is dit natuurlijk aan het mechanisch effect te danken. In zeer enkele gevallen geeft ook lichte aanraking met glas hartblok. Het is evenwel opvallend, dat het blok dan alleen gedurende de aanraking met glas blijft bestaan en onmiddellijk daarna weer voorbij is. Een zelfde aanraking met Cu laat het blok gedurende veel langeren tijd bestaan. De aanraking, die noodig is om blok te maken, geeft zoo weinig stoornis dat, bij loopend kymographion, de curve van voorkamer en kamer nagenoeg niet van plaats verschoven wordt. In enkele gevallen gelukt het niet met Cu blok te maken bij lichte aanraking. Als oorzaak voor het meer of minder gemakkelijk te voorschijn roepen van het blok door Cu, zoowel als door glas, komt waarschijnlijk het meer oppervlakkig of dieper liggen van den bundel in aanmerking. Ongeveer 60 proeven werden genomen

met Cu en glas; in 5 daarvan kon lichte aanraking met glas ook snel voorbijgaand blok veroorzaken. Ik meen wel te mogen zeggen, dat druk bij het teweegbrengen van het blok door Cu een zeer geringe factor vormt.

2. *Temperatuur.* Ook temperatuursverschil tusschen het Cu en het hart zou aanleiding kunnen geven tot het optreden van hartblok. Ganter en Zahn¹⁾ konden geleidingsstoornissen teweegbrengen door afkoeling van den knoop van Tawara. In alle proeven werd daarom zoowel het Cu als het glas van te voren verwarmd tot de temperatuur van de doorstroomingsvloeistof. Toch trad het hartblok altijd ook na aanraking met het verwarmde Cu op.

3. *Electriciteit.* Zwakke elektrische stroomuitloopers zouden misschien ook geleidingsstoornissen kunnen veroorzaken. In alle proeven werd daarom het Cu geïsoleerd aangewend. Het geïsoleerde en verwarmde Cu gaf toch hartblok, terwijl het geïsoleerde en verwarmde glas hiertoe in de meeste gevallen niet in staat was. Het hart was bij de proefopstelling ook geïsoleerd.

Druk, warmte en galvanische stroomen kunnen dus uitgesloten worden als oorzaak voor het ontstaan van hartblok door Cu. Als eenige mogelijkheid blijft dus over om aan te nemen, dat er uiterst geringe hoeveelheden metaaldeelen in oplossing gaan tijdens het aanraken, die een tijdelijke functioneele stoornis in den bundel van His teweegbrengen. De vraag was nu of alleen Cu deze werking uitoefende of dat ook andere metalen hiertoe in staat waren. Een antwoord kon gevonden worden door meerdere metalen aan te wenden en de langdurigheid van het blok en het gemak, waarmede dit verkregen werd, te bepalen. Jammer genoeg kon door gebrek aan diermateriaal hier geen volledig onderzoek over ingesteld worden. De volgende reeks metalen werd nader ter hand genomen:

Cu, Zn, Cd, Pb, Al, Bi, Ag, Fe, Ni, Pt, glas. Hierbij werd duidelijk, dat altijd door Cu het gemakkelijkst blok werd gemaakt. Ook duurde het in eenzelfde proef altijd langer

¹⁾ Ganter u. Zahn. Exp. Untersuchungen am Säugethierherzen über Reizbildung und Reizleitung in ihrer Beziehung zum spezifischen Muskelgewebe. Pfl. Arch. 145, 335, 1912.

eer dit blok voorbij was dan bij andere metalen. De volgorde, waarin het sterkst blok kon opgewekt worden, is eenigermate in bovenstaande reeks weergegeven. *Zn* en *Cd* verschilden weinig in werking. Zij werden in drie verschillende proeven steeds met succes aangewend. De volgende metalen vertoonden alle een veel zwakkere werking. Zij werden soms met, soms zonder succes gebruikt. Met *Al* kon verschillende keeren een kortdurend blok verkregen worden. Het *Fe* veroorzaakte eenmaal een excessieve werking, maar in vier andere proeven had het geen of nagenoeg geen blok tengevolge. *Pb* veroorzaakte in meerdere proeven alleen bij aanraking blok; het was spoedig weer verdwenen. *Bi* en *Ag* vertoonden weinig werking. *Ni* gaf eigenlijk alleen tijdens aanraking blok in proeven, waarbij ook glas dit veroorzaakte. *Pt* vertoonde eenige malen in 't geheel het phenomeen niet; andere keeren veroorzaakte het langdurig blok. Het werd in vijf proeven aangewend. In twee daarvan bleef het blok langen tijd bestaan; in twee andere gevallen had het in 't geheel geen werking. In één proef, waarbij afwisselend glas, platina en koper werden aangewend, hadden glas en platina tweemaal geen succes; de derde maal kon ook met *Pt* blok gemaakt worden. Waarschijnlijk moet de werking van *Pt* in de eerste proeven aan verontreiniging worden toegeschreven.

Zooals gezegd, volledig is het onderzoek niet. *Zn* en *Cd* schijnen ook goede uitwerking te geven. Van enkele andere metalen is dit twijfelachtig. Het feit, dat kleine hoeveelheden *Cu* zoo'n schadelijken invloed hebben op den geleidingsbundel, is verrassend. Het is echter bekend, dat minimale hoeveelheden metaal op verschillende organismen schadelijk werken. v. Naegeli ¹⁾ toonde dit aan voor spirogyren en bestempelde ze met den naam van „oligodynamische werkingen." Voor hoogere organismen kon Locke ²⁾ een schadelijke werking door kleine hoeveelheden metaal aantoonen. Hij gebruikte bij spierproeven water, gedestilleerd uit koperen vaten en

¹⁾ Zie O. Israel en Th. Klingmann. Oligodynamische Erscheinungen an pflanzlichen und thierischen Zellen. Arch. f. path. Anat. 147, 293, 1897.

²⁾ F. S. Locke. On a supposed action of distilled water as such on certain animal organisms. Journ. of Phys. XVIII. 319. 1895.

bemerkte dat dit aanleiding gaf tot mindere contractiliteit der spieren. Proeven door hem genomen met donderpadden en wormen toonden aan, dat een stuk koper in water gelegd doodelijk voor deze organismen was. Ook voor zink, hoewel niet in zoo'n sterke mate, waren deze dieren gevoelig. Voor lood waren de resultaten twijfelachtig. Dit stemt goed overeen met mijn proeven, waar juist voor Cu en Zn een schadelijke werking kon aangetoond worden. Locke geeft dan ook den raad om voor spier- en hartproeven alleen water, in glazen vaten gedestilleerd, te gebruiken. Ook omdat die minimale verontreinigingen zulk een kolossalen invloed op de hartcontracties hebben, moet men bij het gebruik van de vloeistof van Locke-Ringer zeer zuivere chemicaliën gebruiken. In den loop van dit onderzoek heb ik dit ook ondervonden. Verscheidene proeven mislukten omdat, door tijdsomstandigheden, minder zuivere zouten gebruikt moesten worden. Het eigenaardige was, dat juist door het gebruik hiervan hartblok ontstond. Bij het begin der doorstrooming waren de uitslagen van de voorkamer en kamer abnormaal groot. Spoedig werden de contracties van beide zeer klein. Dan vielen er enkele ventrikelslagen uit, meerdere volgden en partieel blok ontstond. De graad van blok nam daarbij voortdurend toe. Dikwijls zag men 7:1 rythme optreden na verloop van tijd. Soms antwoordde de ventrikel eerst na 18 voorkamerslagen. Niet alleen dat bij de voortdurende doorstrooming van deze minimale hoeveelheden de geleiding geleden had, ook de contractiliteit en automatie werd er in nadeeligen zin door beïnvloed. De voorkamers bleven daarbij regelmatig doorkloppen. Eerst nadat weer zuivere zouten gebruikt werden en alle vaten grondig gereinigd waren, konden er weer normale proeven genomen worden. De aard en hoeveelheid van deze verontreinigingen werden niet nader vastgesteld. Maar zij moeten zeker ingedeeld worden bij dezelfde oligodynamische werkingen. Nadat dit onderzoek was afgesloten, las ik een mededeeling van Voegtlin¹, waarin gemeld wordt dat de lactaten van Cu, Fe, Ni, Co, Mg en Al bij het kikkerhart hartblok kunnen

¹) C. Voegtlin. The mechanism of the toxic action of the heavy metals on the isolated heart. Journ. of pharm. and ther. 6, 602. '14/15.

veroorzaken. Hij geeft de hoeveelheid, waarmee dit bereikt werd, niet aan. Maar in ieder geval wijst dit weer op een specifieke metaalwerking op het geleidingssysteem. Men ziet dat in de literatuur wel eenige aanwijzingen bestaan ten gunste van een specifieke metaalwerking. Wat voor een gevoelig object het overlevende met vloeistof van Locke-Ringer doorstroomde hart voor sommige giften is, zal nog verder bij dit onderzoek blijken (zie camphor en physostigmine). Het blijft evenwel verwonderlijk, dat reeds zoo kleine hoeveelheden metaalzouten, zooals die bij het in contact komen met Ringer's vloeistof ontstaan, in staat zijn zoo groote tijdelijke veranderingen in het geleidingssysteem teweeg te brengen.

HOOFDSTUK III.

AARD EN DUUR VAN HET BLOK.

Voor tot de bespreking van de afzonderlijke proeven over de werking van giften bij onvolkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer wordt overgegaan, dient in 't kort nog gesproken te worden over den aard en den duur van het experimenteel opgewekte blok. Er werd geen verschil opgemerkt in het verloop van het blok, wanneer dit op verschillende manieren werd teweeggebracht. In den regel ontstaat er eerst totaal blok. Aangezien de onderbreking van de geleiding plotseling geschiedt, staat de ventrikel meestal eerst stil, voordat hij in zijn eigen rythme gaat kloppen. Soms ontbreekt deze stilstand en gaat de kamer zich dadelijk onafhankelijk van den boezem samentrekken. De ventrikelstilstand kan verschillend langen tijd duren. Meestal bedraagt hij slechts enkele secunden. Hij kan evenwel ook langer aanhouden. De langste ventrikelstilstand, die na aanraking met Cu verkregen werd, bedroeg 3 minuten. Enkele secunden nadat de ventrikel zijn automatie ontwikkeld heeft, herneemt de voorkamer de leiding. Er ontstaat meestal 2:1 rythme, zeldzamer 3:1 rythme. Het partieele blok blijft korter of langer tijd bestaan. De langste tijd, die het partieele blok in normale proeven duurde, was 15 minuten. Deze lange duur van het partieele blok werd in 't geheel slechts driemaal waargenomen. Hij behoort dus tot de hooge uitzonderingen. Meestal gaat de geleidingsstoornis na 100 à 200" weer voorbij. Een korter duur van het partieele blok is evenwel volstrekt geen zeldzaamheid. Over 't algemeen kan men een duur van 300" reeds abnormaal lang noemen. De terugkeer tot het normale rythme geschiedt op de bekende wijze: eerst valt er na den derden voorkamerslag één kamerslag uit (3:2 rythme);

dan na iederen vierden, vijfden etc., totdat iedere voorkamerslag onafgebroken door een kamerslag gevolgd wordt. Dit stadium is meestal in eenige tientallen secunden afgelopen. Een eigenaardigheid is verder dat, bij het ontstaan van het partieele blok, de contracties van de kamer altijd zeer veel kleiner worden. Ontstaat er b.v. uit de normale slagvolgorde 2:1 rythme, dan is de grootte van de kamercontracties dikwijls tot de helft verminderd (zie fig. 6a, b en c en fig. 18). Keert het normale rythme weer terug, dan bereiken de kamercontracties ook weer de oorspronkelijke grootte. Wanneer er 3:1 rythme ontstaan is, zijn de contracties van de kamer eveneens kleiner dan bij het daaropvolgende 2:1 rythme (zie fig. 20). Wisselt 3:1 rythme en 2:1 rythme af, dus volgt er de eene keer na drie voorkamerslagen, de andere keer na twee voorkamerslagen één kamerslag, dan ontstaat er een pulsus alternans van de kamer (zie fig. 20). De grootere slag volgt dan na de langste pauze. Een pulsus alternans vindt men ook altijd, indien er 3:2 rythme ontstaat (zie fig. 21a). Hierbij volgt ook na de langste pauze de grootste, na de kortere pauze de kleinste slag. Altijd is dus onder normale omstandigheden de contractiliteit het grootst, wanneer de geleiding het beste is. Contractiliteit en geleidbaarheid loopen evenwel niet altijd parallel. Dit kan onder den invloed van giften, zooals in den loop van dit onderzoek gebleken is, veranderen.

Het is opmerkelijk, dat, terwijl men op een circumscripte plaats in het geleidingssysteem een laesie aanbrengt, niet alleen groote veranderingen in de geleiding, maar ook in de contractiliteit optreden. Men weet niet wat voor veranderingen er in het geleidingssysteem door afklemming of door chemische middelen ontstaan. Het is dus voorloopig niet mogelijk voor deze feiten een verklaring te geven.

HOOFDSTUK IV.

STROPHANTINE.

a. Totaal blok.

Over de werking van digitalislichamen op de automatisch slaande kamers zijn reeds eenige onderzoekingen verschenen. Von Tabora¹⁾ zag door digitaline bij totaal hartblok de polsfrequentie van de kamers langzamerhand tot het dubbele stijgen. Erlanger²⁾ kwam naderhand tot hetzelfde resultaat. Bachmann³⁾ zag eveneens bij een hond, die bij opening der thorax totale dissociatie tusschen boezem en kamer bleek te hebben, een toeneming van de frequentie na strophantine optreden. Verder onderzochten Rothberger en Winterberg⁴⁾ met de suspensiemethode en den snaargalvanometer den invloed van strophantine op de verschillende cardiomotorische centra. Van hunne resultaten is het volgende voor ons van belang: door strophantine kan de frequentie van de boezems eenigszins versneld worden; deze versnelling wordt eerst duidelijk na opheffing van den normalen vagus-acceleranstonus. Een duidelijke invloed van het strophantine op de kamerautomatie treedt eerst in het toxische stadium aan den dag. In het voorafgaande therapeutische stadium oefent het ook reeds eene werking uit op de automatisch slaande kamers, omdat na doorsnijding van den vagus-accelerans bij vagusprikkeling eenige kamerextrasystolen optreden. Vóór het optreden van de kamerautomatie kan een versterking van de kamercontracties aangetoond worden.

¹⁾ D. von Tabora, l.c. blz. 1.

²⁾ J. Erlanger, Ueber den Grad der Vaguswirkung auf die Kammern des Hundeherzens. Pfl. Arch. 127, 77, '09.

³⁾ G. Bachmann, l.c. blz. 2.

⁴⁾ C. J. Rothberger u. W. Winterberg, l.c. blz. 1.

De resultaten van mijn proeven, waarin het totale hartblok door afklemming van den bundel van His verkregen werd, en die daardoor onder meer eenvoudige omstandigheden genomen werden, komen goed overeen met die van Rothberger en Winterberg. De werking van het strophantine op de automisch slaande kamers in het therapeutisch stadium komt bij afklemming van den bundel eerder aan het licht dan bij uitschakeling van de prikkels, die van de boezems op de kamers overgaan door maximale vagusprikkeling. Men kan dan den gunstigen invloed van strophantine op de in hun eigen rythme kloppende kamers goed demonstreeren.

In 't geheel werden tien proeven met gekristalliseerd G-Strophantine (Thoms) in een oplossing van 1 $\frac{0}{100}$ genomen. De geïnjecteerde hoeveelheden waren altijd 1 mg. De honden wogen 4.5—14 KG. De resultaten van alle proeven zijn in hoofdzaak met elkaar in overeenstemming. Eenige secunden na de injectie ziet men de frequentie van de automatisch slaande kamers toenemen. Dikwijls bedraagt deze toeneming 22 slagen per minuut. Op fig. 2 stijgt zij van 54—69 per minuut. De kamer blijft hierbij volkomen regelmatig kloppen. Nooit heb ik in dit stadium ook maar één onregelmatigheid gezien. Bij de zeer sterke verlangzaming van de werkzaamheid der kamer bij totaal hartblok is deze versnelling reeds van zeer groot belang. Ook in de kliniek heeft men een dergelijke versnelling van de kamers bij volkomen dissociatie na digitalis gezien (Bachmann,¹⁾ Meyer²⁾). Maar niet alleen de polsfrequentie neemt toe, ook de kracht van de hartcontracties wordt groter. Deze bekende werking van het strophantine ziet men in verschillende proeven aan de vergrooting van de uitslagen op de ventrikelcurve (op fig. 2a niet te zien). Ook de gemiddelde bloeddruk stijgt en de excursies van den Hg-manometer worden beduidend groter. Nadat dit stadium eenigen tijd geduurd heeft, treden er in vele gevallen arrhythmieën op. Men ziet meer of minder talrijke extrasystolen (Fig. 2b.). Volgens de electrocardiografische onderzoeken van Rothberger en Win-

¹⁾ G. Bachmann. Sphygmographic study of a case of complete heart-block. Arch. of intern. med. 1909.

²⁾ A. W. Meyer. Ueber Reizleitungsstörungen am menschlichen Herzen. D. Arch. f. klin. Med. 104, 16, 1911.

terberg berusten deze daarop, dat onder den invloed van strophantine op verschillende punten van de kamer tertiaire prikkelingscentra ontstaan. Dit stadium (extrasystolen bij betrekkelijk lage kamerfrequentie) was echter bij de door mij aangewende onderzoekingsmethode en de gegeven hoeveelheid strophantine in het meerendeel der gevallen niet aanwezig. Veel meer gingen de kamers plotseling van het therapeutisch stadium over in het toxische. De polsfrequentie der ventrikels neemt enorm toe. Het is een eigenaardig gezicht bij de blootgelegde, langzaam en automatisch slaande ventrikels eerst de langzame, krachtige, regelmatige werkzaamheid, waarbij de ventrikel in de diastole zeer veel bloed bevat, waar te nemen; dan plotseling, als op commando, verandert het karakter der contracties. De van te voren sterk uitgezette ventrikel wordt plotseling klein en men denkt eerst, dat de kamer in sterk woelen overgegaan is, zoo snel worden de contracties. Een blik op de bloeddrukcurve leert echter terstond, dat de kamers nog steeds krachtig werken. Hetzelfde vertoont ook de ventrikelcurve. Op fig. 2b ziet men, dat de kamerfrequentie, die voor strophantine 54 en aan het einde van het therapeutische stadium 84 bedroeg, plotseling stijgt tot 280 per minuut. Gelijktijdig is op de ventrikelcurve een duidelijke versterking van de contracties te zien. Ook de bloeddrukcurve verandert van aard. Waren eerst de uitslagen van den Hg-manometer langzaam en zeer groot, nu worden kleinere polsen opgeteekend. Dikwijls ziet men, dat de kamers arrhythmisch werken. De bloeddruk stijgt belangrijk en bereikt na eenigen tijd min of meer hooge waarde. In fig. 2c stijgt hij langzamerhand tot 138 mm. Hg. In andere proeven bereikte hij (bij totaal hartblok en geopende thorax) 208 mm. Hg. Over de rol, die een contractie van de bloedvaten daarbij speelt, heb ik geen proeven genomen.

In fig. 2c neemt de polsfrequentie langzamerhand toe van 180 tot 224. Men ziet duidelijk een reeks van arrhythmieën.

Nadat het maximum van den bloeddruk bereikt is, daalt deze weder (fig. 2d). In de meeste gevallen gingen de kamers ten slotte woelen. Slechts in twee gevallen volgde er eenvoudig kamerstilstand.

De werking van het strophantine op de voorkamers is veel

geringer. In het therapeutisch stadium worden de contracties duidelijk versterkt (Fig. 2a). In vele gevallen slaan zij, zooals ook Rothberger en Winterberg zagen, sneller (Fig. 2a); in vele gevallen komt het door centrale vagusprikkeling tot duidelijke polsverlangzaming (tot 50 slagen p. min. toe) In het toxisch stadium was het, bij de door mij gebruikte suspensiemethode, niet mogelijk vast te stellen of de voorkamers zich zelfstandig samentrokken of door de hevig slaande kamers passief mee bewogen werden. In fig. 2c en d zijn op de voorkamercurve in het toxische stadium ongetwijfeld de kamercontracties geregistreerd.

De werking van het strophantine op het hondenhart bij totaal hartblok is, kort samengevat, het volgende: versterkte contracties en duidelijke versnelling van de automatische kamercontracties in het eerste stadium. Daaraan aansluitend een plotseling optredende, arrhythmische, ventriculaire tachycardie, die eerst in intensiteit toeneemt en ten slotte in de meeste gevallen in woelen overgaat. In het eerste stadium stijgt de gemiddelde bloeddruk weinig, in het tweede in sterke mate. De voorkamerslagen worden of matig versneld, of door centrale vagusprikkeling verlangzaamd.

b. Partieel blok.

In de klinische literatuur over de werking van digitalis op het geleidingsvermogen wordt altijd de nadruk gelegd op de geleidingsstoornissen, die er door opgewekt worden. Talrijke publicaties¹⁾ zijn er verschenen, waaruit duidelijk blijkt, dat digitalis, vooral bij reeds bestaanden verlengden geleidingstijd, de oorzaak is van het uitvallen van ventrikelsystolen en het ontstaan van partieele en totale dissociatie tusschen voorkamer en kamer. Hoofdzakelijk moet deze ongunstige invloed van digitalis op het geleidingssysteem worden toegeschreven aan de door het gif te voorschijn geroepen verhoogde vaguswerking. Deze kan op zichzelf, zooals klinisch en experimenteel²⁾ is aangetoond, geleidingsstoornissen te voorschijn

¹⁾ Zie literatuur blz. 2 en 3.

²⁾ Zie o.a. A. E. Cohn. On the differences in the effect of stimulations of the two vagus nerves on rate and conduction of the dogs heart. Journ. of exp. Med. XVI. 732, 1912.

roepen. Wanneer de vagus dan ook door atropine wordt uitgeschakeld keert in de meeste gevallen de normale geleiding, niettegenstaande de daarbij plaats hebbende polsversnelling, weer terug. Alleen Cushny, Meddis and Silberberg ¹⁾ vermelden twee gevallen, waarin digitalis een slechter worden van de geleiding gaf, wat niet door atropine kon worden opgeheven. De bundel van His zou hier door digitalis specifiek zijn beschadigd. Daartegenover staan echter klinische gevallen, waar digitalis bij bestaand blok verbetering van de geleiding gaf (von Jagic ²⁾, Bachmann ³⁾, Volhard ⁴⁾, Wenckebach ⁵⁾). Experimenteel onderzocht v. Tabora ⁶⁾ bij den hond den invloed van digitaline bij intacte en doorsneden vagi na afklemming van den bundel van His. Zijn onderzoek wijst uit, dat de vagus bij beschadigden bundel een veel nadeeliger invloed op de geleiding uitoefent dan bij intacten bundel. Na vagusdoorsnijding trad de volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer, na digitaline, die vroeger reeds door Cushny ⁷⁾ was aangetoond, ook veel later op. Uit zijn beschrijving krijgt men niet den indruk, dat bij doorsneden vagi digitalis intensiever werkt bij plaats gehad hebbende laesie van den bundel dan bij onbeschadigden bundel. Hij injecteerde digitaline eerst nadat de geleidingsstoornis door afklemming reeds weer voorbijgegaan was. In het voorliggende onderzoek werd de invloed van strophantine nagegaan, terwijl de geleidingsstoornis nog bestond.

Bij 7-proeven, waar partieel blok bestond, werd de werking van g-strophantine (Thoms) nagegaan. Een oplossing van 1.5 mgr. : 500 L.R. (= 1 : 333.000) werd gebruikt. Bij deze concentratie bedraagt de tijd, die verloopt tusschen het begin der gifwerking en

¹⁾ l.c. blz. 2.

²⁾ l.c. blz. 2.

³⁾ G. Bachmann. A physiologico-pharmacological study of a case of heart-block, occurring in a dog. Journ. of exp. Med. 16, 1912.

⁴⁾ T. Volhard. Ueber die Beziehungen des Adam-Stokesschen Symptomenkomplexes zum Herzblock. D. Arch. f. klin. Med., 97, 1909.

⁵⁾ K. F. Wenckebach. Die Unregelmässigkeiten d. Herztätigkeit, etc. blz. 93.

⁶⁾ l.c. blz. 1.

⁷⁾ A. R. Cushny. On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exp. Med. II, 233, 1897.

den systolischen stilstand van het hart ongeveer een kwartier. Het therapeutisch stadium duurt lang genoeg om bij hartblok veranderingen in de geleiding tusschen boezem en kamer waar te nemen. De geleidingsstoornissen werden in alle strophantineproeven teweeg gebracht door formol op den bundel van His te brengen. In vier proeven gelukte het strophantine te laten inwerken tijdens het partieele blok; in één proef was alleen het uitvallen van een enkelen ventrikelslag het gevolg van de poging om blok te maken; in twee proeven was het blok juist voorbij gegaan, voordat de strophantinewerking begon. In de laatste drie proeven werkte strophantine in op harten met een verlengden geleidingstijd. *In geen van deze proeven kon in het begin der strophantinewerking een nadeelige invloed van het strophantine op het geleidingsvermogen worden aangetoond.* Zelfs zijn er eenige punten, die op een verbetering der geleiding door strophantine wijzen. Dit geldt *alleen* voor het zogenaaamde therapeutische stadium. Bij de verdere voortgeschreden vergiftiging treden er dissociaties op, die ten deele aan stoornissen in de geleiding, ten deele aan de verhoogde automatische ventrikelwerkzaamheid zijn toe te schrijven. Wanneer strophantine den overgang van den geleidingsprikkel van voorkamer naar kamer tegen ging, zou men verwachten, dat in het beginstadium der vergiftiging een hoogere graad van blok zou ontstaan, dan er tevoren bestond. Een 2:1 ryhme zou dan overgaan in een 3:1 ryhme of in compleet blok, terwijl een compleet blok altijd zou moeten blijven bestaan. Omdat men hier te doen heeft met een voorbijgaande stoornis in de geleiding en er dus steeds een geleiding verbeterende factor aan het werk is, behoeft een schadelijk werkend vergif niet immer verergering van het blok te geven, maar een langere duur van de geleidingsstoornis zal er toch het gevolg van moeten zijn. Bij een verlengden geleidingstijd zou het strophantine het uitvallen van eenige ventrikelsystolen moeten veroorzaken. Er zijn bij de schadelijke inwerking van een gif op het geleidingsvermogen twee krachten tegen elkaar in werkzaam. De eene, in het hart zelf gelegen, tracht de geleiding tusschen boezem en kamer steeds beter te maken; de andere, in den vorm van een gif van buitenaf inwerkend, beproeft de geleiding voortdurend slechter te maken. Het hangt

van de oogenblikkelijke omstandigheden af of de eene of de andere factor de overhand zal verkrijgen. Wint de geleidingverbeterende kracht het van de geleidingverslechtende, dan zal een langere duur van het blok en een langzamer overgang tot het normale rythme het gevolg zijn; maar na bepaalden tijd zal het normale rythme toch weer hersteld zijn. Wint de geleidingverslechtende kracht het, dan zal er een hoogere graad van blok, tot totaal blok toe, ontstaan. Geeft een gif verbetering van de geleiding, dan werken er twee factoren samen om de geleidingsstoornis op te heffen. Deze zal dus sneller voorbij gaan dan zonder het gunstig werkende gif het geval zou zijn. Bij den wisselenden duur van het experimenteel teweeggebracht hartblok zijn deze factoren dikwijls moeilijk te beoordeelen. Omtrent de geleidingverbeterende werking van een gif kan men in 't geheel niet tot een besluit komen, wijl het blok vanzelf reeds binnen eenige tientallen van seconden kan voorbijgaan. Maar om verbetering van de geleiding aan te toonen kan men zijn toevlucht nemen tot sommige proeven, waarbij het hartblok spontaan ontstaan is. Het spontaan ontstaan van geleidingsstoornissen moet waarschijnlijk worden toegeschreven aan verontreinigingen van de doorstroomingsvloeistof. Hierbij treedt *nooit* verbetering van de geleiding op. Wel komen er schommelingen in de geleiding voor, zoodat er tijdelijk mindere graden van blok zijn. Maar altijd neemt op den duur de geleidingsstoornis toe. Bij meer dan tien afzonderlijke proeven werd dit verschijnsel waargenomen. Dit is te begrijpen, omdat de onbekende stof, die het blok veroorzaakt, door het hart blijft stroomen en dit dus voortdurend aan zijn schadelijken invloed bloot staat. De contracties van de voorkamer en kamer worden daarbij zeer klein. De voorkamer blijft echter regelmatig en in ongeveer dezelfde frequentie doorkloppen. Onder deze omstandigheden ontstaan juist de hoogere graden van blok. Niet zelden ziet men 6:1 of 7:1 rythme. Soms komen er perioden voor, dat de kamer eerst weer na een 15en voorkamerslag een contractie geeft. De samenhang tusschen boezem- en ventrikelcontractie blijft hierbij behouden. De automatie van de kamer schijnt dus ook geleden te hebben. Want bij een boezemfrequentie van 150 per minuut zouden de kamers dan slechts 10 maal per minuut

contraheeren, een frequentie, laag genoeg om de kamer in de gelegenheid te stellen in haar eigen rythme te gaan slaan. Automatische ventrikelslagen treden echter niet op; de kamer antwoordt slechts af en toe nog op een voorkamercontractie. Behalve de contractiliteit en het geleidingsvermogen is dus ook de automatie sterk afgenomen. Wanneer men bij dergelijke proeven een gif laat inwerken en men ziet hierna herstel van het normale rythme, dan mag men tot een verbetering van de geleiding door het gif besluiten.

1. *Therapeutisch stadium.*

In geen enkele van de 7 geslaagde proeven kon een slechter worden van de geleiding in het begin der strophantinewerking worden aangetoond. Was het partieele blok juist voorbijgegaan en het normale rythme weer teruggekeerd voor het strophantine in het hart kwam, dan onderscheidde de werking van het strophantine zich in den beginne in niets van de werking op harten, waarin van te voren geen geleidingsstoornissen waren geweest. De contracties van boezem en kamer werden grooter, zoowel in systolischen als in diastolischen zin; de frequentie van de voorkamer bleef 't zelfde of verminderde iets. Maar de normale opeenvolging van boezem- en kamerslag werd geen enkele maal onderbroken. Ook wanneer slechts een lichte voorbijgaande geleidingsstoornis bestaat, herkenbaar aan het ontbreken van enkele ventrikelslagen, blijft na strophantine het normale rythme behouden en komen er geen uitvallen van ventrikelcontracties meer voor. De *geleidingstijd* tusschen atrium en ventrikel *wordt*, terwijl het strophantine zijn werking op het hart uitoefent, *korter*. Zoo bedroeg de geleidingstijd tusschen atrium en ventrikel in pr. 1-XII-'18 bij het begin der strophantine-werking 0.17' en 70' later 0.12". De frequentie was hierbij 't zelfde gebleven (108 p. min.) Bij een schadelijken invloed van het strophantine zou men minstens een gelijk blijven van den geleidingstijd verwachten. Deze verkorting van het a. v.-interval toont in ieder geval aan, dat strophantine de verbetering van de geleiding niet tegengaat. Ook wanneer het blok nog bestaat tijdens de inwerking van strophantine wordt de geleiding beter. Men kan zich niet aan den indruk onttrekken, dat hierbij de geleiding verbetert onder

den invloed van het strophantine. In pr. 12-XII-'13 bestond er compleet blok, met dubbelcontracties van den ventrikel. Maar 30' nadat strophantine in het hart was gekomen, ging plotseling het compleet blok over in partieel blok (2:1 rythme), terwijl de dubbelcontracties verdwenen (zie fig. 4). Altijd kan men hier tegen inwerpen, dat deze overgang van compleet blok in partieel blok ook zonder strophantine zou geschied zijn. Het compleet blok had reeds 320' vóór strophantine in 't hart kwam bestaan. Toch is het opmerkelijk, dat juist op de plaats, waar de strophantinewerking duidelijk wordt (te zien aan het grooter worden van de contracties van voorkamer en kamer) het compleet blok in partieel overgaat. Het partieel blok bleef hier bestaan tot er onregelmatigheden optraden (na 90"), maar de geleidingstijd werd in korten tijd aanzienlijk verbeterd. Bij het ontstaan van het 2:1 rythme bedroeg de tijd, die verliep tusschen voorkamer- en kamercontractie 0.24", 20" later 0.13". En ook tijdens de onregelmatigheden van de kamer, die aan verhoogde automatie moet worden toegeschreven, verbeterde het blok als zoodanig nog en kon een 3:2 rythme, dus een mindere graad van blok, in afwisseling met autonome kamer-slagen aangetoond worden. In proef 10-XII-'13, waar 5:1 rythme bestond, ging, direct nadat strophantine in het hart gekomen was, wederom gelijk met het grooter worden der voorkamer- en kamercontracties, het 5:1 rythme over in 2:1 rythme, waarbij zeer kort 4:1 rythme en 3:1 rythme bestond. Hier nam de frequentie gelijkertijd toe van 148—154 per minuut, een omstandigheid, die op zichzelf geen verbetering van het blok kon brengen. Hier had het blok 140' bestaan voor strophantine zijn werking begon en duurde het nog 140' voor het blok geheel hersteld was. Deze proef vertoonde ook nog andere merkwaardige verschijnselen, die aanstonds bij het toxisch stadium zullen besproken worden. Beide proeven geven aanleiding om te denken, dat strophantine in het beginstadium een geleidingverbetering geeft. Maar een bewijs is dit niet. Want ook zonder strophantine gaat het blok van zelf voorbij. Alleen valt het op, dat in beide gevallen de verbetering van het blok samengaat met het begin der strophantinewerking; in het eene geval een overgang van compleet blok in partieel, in 't andere een verandering van het 5:1 rythme in een 2:1

rythme, beide gepaard met vergrooing van de voorkamer- en kamerslagen als uitdrukking van de strophantinewerking.

In de tot dusver beschreven proeven was het blok experimenteel opgewekt door formol op den bundel van His te brengen. Het blok zou dus altijd, ook zonder gif, teruggedaan zijn tot het normale rythme. Maar twee proeven zijn er, waarbij spontaan blok ontstaan was.

Zooals boven gezegd is, herstelt de geleiding hier nooit vanzelf, maar neemt de graad van het blok altijd toe. Dit kon ook in deze proeven aangetoond worden. In de eene (28-II-'15) was het hart, voordat strophantine toegelaten werd, reeds in zeer slechte condities gekomen. 6 : 1 en 7 : 1 rythme was ontstaan; af en toe kwam er na 18 voorkamerslagen eerst een kamercontractie. De contracties van boezem en kamer waren zeer klein geworden. In de andere proef (13-XII-'13) was er nog slechts een lichtere graad van geleidingsstoornis ontstaan. Er bestond afwisselend 3 : 2 rythme en 2 : 1 rythme. Voordat strophantinewerking aanwezig was, werd de geleiding duidelijk slechter; kwamen er eerst op vier voorkamerslagen drie ventrikelslagen voor, weldra kwam er 3 : 2 rythme, daarna 2 : 1 rythme en dit ondanks een frequentievermindering van 157 tot 140 slagen per minuut. *In beide gevallen werd na strophantine het normale rythme binnen korten tijd weer geheel hersteld.* In pr. 13-XII-'13 (zie fig. 4), waar de lichtere geleidingsstoornis bestond, geschiedde de overgang van 2 : 1 rythme in 3 : 2 rythme in 20", terwijl het 3 : 2 rythme maar enkele perioden bleef bestaan. De frequentie bleef tijdens het strophantine gelijk. Vóór strophantine had het blok ongeveer 300" aan een stuk door bestaan, terwijl 600" er voor het uitvallen van de ventrikelsystolen begonnen was. In pr. 28-VI-'15, waar een zeer ernstige stoornis in de geleiding, naast stoornis in contractiliteit en automatie was ontstaan, had de terugkeer tot het normale rythme langzamer plaats. Voor strophantine in 't hart kwam was het 6 : 1 en 7 : 1 rythme voor korten tijd overgegaan in 4 : 1 rythme, een van die schommelingen in de geleiding, die naderhand weer plaats maakt voor een hoger graad van blok en hier moet worden toegeschreven aan een belangrijke frequentievermindering (van 162—124 p. min.). Na strophantine echter werd de geleiding,

hoewel de frequentie nu 't zelfde bleef, voortdurend beter. 160" na het begin der strophantinewerking was er 3:2 rythme, daarna viel er slechts af en toe nog een ventrikelslag uit en 200" nadat het strophantine in 't hart was gekomen, was de stoornis in de geleiding totaal verdwenen. Het blok was hier $\pm 300''$ vóór strophantine begonnen. In deze beide proeven werd dus in korten tijd nadat het strophantine in het hart was gekomen, de normale geleiding tusschen boezem en kamer hersteld. In beide gevallen werd de geleiding voor strophantine slechter, hetgeen zich uitte in het ontstaan van partieel blok en toeneming van den graad van het partieel blok. Na strophantine herstelde het rythme zich spoedig. (In 't eene geval werd evenwel de geleiding al beter door frequentievermindering). Dit is op zichzelf een bewijs, dat strophantine in het therapeutisch stadium op het overlevende zoogdierenhart, dat niet onder den invloed van zenuwwerking staat, niet schadelijk werkt. Maar omdat het hier harten betreft, waar de geleidingsstoornis spontaan ontstaan was door onbekende stoffen, die voortdurend hun deletairen invloed deden gelden, ook tijdens de strophantinewerking, en er niettegenstaande dat, na strophantine verbetering, ja herstel van de geleiding volgde, zoodat geen enkele ventrikelslag meer uitviel, *mag men hieruit besluiten, dat het strophantine in het beginstadium gunstig op het geleidingsvermogen van den bundel van His inwerkt.*

De frequentie van de boezemslagen onderging tijdens de strophantinewerking nagenoeg geen veranderingen. Vermeerdering van frequentie kwam éénmaal voor; deze bedroeg 6 slagen per minuut. In 3 proeven bleef de frequentie gelijk, en in drie andere proeven had er een geringe vermindering in frequentie plaats. De grootste vermindering, die werd waargenomen, bedroeg 8 slagen p. min. (van 142—134). In deze proef (13-III-'13), waar het blok spontaan was, ging voor strophantine, niettegenstaande de frequentievermindering van 153—142, het 3:2 rythme over in 2:1 rythme. Deze geringe frequentieverminderingen komen als blokverbeterende factor nauwelijks in aanmerking. Geheel uitgeschakeld mogen zij evenwel niet worden. Dit bleek duidelijk in pr. 10-XII-'13, waar door formol naast de geleidingsstoornis (2:1 rythme)

een frequentievermindering van 150—132 slagen per minuut was ontstaan. Toen nu de vroegere frequentie van de voorkamer (150 slagen) weer terugkeerde, veranderde het 2:1 rythme in 5:1 rythme. De frequentievermindering bedroeg hier slechts 18 slagen en had toch een verergering van het blok tengevolge. In dezelfde proef echter werd onder invloed van het strophantine het 5:1 rythme in korten tijd veranderd in 2:1 rythme, terwijl de frequentie tijdens de strophantinerwerking iets grooter werd (van 148—154 p. min. zie boven). Bij dit hart, dat blijkbaar voor frequentieveranderingen bijzonder gevoelig was, ging dus, niettegenstaande de frequentievermeerdering, de hoogere graad van blok in een lagere graad over tijdens het strophantine. In de andere proeven kan men zeggen dat frequentieveranderingen niet als blokveranderende factor in aanmerking komen. — *Uit alle proeven blijkt dus zonder uitzondering, dat strophantine in het beginstadium zeker geen nadeeligen invloed op de geleiding tusschen atrium en ventrikel uitoefent; aan den anderen kant kon een verbetering der geleiding in twee proeven door strophantine bewezen en in twee andere proeven waarschijnlijk gemaakt worden.*

2. Toxisch stadium.

Van algemeene bekendheid is het, dat strophantine in de latere stadia van de vergiftiging totale dissociatie tusschen voorkamer en kamer teweegbrengt, waarbij nu eens de voorkamer, dan weer de kamer sneller klopt. Cushny¹⁾ heeft dit voor 't eerst aangetoond. Rothberger en Winterberg²⁾ konden electrographisch met hun methode aan gecombineerde vagus-acceleransprikkeling bewijzen, dat de automatie van de tertiaire centra in de kamer boven die van den sinusknoop door strophantine tot ontwikkeling wordt gebracht, zoodat de voorkamer zijn leiderschap over de kamer verliest en deze in hooger frequentie dan de voorkamer gaat slaan. Hieruit volgt reeds dat de dissociatie in het toxisch stadium van strophantine niet het gevolg behoeft te zijn van beschadiging

1) A. R. Cushny. On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exp. Med. 2, 233, 1897.

2) C. J. Rothberger und H. Winterberg. Ueber den Einfluss von Strophantin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pfl. Arch. 150, 217, 1913.

van den bundel van His. Wanneer de automatie van de kamers door strophantine zoodanig verhoogd wordt, dat zij frequenter gaan slaan dan de voorkamers, kan het geleidingssysteem geheel onbeschadigd gebleven zijn. Alleen wanneer de kamers langzamer gaan slaan dan de voorkamers moet men een schadelijke inwerking van het strophantine op den bundel aannemen. Bij beschadigden bundel zal de dissociatie tusschen voorkamer en kamer eerder optreden dan bij normale harten. De kamer is tijdens de geleidingsstoornis al ingesteld om, bij mogelijk uitblijven van den prikkel van de voorkamer, dadelijk in haar eigen rythme te gaan slaan. De automatie van de kamer wordt door strophantine, zooals boven is aangetoond, verhoogd. Het materieel, noodig voor een contractie, wordt sneller geregenereerd en zal ook bij normaal slaande harten worden opgehoopt. In het begin van de strophantinewerking heeft echter de voorkamer de leiding; eerst later, wanneer zij de leiding moet afstaan aan den ventrikel, komt die verhoogde automatie van de kamer tot uiting. Bij een beschadigden bundel zal de voorkamer de kamer niet zo lang in toom kunnen houden als bij onbeschadigden bundel het geval zou zijn. Dan zal de automatie van de kamer dus eerder te voorschijn treden, en, omdat het rythme van de voorkamer niet veel verschilt van het door strophantine tot ontwikkeling gebrachte eigen rythme der kamer, zal er dikwijls een afwisseling van automatische en van de voorkamer afhankelijke kamerslagen zijn. Het vroeger optreden van de dissociatie tusschen voorkamer en kamer bij experimenteel beschadigd geleidingssysteem behoeft dan niet het gevolg te zijn van directe gifwerking op den bundel, maar komt veeleer op rekening van de verhoogde automatie van de kamer.

Om de ontwikkeling van de automatie van de kamer bij gedeerde en ongedeerde geleiding na te gaan werden twee controleproeven met normale harten genomen. Bijgaande tabel, waarin de proeven volgens den ernst van de toegebrachte beschadiging gerangschikt zijn, geeft een overzicht van de verkregen resultaten.

Uit nevenstaande tabel blijkt, dat bij de normale proeven, waarin dus geen beschadiging van den bundel geweest is, de dissociatie veel later optreedt dan bij de overige proeven. De totale

Proef	Aard van de laesie	Totale disso- ciatie door stroph. na	Frequentie van de voorkamers		Syst.stilstand van de	
			begin stroph.- werking	bij tot. diss.	voork. na	kamer na
6-XII-'13	normaal	610"	124	156	1200"	1200"
8-XII-'13	normaal	630"	132	168	1400"	1200"
3-XII-'13	verlengd a-c interval	440"	66	60	1600"	1060"
13-XII-'13	spont. part. blok	380"	126	132	900"	900"
1-XII-'13	totaal blok (verdw. v. stroph.-werking)	260"	105	105	1790"	1790"
9-XII-'13	totaal blok (verdw. v. stroph.-werking)	210"	126	129	1040"	710"
12-XII-'13	totaal blok (tijdens stroph.-werk. part. blok nog niet verdwenen)	270"			1040"	900"

dissociatie in de normale proeven ontstond 610" en 630" na het begin der strophantinewerking. Voor dien tijd klopten de voorkamers en kamers in volmaakt hetzelfde rythme. Een overgang, waarin automate slagen met voortgeleide afwisselden, werd niet waargenomen. In beide proeven was de frequentie voor de dissociatie gestegen (van 124 tot 156 en van 132—168). In proef 6-XII-'13 ging de voorkamer bij de dissociatie frequenter slaan dan de kamer. Wel eigenaardig was het, dat de frequentie van de voorkamer in het begin dezelfde bleef, die van de kamer langzamer werd. Op 6 voorkamerslagen kwamen 5 kamerslagen voor of, per minuut omgerekend, op 156 voorkamerslagen 130 kamerslagen. Dit berustte niet op het uitvallen van ventrikelslagen. De kamer antwoordde niet meer op de voorkamer, hoewel de laatste sneller sloeg dan de eerste. De kamer ging in haar eigen rythme, langzamer dan de voorkamers, kloppen. Deze overgang had plotseling plaats. Hij moet aan uitputting van den bundel worden toegeschreven onder den invloed van strophantine. In de andere normale proef kwam de dissociatie ongeveer na denzelfden tijd. De kamer ging daarna sneller dan de voorkamer slaan; op 6 voorkamerslagen kwamen 7 ventrikelslagen voor.

Vergelijken we nu de tijdruimte, die verloopt tusschen het begin der strophantinewerking en de totale dissociatie bij normale harten met die bij vooraf beschadigden bundel, dan blijkt deze bij de laatste aanzienlijk korter te zijn. Zij wisselt af tusschen 440" en 210". Het is niet afhankelijk van de sterkere inwerking van het strophantine in de verschillende proeven. Ook wanneer men de tijdsverhouding uitrekent tusschen de dissociatie en den systolischen stilstand der kamer (deze dan als maatstaf voor de sterkte der inwerking nemend) komt men tot ongeveer hetzelfde resultaat. Frequentievermeerdering der voorkamer vóór de dissociatie komt bij de blokproeven niet voor. Soms (13-XII-'13 en 12-XII-'13) heeft er tevoren afwisseling plaats tusschen automatie en voortgeleiding. Meermalen ontstaat het totale blok zonder overgang uit het normale rythme. Proef (3-XII-'13) staat tusschen de normale en de blokproeven in. De frequentie van de voorkamer is zeer laag (66 per minuut). Hieraan is het misschien te danken, dat alleen uitvallen van enkele ventrikelsystolen en geen 2:1 rythme na formol tot stand kwam. Door het langzame rythme heeft het geleidingssysteem veel meer tijd om uit te rusten. Maar hier moet dan ook de automatie van de kamer snel tot uiting kunnen komen. Inderdaad komen er reeds in het begin der strophantinewerking extrasystolen van de kamer voor. De voorkamer blijft daarbij volkomen regelmatig doorkloppen. Zij laat als 't ware de kamer even los, die direct eenige extrasystolen maakt; onmiddellijk daarna dwingt de voorkamer de kamer weer haar te volgen. De automatie van de kamer is verhoogd bij beschadigd geleidingssysteem. Het gevolg ervan is een enkele maal ontsnappen van ventrikelsystolen in het beginstadium en een vroegtijdiger ontstaan van de dissociatie dan bij ongerepten bundel.

Ook is er wel wedstrijd tusschen voorkamer en kamer, wie de leiding op zich zal nemen. Afwisselend komen er slagen voor, die van de voorkamer afhankelijk zijn en autonome ventrikelslagen. De laatste kunnen door teruggeleiding extrasystolen van de voorkamer te voorschijn roepen. Een goed voorbeeld hiervan levert proef 13-XII-'13. Hier was partieel blok spontaan ontstaan en tijdens de strophantinewerking geheel verdwenen. Onregelmatigheden treden weer 200" na het

begin der strophantinewerking op. Behoudens eenige extrasystolen blijven de voorkamers eerst regelmatig doorkloppen (fig. 3b). Later nemen de extrasystolen van de voorkamer toe (fig. 3c); ten slotte neemt de voorkamercurve den vorm van een bigeminus aan (fig. 3d). De kamercurve vertoont een veel onregelmatiger aanzien. Bij nauwkeurig nameten (fig. 3a) blijkt, dat er eenige kamerslagen zijn die van de voorkamer afhankelijk zijn. De geleidingstijd bedraagt 0.1". Andere kamerslagen vallen ongeveer samen met den voorkamerslag (atrioventriculaire slag); weer andere veroorzaken door teruggeleiding een extrasystole van de voorkamer. Deze toestand verergert, zooals op fig. 3c te zien is. Ten slotte bestaat er alleen atrioventriculair rythme met teruggeleide voorkamerslagen (fig. 3d). Het blijkt dus, dat de onregelmatigheden in de voorkamer afhankelijk zijn van de kamer. Maar tevens blijkt hieruit, dat het geleidingsvermogen volkomen hersteld is, want de kamerslagen zijn in staat om langs den bundel van His voorkamercontracties op te wekken. De verklaring van de curve meen ik zoo te mogen geven op grond van het volkomen regelmatig karakter, dat de curve langzamerhand aanneemt. Daarom is een voorkamer-rythme, dat onafhankelijk van de kamer is, uitgesloten. In de opeenvolgende figuren ziet men dus hoe de sinusknop zijn heerschappij verliest en lager gelegen centra in zijn plaats komen. Na eenigen tijd is de samenhang tusschen de beide hartsafdeelingen verdwenen. De frequentie neemt toe, waarbij die van de kamer grooter is dan die van de voorkamer. Men behoeft hier geen beschadiging van de geleiding aan te nemen, maar moet veeleer besluiten tot een toeneming van de automatie van de lager gelegen cardiomotorische centra, terwijl de geleidingsbundel als zoodanig door het strophantine niet beschadigd behoeft te zijn. Dit werd nog duidelijker in proef 12-XII-'13, waar het partieele blok nog niet verdwenen was, toen de onregelmatigheden in de kamer begonnen. Hier kon nog een overgang van 2:1 rythme in 3:2 rythme plaats grijpen in afwisseling met atrio-ventriculaire slagen. Voor de merkwaardigheid van dit phenomeen moge hierbij de curve, waarop dit te zien is, afgebeeld worden. Men ziet hier (fig. 4a) eerst bij langzamen gang het 2:1 rythme; de voorkamer- en ventrikelslagen nemen beide in grootte toe. De frequentie

bedraagt 108 en 54 per minuut. Plotseling verandert het beeld (fig. 4b). Het aantal ventrikelslagen wordt gelijk aan dat der voorkamers; maar de tweede kleinere ventrikelslag is een extrasystole. De voorkamercurve vertoont ook onregelmatigheden. De kleinere slag komt te vroeg. De eerste groote kamerslag blijkt bij uitmeten afhankelijk te zijn van de voorkamer. De volgende voorkamer- en ventrikelslag zijn echter van atrio-ventriculair oorsprong. Dan keert voor korten tijd het 2:1 rythme terug. Bij den volgenden snellen gang (fig. 4c) is er 3:2 rythme ontstaan. Op 3 voorkamerslagen komen 2 ventrikelslagcontracties. De geleidingstijd wordt sneller na den eersten kamerslag, zooals dit altijd plaats heeft; de derde ventrikelslag valt uit (zie fig. 4c). Deze toestand houdt $\pm 20''$ aan, waarna weer de toestand van fig. 4b ontstaat. Dan komt er een groep, waarin er eerst na den zesden voorkamerslag een ventrikelslag uitvalt, waarna weer voortgeleid en atrio-ventriculair rythme met elkaar afwisselen (zie fig. 4d). Eindelijk gaat ook de ventrikel totaal onafhankelijk van de voorkamer slaan (fig. 4e). Uit deze proeven blijkt dus onmiskenbaar, dat de geleiding tusschen voorkamer en kamer door strophantine in dit stadium niet beschadigd behoeft te worden. Terwijl de zoogenaamde tertiaire cardio-motorische centra in actie komen, een stadium, dat dicht bij het toxische gelegen is (zie Rothberger en Winterberg), kan de geleiding zelfs nog beter worden. Practisch zal dit evenwel voor den bloedsomloop niet veel voordeel opleveren. De regelmatige opeenvolging van de voorkamer- en kamercontracties, die de beste condities levert voor de bloedverzorging van het lichaam, is verbroken. In plaats daarvan komen er, bij gelijkblijvende frequentie, irregulariteiten. Een gunstig effect wordt hier niet mee verkregen. Een specifieke beschadiging van het geleidingssysteem door strophantine is echter uitgesloten.

Maar in de latere stadia blijft de geleiding niet onbeschadigd. Bij slecht ontwikkelde automatie van de kamer kan dit waargenomen worden. Er treden dan door strophantine niet, zooals gewoonlijk, ventriculaire tachycardieën op, maar de kamer gaat juist minder snel slaan in het eindstadium der vergiftiging. Er bestaat dan vanzelf geen gelegenheid dat er

autonome slagen met van de voorkamer voortgeleide afwisselen. Ontstaat er dan geleidingsstoornis, dan treden de verschillende graden van partieel blok weer op. In twee proeven kon een dergelijk gebeuren gezien worden. In de eene proef (10-XII-'13), die boven al aangehaald is (zie blz. 26) bestond er van den aanvang af geringe neiging van de kamer om in haar eigen rythme te gaan slaan. Er was door een frequentievermeerdering van 132 tot 150 in plaats van 2:1 rythme 5:1 rythme ontstaan. Hierbij kwam af en toe een automatische ventrikelslag voor. Tijdens strophantine verdween dit blok geheel in 150". De frequentie bleef daarbij gelijk. Het herstelde rythme bleef daarna slechts 70" bestaan. Daarna vielen er weer ventrikelslagen uit. Na 60" was er weer 3:2 rythme. Hierbij had een geringe frequentievermeerdering plaats van 156—168 per minuut. Daarna verbeterde de geleiding weer. Na 40" volgde weer op iederen voorkamerslag een ventrikelslag. Dit kwam evenwel niet, omdat de geleidingsstoornis opgeheven was, maar doordat er voorkamersystolen uit gingen vallen en de voorkamer in andere frequentie ging kloppen. Na het uitvallen van de voorkamersystole was de bundel dan weer voldoende hersteld om de geleiding van boezem naar kamer te bewerkstelligen. Hier bleek sino-auriculair blok op te treden, 320" na het begin der strophantinewerking. Dit is een specifieke geleidingsstoornis door strophantine teweeg gebracht in het latere stadium der vergiftiging, zoowel tusschen voorkamer en kamer als tusschen sinus en voorkamer. En dit bij een hart, waar in het begin der strophantinewerking de geleiding juist een verbetering (zie blz. 26) had ondergaan. In het verdere verloop van de proef trad dan nog een geringe afwisseling op tusschen autonome en voortgeleide slagen. De automatie ontwikkelde zich echter niet in die mate als gewoonlijk plaats vindt. Tachycardieën, 't zij van kamer, 't zij van voorkamer, kwamen niet voor.

In de andere proef (28-VI-'15), waar na het spontaan ontstaan zijn van het blok herstel van rythme was gekomen, kon de kamer een tachycardie van de voorkamer wel volgen. De frequentie der voorkamer veranderde ineens van 120 tot 190 per minuut. De frequentie der kamer beantwoordde hier volkomen aan. Voor het strophantine had een frequentievermin-

dering verbetering van de geleiding gegeven. Nu veroorzaakte een belangrijke frequentievermeerdering van de voorkamer geen slechter worden van de geleiding. Het was hier een hart, waarvan de kamerautomatie slecht ontwikkeld was. De voorkamertachycardie ging weer voorbij, maar nu kon de kamer de voorkamer niet meer volgen. Het blok keerde weer terug, zooals het ontstaan was. Achtereenvolgens verschenen er 3:2, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 en 6:1 rythme. Eindelijk stonden voorkamers en kamers stil.

Deze twee gevallen toonen aan, dat in de latere stadia van de strophantievergiftiging geleidingsstoornissen kunnen optreden. Dit trad hier duidelijk aan het licht, omdat het strophantine geen vermeerdering van automatie veroorzaakte. Doet het dit wel, dan kan deze geleidingsstoornis gemaskeerd worden. Het slechter worden van de geleiding komt niet altijd voor in zoo'n vroeg stadium. Het bewijs hiervoor is in 't bijzonder geleverd in dat geval, waar, naast de ontwikkeling van de automatie der kamer, verbetering in de geleiding kwam.

Dit onderzoek heeft dus, kort samengevat, aangetoond, dat strophantine in het beginstadium zeker geen nadeeligen invloed op de geleiding tusschen voorkamer en kamer uitoefent. Zelfs kon in twee proeven een verbetering der geleiding door strophantine bewezen worden en in twee andere zeer waarschijnlijk gemaakt worden. De automatie van de kamer wordt door het strophantine meestal tot hooge ontwikkeling gebracht. Deze verhoogde automatie geeft bij experimenteel beschadigden bundel in het begin van het toxische stadium aanleiding tot het vroegtijdig optreden van atrio-ventriculaire en ventriculaire contracties. Hierdoor ontstaat dikwijls een wisselwerking tusschen van de voorkamer voortgeleide en autonome ventrikelslagen. De autonome ventrikelslagen kunnen dan door geleiding in omgekeerde richting langs den bundel van His aanleiding geven tot extrasystolen van de voorkamer. Hierdoor gaan de voorkamers en kamers onregelmatig kloppen. Het vroegtijdig optreden van de onregelmatigheden is geen teeken van een slechter worden der geleiding; soms verbetert deze nog tijdens dit stadium. In de latere stadia der vergiftiging met strophantine kunnen er geleidingsstoornissen optreden die, wanneer de automatie niet tot uiting komt, aanleiding geven tot het

uitvallen van ventrikelsystolen en partieel blok. Later komt er volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer, waarbij het geleidingssysteem door strophantine beschadigd is, doch niet behoeft te zijn. Het is ook mogelijk dat de kamerautomatie een zoo hoogen graad bereikt heeft, dat zij het sinusrythme in frequentie overtreft, waardoor de voorkamer geen gelegenheid meer heeft haar prikkels op de kamers te laten inwerken.

Dit alles geldt slechts voor het overlevende zoogdierenhart, dat aan geen andere invloeden is blootgesteld. Bij het hart van het intacte dier worden de zaken veel ingewikkelder. Daar staat het hart bloot aan zenuwinvloeden. Daar veroorzaakt het strophantine een vagusprikkeling, die op zichzelf alleen verschillende graden van blok kan geven. De gunstige invloed van het strophantine op het geleidingssysteem zelf en de ongunstige invloed door den door strophantine verhoogden vagustonus, zullen elkaar trachten op te heffen. De verhoogde vagustonus geeft weer verlangzaming van de frequentie, een gunstige factor voor het beter worden van de geleiding. De verhoogde kamerautomatie tracht dezen gunstigen invloed te niet te doen. Zoo zijn er bij het intacte dier tal van factoren, die met elkaar meewerken en tegen elkaar inwerken en die ten slotte de werking, die het strophantine bij geleidingsstoornis daar uitoefent, zullen bepalen.

HOOFDSTUK V.

STRYCHNINE.

Volgens verschillende onderzoekers bestaat de werking van strychnine op het hart in een verlangzaming en een kleiner worden van de contracties. Voor literatuuroverzicht hieromtrent zij verwezen naar Smith ¹⁾, die den invloed van strychnine op verschillende hartsonregelmatigheden, door giften te voorschijn geroepen, naging. Hoewel hij een erger worden van geleidingsstoornissen, opgewekt door ouabaïne, cocaïne, ergotoxine, apocodeïne waarnam, wanneer hij daarbij strychnine toediende, zoo was het toch interessant om na te gaan of de door strychnine teweeggebrachte verlangzaming bij het partieele blok een gunstig effect zou veroorzaken.

Er werden op het overlevende konijnenhart 17 proeven genomen. Hieronder waren 2 proeven, waarbij het strychnine inwerkte op harten zonder geleidingsstoornis. Bij 3 proeven bestond er volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer. Bij de 12 overige proeven bestond er partieel blok. Vier maal ontstond het blok hierbij spontaan, acht maal door aanraking van den bundel met Cu. Bij de laatste proeven waren de contracties van de kamer, na aanvankelijk zeer groot geweest te zijn, langzamerhand zeer klein geworden. De oorzaak voor het spontaan ontstaan van het hartblok en van het kleiner worden der contracties lag aan verontreinigingen van de vloeistof. Toch leveren de proeven voldoende gegevens op om besluiten over de strychninewerking bij partieel blok te geven.

¹⁾ M. J. Smith. The action of Strychnine in certain types of cardiac irregularities. Journ. pharmac. and exp. therap. IX. 365. 1917.

De hoeveelheden nitras strychnini wisselden af van 1 : 50.000 tot 1 : 1.000.000. Na het gebruik van 1 : 50.000 tot 1 : 500.000 worden de contracties van de kamer kleiner. Soms gaat hieraan een lichte vergrooting vooraf. De voorkamercontracties blijven meestal gelijk van grootte. Een enkele maal ziet men, dat de eerst stilstaande voorkamers weer kleine contracties gaan maken. Soms worden ook de voorkamer-slagen groter. De frequentie van de voorkamers neemt in de meeste gevallen af. Deze frequentievermindering, die optreedt bij volkomen gelijk blijven van temperatuur en druk, is dikwijls belangrijk. Zij bedraagt soms 50 slagen per minuut, is meestal echter geringer. Gebruikt men een kleiner hoeveelheid strychnine (1 : 1.000.000), dan treden er nagenoeg geen veranderingen in grootte en frequentie van de voorkamer- en kamerslagen op. Slechts twee maal, onder een aantal van 7 proeven met deze hoeveelheid genomen, verminderde de voorkamerfrequentie (24 slagen per minuut), onverschillig of er blok bestond of niet.

In 3 proeven bestond er compleet blok. In twee ervan, waar een oplossing van 1 : 1.000.000 werd gebruikt, kwamen er geen veranderingen in de hartcontracties. In de derde proef werd een oplossing van 1 : 100.000 gegeven. De kamerfrequentie verminderde bij gelijkblijvende temperatuur van 26—20 slagen per minuut; de contracties werden kleiner. Af en toe kwamen er snellere ventrikelslagen voor (zie fig. 5). Toen nog een weinig strychnine werd toegevoegd aan de oplossing, verminderden de grootte en de frequentie van de slagen en stonden de kamers ten slotte stil. De voorkamer stond van het begin af aan stil en gaf ook na strychnine geen contracties.

In de 4 proeven, waarbij spontaan blok ontstaan was, *verbeterde strychnine de geleiding*. Zooals reeds meermaalen is gezegd, verbetert deze spontane geleidingsstoornis nooit vanzelf. Integendeel vermindert de geleiding, gelijktijdig met de contractiliteit. De verbetering van de geleiding was 't sterkst uitgesproken in proef 12-III-'18, waar het spontaan ontstane partieele blok ruim 500' bestaan had en het 2:1 rythme overgegaan was in 3:1 rythme. Oogenblikkelijk nadat in 't hart strychnine (1 : 500.000) kwam,

werd het normale rythme hersteld. Hierbij namen de contracties van den ventrikel enorm in grootte toe. Voor er blok ontstond, bestond er een pulsus alternans. De uitslagen van de groote slagen waren 1.45 cm., van de kleine 0.60 cm. De uitslagen van de kamer bij het 3:1 rythme, onmiddellijk voor het herstel van het normale rythme, waren 1.00 cm. en 0.55 cm. Na het herstel van het rythme na strychnine waren zij resp. 2.15 cm. en 1.50 cm. De kleine uitslagen van den pulsus alternans waren na strychnine dus nog grooter dan de groote bij het normale rythme. Spoedig werden de contracties van de kamer zeer veel kleiner (0.90 cm.), terwijl de pulsus alternans verdwenen was. Eenigen tijd daarna keerde het 2:1 rythme nog voor korten tijd terug, maar daarna herstelde het normale rythme zich en bleef nu voortdurend bestaan. De voorkamerfrequentie was verminderd van 132—108 per minuut. Ten deele is dan ook de terugkeer tot het normale rythme aan de frequentievermindering toe te schrijven. Dat dit evenwel niet de voornaamste factor is bewijst proef 7-III-'18, waarbij de frequentie van de voorkamer voor strychnine verminderde van 156—126 per minuut en het normale rythme toch overging in 2:1 rythme en afwisselend 3:1 rythme en 2:1 rythme. Vóór strychnine in het hart kwam, had de partieele geleidingsstoornis 720" bestaan. Toen nitr. strychn. (1:100.000) in 't hart kwam, nam eerst het blok eenigermate toe (gedurende 140"), maar daarna ontstond er 2:1 rythme en was in 100" het normale rythme hersteld. De frequentie was intusschen nog verminderd van 126—106 per minuut Fig. 6 geeft de verschillende stadia van het hartblok te zien en tevens den snellen overgang van het abnormale in het normale rythme. De hoeveelheid strychnine is schadelijk voor de contractiliteit. Dit ziet men op de figuur aan de zij 't ook geringe vermindering van de grootte der contracties, eerst bij het 2:1 rythme, daarna bij het normale rythme. De geringere contractiliteit gaat hier niet samen met de verbetering van de geleiding, zooals dit ook bij camphor en eserine te zien is. In deze proef had er dus frequentievermindering plaats en toch nam vóór strychnine de graad van het partieele blok toe. Na doorstrooming met strychnine nam de frequentievermindering nog meer toe, maar in korten tijd keerde het normale rythme weer terug. De

gunstige werking op de geleiding moet dus hier hoofdzakelijk aan het strychnine worden toegeschreven. In proef 9-III-'18, waar 1:170.000 nitr. strychn. was toegevoegd, nadat het blok tot 4:1 en 5:1 rythme gekomen was, duurde het langeren tijd (690'), voordat het rythme hersteld was. Zelfs vond er tijdelijk nog een erger worden van de geleiding plaats (van 3:1 rythme tot 4:1 rythme), maar ten slotte keerde toch het normale rythme weer terug. In de laatste proef, waar spontaan blok ontstond, werd een oplossing van 1:1.000.000 gegeven. Het normale rythme keerde hier na 230' terug, hoewel deze dosis geen invloed meer uitoefende op contractiliteit en frequentie. Deze proef is dus bijzonder bewijzend. Behalve in het laatste geval nam de frequentie altijd af, eveneens verminderde de grootte der contracties. Uit deze proeven blijkt dus, dat strychnine een gunstige werking op de geleiding uitoefent. Wanneer geen gif wordt toegevoegd, wordt de geleidingsstoornis erger. Dit kon ook in deze proeven worden aangetoond. Dat het soms betrekkelijk lang duurt voor de geleiding hersteld is, behoeft niet te verwonderen; want de stof, die het blok veroorzaakt, blijft tegelijk met de strychnine-oplossing door het hart stroomen en tracht de gunstige gifwerking tegen te gaan. Dit komt duidelijk uit in proef 9-III-'18 (zie boven), waar tijdelijk nog een slechter worden van de geleiding optrad, die tegenover de strychnine-werking evenwel geen stand kon houden.

Ook wanneer het blok door Cu is opgewekt, ziet men geen nadeeligen invloed van het strychnine op de geleiding, soms zelfs een gunstig effect. Zooals boven is gezegd, vertoonen geen van deze proeven normale contracties. Bij alle waren ze zeer klein geworden. Bij één proef ontstond er na aanraking met Cu partieel blok, dat langzamerhand erger werd. Toen strychnine-oplossing (1:1.000.000) in het hart kwam, ging eerst het 4:1 rythme, dat toen bestond, in 5:1, 6:1, 7:1 en 8:1 rythme over (na 200'). Daarna werd de geleidingsstoornis weer minder en keerde het 2:1 rythme (na 200') weer terug. De frequentie van de voorkamer bleef daarbij gelijk (114 per minuut). Daarna werd weer omgesteld op normale Ringer-vloeistof. Het blok keerde nu weer terug tot het

8:1 rythme. Een tot tweemaal toe herhaalde omwisseling op strychnine- en Ringer-oplossing bracht telkens hetzelfde resultaat. Dit beurtelings beter en slechter worden van de geleiding na strychnine en Ringer bewijst eveneens de gunstige werking van strychnine op de geleiding. Een andere keer bracht een versterking van de oplossing strychnine van 1:1.000.000 tot 1:500.000 een herstel van het 2:1 rythme, dat 420" bestaan had, tot het normale rythme. In de andere proeven verdween het partieele blok snel, nadat het strychnine in het hart gekomen was. Zij bieden geen verdere bijzonderheden ter bespreking, omdat niet vaststaat, dat ook zonder strychnine niet hetzelfde zou gebeurd zijn.

Tot dusver kon steeds op een verbetering van de geleiding door strychnine in wisselende hoeveelheden, gewezen worden. Deze verbetering in de geleiding had plaats hoewel er in de Ringer-vloeistof een stof aanwezig was, die hetzij blok veroorzaakte, hetzij een nadeeligen invloed op de contractiliteit uitoefende. Er blijven evenwel vier gevallen over, waar niettegenstaande strychnine-oplossing, een lange duur van het blok geconstateerd werd. Hier was blijkbaar de nadeelige invloed van de op de geleiding schadelijk inwerkende stof bijzonder groot, zoodat de gunstige strychninewerking er door gemaskeerd werd. In deze proeven, waar het blok door aanraking met Cu ontstaan was, en strychnine in oplossingen van 1:50.000 tot 1:1.000.000 door het hart stroomde, duurde het resp. 500", 650", 1100" en 2000" voordat het partieele blok weer overgegaan was in normaal rythme. Had men normale Ringer-oplossing gehad, dan zou men van een nadeeligen invloed op den geleiding door strychnine moeten spreken. Evenwel werd hier geëxperimenteerd met abnormale Ringer-vloeistof. Hierdoor was het onmogelijk om de gunstige strychninewerking aan te toonen.

Het resultaat van dit onderzoek is dus, dat er bij twaalf proeven, waarbij partieel blok bestond, in zes gevallen een duidelijke verbetering der geleiding kon aangetoond worden; in twee gevallen ging het partieel blok over in het normale rythme, zonder dat wij gerechtigd waren deze verbetering met een invloed van strychnine in verband te brengen. In vier andere proeven werd een langere duur van het blok

gezien. Bij de laatste gevallen kon het gunstige effect van het strychnine op de geleiding niet aangetoond worden, omdat er verontreinigde Ringer-vloeistof werd gebruikt, die de in de eerste zes gevallen zoo eclatant gunstige strychnine-werking aan het oog onttrok.

HOOFDSTUK VI.

BARYUM- EN CALCIUMCHLORIDE.

a. Totaal blok.

Rothberger en Winterberg¹⁾ hebben aangetoond, dat BaCl_2 en CaCl_2 de prikkelbaarheid van die apparaten verhoogen, die bij acceleransprikkeling het optreden van automatische ventrikelcontracties veroorzaken. Na 5—10 mg. BaCl_2 kunnen, volgens hen, door gelijktijdige prikkeling der acceleranten en vagi de kamers niet meer, zooals normaal, tot stilstand gebracht worden. Na 25—50 mg. BaCl_2 komt het bij prikkeling van den accelerans tot het optreden van arrhythmische ventriculaire tachycardie. Na 50—100 mg. BaCl_2 treden deze tachycardische aanvallen spontaan op. Na 5—10 minuten houden de aanvallen op; maar door prikkeling van den accelerans kan dan iederen keer weer een aanval te voorschijn geroepen worden. Op dezelfde manier kunnen deze tachycardieën door toxische prikkeling van de acceleranten met kleine hoeveelheden adrenaline en nicotine voor den dag komen. De werking van het CaCl_2 was in principe gelijk aan die van baryum. Alleen moesten grootere hoeveelheden aangewend worden om hetzelfde resultaat te bereiken. De ventrikelcontracties werden zoowel door BaCl_2 als door CaCl_2 versterkt. De bloeddruk steeg ongeveer 10—20 mm. Hg.

Bij hunne proeven hieven Rothberger en Winterberg de geleiding van de voorkamers naar de kamers op door maximale vagusprikkeling en brachten dan door acceleransprikkeling ventrikelautomatie tot stand.

In de hier beschreven proeven bereikte ik hetzelfde resul-

¹⁾ C. J. Rothberger u. H. Winterberg. Ueber die exper. Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung. Pfl. Arch. 142, 461. 1911.

taat door afklemming van den bundel van His, totdat er totaal hartblok kwam. Het was van te voren te verwachten, dat de resultaten zouden overeenstemmen met die van Rothberger en Winterberg; alleen loopden de resultaten meer in 't oog bij het totale hartblok, omdat de tachycardie door Ba of Ca zich ontwikkelt uit de lage polsfrequentie, waarmede de zich automatisch samentrekkende kamers slaan.

In 't geheel werden er zeven proeven met BaCl_2 genomen, die alle positief uitvielen en vijf proeven met CaCl_2 , waarvan er vier positief verliepen.

Een oplossing van 10 % BaCl_2 werd gebruikt. Hiervan werd telkens 1 cc. bij honden van 6—14 K.G., bij wie totaal hartblok bestond, langzaam intraveneus geïnjecteerd. De dosis werd, naar behoefte, herhaald totdat er spontaan ventriculaire tachycardie optrad.

Meestal treedt er direct na de injectie van BaCl_2 een dergelijke aanval op, die 5—10 minuten kan duren. De polsfrequentie der kamers kan dan plotseling b.v. van 36 tot 216 per minuut stijgen; gewoonlijk gaat de polsfrequentie echter niet hoger dan 160 polsen. Langzamerhand vermindert de polsfrequentie dan weer, totdat zij tenslotte de oorspronkelijke langzame beginwaarde weer bereikt heeft. Dikwijls wordt de polsfrequentie ook minder dan zij bij het begin van de proef was. Door herhaling van de injecties van dezelfde hoeveelheid baryum kan iederen keer weer een nieuwe aanval uitgelokt worden; eerst na een reeks injecties van 1 cc 10 % BaCl_2 gaan de ventrikels woelen en sterven dan af. In tegenstelling met de proeven met strophantine gaan dus de ventrikels na injectie van baryum niet direct woelen, maar kunnen zij meermalen tot den normalen contractietoestand terugkeeren.

De tachycardische aanvallen kunnen niet altijd met hetzelfde gemak te voorschijn geroepen worden; dikwijls moeten er meerdere injecties geschieden voor de ventrikels op de boven beschreven wijze reageeren. In zulke gevallen kan men dan goed het langzamerhand optreden van de veranderingen in de kamerwerkzaamheid waarnemen. Men ziet dan bij directe inspectie, dat de ventrikelcontracties sterker worden en de hoogte van de suspensiecurve toeneemt. Af en toe zijn er dan eenige groepen van snellere polsen te zien, die

twee tot drie tot tien kamercontracties bevatten. In deze groepen neemt, met het stijgen van de hoeveelheid baryum, de polsfrequentie langzamerhand toe, totdat tenslotte een echte tachycardische aanval te voorschijn komt. Na het ophouden van zoo'n aanval schijnen de kamers dikwijls vermoeid te zijn. Er treden dan eerst eenige kleinere en sterk verlangzaamde kamerpolen op. Fig. 7a laat deze werking zien. De curve is genomen van een hond van 5.9 K.G. In het begin ziet men de normale hartwerkzaamheid bij volkomen blok; de frequentie der kamer is 37, die der voorkamers 216 p. min. Bij het teeken wordt 1cc 10% BaCl_2 langzaam intraveneus geïnjecteerd. Enkele seconden daarna beginnen de ventrikels aanvalsgewijze sneller te slaan. Bovendien worden de uitslagen grooter; de versterking van de kamercontracties uit zich bovendien in een vergrooting van de polsen van den Hg-manometer. Bij iedere groep van snelle polsen stijgt de bloeddruk ook eenigszins, wat in 't bijzonder aan de voetpunten van de enkele polsen te zien is. De proef duurt daarna 25 minuten. Gedurende dezen tijd worden langzamerhand 14cc 10% BaCl_2 intraveneus geïnjecteerd. Er traden daarbij drie tachycardische aanvallen op. Op fig. 7b is de 15e, 16e en 17e injectie te zien. Na de 16e injectie volgt de vierde tachycardische aanval, waarbij de frequentie van den ventrikel van 30 tot 90 stijgt en een duidelijke stijging van den bloeddruk tot stand komt. Na den aanval sterk verlangzaamde hartwerkzaamheid. Fig. 7c, 1 minuut later, toont, dat de kamercontracties ongeveer weer de vroegere grootte bereiken hebben. Eenige ventriculaire extrasystolen zijn duidelijk. Na de 22e injectie volgt een nieuwe tachycardische aanval, waarbij de polsfrequentie van ca. 28 tot ca. 174 per minuut stijgt. De grootte van de kamercontracties neemt daarbij tevens toe. De frequentie der ventrikelslagen stijgt daarbij, wat ook reeds op fig. 7b te zien was, langzamerhand tot een maximum, om dan weer langzamer te worden. Na den aanval voorbijgaand zwakker worden van de contracties en sterke verlangzaming, die langzamerhand weer in normale ventrikelwerkzaamheid overgaat.

De proef duurde verder voort. Eerst na de 30e injectie van 0.1 gr. BaCl_2 begonnen, nadat intusschen nog twee tachycar-

dische aanvallen waren opgetreden, eerst de voorkamers, dan de ventrikels te woelen. De proef duurde bij voortdurende registratie in 't geheel 40 minuten.

De voorkamers worden gewoonlijk door BaCl_2 slechts weinig beïnvloed. De contracties worden dikwijls sterker (fig. 7a). De frequentie kan in geringe mate toenemen, b.v. stijgt zij in fig 7a van 126 tot 159. Bij langer durende proeven en toenemende hoeveelheid BaCl_2 neemt de frequentie en de grootte van de voorkamercontracties dikwijls weer af, zooals men bij vergelijking van het begin van fig. 7c met fig. 7a kan zien. De voorkamerfrequentie is op fig. 7c in het begin 78, dus slechts de helft van de vroegere frequentie; gedurende den tachycardischen aanval is zij zelfs slechts 66 en stijgt na den aanval weer tot 93.

In één geval heb ik het optreden van een geïsoleerde voorkamertachycardie na de injectie van 1cc 10% CaCl_2 kunnen waarnemen. Het betrof een hond van 6.6 KG. met intacte vagi. Na aanleggen van de klem was er totaal blok gekomen; daarna volgde er stilstand van de voorkamers; de frequentie der ventrikels was 25 per minuut. Na injectie van 1cc 10% CaCl_2 begonnen de voorkamers plotseling met een frequentie van 116 per minuut te slaan, terwijl de kamers in hun langzaam rythme bleven kloppen. De voorkamers gingen, nadat de tachycardische aanval was afgelopen, nog eenigen tijd door met slaan; frequentie 48 per minuut; daarna stonden ze weer stil. Na twee verdere injecties van 1cc 10% CaCl_2 volgde er toen, bij stilstaande voorkamers, een tachycardische aanval van de ventrikels, wier frequentie van 18 tot 99 steeg. Dit was het eenige geval van voorkamertachycardie, dat ik gezien heb. Het bewijst, dat in principe dezelfde inwerking op de voorkamers als op de kamers mogelijk is, dat echter de voorkamers onder de door mij gekozen proefvoorwaarden veel zeldzamer worden beïnvloed.

Uit de laatst beschreven proef volgt reeds, dat de werking van CaCl_2 in 't algemeen zeer gelijk op die van het baryum. Alleen zijn er gewoonlijk grootere hoeveelheden kalk nodig om ventriculaire tachycardieën te voorschijn te roepen. Het is daarom onnoodig een bijzondere bespreking over CaCl_2 te voeren.

Samenvattend kan men zeggen, dat BaCl_2 en CaCl_2 op de automatisch slaande kamers van het hondenhart de volgende werking uitoefenen: versterking der kamercontracties met groepsgewijze optredende polsversnellingen. In de meeste gevallen uit zich deze werking niet als zoodanig, maar ontstaat er na de injectie van BaCl_2 of CaCl_2 een aanval van arrhythmische ventriculaire tachycardie, die meerdere minuten kan duren. Direct na den aanval kan de kamer door vermoeienis langzamer en zwakker gaan slaan, daarna keert zij tot haar vroegere frequentie terug; dikwijls blijft de polsfrequentie iets minder. Gedurende den tachycardischen aanval komt het tot een matige stijging van den bloeddruk, die meest niet meer dan 30 mm. Hg bedraagt. De voorkamers slaan ook krachtiger en dikwijls iets sneller; in uitzonderingsgevallen kan de polsversnelling van de voorkamers zeer duidelijk zijn. Na langere inwerking van BaCl_2 of CaCl_2 is er gewoonlijk verlangzaming der voorkamerslagen te zien. Na voortgezetten toevoer van BaCl_2 of CaCl_2 komt het tenslotte tot woelen en hartdood.

Rothberger en Winterberg geven aan, dat men door toxische prikkeling van de acceleransuiteinden door adrenaline bij een ventrikel, die onder den invloed van Ba of Ca staat, een tachycardischen aanval kan opwekken. Ik heb in vier gevallen bij honden met totaal blok eerst BaCl_2 of CaCl_2 en daarna adrenaline (0.1 mg. intraveneus) geïnjecteerd. Onder drie proeven met baryum gelukte het eenmaal door adrenaline een dergelijken tachycardischen aanval uit te lokken.

Hond, 5.2 Kg, na aanleggen van de klem van Erlanger totaal hartblok. Ventrikelfrequentie 36 per minuut. Intraveneuze injectie van 1 cc 10% BaCl_2 veroorzaakt een aanval van ventriculaire tachycardie, waarbij de ventrikel 216 slagen per minuut maakt. Na den aanval was de frequentie der ventrikel 63 p. min. Intraveneuze injectie van 0.1 mg. adrenaline geeft terstond een tachycardischen aanval, waarbij de polsfrequentie tot 150 steeg (fig. 8).

In een ander geval was bij een hond van 5.7 Kg. met totaal hartblok na 5 cc 10% CaCl_2 driemaal een tachycardische aanval opgetreden. Daarna was de polsfrequentie, die eerst 57 p. min. was, 72 per minuut. Direct na de injectie van 0.1 mg. adrenaline steeg de polsfrequentie der ventrikels tot

189. Deze tachycardische aanval ging dan na eenigen tijd in woelen over. Adrenaline kan op zichzelf nooit dergelijke tachycardische aanvallen te voorschijn roepen (zie blz. 56 en 57). Deze waarnemingen bevestigen dus die van Rothberger en Winterberg en toonen aan, dat het gecombineerde effect van adrenaline en Ba of Ca ook na totale onderbreking van den bundel van His optreden kan.

b. Partieel blok.

Kon tot nu toe een gezamenlijke bespreking gevoerd worden over Ba en Ca door de gelijkheid in werking op de automatisch slaande kamers, ook al was de hoeveelheid gif, die aangewend moest worden, bij kalk veel grooter dan bij baryum, bij het partieele blok is dit anders. Hier speelt de grootere giftigheid van het baryum een belangrijke rol. Het baryum oefent reeds in zeer kleine hoeveelheden een nadeeligen invloed uit op het geleidingssysteem, terwijl deze nadeelige invloed door calcium eerst bij zeer groote hoeveelheden tot stand komt. Kleine hoeveelheden calcium bevorderen daarentegen eenigermate de geleiding. De werking van Ba en Ca bij partieele geleidingsstoornis zal daarom afzonderlijk behandeld worden.

BaCl₂.

Zooals bekend oefent baryum, ofschoon zijn werking veel overeenkomst vertoont met calcium, een nadeeligen invloed uit op het hart. Zoo is het b.v. niet gelukt om in Ringer's vloeistof het calcium door baryum te vervangen (Lussana ¹⁾). Intraveus geïnjecteerd bij intacte dieren geeft het tachycardische aanvallen en tenslotte hartdood (Boehm ²⁾). Op het overlevende hart lijkt zijn werking op die van digitalis: eerst vergrooting van uitslagen (Kakowski ³⁾), naderhand systolischen stilstand.

¹⁾ Th. Lussana. Action de quelques modifications des liquides de perfusion sur le cœur isolé. Arch. int. de Phys. 13, 415, 1913.

²⁾ R. Boehm. Ueber die Wirkungen der Barytsalze auf den Thierkörper. Schmiedebergs Arch. 3, 216, 1875.

³⁾ Kakowski. Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz. Arch. intern. de Pharmacod. et de ther. 15, 21, 1905.

Eerst heb ik de werking van het baryum op het overlevende hart nagegaan om de hoeveelheid te bepalen, die moest aangewend worden bij partieel blok. In groote hoeveelheden (1 : 5000) geeft het eerst vergrooting en versnelling van de voorkamer- en kamerslagen. Deze vergrooting is echter voorbijgaand. Daarna worden de contracties kleiner; ten slotte gaan de kamers in systole stilstaan. Voor den systolischen stilstand evenwel gaan de voorkamers en kamers in afzonderlijk rythme kloppen, ontstaat er dus, evenals bij digitalis, totaal hartblok. Wendt men kleinere hoeveelheden aan, dan nemen de bij grooter dosis optredende prikkelingssymptomen van de ventrikels af. Zij kunnen dan langen tijd in iets sneller tempo, regelmatige, niet vergroote contracties blijven uitvoeren. Na korter of langer tijd, al naarmate de gebruikte dosis, treden er dan voorkamer-onregelmatigheden op, bestaande in eenige voorkamer-extrasystolen, die dikwijls, doch niet altijd, door een pauze gevolgd worden. De ventrikel volgt deze onregelmatige voorkamerslagen. Dit verschijnsel treedt nog op bij een hoeveelheid van 1 : 170.000. Evenwel worden bij deze hoeveelheid langen tijd ($1\frac{1}{2}$ uur) regelmatige contracties van het hart opgeteekend. De hoeveelheden, die gebruikt werden bij partieel blok, wisselden dan ook af tusschen 1 : 50.000 en 1 : 170.000. Er werden 7 proeven genomen met BaCl_2 op harten, waar partieel blok bestond. De geleidingsstoornis was ten deele veroorzaakt door afklemming van den bundel van His, ten deele door aanraking met Cu. De gifoplossing werd snel naar het hart gebracht door openzetten van een kraan aan de hartscanule, waardoor tijdelijke veranderingen in temperatuur optraden, die in sommige proeven aanleiding gaven tot verlangzaming van den hartslag.

BaCl_2 werkt op het geleidingsvermogen ongunstig. Bij vijf proeven kon bij deze kleine hoeveelheden een nadeelige invloed op het partieele blok worden aangetoond. De schade, die het BaCl_2 aanricht op het geleidingssysteem, blijkt uit den langen duur van het partieele blok en soms uit den overgang van partieel tot totaal blok. Dit laatste werd éénmaal waargenomen. In pr. 22-I-'18 werd, nadat door afklemming van den bundel 2 : 1 rythme was ontstaan, waarbij de frequentie

van de voorkamers 210, die der kamers 105 bedroeg, BaCl_2 (1 : 170.000) door het hart geleid. De frequentie bleef hierna volkomen 't zelfde; de uitslagen der kamers namen toe van 1.40—1.80 cm. Het 2:1 rythme bleef 200" bestaan, daarna ontstond er 3:2 rythme. In tegenstelling tot den gewonen gang van zaken keerde het 2:1 rythme daarna terug. Afwisselend bestond er nu gedurende 970" 3:2 en 2:1 rythme. Om den nadeeligen invloed van het baryum nog duidelijker te maken werd de oplossing versterkt tot 1 : 100.000. Het toentertijd bestaande 3:2 rythme ging toen in 2:1 rythme en, 200" later, in totaal blok over. De nadeelige invloed van het BaCl_2 op de geleiding komt hier duidelijk voor den dag. De strijd, die er plaats greep tusschen den natuurlijk aanwezigen, geleiding verbeterenden factor en den door het BaCl_2 veroorzaakte, geleiding verslechtenden factor, kwam in het wisselende 2:1 en 3:2 rythme tot uiting, terwijl een versterking van de gifoplossing een volkomen opheffing van de geleiding tusschen voorkamer en kamer teweeg bracht. Niet altijd komt deze slechte invloed zoo duidelijk aan den dag. Het partieele blok gaat dikwijls tamelijk snel terug tot het gewone rythme. Maar toch moet men, wanneer er bij belangrijke frequentievermindering der voorkamers een 3:2 rythme blijft bestaan of een 3:2 rythme overgaat in 2:1 rythme, ook al is het voor korten tijd, dit toeschrijven aan een slechten invloed van het baryum. Zoo bleef eenmaal na 1 : 100.000 BaCl_2 het 3:2 rythme gedurende 130" bestaan, terwijl de voorkamerfrequentie verminderde van 160 tot 108 per minuut. Deze belangrijke frequentievermindering, door temperatuurverschil veroorzaakt, heeft natuurlijk in niet geringe mate bij deze betrekkelijk weinig ernstige geleidingsstoornis tot het herstel van de geleiding bijgedragen. En een anderen keer veranderde, niettegenstaande een frequentievermindering van 102—84 per minuut, het 3:2 rythme in 2:1 rythme tijdens de doorstrooming met een oplossing van 1 : 50.000 BaCl_2 . Er had dus een slechter worden van de geleiding plaats onder invloed van het baryum, hoewel de geleiding door de mindere frequentie meer gelegenheid had om beter te worden.

Soms is men in de gelegenheid om gedurende het partieele blok de door Rothberger en Winterberg aangetoonde

verhoogde automatie van de tertiaire cardiomotorische centra te zien. In proef 1-II-'18 werd, nadat partieel blok was verkregen door aanraking van den bundel met Cu, een oplossing van 1:50.000 BaCl_2 door het hart geleid. Na 80" ging het 2:1 rythme tijdelijk over in afwisselend 2:1 en 3:1 rythme, waarbij alterneerend na twee en na drie voorkamerslagen een kamerslag volgde. De frequentie der voorkamers was hierbij verminderd van 132—120 p. min. Daarna ontstond er weer 2:1 rythme. Nu werd evenwel het regelmatige verloop der curve af en toe onderbroken door kleine aanvallen van ventriculaire tachycardieën. Eerst waren het enkele kamerslagen, die sneller gingen, maar naderhand nam de lengte van de perioden, waarin de kamer onafhankelijk van en sneller dan de voorkamer klopte, toe. Na 600" was het partieele blok verdwenen en sloegen de voorkamers en kamers weer geheel in hetzelfde rythme. Toen met Cu nu nogmaals partieel blok gemaakt werd, werd hetzelfde verschijnsel nog meermalen waargenomen. Fig. 9 geeft de reproductie van het phenomeen. De voorkamercontracties zijn niet geheel onafhankelijk van de kamercontracties geregistreerd, maar men ziet toch duidelijk de kleine tandjes op de curve als representanten van de voorkamercontracties. De groote uitslagen op de voorkamercurve worden door de ventrikel gemaakt. Bij langzamen gang ziet men eerst het 2:1 rythme, dat overgaat in een ventriculaire tachycardie, terwijl men bij snellen gang de herhaling van deze periode ziet.

Het BaCl_2 oefent dus een nadeeligen invloed op de geleiding uit. Dit blijkt in verschillende proeven uit den overgang van het partieele in compleet blok, uit den langen duur van het partieele blok, uit het bestaan blijven gedurende korten tijd van het partieele blok, eventueel erger worden van het blok, niettegenstaande belangrijke frequentievermindering. Soms ziet men na kleine hoeveelheden BaCl_2 tijdens het partieele blok ventriculaire tachycardieën optreden, die het gevolg zijn van de verhoogde prikkelbaarheid van de tertiaire cardiomotorische centra, die de contracties van de onafhankelijk slaande kamers veroorzaken.

CaCl₂.

De werking van calcium in kleine hoeveelheden op het hart, bestaat in een versterking der contracties en in frequentievermeerdering. Het bevordert den systolischen stand van het hart. Deze feiten, vastgesteld door Langendorff en Hueck¹⁾, Gross²⁾, Rothberger en Winterberg³⁾ kon ik in eenige controleproeven bevestigen. Het was nu interessant om na te gaan hoe het calcium bij geleidingsstoornissen zou werken, temeer daar Gross na grootere hoeveelheden uitvallen van ventrikelslagen zag.

Er werden 7 proeven genomen op het overlevende zoogdierenhart, waar partieel blok bestond. In een daarvan was het blok spontaan ontstaan, in de zes overige door aanraking van den bundel met Cu. Bij 500cc van de oplossing van Locke-Ringer werd 0.5—2cc 10% CaCl_2 gevoegd (1-4:10.000). De hoeveelheid calcium werd in den loop van de proef nog versterkt door toevoeging van meerdere ccm. van dezelfde concentratie.

Over 't algemeen kan men zeggen, dat door het calcium in kleine hoeveelheden geen slechte invloed en misschien een geringe verbeterende invloed op de geleiding wordt uitgeoefend. In 4 van de 6 proeven verdween het partieele blok na toediening van CaCl_2 in korten tijd. Soms had hierbij een frequentievermindering van de voorkamerslagen plaats door temperatuurswisseling (van 138—102 p. min.). De overgang van het partieele blok in normaal rythme kan dan natuurlijk niet aan een gunstigen invloed van het CaCl_2 worden toegeschreven. Anders is dit, wanneer de frequentie van de voorkamer vermeerderd. Zoo bestond er één maal afwisselend 3:1 en 2:1 rythme. De voorkamerfrequentie vermeerderde van 90 tot 168 p. minuut na CaCl_2 (1:2500) en niettegenstaande deze belangrijke frequentievermeerdering ging na 100" dit partieele blok over in normaal rythme. Men moet hier een gunstigen invloed van

¹⁾ Langendorff u. Hueck. Die Wirkung des Calciums auf das Herz. Pfl. Arch. 96, 473, '03.

²⁾ Gross. Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösung für das isolirte Säugethierherz. Pfl. Arch. 99, 204, '03.

³⁾ C. J. Rothberger u. H. Winterberg. Ueber die Verstärkung der Herztätigkeit durch Calcium. Pfl. Arch. 142, 523, '11.

het CaCl_2 aannemen ¹⁾, want de vermeerdering van frequentie zou, zonder het CaCl_2 een erger worden van het blok veroorzaakt hebben. Deze gunstige invloed van het calcium op het geleidingsvermogen komt ook tot uiting wanneer het hartblok spontaan ontstaan is. In proef 17-XII-'17 ontstond er eerst afwisselend 3:2 en 2:1 rythme; daarna alleen 2:1r., 3:1r., 4:1r. en 5:1r. Het spontaan ontstane blok werd dus voortdurend erger. Doorstrooming van het hart met 1cc 10% CaCl_2 :500 R. (= 2:10.000) bracht dit 5:1r. in 40" terug tot het normale rythme. Evenwel is de gunstige invloed van het Ca, die hier ontegenzeggelijk aan den dag kwam, niet bijzonder groot. Want nadat het normale rythme $\pm 200''$ bestaan had, ging het normale rythme, terwijl de frequentie van de voorkamer gelijk bleef, weer terug tot het 3:2 rythme. Perioden van normaal rythme en 3:2 rythme volgden elkaar nu regelmatig op. De werking van de blokverwekkende stof, die in de vloeistof al aanwezig was, kon dus wel voor een gedeelte, maar niet geheel en al door het calcium worden opgeheven.

Het gunstige effect op de geleiding van het CaCl_2 is echter niet altijd aanwezig. Eenmaal was bij gelijkblijvende frequentie van de voorkamer het rythme na 1:10.000 calcium na 660" nog niet hersteld. Het 2:1 rythme bleef in afwisseling met 3:2 rythme bestaan. De hoeveelheid calcium was hier minder dan in de vorige gevallen. Hieruit een slechten invloed van het calcium aan te nemen, schijnt mij, gezien de resultaten van de overige proeven, niet geoorloofd. Veeleer moet er gedacht worden aan een toevallig langdurig bestaand blok, dat door calcium niet verbeterd werd.

CaCl_2 in kleine hoeveelheden oefent dus zeker geen nadeligen invloed uit op het geleidingsvermogen. Een zeer geringe gunstige werking kon soms aangetoond worden. Grootere hoeveelheden CaCl_2 oefenen echter altijd een ongunstigen invloed uit op de geleiding. Deze beschadiging van het geleidingssysteem vindt zoowel plaats bij harten, waarvan de bundel van te voren gelaedeerd is, als bij intacte harten. Zij kwam al spoedig tot uiting in die proef, waar na het

¹⁾ Vergelijk met coffeine (blz. 65), waar, bij een vermeerdering van frequentie (van 186—198 per minuut), het normale rythme weer overgaat in 3:2 rythme.

spontaan ontstaan zijn van het blok door CaCl_2 (2 : 10.000) het normale rythme weer teruggekeerd was, maar daarna de geleidingsstoornis weer af en toe optrad. Vermeerdering van de concentratie calcium tot 4 : 10.000 deed nu 3 : 2 en 2 : 1 rythme afwisselend optreden ; het normale rythme keerde niet meer terug (zie vorige blz.). In andere proeven moesten veel groo-tere concentraties aangewend worden, maar zonder uitzon-dering kon in 9 proeven ten slotte partieel blok te voorschijn ge-bracht worden, 't zij dat dit 3 : 2 rythme, 't zij dat het 2 : 1 rythme was. De concentratie calcium, waarmede dit resultaat bereikt werd, was ongeveer 1 : 1000. Een maal werd een hogere graad van blok door groote hoeveelheden CaCl_2 bereikt. Er ontstond ten slotte 8 : 1 rythme. Het is duidelijk dat hier de automatie van de kamer niet tot ontwikkeling werd gebracht door het calcium. Soms wordt het 2 : 1 rythme te voorschijn geroepen door een tachycardie van de voorkamers. De kamers blijven dan in hun zelfde rythme kloppen, terwijl de voorkamers juist twee-maal zoo snel gaan slaan. De overgang tot het normale rythme of tot het 2 : 1 rythme geschiedt door middel van een atrio-ventriculaire slag. Fig. 10 laat dit zien.

De schadelijke inwerking, die het CaCl_2 op de geleiding uitoefent, komt dus eerst bij zeer groote hoeveelheden voor den dag. In kleine hoeveelheden heeft het een geringe gun-stige werking op het geleidingsvermogen.

HOOFDSTUK VII.

ADRENALINE.

a. Totaal blok.

De werking, die een intraveneuze injectie van adrenaline op het hondenhart met totaal blok uitoefent, is relatief gering, in het bijzonder wanneer men haar vergelijkt met de groote veranderingen, die door andere giften (strophantine, baryum, kalk, coffeine) te voorschijn geroepen worden.

In 't geheel werden 7 proeven met adrenaline genomen, die alle in denzelfden zin uitvielen. Altijd werd 0.1 cc suprareninum hydro-chloricum (Höchst) in de spuit tot 1 cc verdund en dan langzaam intraveneus geïnjecteerd. Het gewicht der honden was 5.5—14 Kg.

De werking kan men zien op fig. 11. Men ziet dat eenige secunden na de injectie de tengevolge van het hartblok automatisch slaande kamers sneller beginnen te kloppen. De frequentie stijgt van 24 tot 31 slagen. Tegelijkertijd worden de contracties krachtiger, zooals men uit de vergroote heboomuitslagen ziet. Deze sterkere kamerslagen geven aanleiding, waarschijnlijk ondersteund door de vaatcontractie, veroorzaakt door het adrenaline, tot vergroote uitslagen van den Hg-manometer. Ook de voorkamercontracties worden duidelijk krachtiger. De frequentie van de voorkamers stijgt van 93 tot 120 per minuut. Omdat in deze proef de vagi intact waren, wordt de polsversnelling der voorkamers onderbroken door een voorbijgaande verlangzaming (bij X). Deze bepaalt zich natuurlijk alleen tot de voorkamers, omdat de klem van Erlanger het overgaan van de remming door den vagus op den ventrikel verhindert. Na 4½ minuut was de adrenalinewerking geheel voorbijgegaan. Een tweede injectie

van 0.1 mg. suprarenine gaf nogmaals dezelfde veranderingen aan voorkamer en ventrikel.

Op dezelfde manier verliepen de overige proeven; altijd was de vergrooting van de voorkamer- en kamerslagen duidelijk. De polsfrequentie der ventrikels nam meestal 8—10 slagen toe. Slechts in één geval was de frequentievermeerdering 15 slagen (van 30—45). Dikwijls traden enkele ventriculaire extrasystolen op. Dit werd bij de door mij gebruikte hoeveelheid niet regelmatig gezien.

Ook de polsversnelling van de voorkamers trad regelmatig op en wel bij de door mij gekozen proefopstelling, zoowel bij intacte als bij doorsneden vagi. De stijging van den arterieelen bloeddruk was in eenige proeven veel meer uitgesproten dan in fig. 11.

Samenvattend kan men zeggen, dat adrenaline bij den hond met totaal hartblok niet alleen de contracties van de voorkamers, maar ook die der kamers versnelt en versterkt.

Deze resultaten komen overeen met de proeven van Cullis and Tribe¹⁾ die bij konijnen na doorsnijding van den bundel van His versnelling der voorkamer- en kamercontracties gezien hebben.

b. Partieel blok.

Bij het adrenaline zijn de verhoudingen, die optreden tijdens de inwerking bij partieel blok, veel gemakkelijker na te gaan dan bij het strophantine. Met verhoogde automatie der kamers als zoodanig behoeft nagenoeg geen rekening gehouden te worden. Door adrenaline treedt, zooals boven is aangetoond, bijna geen vermeerdering van de frequentie der automatisch slaande kamers op. Naast versterking van de contracties van de beide hartafdeelingen kon slechts in één geval een vermeerdering der frequentie van de kamer bij totaal blok van 30 tot 45 slagen per minuut worden waargenomen. In de overige gevallen was zij altijd veel geringer. De invloed van het adrenaline, die zich bij partieel blok bij het overlevende zoogdierenhart kan doen gelden, is dus in hoofdzaak afhankelijk van een directe werking op

¹⁾ W. Cullis and E. M. Tribe. Distribution of nerves in the heart. Journ. of Phys. 46, 141, 1913.

het geleidingssysteem en van frequentieveranderingen. Nu speelt de frequentieverandering op het overlevende zoogdierenhart door adrenaline juist een belangrijke rol. Szymonowicz¹⁾ en Olivier en Schäfer²⁾ zagen bij het hart in situ na uitschakeling van den vagus, Gottlieb³⁾ bij het preparaat van Hering-Bock, Cleghorn⁴⁾ Gatin-Gruzewska en Maçiag⁵⁾, Austoni⁶⁾ bij het Langendorffpreparaat na adrenaline vergrooting en versnelling van den hartslag. Deze versnelling, die ook bij intacte vagi na subcutane injectie bij den mensch kan optreden, vormt op zichzelf een beletsel om adrenaline bij geleidingsstoornissen aan te wenden; komt er polsverlangzaming, dan is deze het gevolg van centrale vaguswerking, die op zichzelf al geleidingsstoornissen kan veroorzaken. De vooruitzichten om met adrenaline bij bestaande geleidingsstoornissen een gunstig effect te verkrijgen, zijn dus niet groot.

Experimenteele en klinische waarnemingen over de werking van het adrenaline bij partieel blok zijn mij niet bekend.

Zeven proeven werden genomen waarbij adrenaline inwerkte bij partieel blok. Bij twee proeven was het blok reeds voorbij gegaan voor adrenaline in het hart kwam. Een maal was er spontaan partieel blok gekomen. In de vier overige gevallen deed het adrenaline zijn invloed gelden gedurende het partieele blok. De sterkte van de oplossing was 1 : 3 à 4 miljoen. Bij deze concentratie verkrijgt men eerst vergrooting, daarna versnelling van de contracties. De frequentievermeerdering blijft daarbij matig en bedraagt ongeveer 20 slagen per minuut. Slechts eenmaal werd een belangrijke frequentievermeerdering (van 200—312 per minuut) waargenomen. In geen van deze

1) Szymonowicz. Die Function der Nebenniere. Pfl. Arch. 64, 111, 1896.

2) Olivier and Schäfer. The physiological effects of the extracts of the suprarenal capsules. Journ. of Phys. 18, 230, 1895.

3) R. Gottlieb. Ueber die Wirkung des Nebennierenextracts auf Herz und Gefäße. Schmiedeberg's Arch. 38, 99, 1897 en 43, 286, 1900.

4) A. Cleghorn. The action of animal extracts, bacteriel cultures and culture filtrates on the mammalian heart. Am. Journ. of Phys. 2, 273, 1899.

5) Z. Gatin-Gruzewska et Maçiag. L'action de l'adrénaline pure sur le coeur isolé. Journ. de Phys. et Path. générale 11, 28, 1909 en Soc. de biologie 63, 23, 1907.

6) Austoni. Action de l'extrait cortical et de l'extrait médullaire de glande surrenale sur le coeur des mammifères, Arch. ital. de biologie 56, 354, 1911.

gevallen werd door directe adrenalinewerking een erger worden van het blok geconstateerd.

Het blok gaat tijdens de doorstrooming met adrenaline-oplossing voorbij, meestal snel, soms langzamer, maar een langer duur van het blok of een overgang van 3:2 rythme in 2:1 rythme werd niet gezien. Werkt het adrenaline in, wanneer het blok reeds voorbij gegaan is, dan treden wel de bekende veranderingen door adrenaline, als vergrooting van de contractie en frequentievermeerdering zeer duidelijk op, maar steeds blijft dan de normale opeenvolging tusschen voorkamer- en kamerslagen behouden. Ook wanneer men de oplossing versterkt, nadat het blok tijdens de adrenalinewerking is voorbij gegaan, komen er geen veranderingen in de geleiding meer voor. Eenmaal werd bij excessieve vermeerdering van de voorkamerfrequentie (van 200—312) een terugkeer tot het 2:1 rythme gezien. Na frequentievermindering (tot 186 p. min.) keerde de normale opeenvolging van boezem- en kamercontracties weer terug, zonder den gewonen overgang in 3:2 rythme. De overgang van het normale rythme in blok moet dus hier aan de enorme frequentievermeerdering worden toegeschreven. Het behoeft overigens geen verwondering te baren, dat adrenaline, niettegenstaande de frequentievermeerdering, geen erger worden van het partieele blok veroorzaakt. Volgens de onderzoekingen van Schram¹⁾ wordt door adrenaline de systole verkort, de diastole verlengd. Niettegenstaande de versnelling van de hartactie door adrenaline heeft dus de bundel tijdens een contractie relatief meer gelegenheid om zich te herstellen dan bij eene versnelling, die niet door adrenaline, maar b.v. door temperatuursverhooging tot stand komt. Alleen bij enorme frequentievermeerderingen werkt dit mechanisme niet meer voldoende.

Maakt men, terwijl de adrenaline-oplossing door het hart stroomt, opnieuw blok, hetgeen gemakkelijk geschiedt door Cu tegen den bundel van His te houden, dan verdwijnt dit blok weer, niet sneller maar ook niet langzamer dan voor adrenaline.

Het adrenaline op zichzelf veroorzaakt dus, zooals uit deze

¹⁾ P. W. Schram. De dynamica van het zoogdierenhart bij aortainsufficiëntie. blz. 263 Dissertatie Utrecht 1915.

proeven blijkt, geen slechter worden van de geleiding. Gaat de adrenalinewerking gepaard met versnelling dan kan, wanneer deze zeer groot is, het blok weer terugkeeren. Het slechter worden van de geleiding komt dan op rekening van de frequentievermeerdering.

In een geval, waar spontaan blok ontstaan was, wekte adrenaline in dezelfde concentratie wel vergrooting van voorkamer- en kamerslagen, maar geen frequentievermeerdering op. Het partieele blok (2:1 rythme) bleef echter bestaan. Een terugkeer tot het normale rythme, zooals bij spontaan blok na strophantine werd gezien, vond niet plaats. Het 2:1 rythme duurde voort, totdat de proef na 15 minuten werd afgebroken. Mogelijk is het dus, dat adrenaline hier eeniger mate de verdere ontwikkeling der geleidingsstoornis heeft tegen gehouden. Men kan hieruit evenwel niet besluiten, dat adrenaline een verbetering der geleiding geeft.

HOOFDSTUK VIII.

COFFEINE.

a. Totaal blok.

Over de werking van coffeine op de werkzaamheid der kamers bij totaal hartblok zijn geen onderzoekingen gedaan. Het schijnt mij het beste toe, de beschrijving der werking te doen aan de hand van die proef, waarbij de veranderingen bijzonder duidelijk uitgedrukt waren.

Fig. 12a vertoont de voorkamer- en ventrikelcontracties en de bloeddrukcurve van een gedecerebreerden hond, bij wien door de klem van Erlanger totaal hartblok was te voorschijn geroepen. Fig. 12b vertoont, na intraveneuze injectie van 0.1 g. Coffeinum-Na-benzoicum, een vergrooting van de kamer- en voorkamerslagen en grootere uitslagen van den Hg-manometer. De polsfrequentie van voorkamers en ventrikels is niet veranderd. Daarna werd nog 0.4 g. Coff.-Na-benz. intraveneus geïnjecteerd. De grootte der contracties van kamers en voorkamers neemt daarna weer af. (fig. 12c). Daarentegen treden er nu enkele extrasystolen van de kamers op. Deze nemen in het verdere verloop van de proef (fig. 12d) toe in aantal. Op deze wijze komt het door kamerextrasystolen tot een uitgesproken vermeerdering van de polsfrequentie der kamers, terwijl de voorkamerfrequentie nagenoeg niet verandert. Deze extrasystolen hoopen zich langzamerhand meer en meer op. Er treden groepen van 3, 4, 5, 6 en meer slagen op en de curve gaat daardoor over in den vorm, die in fig. 12e te zien is. De voorkamerfrequentie is niet veranderd. Daarentegen is er een buitengewone extrasystolische tachycardie der kamers gekomen, wier frequentie (192) die van de voorkamers (132) overtreft. Daardoor is het karakter der bloeddrukcurve volkomen veranderd. Tegelijkertijd is het tot

een centrale prikkeling van het dier gekomen. Op de ventrikelcurve zijn groote uitslagen te zien, die door spontane adembewegingen veroorzaakt zijn. Daarop werden de beide vagi doorsneden. Fig. 12f is bij stilstand van de kunstmatige ademhaling geregistreerd. De frequentie der voorkamers bedraagt 210 per minuut, die van de automatisch slaande kamers 264: de kamers slaan dus frequenter dan de voorkamers. Drie spontane ademhalingsbewegingen zijn op de ventrikelcurve zichtbaar. De arterieele bloeddruk is aanmerkelijk gestegen en vertoont rythmische schommelingen, die er als ademhalingsgolven uitzien, maar, omdat de kunstmatige ademhaling is stopgezet, hierdoor niet veroorzaakt worden.

In deze proef kwam het dus na coffeine eerst tot een voorbijgaande versterking van de voorkamer- en kamerslagen, na vermeerdering der dosis tot extrasystolen van de automatisch slaande kamers, die langzamerhand in hoeveelheid toenamen, totdat daaruit een enorme ventriculaire tachycardie tot 264 slagen in de minuut ontstond. De ventrikel ging ten slotte woelen.

De in deze proef waargenomen veranderingen waren niet alle in iedere proef te zien. De vergrooing van de kamercontracties was steeds duidelijk. Daarentegen kwam het slechts in drie van de vijf proeven tot het optreden van extrasystolen. In eenige gevallen werden de extrasystolen van de kamer na coffeine bij snellen gang van het kymografion geregistreerd. Daarbij bleek, zooals te verwachten was, dat zij niet door een compensatoire pauze gevolgd werden. Ook de uitmeting van de extrasystolen op fig. 12c en d toont, dat geen compensatoire pauze daarbij is vast te stellen. Het zijn dus typische ventriculaire extrasystolen bij ventrikelautomatie.

Kort samengevat bestaat dus de werking van het coffeine op de automatisch slaande hondenventrikel bij totaal hartblok in een voorbijgaande versterking der contracties en in een versnelling, die door kamerextrasystolen veroorzaakt wordt, die zich ten slotte zóó kunnen ophoopen, dat er een maximale kamertachycardie tot stand komt, waarbij de frequentie der kamers die der voorkamers overtreffen kan. De contracties der voorkamers worden onder deze omstandigheden slechts voorbijgaand versneld.

b. Partieel blok.

Wanneer men in de klinische literatuur de spaarzame gevallen, waarin de werking van coffeine bij geleidingsstoornissen beschreven is, nagaat, worden de verwachtingen om hiermede verbetering van blok te verkrijgen, niet hoog gespannen. Semerau¹⁾ geeft een geval aan van partieel blok waarbij coffeine verslechting van den toestand gaf. Was er eerst alleen bij beweging dissociatie, na coffeine trad deze ook op tijdens rust, niettegenstaande frequentievermindering. Des te meer opvallend is het, wijl een combinatie van physostigmine-atropine hier een gunstig effect op de geleiding heeft uitgeoefend. Edens²⁾ beschrijft een geval, waarin bij geleidingsstoornis met uitval van ventrikelsystolen coffeine werd gegeven; tijdens de coffeinewerking kon de toestand van de geleiding niet beoordeeld worden, maar daarna bestond er totaal blok. In beide gevallen is dus door of ondanks coffeine de toestand van de geleiding slechter geworden.

Experimenteel onderzoek over de werking van het coffeine bij geleidingsstoornis is mij niet bekend.

Op het overlevende hart verwacht men vanzelf al geen gunstig effect. De werking van het coffeine op het overlevende hart bestaat in vergrooting en versnelling van de contracties, zoowel van voorkamer als kamer (Bock³⁾, Hedbom⁴⁾, Cushny en Van Naten⁵⁾, Kakowski⁶⁾). Frequentievermeerdering is op zichzelf al nadeelig bij geleidingsstoornissen. Het in zijn functie gestoorde geleidingssysteem heeft dan geen tijd om te herstellen. Bij het hart met intact zenuwstelsel zou mogelijk de door coffeine vermeerderde vagustonus dezen nadeeligen invloed van de versnelling kunnen tegengaan. Alleen vagusprikkeling kan ook aanleiding geven tot geleidings-

¹⁾ M. Semerau. Ueber die Beeinflussung des Blockherzens durch Arzneimittel. D. Arch. f. klin. Med. 120, 291, '16.

²⁾ Edens. Pulsstudien. D. Arch. f. klin. Med. 100, 221, '10. Zie ook Wenckebach. Die Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit.

³⁾ Bock. Ueber die Wirkung des Coffeins und des Theobromins auf das Herz. Schm. Arch. 43, 367, 1900.

⁴⁾ K. Hedbom. Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugethierherz. Skand. Arch. f. Phys. 9, 1, 1899.

⁵⁾ A. R. Cushny and Van Naten. Arch. int. de Pharm. et Ther. 9, 169, '99.

⁶⁾ Kakowski, l.c. blz. 50.

stoornis. Atropine kan hier geen redding brengen. Dan zou eerst recht duidelijk de polsversnelling van coffeine, juist omdat de vagustonus is opgeheven, tot uiting kunnen komen en een slechter worden van de geleiding veroorzaken.

Ook bij experimenteel blok, waar altijd een groote neiging tot verbetering der geleiding aanwezig is, speelt frequentievermeerdering een groote rol. Zij gaat in vele gevallen het herstel van het normale rythme tegen. In 't algemeen oefent coffeine een slechten invloed uit op de geleiding; dit komt evenwel meer door de polsversnelling, die het coffeine geeft, dan door specifieke gifwerking.

In 6 proeven, waarbij partieel blok was gemaakt, deels door druk, deels door nitras argenti op den bundel te brengen, werd de werking van coffeinum-Na-benzoicum nagegaan; 5 cc. eener 10 % oplossing werden bij 500 cc. vloeistof van L.R. gevoegd (= 1 : 1000). Bij deze oplossing komt immer polsversnelling tot stand. De frequentie kan daarbij enorm stijgen. De grootste vermeerdering, die werd waargenomen, bedroeg 100 slagen p. min. (van 180—280); meestal is zij geringer (30 à 60 slagen per min.). De voorkamerslagen worden altijd grooter, de ventrikelslagen nemen dikwijls in grootte toe; soms blijven zij gelijk, een enkelen maal worden zij ook kleiner. Neemt men nog grooter gifconcentratie, dan worden de kamerslagen snel kleiner, vooral ten koste van de diastole. Vijf maal werkte het coffeine in tijdens het partieele blok, één maal was het blok juist voorbijgegaan toen het coffeine in het hart kwam. Wanneer het blok voorbijgegaan is vóór coffeine in 't hart is gekomen, onderscheidt zich de werking in niets van die bij normale harten. De frequentie stijgt, de voorkamer- en kamerslagen worden grooter. Uitval van ventrikelsystolen of blok komt niet meer voor. Bij vermeerdering van de gifdosis nemen de uitslagen in grootte af, maar geleidingsstoornissen blijven uit.

Bestaat het blok nog, terwijl de coffeinewerking begint, dan kan dit blijven voortduren. Soms wordt de graad van blok dan weer erger. In fig. 13 waar, door den bundel met nitras argenti te bewerken, eerst totaal, daarna partieel blok (2 : 1 rythme) ontstaan was, ziet men het normale rythme terugkeeren. Er bestaat bij het begin der figuur 3 : 2 rythme. De frequentie der voorkamer is 186, die der kamer 128 per minuut.

De coffenewerking wordt duidelijk aan de vergrooting der voorkamerslagen. Voorloopig blijft de frequentie gelijk. Het blok gaat dan ook verder terug; na iederen vijfden voorkamerslag valt er een ventrikelslag uit. Dan eerst beginnen de voorkamers sneller te slaan; de frequentie stijgt van 186—198 per minuut. Het 3 : 2 rythme komt weer te voorschijn. De polsversnelling gaat verder. Na eenigen tijd contraheeren de voorkamers zich 230 maal per minuut. Deze groote frequentie, misschien in samenwerking met coffeiewerking, is niet gunstig voor de geleiding; 2 : 1 rythme treedt weer op. Het 2 : 1 rythme bleef bestaan gedurende het verdere verloop van de proef, die meer dan een half uur duurde, terwijl de frequentie al dien tijd constant bleef. Het slechter worden der geleiding is hier voornamelijk te wijten aan de frequentievermeerdering. De vergrooting van de voorkamerslagen door coffeine bij gelijk blijvende frequentie treedt op, terwijl het blok nog terug gaat. Zoodra de frequentie hooger wordt, neemt de geleidingsstoornis toe. De verdere frequentievermeerdering had een overgang van het 3 : 2 rythme in 2 : 1 rythme tot resultaat. Of het langdurig voortbestaan van het 2 : 1 rythme en het niet overgaan van het partieele blok tot totaal blok het gevolg is van de tegenstelling tusschen de natuurlijke neiging van het geleidingssysteem om zijn functie te herstellen, die ook bij frequentievermeerdering blijft bestaan, en ongunstige coffeiewerking, is moeilijk uit te maken. Er blijkt evenwel uit, dat, als het coffeine als zoodanig een slechte werking heeft, deze slechts zeer gering is, maar dat een zeer groote invloed op het slechter worden der geleiding aan de frequentievermeerdering toekomt.

Wordt de frequentie minder gedurende het coffeine, dan kan ook de graad van blok minder worden. Een anderen keer was 3 : 1 rythme na bundelafklemming ontstaan. De voorkamerfrequentie steeg na coffeine van 134—178 per minuut. Het 3 : 1 rythme bleef ook hier weer bestaan. Na $\pm 500'$ verminderde de voorkamerfrequentie van 198—164 p. min. Nu antwoordde de kamer op iederen tweeden voorkamerslag. Daarna vermeerderde de frequentie weer tot het oorspronkelijke getal; het 3 : 1 rythme keerde daarbij terug. Het partieele blok bleef dan bestaan gedurende het verdere verloop van de proef. Indien

het coffeine een nadeeligen invloed op de geleiding uitoefent, hetgeen dan zou blijken uit den langen duur van het blok, is deze ook hier niet groot. Wanneer het zeer slecht werkte, zou men bij een frequentievermindering van 32 slagen per minuut geen vermindering van de geleidingsstoornis verwachten.

Nog een derden maal bestond aan het einde eener proef het blok nog. Door registratiemoeilijkheden kon de toestand in het middengedeelte van de proef niet goed beoordeeld worden. Er ontstond een tachycardie, waarbij de frequentie der kamers plots steeg van 180—240 slagen per minuut. De uitslagen van de kamer vermeerderden enorm in grootte en namen toe van 1.70—6.15 cm. Na afloop van den tachycardischen aanval bestond er 2:1 rythme; de voorkamerfrequentie bedroeg 186, de kamerfrequentie 93. Het 2:1 rythme bleef tot het einde der proef bestaan. Het juiste verloop van de proef, kon, als gezegd, niet vastgesteld worden: in het begin van de coffeinewerking bestond er 2:1 rythme, dit is misschien overgegaan in normaal rythme (kamerfrequentie voor tachycardischen aanval gelijk aan voorkamerfrequentie); dan kwam er een versnelling en enorme vergrooting van de kamerslagen, waarna onder frequentievermindering der kamer weer 2:1 rythme optrad. De plotseling optredende versnelling en vergrooting der kamerslagen doet hier een ventriculaire tachycardie vermoeden, waarbij de voorkamer in dezelfde frequentie bleef doorkloppen. Dit zou dan het gevolg zijn van door coffeine verhoogde kamerautomatie, zooals deze bij compleet blok werd waargenomen (zie boven).

Uit deze gevallen blijkt, dat de versnelling van de voorkamers, die het coffeine geeft, een groote oorzaak is geweest voor het bestaan blijven van het blok gedurende langeren tijd. Van een ongunstig effect op de geleiding van het coffeine als zoodanig kan men niet goed spreken. Indien dit zoo was, zou men toch eigenlijk bij de voortdurende doorstrooming van het coffeine door 't hart, tezamen met de frequentievermeerdering een hooger en graad van blok, tot compleet blok toe, verwachten. Te meer komt men tot dit besluit bij de beschouwing van de twee andere proeven. In pr. 2-VII-'17 ging het blok tijdens de coffeinewerking in 190' voorbij. De frequentievermeerdering van de voorkamer bedroeg 20 slagen in de minuut (van 148—168). Er bestond 2:1 rythme, dat op gewone wijze overging in normaal rythme. Verhooging van de gifconcentratie deed het blok niet wederkeeren.

Eenmaal werd van het begin afaan een nog grooter dosis coff.-Na-benz. (1 : 800), tijdens het blok toegevoegd, in de

verwachting hiermede direct een volkomen dissociatie tusschen voorkamers en kamers teweeg te brengen. Niettegenstaande de duidelijke toxische werking, bestaande in verkleining van de ventrikelslagen ten koste van de diastole, kon het herstel tot het normale rythme niet tegengehouden worden. Wel werd de terugkeer tot het normale rythme vertraagd. Het partieele blok (2 : 1 r.) had gedurende 10 minuten constant bestaan; daarna begon er 3 : 2 rythme op te treden. Gewoonlijk gaat dan het blok binnen eenige tientallen seconden voorbij. De langste duur van het partieele blok, die in verschillende proeven werd waargenomen, bedroeg 15 minuten. Dit is evenwel een zeldzaamheid. Hier duurt het nog 10 minuten voordat het blok gepasseerd is. De gifwerking is te zien aan het afnemen van de diastole (zie fig. 14). De voorkamerfrequentie stijgt eerst van 81—96. Het 2 : 1 rythme keert weer terug, maar 110'' na het begin der coffeinewerking komt gedurende 20' het 3 : 2 rythme weer te voorschijn, hoewel de voorkamerfrequentie vermeerderd was tot 102 slagen per minuut. De voorkamerfrequentie vermeerderde nog tot 132 slagen per minuut. Het 2 : 1 rythme keert weer terug en blijft nu bij constante frequentie van de voorkamer 500' onafgebroken bestaan. Daarna ging het blok in 40' voorbij. Het normale rythme was weer hersteld; de kamerslagen waren zeer klein geworden. Meerdere toevoeging van coffeine was niet in staat om weer geleidingsstoornis te maken. Bij deze zeer groote hoeveelheid coff.-natr.-benz., waarbij de schadelijke inwerking op de hartspier zelf duidelijk aan het licht kwam, werd het geleidingsherstel wel vertraagd, maar niet verhinderd. De frequentievermeerdering der voorkamers bedroeg in het geheel 28 slagen per minuut en kwam slechts langzaam te voorschijn. Bij geringe frequentievermeerdering had nog voor korten tijd terugkeer tot het 3 : 2 rythme plaats. Er blijkt dus bij deze zeer groote hoeveelheid coffeine wel een geringe nadeelige invloed op de geleiding te bestaan; want bij constante frequentie van 132 blijft het blok nog 500' bestaan: maar groot is het effect niet.

Uit de 5 proeven, waarbij het coffeine natr.-benz. inwerkte tijdens het partieele blok blijkt, dat in 3 gevallen het partieele blok voor meer dan een half uur bestaan bleef, in één geval

de terugkeer tot het normale rythme vertraagd werd en één maal het blok zonder vertraging voorbijging. Altijd ging het langer dan normaal blijven bestaan van het blok gepaard met frequentievermeerdering. Treedt de frequentievermeerdering niet op den voorgrond dan gaat het blok ook in korten tijd voorbij. De nadeelige invloed van het coffeine natr. benz. op de geleiding moet dan ook in hoofdzaak worden toegeschreven aan de daarbij optredende frequentievermeerdering.

HOOFDSTUK IX.

CAMPHOR.

a. Totaal blok.

Terwijl bij de tot nog toe besproken artseniymiddelen constante resultaten zijn verkregen met betrekking tot hun werking op de automatisch slaande kamers, is dit bij camphor niet het geval. Terwijl ik in één proef een éclatante werking waarnam, in een andere proef een duidelijke werking zag, verliep de rest van de experimenten volkomen negatief. Bij de groote tegenspraken, die nog altijd over de camphorwerking op den bloedsomloop tusschen de verschillende onderzoekers (Seligmann¹⁾, Gottlieb²⁾, Winterberg³⁾) bestaan is dit niet te verwonderen. Ik geef mijn resultaten dan ook slechts als casuistische mededeeling, zonder tot nu toe in staat te zijn, een oorzaak voor het verschillend uitvallen der experimenten te kunnen geven. Onderzoekingen van andere experimentatoren over de werking van camphor op de automatisch slaande ventrikels van het zoogdier, zijn mij niet bekend. In 't geheel werden 9 proeven op honden van 5—9.7 K.G. genomen. De camphor werd in 1 % oplossing in 36 % alcohol zeer langzaam intraveneus geïnjecteerd. De injecties werden in een hoeveelheid van 1—2½ cc herhaald tot een werking begon of het

¹⁾ E. Seligmann. Zur Kreislaufwirkung des Kampfers. Schmiedebergs Arch. 52, 333, 1905.

²⁾ R. Gottlieb. Zur Herzwirkung des Kampfers. Zschr. f. exp. Path. u. Ther. 2, 385, 1905. Ueber die Einwirkung des Kampfers auf das Herzflimmern. Zschr. f. exp. Path. u. Ther. 3, 588, 1906.

³⁾ H. Winterberg. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Kampfers auf das Herz und die Gefäße von Säugethieren. Pfl. Arch. 94, 455, 1903. Ueber Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampfer. Zschr. f. exp. Path. u. Ther. 3, 182, 1906.

hart stilstond. Fig. 15 (a—d) geeft een beeld van de bovenvermelde positieve proef. In deze proef kwam er na injectie van camphor, ten eerste een zeer belangrijke versterking van de kamerslagen (Fig. 15b), die zoo duidelijk was, dat zij met het bloote oog direkt te zien was; ten tweede een stijging van den arterieelen bloeddruk (Fig. 15b en c), die van 59 tot een maximum van 89 mm. Hg. steeg (het is onzeker of deze bloeddrukstijging uitsluitend van de versterking der kamerwerkzaamheid of bovendien nog van een gelijktijdige prikkeling van het vasomotorisch centrum afhankelijk is); ten derde een vermeerdering van de voorkamerfrequentie (Fig. 15b en c), die steeg van 150—189; ten vierde een versterking van de voorkamerslagen (Fig. 15b, c en bijzonder d); ten vijfde een prikkeling van het centrale zenuwstelsel, hetgeen zich uitte in het optreden van spontane adembewegingen bij het ruimschoots kunstmatig geventileerde dier. (Fig. 15c en d).

Een nadere analyse van deze resultaten kon tot mijn spijt niet gemaakt worden, omdat het niet gelukte hen in andere proeven met zekerheid te reproduceeren. Slechts in een andere proef trad een duidelijke versterking en versnelling van de voorkamercontracties op. Het kwam tot het optreden van ventriculaire extrasystolen en tot versterking van de kamerwerkzaamheid, zonder dat de gemiddelde bloeddruk steeg. De overige 7 proeven verliepen totaal negatief. Het kon dus ook niet vastgesteld worden, welk aandeel de geïnjiceerde hoeveelheden alcohol op de beschreven verandering van den bloedsomloop gehad hebben.

De versnelling van de voorkamer kan in verband gebracht worden met de door Loewi¹⁾ na camphorinjecties bij konijnen en katten waargenomen verzwakking van de vaguswerking.

Hoe het dan ook zij, toch schijnt het zeker, dat camphor in alcoholische oplossing bij intraveneuze injectie onder bepaalde, niet verder geanalyseerde voorwaarden een inconstante prikkelende werking op de automatisch slaande kamer van het hondenhart kan uitoefenen.

¹⁾ O. Loewi. Ueber den Einfluss von Chloralhydrat auf den Erfolg der Vaguswirkung. Schmiedebergs Arch. 70, 323, '12.

b. Partieel blok.

Niettegenstaande de talrijke onderzoekingen over de werking van camphor op het hart, is het tot nu toe niet gelukt de voorwaarden, waaronder door camphor constant een prikkelende werking op het hart wordt teweeggebracht te vinden. Een overzicht van het geheele camphorvraagstuk is eenigen tijd geleden door v. d. Velden ¹⁾ gegeven, zoodat het overbodig is hier diep op de literatuur in te gaan. Maar uit de literatuur blijkt, dat er door verschillende onderzoekers wel een hart-versterkende werking is aangetoond, dat deze echter niet in alle gevallen wordt verkregen. Ook bij het overlevende zoogdierenhart bestaat geen eenstemmigheid. Terwijl Gottlieb ²⁾ en Seligmann ³⁾ duidelijk een gunstig effect in enkele gevallen verkregen, kon Winterberg ⁴⁾ bij kleine hoeveelheden geen verandering, bij grootere slechts functievermindering vaststellen. Heubner ⁵⁾ zag bij een camphordampconcentratie van 1 : 1.000.000 in 't Hering-Bocksche preparaat na een aanvankelijk exciteerende werking nog depressieverschijnselen. Zijn resultaten duiden aan, dat men misschien bij zeer lage camphorconcentratie een constante gunstige werking kan verkrijgen.

Een onderzoek over de werking op het geleidingsvermogen van het hart door camphor, is nog niet verricht. Klinisch ⁶⁾ heeft men camphor wel aangewend bij partieele geleidingsstoornissen, maar hiermede geen succes gehad. — Ik heb mij zeer veel moeite gegeven de werking van camphor zoowel op de geleiding als op de contractiliteit van het hart na te gaan. De resultaten, die dit onderzoek opleverde, zijn evenmin constant; verschillende interessante waarnemingen werden echter gedaan. In 't geheel werden er 35 proeven met camphor genomen. Een oplossing van gewone Japancamphor in Ringer-vloeistof ter sterkte van 0.142 % gedeeltelijk van Merck, ge-

1) R. von den Velden. Die Kamphertherapie der Kreislaufstörungen. Zentr.bl. f. Herz. u. Gefässkrankh. 8, 27, 1916. (Hier uitvoerige literatuur).

2) R. Gottlieb, l.c. blz. 69.

3) E. Seligmann, l.c. blz. 69.

4) H. Winterberg, l.c. blz. 69.

5) Heubner, Zschr. f. exp. Med. 1, 267, 1913.

6) Semerau, l.c. blz. 3.

deeltelijk zelf gemaakt, werd gebruikt. Verschillende hoeveelheden van deze oplossing werden gevoegd bij 500 cc. Ringers vloeistof.

Het partieele blok werd altijd gemaakt door Cu tegen den bundel van His te houden. In 5 proeven werden 10cc 0.142 % Camphor:500 Ringer gebruikt of 1:35.000. In 3 van deze proeven bleef het partieele blok (2:1 rythme) langen tijd (880", 430" en 390") nadat het camphor in 't hart was gekomen bestaan. Uit den langen duur van het blok zou men tot een nadeeligen invloed van camphor op de geleiding moeten besluiten. De frequentie van de voorkamer onderging nagenoeg geen veranderingen. De natuurlijk aanwezige blok verbeterende factor heeft eerst na langen tijd den slechten invloed van het camphor kunnen overwinnen. Een geleidingverbeterende invloed van het camphor is met zekerheid uit te sluiten. In de twee andere proeven, waarbij dezelfde concentratie van de camphoroplossing gebruikt werd, verdween het blok na resp. 25' en 40". Deze korte duur van het blok behoeft op zichzelf geen aanleiding te zijn om van een verbetering van de geleiding door camphor te spreken. En wanneer er geen andere verschijnselen waren opgetreden, zou men deze proeven kunnen rangschikken onder diegene, waarbij noch beter, noch slechter worden der geleiding kan worden aangetoond. Evenwel waren er in proef 5—II—'18, waar het 25' duurde, voordat het partieele blok was voorbijgegaan, merkwaardige veranderingen. Vóór camphor bestond er 2:1 rythme. Toen camphor in 't hart kwam veranderde het 2:1 rythme in 3:1 rythme bij gelijk blijvende frequentie. De geleiding tusschen boezem en kamer werd dus aanvankelijk slechter, 't geen in overeenstemming is met de vorige proeven. De contractiliteit van de kamers nam daarbij toe. Dit is in tegenstelling met het gewone gebeuren, waar vermindering der geleiding en vermindering der contractiliteit hand in hand gaan. Na korten tijd veranderde het 3:1 rythme plotseling in normaal rythme, zonder overgang in 2:1 rythme en mindere graden van blok. De frequentie van de voorkamer onderging hierbij geen verandering. In deze proef vond dus eerst een slechter worden van de geleiding plaats, n.l. een overgang van 2:1 in 3:1 rythme; eenige seconden later een verbetering der geleiding n.l. een

overgang van 3:1 rythme in normaal rythme. Deze overgang van 3:1 rythme in normaal rythme wordt in normale proeven nooit gezien. Een maal is een dergelijke overgang, maar niet zoo sterk uitgesproken, nogmaals gezien. Het 2:1 rythme ging plotseling over in normaal rythme. In verdere proeven, waar overigens kleinere hoeveelheden camphor gebruikt werden, zijn dergelijke verbeteringen der geleiding niet meer gezien. Zij vormen dus in ieder geval uitzonderingen.

Wanneer kleinere hoeveelheden camphor worden gebruikt kan nog dikwijls een lang dueren van het partieele blok worden waargenomen. Zoo werd eenmaal na 1cc. 0.142 % camphor : 500 R. of 1:350.000 een duur van het blok van 950" gezien. In de overige proeven waar, om aanstonds te noemen redenen, voortdurend minder camphor bij de Ringer-oplossing werd gevoegd, werd de slechte invloed, die camphor op de geleiding kan uitoefenen, minder duidelijk. Maar in enkele gevallen gelukte het toch, zelfs bij zeer kleine hoeveelheden (0.01 cc. : 500 R. 0.142 % of 1:35.000.000) het schadelijk effect aan te toonen, terwijl dan toch een gunstig effect op de contractiliteit werd gezien. Behalve de twee bovengenoemde uitzonderingen werd nimmer een gunstige werking op de geleiding door camphor waargenomen.

In 5 proeven trad spontaan geleidingsstoornis tusschen voorkamer en kamer op. Zooals reeds meermalen is gezegd, gaat deze nooit vanzelf terug tot het normale rythme. Werd camphor in verschillende concentratie afwisselend van 1:3.500.000 tot 1:3.500.000.000 toegevoegd, dan werd hiermede geen verbetering van het blok verkregen. Een acuut slechter worden der geleiding werd hierbij evenmin gezien. Een goede invloed van het camphor op de geleiding was dus ook hier niet te bespeuren. Over 't algemeen kan men dus uit deze proeven besluiten, dat de geleiding door camphor in grootere hoeveelheden slechter wordt en bij kleine hoeveelheden of geen, of een ongunstig effect gezien wordt. Tot het toedienen van kleinere doses camphor werd overgegaan, omdat gebleken was, dat er een geringe vergrooting van de voorkamerslagen plaats greep bij een hoeveelheid van 1:35.000. Deze vergrooting, die ook na mindering der dosis constant optrad, bleek naderhand grootendeels veroorzaakt te worden door

een fout in de proefopstelling. Om de gifoplossing sneller het hart te laten bereiken, was een afzonderlijke kraan bij de hartcanule gemaakt, waardoor de vloeistof uit de schadelijke ruimte snel kon wegllopen. Zooals later bij controleproeven bleek, had dit openzetten van de kraan tijdelijke verschillen in druk en temperatuur ten gevolge, waardoor de frequentie en de uitslagen van de voorkamers veranderingen ondergingen. De uitslagen van de kamer veranderden daardoor niet. Toch waren de veranderingen in de voorkamerslagen zoo frappant, dat niet alleen aan secundaire veranderingen, maar ook aan primaire door camphorwerking moest gedacht worden. De toeneming in grootte van de voorkamercontracties toch nam toe bij het kleiner worden der gifdosis. De grootste voorkamercontracties werden waargenomen bij een hoeveelheid van 1:350.000. Er werd nu ook verwacht, dat er een vergrooting van de kamerslagen te voorschijn zou komen bij nog geringer concentratie. En werkelijk gelukte het ook. De vergrooting van de kamerslagen had evenwel niet constant plaats. Zij trad op, zoowel in die gevallen, waarin het blok nog bestond, als in die, waarin het blok reeds voorbijgegaan was. De beste werking, wat de vergrooting der kamerslagen betreft, werd verkregen bij een hoeveelheid van 1:35.000.000. Bij nog kleinere hoeveelheden camphor werd zij minder duidelijk. Bij een honderd maal kleinere concentratie werd zij niet meer gezien. Deze hoeveelheid leek zoo belachelijk klein, dat er toe werd overgegaan controleproeven te nemen. Deze bestonden hierin, dat eerst zonder gif de kraan ter snelle doorstrooming herhaaldelijk geopend en gesloten werd; daarna werd hetzelfde herhaald bij een gifconcentratie, die geen uitwerking had en eerst daarna werd een gifconcentratie door het hart geleid, die zeker effect moest hebben. Bij een enkele controleproef, waar het snel laten doorstroomen van de vloeistof en 1:3.500.000.000 geen veranderingen in voorkamer- en kamerslagen veroorzaakte, gaf een camphoroplossing van 1:35.000.000 een duidelijke vergrooting van de voorkamerslagen, die constant bleef bestaan, en een tijdelijke vergrooting van de kamerslagen. Het snel laten doorstroomen alleen in andere controleproeven gaf echter reeds belangrijke en wisselende

verschillen in de grootte van de voorkamercontracties. Uit deze proeven dus alleen besluiten te trekken was ongeoorloofd. De eenige manier om definitief uit te maken of deze veranderingen alleen afhankelijk waren van de fouten in de proefopstelling, dan wel van veranderingen door het gif te weeg gebracht, moest liggen in een inrichten van de proeven, waarin bovengenoemde gebreken vermeden werden. Daarvoor kwam de proefopstelling, zooals Gottlieb en Magnus¹⁾ die aangewend hebben, in aanmerking. Hierbij is de temperatuur en de druk absoluut constant. De sterkte van de camphoroplossing, die hierbij gebruikt werd was 1 : 35.000.000. Met deze oplossing waren zoowel veranderingen in de grootte van de voorkamercontracties als van kamercontracties te wachten. 10 proeven werden hiermede genomen. Het resultaat was niet in alle opzichten bevredigend. De voorkamer-veranderingen kwamen nagenoeg niet te voorschijn. In enkele proeven bestond er een lichte aanduiding van.

De kamercontracties ondergingen evenwel bij deze kleine hoeveelheid camphor wel veranderingen en wel vergrooting. Zij traden evenwel niet in alle proeven op. Maar in de 5 proeven, waar zij wel te voorschijn kwamen, waren zij zeer duidelijk. In al deze proeven was er van te voren of tijdens de inwerking blok geweest. In een ervan bestond totaal blok. De grootte van de contracties nam na korten tijd weer af, maar bleef toch nog grooter dan voor de inwerking van camphor. In verschillende van deze proeven kon door afwisselend camphoroplossing en Ringer-oplossing door het hart te laten stroomen herhaaldelijk een vergrooting door camphor gezien worden, hoewel de eerste maal de verandering het grootst was; de volgende keeren in dezelfde proef was zij minder uitgesproken. Ook trad dan de vergrooting der kamercontracties op, zoowel tijdens het blok als tijdens het normale rythme. Fig. 16 laat de uitwerking van deze kleine camphordosis zien bij totaal blok. De druk is 60 mm. Hg., de temp. 38° C. De frequentie van de kamers bedraagt 90 per minuut, de uitslag van de kamercontracties 2.55 cm. Bij ↑ wordt omgesteld op camphor 1 : 35.000.000.

¹⁾ R. Gottlieb und R. Magnus. Digitalis u. Herzarbeit. Schmiedebergs Arch. 51, 30, 1903.

De uitslagen nemen toe tot 3.40 cm. en verminderen daarna weer: zij blijven evenwel grooter dan voor camphor.

De frequentie der kamers stijgt van 90—114 per minuut. De voorkamerslagen waren hier ook vergroot, doch zij werden mechanisch meegesleept door de ventrikel, zoodat hieruit geen zekere besluiten te trekken zijn. De frequentievermeerdering, die hier optrad, werd in geen van de andere proeven waargenomen. De figuren 17 en 18 illustreeren de vergrooting van de kamerslagen bij partieel blok en bij normaal rythme, na blok. In Fig. 17, waar de druk 60 mm. Hg. temp. 38° C. en frequentie 96 per minuut was, neemt de grootte van de kameruitslagen, terwijl er partieel blok (2:1r.) bestaat, na camphor toe van 0.50 mm. tot 0.75 mm. terwijl de frequentie onveranderd blijft. In deze proef bleek ook de nadeeligen invloed van de camphor in deze kleine hoeveelheid op de geleiding. Het blok nam toe tot 3:1 rythme in een latere periode. Viermaal werden nog de normale Ringer-oplossing en de camphoroplossing met elkaar afgewisseld. Iederen keer trad hier bij camphorinstelling een grooter worden der kamercontracties op, die na Ringer weer afnam.

In Fig. 18 ziet men het blok voorbijgaan, misschien tijdens de camphorinwerking. De frequentie bedraagt 162 per minuut, de druk 60 mm. Hg. en de temperatuur 37° C.; de grootte neemt toe van 3.05 cm. tot 3.55 cm., terwijl de frequentie gelijk blijft.

Door deze proeven, die bij constanten druk en temperatuur genomen werden, wordt bewezen dat door een hoeveelheid camphor van 1:35.000.000 een duidelijk versterkende invloed op de kamerslagen uitgeoefend kan worden. Zij treedt evenwel niet in alle gevallen op. In dit opzicht stemmen mijn resultaten dus overeen met die van andere onderzoekers. Een constante verandering in contractiliteit kon ook bij deze kleine hoeveelheden niet aangetoond worden. De aanvankelijke zooveel belovende vergrooting der voorkamerslagen kon in deze proeven niet bevestigd worden, zoodat wij hier verder over kunnen zwijgen. Wat de geleiding betreft, zoo duurde het in 2 proeven resp. 760" en 400" voor het blok voorbij ging, terwijl in één proef het blok niet meer voorbij ging; één maal bestond er totaal blok en een andere maal ging het blok in eenige tientallen seconden voorbij. Ook

bij deze kleine hoeveelheden dus, niettegenstaande de toenemende contractiliteit, geen geleidingverbetering.

Het resultaat van dit onderzoek is dus, dat onder 35 proeven door camphor in 7 gevallen een ongunstig effect en in 15 gevallen geen effect op de geleiding werd verkregen, terwijl slechts in 2 gevallen een gunstige uitwerking door camphor werd gezien. Bij de proefopstelling volgens Gottlieb en Magnus, kon bij een concentratie van camphor van 1 : 35.000.000 in de helft der gevallen een vergrooting van de kamercontracties aangetoond worden.

HOOFDSTUK X.

PHYSOSTIGMINE.

Hoopvol is men gestemd, wanneer men de werking van het physostigmine bij geleidingsstoornissen gaat onderzoeken. Niettegenstaande de sterke vagusprikkeling (Winterberg¹⁾) die het veroorzaakt, wordt het, 't zij alleen, 't zij in combinatie met atropine in de kliniek met de schoonste resultaten aangewend. Donath²⁾ beschrijft een geval, waarin een kind 3 maanden na diphtherie sterke geleidingsstoornissen (2:1 rythme) had, die na $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ mg. physostigmine per os direct verdwenen.

Semerau³⁾ zag bij een volwassen man, na subcutane injectie van 0.75 mg. physostigmine 3 maal per dag, reeds verbetering van partieel blok. De sterke vaguswerking noopte hem atropine er bij te geven. Hierna vond er volkomen herstel van de geleiding plaats. Andere middelen (coffeïne, camphor, digitalis) hadden geen verbetering van den toestand gebracht. Des te sprekender is de gunstige werking van het physostigmine bij geleidingsstoornissen, omdat deze, ook zonder uitshakeling van den vagus, tot stand komt. Bij een beschadigd geleidingssysteem geeft vagusprikkeling eerder aanleiding tot het uitvallen van ventrikelsystolen dan bij normale harten (zie digitalis). Zoo schijnt het physostigmine volgens de klinische mededeelingen een middel om geleidingsstoornissen op te heffen. Experimenteel onderzoek over de werking van het

1) H. Winterberg, Ueber die Wirkung des Physostigmins auf das Warmblüterherz. Zschr. f. exp. Path. u. Ther., 4, 636, 1907 (hier uitvoerige literatuur).

2) H. Donath. Ueber die Phlebographie im Kindesalter zugleich ein Beitrag zur therap. Anwendung des Physostigmins. Wiener med. Wochenschrift, 186. 1916.

3) M. Semerau, l.c. blz. 3.

physostigmine bij partieel hartblok is niet verricht. Langley en Kato¹⁾ berichten terloops het optreden van hartblok bij konijnen na intraveneuze injectie van 1—4 mg. physostigmine. De werking van het physostigmine op het overlevende hart bestaat volgens Hedbom²⁾ in vergrooting en verlangzaming van de contracties. Winterberg toonde bij het hart in situ sterke vagusprikkeling aan, waardoor hoofdzakelijk de pols-verlangzaming tot stand komt. Toch kon hij na groote doses physostigmine, na uitschakeling van den vagus, geringe pols-verlangzaming waarnemen (6 à 12 slagen per minuut). De directe invloed van het physostigmine op het zoogdierenhart is volgens hem zeer gering.

Tijdens het onderzoek worden de gunstige verwachtingen, die men van het physostigmine koestert, niet verwezenlijkt. Niet alleen kan men geen verbetering van de geleiding aantoonen, maar het gelukt ook een excessieven nadeeligen invloed op de geleiding door het physostigmine te bewijzen en dit reeds bij zeer kleine hoeveelheden. Als preparaat werd gebruikt *salicylate d'ésérine*, *Salle Paris*. Bij iedere proef werd een versche oplossing bereid. De doses wisselden af van 1:125.000 tot 1:5 milliard.

Tot de kleinste dosis werd overgegaan, nadat de nadeelige invloed van de grootere aan het licht was gekomen. De kleinste dosis die gebruikt werd, mag belachelijk klein schijnen, maar zij verliest veel van het mysterieuze wanneer men bedenkt, dat een hoeveelheid van $\frac{3}{4}$ mgr. bij een volwassene subcutaan geïnjecteerd reeds duidelijke werking op het hart geeft. Een konijnenhart weegt ongeveer 7000 maal lichter dan een mensch. Bovendien komt bij het overlevende hart de gifoplossing direct in 't hart. Bij subcutane injectie gaat er veel van het gif verloren, doordat verschillende andere weefsels een gedeelte opnemen.

Ook gebruikte ik bij mijn proeven een waterige oplossing. Het bloed is in staat om een zeer groot gedeelte van het gif te binden. Bij een subcutane injectie van $\frac{3}{4}$ mgr. bereikt een

¹⁾ Langley and Kato, The physiological action of Physostigmine and its action on denervated skeletal muscle. Journ. of Phvs. 49, 410, 1914/15.

²⁾ K. Hedbom, Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugethierherz. Skand. Arch. 8, 147, 1898.

groot gedeelte van het gif het hart dus niet. Zoo wordt het begrijpelijk, dat reeds geringe hoeveelheden van het physostigmine op het overlevende hart een werking kunnen uitoefenen.

Voordat tot de proeven met partieel blok werd overgegaan, werd een proef verricht bij een normaal kloppend hart en bij een hart, waarbij volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer bestond. De hoeveelheid physostigmine, die hierbij werd aangewend, bedroeg 1 : 2500.000, in 't verder verloop van de proeven werd de oplossing voortdurend versterkt, totdat een concentratie van 1 : 50.000 bereikt was. De veranderingen, die optraden, waren niet groot. De contracties, zoowel van voorkamer als kamer, bleven bij de kleinere hoeveelheden gelijk; bij de grootste namen zij iets af. De frequentie verminderde. De doorstrooming verminderde eveneens. Daardoor daalde bij mijn proefopstelling de temperatuur van het hart; de vloeistof had door langer verblijf in de schadelijke ruimte meer gelegenheid tot afkoeling. De frequentievermindering, die ten deele aan verlaging van temperatuur moet worden toegeschreven, ten deele volgens Winterberg aan physostigminewerking, was vrij belangrijk, ook bij de proeven met partieel blok; in langdurige proeven kon zij tot op de helft dalen, meestal echter bedroeg zij $\frac{1}{3}$ van de oorspronkelijke frequentie. De daling in temperatuur was op zijn hoogst 3° C. De hoeveelheid vloeistof, die door 't hart stroomde, verminderde tijdens de physostigminewerking tot de helft, soms nog meer. Afgezien van de frequentievermindering waren, ondanks de groote hoeveelheid physostigmine, de veranderingen gering. Prikkelingsymptomen als vergrooting van contracties, extrasystolen kwamen noch bij de normale proef, noch bij de proef met compleet blok voor.

De werking van physostigmine bij partieel blok werd in 7 gevallen nagegaan. Het blok werd altijd gemaakt door Cu tegen den bundel van His te brengen. De resultaten van alle proeven vielen in denzelfden zin uit. Verbetering der geleiding door physostigmine kwam noch na groote, noch na kleine hoeveelheden voor. Meestal kon een nadeelige invloed worden vastgesteld. Als criterium voor dat erger worden van de geleidingsstoornis werd weder de duur van het blok en even-

tueele vermeerdering van den graad van blok genomen. De polsverlangzaming, die na physostigmine optreedt, komt als een voorname gunstige factor tot het herstel van de geleiding in aanmerking; zij versterkt de natuurlijke neiging van het hart om de geleidingsstoornis op te heffen. Niettegenstaande deze zeer gunstige omstandigheden wordt de duur van het partieele blok door het physostigmine aanmerkelijk verlengd. In proef 30 April '18 was door aanraking met Cu totaal blok ontstaan. Eserine-oplossing (1 : 500.000) stroomde daarna door het hart. Het duurde 380" voor het totale blok overging in 2:1 rythme; dit bleef 300" bestaan, waarna 3:2 rythme optrad; na 140" was het normale rythme hersteld. De geheele duur van het blok onder physostigmine bedroeg dus 820" of bijna 14 minuten. De voorkamerfrequentie was daarbij gedaald van 132 tot 102, de temperatuur van 36^2 — 35^8 ° C. Daarna werd de concentratie van de oplossing versterkt tot 1 : 125.000. Nadat eerst eenigen tijd normale vloeistof van Ringer had doorgestroomd werd opnieuw blok gemaakt en het eserine weer tot het hart toegelaten. 300" daarna was het complete blok weer overgegaan in 2:1 rythme; na 25 minuten bestond dit 2:1 rythme nog; het normale rythme keerde niet terug. De voorkamerfrequentie was van 102—78 gedaald; de ventrikelfrequentie dienovereenkomstig van 51—39 per minuut; de doorstroming van 20—12cc per minuut. In normale gevallen is het een groote zeldzaamheid, wanneer het partieele blok een kwartier lang duurt. Na deze groote hoeveelheid physostigmine bestond het 2:1 rythme na 20 minuten nog ongestoord, niettegenstaande de frequentie belangrijk verminderd was. Wanneer dit een alleenstaand geval was, zou men aan een toevalligheid kunnen denken; in ieder geval sluit de lange duur van het partieele blok een eclatante verbetering der geleiding, die men na physostigmine zou verwachten, uit. Maar in de andere proeven, met kleinere hoeveelheden genomen, ziet men deze verlenging van het blok ook optreden. Om zekeren maatstaf te verkrijgen voor den duur van een blok bij eenzelfde hart onder normale omstandigheden en onder physostigmine, werd eerst met Cu blok gemaakt en wanneer dit gepasseerd was, opnieuw met Cu blok gemaakt, waarna eserine werd toegelaten. Men kan dan, al is het niet wiskundig juist, een verge-

lijking maken tusschen den tijd, die het blok duurt bij doorstrooming met de oplossing van Locke-Ringer en bij doorstrooming met physostigmine-oplossing. Een goed voorbeeld hiervoor levert proef 8 Mei '18, omdat hier de normale duur van het blok reeds zoo uiterst lang was. Er werd eerst blok gemaakt met Cu, waarvan de totale duur 360" was (eerst compleet gedurende $\pm 20''$, waarvan 6" ventrikelstilstand, daarna 200" 2:1 rythme, 110" 3:2 rythme, 50" tot herstel normaal rythme). Daarna werd weer blok gemaakt met Cu; het blok was weer totaal gedurende 30" met 6" ventrikelstilstand, dan 2:1 rythme. Nu werd eserine-oplossing tot het hart toegelaten in zeer geringe concentratie 1:500.000.000. Het blok blijft na eserine 550" bestaan (2:1 rythme ged. 400"). Voor eserine in 't hart kwam had het 2:1 rythme reeds 150" bestaan. De totale duur van de geleidingsstoornis bedroeg dus 700". Bij de doorstrooming van de normale oplossing verminderde de voorkamerfrequentie van 114—102 per minuut, tijdens eserinedoorstrooming van 92—76. De omstandigheden voor het blok om te verdwijnen waren dus voor beide perioden gelijk. Toch duurde het blok onder eserine ongeveer twee maal zoolang voor het normale rythme terugkeerde. Dit is des te meer opvallend omdat er slechts een zeer kleine hoeveelheid eserine in oplossing was. ($\frac{1}{500.000.000}$ mgr.: 1cc). Per minuut stroomde er $\frac{1}{5} \cdot 10^7$ mgr. door het hart. Deze kleine hoeveelheid deed toch hare werking reeds gelden. Het overlevende zoogdierenhart is wel een gunstig object voor biologische reacties. Wanneer het juist is, dat deze minimale hoeveelheid gif reeds schadelijk werkt, moest bij een grootere hoeveelheid gif de schadelijke werking nog duidelijker voor den dag treden. Daarom werd, nadat het blok gepasseerd was, weer normale Ringer-oplossing door het hart geleid. 500" stroomde dit door zonder uitval van ventrikel-systolen. Weer werd daarna met Cu blok gemaakt. Er ontstond weer een compleet blok met een ventrikelstilstand van 25"; het ging weer over in 2:1 rythme. De normale Ringer-oplossing bleef doorstroomen. Daardoor werd de duur van het blok weer gecontroleerd. Het blok bleef buitengewoon lang bestaan. Na 1150", dus bijna 20', was het normale rythme eerst weer teruggekeerd. Of deze lange duur van het blok veroorzaakt werd, doordat het physostigmine der vorige periode nog

niet uit het hart was gespoeld, is moeilijk te zeggen. Nadat het rythme hersteld was, werd nog 520" gewacht voor er opnieuw door Cu blok gemaakt werd. De voorkamerfrequentie was intusschen verminderd tot 82 per minuut; de doorstrooming tot 5cc per minuut, de temperatuur gedaald van 34—33° C. De omstandigheden om, na zoo lang bestaan van het blok bij doorstrooming met normale vloeistof van Locke-Ringer, met een groter dosis physostigmine een slechter worden der geleiding aan te toonen, waren er, ook al mede door de geringe voorkamerfrequentie, niet gunstiger op geworden. Er werd nu $\frac{1}{1000}$ mgr. eserine (1:500 miljoen) toegevoegd aan de oplossing en dan door aanraking met Cu blok gemaakt. Er ontstond weer totaal blok met een ventrikelstilstand van eenige seconden; 15" daarna bestond er 2:1 rythme. Dit 2:1 rythme bleef onder invloed van eserine 920" bestaan, waarna *de graad van blok toenam*. Het erger worden van het blok wordt normaliter nooit waargenomen. In de normaal-periode van deze proef waren de contracties gedurende een half uur constant in grootte gebleven. Het herstel van het normale rythme was in deze proef reeds herhaaldelijk gezien. Maar na 1:500 miljoen eserine werd na 920" de geleiding slechter. De frequentie van de voorkamer was gedaald tot 68 (van 132): zij steeg tot 76, waarna 4:1 rythme optrad (zie fig. 19a). De kamerfrequentie was 19 per minuut. Deze hoogere graad van blok hield aan. Eerst kwam er nog af en toe 2:1 rythme te voorschijn, maar op den duur werden de perioden van het 4:1 rythme langer. Een overgang van 2:1 rythme tot 3:1 rythme werd niet gezien. Het 4:1 rythme ontstond ineens uit het 2:1 rythme. De geringe frequentievermeerdering (van 68—76), die plotseeling optrad, heeft misschien bij den overgang van het 4:1 rythme tot het 2:1 rythme een rol gespeeld. Groot is die invloed evenwel niet geweest; want naderhand verminderde de frequentie weer tot 66 per minuut, terwijl toch het 4:1 rythme bleef bestaan (zie fig. 19b). Om te zien of normale vloeistof nog in staat was om het blok te herstellen, werd deze weer naar 't hart geleid. Toen deze in 't hart kwam, had het blok in het geheel 1830" bestaan, dus reeds $1\frac{1}{2}$ maal zoo lang als de langste normaal-periode. De normale Ringer bleek in staat om de

geleiding op den duur te verbeteren, maar zij kon niet meer hersteld worden. Na 340" keerde 3:1 rythme terug, na 13' bestond er 2:1 rythme, na 21' bestond er voor korten tijd normaal rythme; maar het kon niet gehandhaafd worden. Het 2:1 rythme keerde weer terug. Nadat de Ringer-oplossing 30 minuten door 't hart gestroomd had werd de proef afgebroken. Het partieele blok was onherstelbaar geworden. De frequentie van de voorkamer was aan het einde der proef 64 per minuut. In deze proef kon dus afdoende een slechter worden van de geleiding door physostigmine in kleine concentratie worden aangetoond. Deze verslechting van de geleiding trad op bij een hart dat, zooals te voren werd aange- toond, in staat was om zijn normaal rythme te herstellen.

De duur van het blok onder normale omstandigheden en onder physostigmine, kon met elkaar vergeleken worden. De duur van het blok viel reeds bij een hoeveelheid van 1:50 milliard ten nadeele van het physostigmine uit. Een 1000 maal zoo groote hoeveelheid (1:50 millioen), die echter toch nog zeer klein mag genoemd worden, was in staat het geleidingssysteem nog meer te beschadigen, zoodat er een overgang van 2:1 in 4:1 rythme plaats vond. Deze verslechting van de geleiding geschiedde ondanks nagenoeg niet onderbroken frequentievermindering der voorkamer. De natuurlijke omstandigheden voor het herstel van het normale rythme waren dus alle zoo goed mogelijk aanwezig. De doorstrooming met normale Ringer, die anders en ook in deze proef in staat is om het normale rythme te herstellen, kon wel een vermindering van den graad van het blok geven, maar kon het normale hart-mechanisme niet meer voortdurend doen terugkeeren. Door het physostigmine was de geleiding *onherstelbaar* beschadigd.

Ook in de overige proeven werd een lange duur van het blok geconstateerd. Zoo werd in proef 1 Mei '18 een duur van $1420'' = 25'$ vastgesteld na physostigmine (1:50 millioen) voor 't normale rythme was teruggekeerd. 2 Mei duurde het na 1:5 milliard physostigmine 900"; 3 Mei na 1:50 milliard 1130", 4 Mei blijft compleet blok 860", daarna partieel tot herstel rythme 410", in totaal 1270". Soms keert het normaal rythme niet terug voordat weer normale Ringer-oplossing in 't hart komt. Men krijgt dan den indruk, dat de

normale Ringer-oplossing den stoot geeft tot den terugkeer tot het normale rythme; bij dergelijken langen duur van het blok is dit echter niet met zekerheid te zeggen. Altijd heeft er tijdens de eserinerewerking frequentievermindering plaats, een omstandigheid, die den terugkeer tot het normale rythme in de hand werkt. Soms verminderde de voorkamerfrequentie tot op de helft (van 180—90), meestal bedroeg zij $\frac{1}{3}$ van het normale getal (van 150—100). En niettegenstaande deze belangrijke frequentieverminderingen toch een langen duur van het blok. In normale gevallen heb ik een duur van een kwartier van het partieele blok slechts 3 maal gezien onder talrijke proeven. Hier had een duur van meer dan een kwartier in 7 achtereenvolgende proeven plaats. Wel een bewijs, dat deze lange duur van het blok aan physostigmine geweten moet worden.

Meermalen werd ook door afwisselend normale Ringer-oplossing en physostigmine-oplossing door het hart te leiden een verbetering of verslechting van het blok verkregen. Zoo werd in proef 2 Mei voor den 2en maal blok gemaakt, tijdens de doorstrooming met eserine-oplossing (1 : 5 milliard). Toen een tijdlang 2 : 1 rythme bestaan had, werd omgesteld op Ringer. Er kwam daarna 3 : 2 rythme; was het 3 : 2 rythme weer ontstaan, dus verbetering van de geleiding opgetreden, dan werd weer eserine-oplossing doorgeleid. Het 2 : 1 rythme keerde weer terug. Dit werd tot drie maal toe herhaald. Telkens gaf eserine-oplossing een slechter worden van de geleiding, die door normale Ringer-oplossing weer terug gebracht werd. Het gelukte zoo tot het eind der proef gedurende meer dan 2000" het partieele blok in stand te houden. Ook in andere proeven kon dit geschieden. Soms trad daarbij 4 : 1 rythme op, dat dan door Ringer weer teruggebracht werd tot een minderen graad van blok.

Bij den terugkeer tot het normale rythme onder physostigmine werd nog een eigenaardigheid opgemerkt over den vorm, waaronder dit geschiedt. Gewoonlijk gaat het 3 : 1 rythme over in 2 : 1 rythme, het 2 : 1 rythme in 3 : 2 rythme, daarna valt er na iederen 4en, 5en etc. voorkamerslag een kamerslag uit, totdat het normale rythme hersteld is. Onder invloed van het physostigmine ziet men herhaaldelijk bij den

overgang tot het 3:2 rythme een afwisseling van 2:1 rythme en 3:2 rythme, d.w.z. nu eens valt na iedere tweede voorkamerslag, dan weer na den 3en voorkamerslag een ventrikelslag uit. Het merkwaardige is, dat daarbij geleiding en contractiliteit niet parallel maar tegengesteld aan elkaar verlopen. In normale proeven gaat het slechter worden der geleiding gepaard met slechter worden der contractiliteit. Heeft men naast elkaar 3:1, 2:1 en normaal rythme, dan zijn de contracties van de kamer bij het normale rythme het grootst, bij 't 2:1 rythme kleiner, bij het 3:1 rythme het kleinst. Bestaat er afwisselend 3:1 en 2:1 rythme, dus volgt er eerst na 3 voorkamerslagen dan na 2 voorkamerslagen een kamerslag dan ontstaat er een pulsus alternans. De contractie, die na den 3en voorkamerslag volgt is grooter dan degene, die op den 2en voorkamerslag volgt. Bij de eerste is de geleiding beter dan bij de tweede. 't Zelfde neemt men waar bij 3:2 rythme, dus wanneer na iedere 3 voorkamerslagen een ventrikelslag uitvalt. Dan ontstaat er weer een pulsus alternans. De grootste slag volgt na de lange pauze. De geleiding is weer verbeterd. Bij den volgende slag is de geleidingstijd weer langer, de contractie, die daarop volgt, veel kleiner. De bijstaande figuren (fig. 21) verduidelijken het gezegde. Hieruit blijkt, dat normaliter geleiding en contractiliteit evenwijdig aan elkaar verlopen. Wordt de eene slechter, dan wordt ook de andere minder en omgekeerd. Onder physostigmine verandert deze verhouding ten deele. Op de figuren ziet men bepaalde groepen, die telkens terugkeeren. Het begint met een zeer groote kamercontractie, volgend op een voorkamerslag; de volgende voorkamerslag geeft geen ventrikelslag (2:1 rythme). Dan volgen er twee maal achtereens 3 voorkamerslagen, waarop telkens slechts 2 ventrikelslagen antwoorden (3:2 r.). De tweede cycle vertoont het normale aanzien; na de grootere pauze herstel van de geleiding met grooten ventrikelslag, dan verlenging van den geleidingstijd met kleinen ventrikelslag. De eerste cycle verloopt echter anders. Daar komt eerst een kleine ventrikelslag bij korten geleidingstijd, gevolgd door een grooteren ventrikelslag bij verlengden geleidingstijd. In Fig. 21 is bij de normale cycle de geleidingstijd bij den eersten grooten slag 0.17" bij den tweeden kleinen slag 0.27" ; bij de abnormale cycle is de geleidingstijd bij de eerste

en kleinste contractie 0.10'', bij de tweede en grootere 0.27''. De verhouding is dus juist andersom. In het eerste geval dus groote contractiliteit bij korten geleidingstijd en kleine contractiliteit bij langen geleidingstijd. In het tweede geval kleine contractiliteit bij korten geleidingstijd en grootere contractiliteit bij langen geleidingstijd. Dit bewijst, dat geleiding en contractiliteit twee verschillende eigenschappen zijn van het hart, die tegengesteld aan elkaar kunnen verlopen. Een dergelijke verhouding werd in verschillende proeven met physostigmine gezien. Bij andere giften werd zij niet opgemerkt.

Uit dit onderzoek blijkt, dat het physostigmine bij het overlevende zoogdierenhart met beschadigd geleidingssysteem een zeer slechten invloed uitoefent. Het nadeel, op de geleiding uitgeoefend, werd besloten uit den zeer langen duur van het partieele blok in alle proeven. Het partieele blok duurde meermalen langer dan een half uur. Soms wordt door het physostigmine het geleidingssysteem onherstelbaar beschadigd, zoodat een terugkeer tot het normale rythme, zelfs na doorstrooming met normale oplossing van Locke-Ringer, niet voortdurend meer plaats vindt. De nadeelige invloed kon reeds aangetoond worden bij een hoeveelheid van 0.000001 mgr. : 500 R., dus een oplossing van 1 : 500 milliard. Door herhaald omwisselen met normale oplossing en gifoplossing kon afwisselend een beter en slechter worden van de geleiding worden teweeggebracht.

Deze ongunstige resultaten zijn in schrille tegenstelling met de zeer gunstige in de kliniek verkregen. Daar werd, niet-tegenstaande de vaguswerking, die speciaal bij beschadiging van de geleiding een zeer ongunstige factor voor de geleiding is, herstel van partieel blok na physostigmine verkregen.

Wat hiervan de oorzaak is, zal nader onderzoek moeten uitmaken. Ook zal het wenschelijk zijn, de werking van physostigmine op het geïsoleerde hart na voorafgaande toediening van atropine te onderzoeken.

HOOFDSTUK XI.

SLOT.

Bij een overzicht van de uitkomsten, die de verschillende medicamenten geven, wat hunne werking op de geleiding tusschen voorkamer en kamer betreft, treft het, dat er zoovele giften buiten verwachting in gunstigen of ongunstigen zin werken.

De geleiding gunstig beïnvloedende giften zijn het strophantine, strychnine en calciumchloride (in kleine hoeveelheden). Geen invloed wordt uitgeoefend door het adrenaline. Baryumchloride, coffeine, camphor en physostigmine werken ongunstig.

Het strophantine en het strychnine deden juist een ongunstig effect verwachten. Het eerste, klinisch veel nagegaan, gaf altijd geleidingsstoornissen, die meestal weliswaar van vagusprikkeling afhankelijk waren, maar in sommige gevallen toch, bij uitschakeling van den vagus door atropine, opgewekt werden door het strophantine.

Ook komt men tot de gedachte, dat strophantine ongunstig zal inwerken op het geleidingssysteem, omdat meest de nadruk wordt gelegd op de volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer, die optreedt in het toxisch stadium van de vergiftiging. Nu behoeft dit niet op een stoornis in het geleidingssysteem te berusten, maar kan dit ook veroorzaakt worden door het vormen van meerdere contractieprikkels in de kamers zelf, waardoor het geleidingssysteem automatisch wordt uitgeschakeld. Maar bovendien verliest men daarbij het therapeutisch stadium geheel uit het oog. En juist in het therapeutisch stadium wordt de gunstige werking bij het partieele blok van het overlevende zoogdierenhart door het strophantine verkregen. Dat in het toxische stadium na strophantine totaal blok intreedt, staat evenwel vast.

Strychnine beloofde aan den eenen kant veel door de pols-verlangzaming, die het geeft. Aan den anderen kant geeft het ook vermindering van contractiliteit, een vermindering in verschillende functies van het hart dus, die deed vreezen, dat ook de geleiding slechter zou worden. Het onderzoek van Smith toonde een ongunstig effect van strychnine aan op geleidingsstoornissen, teweeggebracht door verschillende giften. Hierbij weet men echter niet of men een werking van strychnine op het geleidingssysteem krijgt of een invloed op het daarin voorkomende gif. In mijn proeven bleek strychnine een zeer gunstigen invloed, op de geleiding uit te oefenen.

Omtrent het physostigmine waren de verwachtingen evenwel hoog gespannen. De gunstige werking, in de kliniek daarmee verkregen, rechtvaardigde dit vertrouwen. De uitkomsten waren niet overeenkomstig de verwachtingen.

De nadeelige werking van baryum op de geleiding, werd, gezien het ongunstig effect daarop bij normale harten, wel verwacht.

Het calciumchloride oefent een geringe gunstige werking uit op de geleiding. Deze gunstige invloed gaat echter bij geringe vermeerdering van de hoeveelheid al in een ongunstig effect over. Daardoor komt de nauwe verwantschap, die er tusschen het baryum en calcium bestaat in hunne werking op het hart, tot uiting.

De nadeelige invloed van het coffeine op de geleiding moest worden toegeschreven aan frequentievermeerdering.

Bij het adrenaline speelde deze bij de gekozen hoeveelheden een geringe rol, hetgeen met den veranderden vorm van de hartcontractie na adrenaline goed in overeenstemming is.

De nadeelige invloed van camphor op de geleiding bood in zooverre een verrassing, dat deze reeds bij zoo kleine hoeveelheden kon aangetoond worden, hoewel zij dan niet constant optrad.

SAMENVATTING.

A. Bij gedecerebreerde honden werd met de klem van Erlanger de bundel van His volkomen afgeklemd en daardoor totaal hartblok te voorschijn geroepen.

Bij gelijktijdige registratie van boezem- en kamercontracties en van den arterieelen bloeddruk werden de navolgende werkingen van intraveneus geïnjecteerde giften waargenomen:

1. *Strophantine* versnelt en versterkt aanvankelijk de kamercontracties; daarna ontstaat meest plotseling een arrhythmische, ventriculaire tachycardie, die in sterkte toeneemt en tenslotte in woelen overgaat. De gemiddelde arterieele bloeddruk stijgt in het eerste stadium matig, in het tweede sterk. De boezemslagen worden krachtiger; dikwijls worden zij in geringe mate versneld, soms door centrale vagusprikkeling verlangzaamd.

2. $BaCl_2$ en $CaCl_2$ roepen aanvallen van voorbijgaande arrhythmische, ventriculaire tachycardie te voorschijn, die door herhaalde injecties meermalen achter elkaar kunnen optreden. Na groote hoeveelheden van $BaCl_2$ en $CaCl_2$ gaan de kamers ten slotte woelen. Aan de tachycardische aanvallen kan een versterking en groepsgewijze optredende versnelling der kamerlagen vooraf gaan. De gemiddelde bloeddruk stijgt gedurende den aanval in geringe mate. De boezems worden in denzelfden zin als de kamers, maar zwakker, beïnvloed.

3. *Adrenaline* geeft matige versnelling en versterking, zowel van de kamer- als van de boezemcontracties.

4. *Coffeine* versterkt de kamercontracties. Na grootere doses treden er ventriculaire extrasystolen op, die langzamerhand toenemen en ten slotte overgaan in arrhythmische, ventriculaire tachycardie. De bloeddruk kan daarbij tamelijk hoog stijgen. De boezemslagen worden versterkt en voorbijgaand versneld.

5. *Camphor* oefent onder de gekozen proefvoorwaarden

geen constanten invloed uit. De meeste proeven vielen negatief uit. Slechts een maal was er een aanzienlijke versterking van de kamerslagen.

Bovendien werd bij het overlevende konijnenhart, volgens Langendorff geprepareerd en met vloeistof van Locke-Ringer doorstroomd, bij totaal blok de volgende veranderingen waargenomen:

6. *Strychnine* maakt de kamercontracties kleiner en verlangzaamt hen tevens. Af en toe treden er groepsgewijze versnelde kamercontracties op.

7. *Physostigmine* verlangzaamt de kamercontracties.

B. Bij het overlevende, volgens Langendorff geprepareerde en met de vloeistof van Locke-Ringer doorstroomde konijnenhart werd partieel blok opgewekt:

- a. mechanisch (door afklemming van den bundel van His).
- b. chemisch (door formol, nitrargenti op den bundel te brengen).
- c. door aanraking van den bundel met Cu.

De functioneele geleidingsstoornis, die ontstaat door aanraking van den bundel met Cu, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het in oplossing gaan van uiterst kleine hoeveelheden metaaldeelen. Ook met andere metalen kan een dergelijk effect verkregen worden met name door Cd en Zn, terwijl een soortgelijk, doch zwakker effect wordt uitgeoefend door Pb, Al, Bi, Ag.

In vele gevallen ontstaat het blok spontaan, d.w.z. door verontreinigingen van de gebezigde Ringer-vloeistof.

Het experimenteel opgewekte blok gaat *altijd* weer over in normaal rythme.

Het „spontaan” ontstane blok neemt altijd in graad toe; het gaat *nooit* vanzelf over in normaal rythme.

Bij gelijktijdige registratie van boezem- en kamercontracties werden de na te noemen veranderingen door de volgende giften te voorschijn geroepen:

1. *Strophantine* in het therapeutisch stadium verbetert de geleiding tusschen boezem en kamer.

Het stadium der onregelmatigheden treedt bij beschadigden bundel eerder op dan bij onbeschadigden bundel.

De onregelmatigheden komen tot stand, doordat de sinus-knoop de leiding over het hartrythme moet afstaan aan de lager gelegen cardiomotorische centra. Er ontstaat eerst afwisseling tusschen van de voorkamer afhankelijke kamerslagen en atrio-ventriculaire slagen, naderhand tusschen atrio-ventriculaire slagen en de autonome kamerslagen, die, door geleiding in omgekeerde richting, voorkamercontracties veroorzaken. Ten slotte komt er volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer.

De volkomen dissociatie tusschen voorkamer en kamer in het toxisch stadium behoeft niet uitsluitend te berusten op een specifieke beschadiging van het geleidingssysteem door strophantine. Wordt de automatie van de kamers door strophantine niet tot ontwikkeling gebracht, dan kan er in het toxisch stadium een beschadiging van het geleidingssysteem aangetoond worden, waardoor uitvallen van ventrikelslagen en partieel blok tot stand komt, dat tenslotte in totaal blok overgaat.

2. *Strychnine* verbetert de geleiding tusschen voorkamer en kamer. De verbetering van de geleiding is nog merkbaar bij hoeveelheden, die geen invloed meer uitoefenen op contractiliteit en frequentie. Bij grootere hoeveelheden vermindert de frequentie en de contractiliteit, terwijl de geleiding den gunstigen invloed van het strychnine blijft ondergaan. Soms heeft er een aanvankelijke vergrooing van kamercontracties plaats.

3. *Calciumchloride*, in kleine hoeveelheden, oefent in geringe mate een gunstigen invloed uit op de geleiding tusschen voorkamer en kamer, gepaard met een toeneming van contractiliteit. Na grootere hoeveelheden wordt de geleiding tusschen voorkamer en kamer, zoowel bij normale harten, als na experimenteel opgewekt blok, altijd slechter. Er ontstaat dan partieel blok. In den regel blijft de frequentie van de voorkamer daarbij gelijk. Soms ontstaat het partieele blok door een tijdelijk optredende, auriculaire tachycardie, waarbij de voorkamer de dubbele frequentie aanneemt en de kamer in het oorspronkelijke rythme blijft doorkloppen.

4. *Baryumchloride* maakt de geleiding tusschen voorkamer

en kamer altijd slechter. Na kleine hoeveelheden neemt de graad van blok toe; na grootere hoeveelheden wordt de geleiding tusschen voorkamer en kamer opgeheven. De door BaCl_2 verhoogde automatie van de kamers grijpt soms storend in, zoodat er, tusschen het regelmatig 2:1 rythme in, enkele ventriculaire tachycardische aanvallen komen, gedurende welke de samenhang tusschen voorkamer en ventrikel volkomen verloren is.

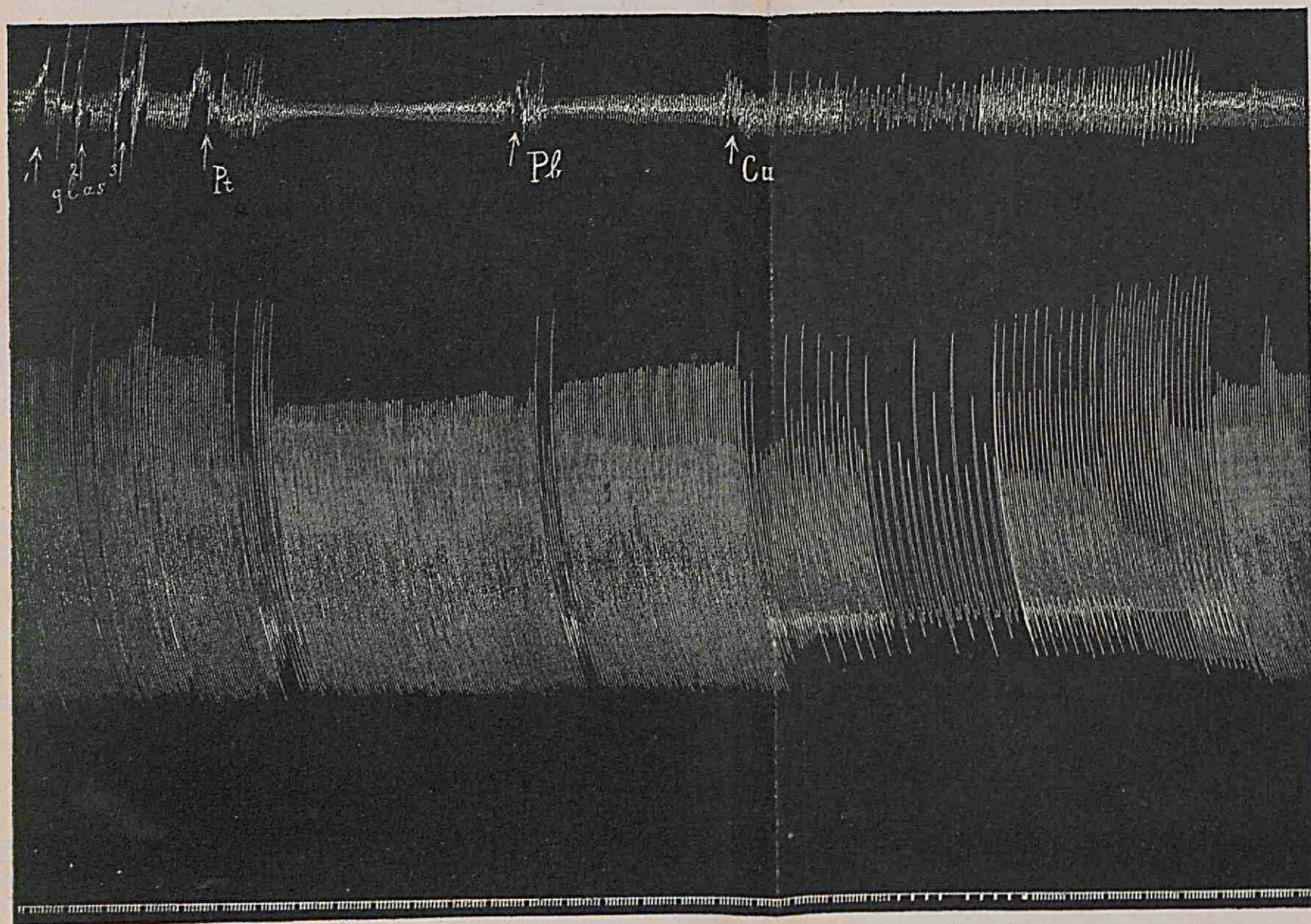
5. *Adrenaline* oefent geen duidelijken invloed uit op de geleiding tusschen voorkamer en kamer. Door excessieve vermeerdering van de voorkamerfrequentie kan er echter een partieel blok ontstaan. Het feit, dat na coffeine gemakkelijker partieel blok ontstaat dan na adrenaline, terwijl beide stoffen even sterk de frequentie doen toenemen, berust waarschijnlijk daarop, dat na adrenaline het hart de diastolische verslapping sneller bereikt.

6. *Coffeine* roept geleidingsstoornis te voorschijn tusschen voorkamer en kamer. De lange duur van het partieele blok of de terugkeer van het herstelde normale rythme tot partieel blok, wordt echter niet veroorzaakt door een specifieke gifwerking op het geleidingssysteem, maar uitsluitend door de daarbij optredende frequentievermeerdering van de voorkamer.

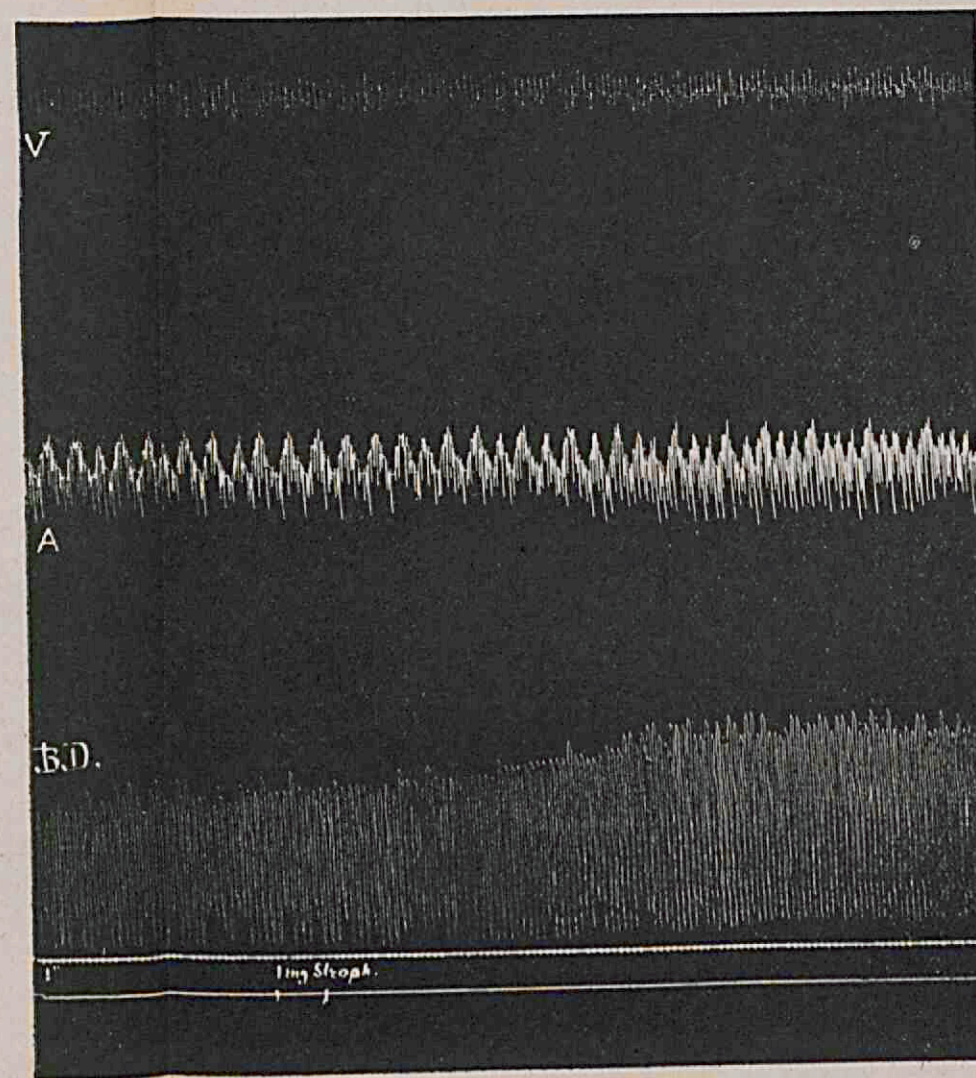
7. *Camphor* in grootere hoeveelheden oefent een nadeeligen invloed uit op de geleiding tusschen voorkamer en kamer. In kleinere hoeveelheden is er geen of een nadeeligen invloed te bespeuren. Bij uitzondering kan soms een gunstig effect op de geleiding verkregen worden. In uiterst kleine hoeveelheden (1 : 35.000.000) kan in vele gevallen (50 %) een duidelijke vermeerdering der contractiliteit gezien worden, terwijl dan toch de geleiding in negatieven zin beïnvloed kan worden.

8. *Physostigmine* oefent, zelfs in zeer kleine hoeveelheden, een nadeeligen invloed op de geleiding tusschen voorkamer en kamer uit. Het partieele blok duurt buitengewoon lang of gaat over in een hooger graad van blok. Normale Ringer's vloeistof kan den hooger graad van partieel blok weer doen verdwijnen. Soms is het geleidingssysteem onherstelbaar door physostigmine beschadigd. Het slechter worden der geleiding heeft plaats niettegenstaande frequentievermindering.

94307

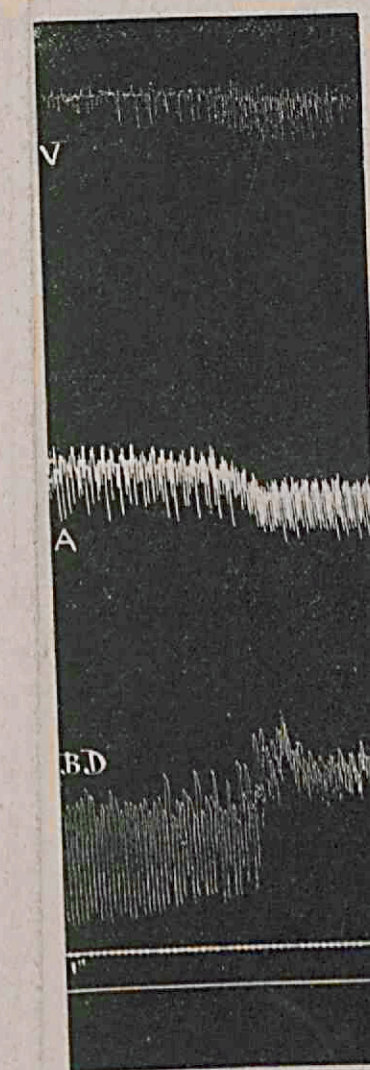


Figuur 1. Konijnenhart. Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Druk 85 cm. water. Temp. 37° C. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Bij loopend kymographion wordt de plaats, waar de bundel van His loopt, achtereenvolgens aangeraakt met glas, platina, lood en koper. De verschillende stoffen zijn geïsoleerd en verwarmd tot de temperatuur van de doorstroomingsvloeistof. De aanraking met *glas* geeft geen stoornis in het rythme. *Pt* en *Pb* geven alleen een stoornis in het rythme gedurende de aanraking. *Cu* veroorzaakt een partieel blok, dat, in dit geval, na 100 seconden weer overgegaan is in normaal rythme. De druk, bij de aanraking met *Cu* uitgeoefend, is minder dan die bij de aanraking met de andere stoffen, hetgeen men kan zien aan de geringere verplaatsing van de voorkamer-curve.

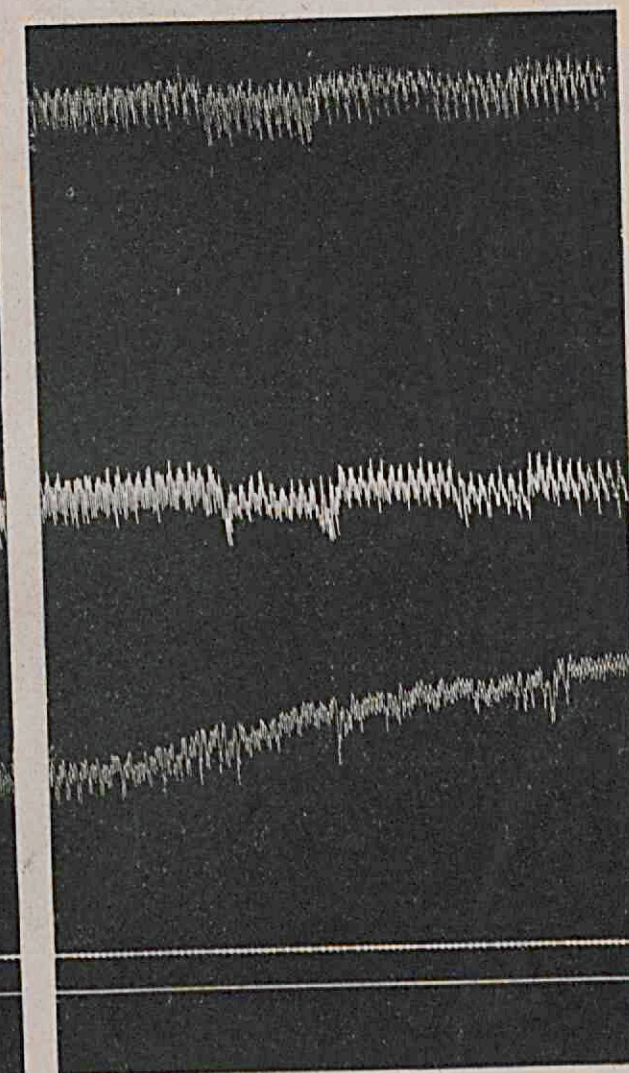


Figuur 2a.

Fig. 2. Hond, 7.2 K.C. Gedecerebreerd. Totaal hartblok met de klem van Erlanger. Bovenste rij: ventrikelcontracties. Tweede rij: voorkamercontracties. Derde rij: bloeddruk in de carotis. Vierde rij: tijd in seconden. Vijfde rij: signaal. Fig. 2a. Normaalperiode. Voorkamerfrequentie 159 slagen per minuut. Ventrikel-frequentie 54 slagen per minuut. Gemiddelde bloeddruk 59 mm Hg. Na intraveneuze injectie van 1 mg. Strophantine nemen de voorkamerslagen duidelijk in frequentie toe (tot 195 per minuut) en worden krachtiger. De ventrikelslagen worden ook sneller (tot 69 slagen per minuut). Eene vergroting van de contracties is op deze ventrikelcurve niet te zien, (in andere proeven was zij duidelijk); daarentegen nemen de uitslagen van den Hg.manometer duidelijk in grootte toe en stijgt de gemiddelde bloeddruk tot 84 mm Hg.

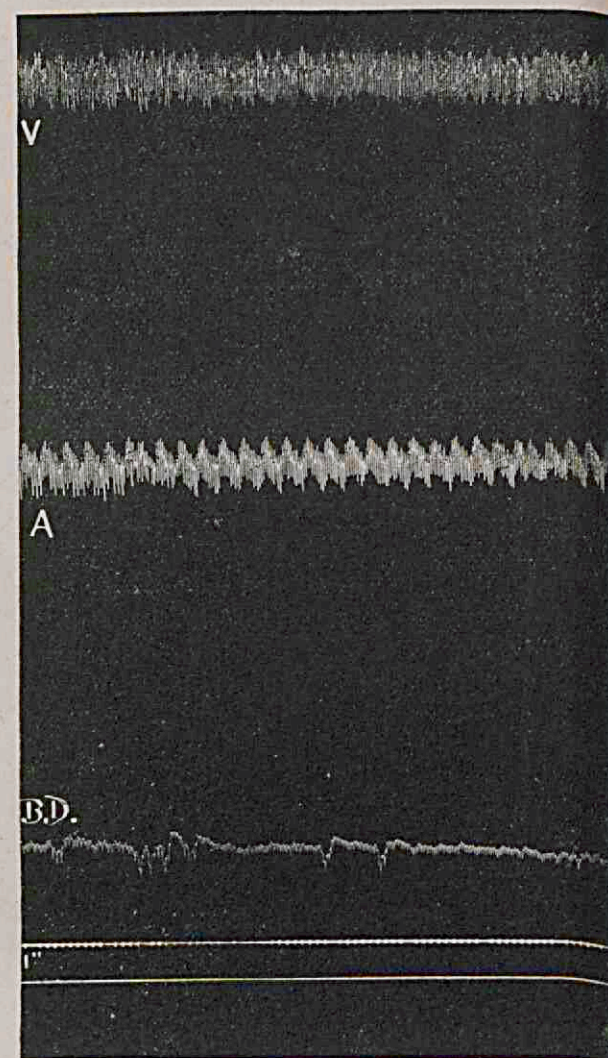


Figuur 2b.



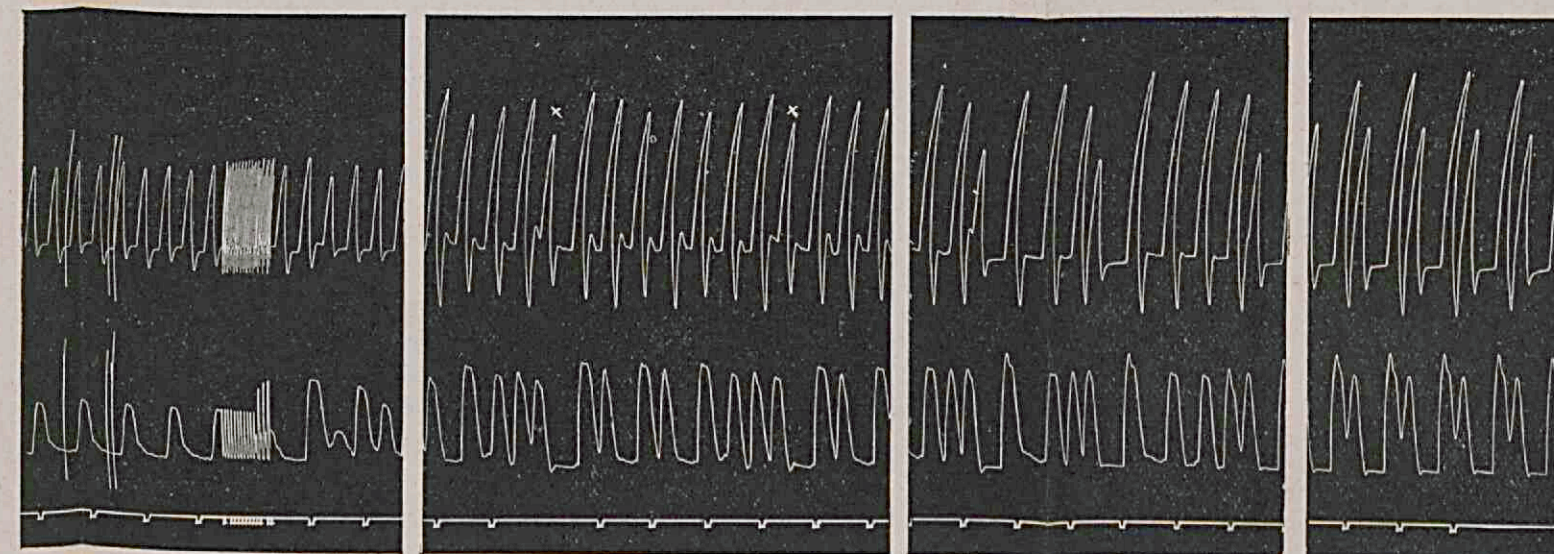
Figuur 2c.

Fig. 2b. 70 seconden later. Voorkamerfrequentie 189; ventrikel-frequentie 84; gemiddelde bloeddruk 62 mm Hg. Er treden enkele ventriculaire extrasystolen op. Plotseling begint de ventrikeltachycardie. De ventrikelpols stijgt tot 168, de gemiddelde bloeddruk tot 86 mm Hg. De polsfrequentie van de voorkamers is niet meer vast te stellen, omdat de voorkamer-curve de ventrikel contracties weergeeft. Op de ventrikelcurve is de versterking van de kamercontracties duidelijk zichtbaar. Fig. 2c. 90 seconden later. De ventrikeltachycardie duurt voort. Polsfrequentie 198. De bloeddruk stijgt langzaam tot 138 mm Hg.



Figuur 2d.

Polsfrequentie der ventrikels 224. Bloeddruk 50 mm Hg. Ventrikelcontracties nog duidelijk vergroot.



Figuur 3a.

Figuur 3b.

Figuur 3c.

Figuur 3d.

Fig. 3. Konijnenhart-Langendorff. Vloeistof van Locke-Ringer. „Spontaan" partieel hartblok (2:1 rythme). Eerste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Temp. 35° C. Druk 85 cm water.

Fig. 3a. Door Strophantine (1.5 mg.: 500 L.R.) gaat 2:1 rythme over, eerst in 3:2 rythme, dan in normaal rythme. De frequentie der voorkamers blijft gelijk (144 per minuut). Het begin van de strophantinewerking is te zien aan de geringe vergroting van de voorkamerslagen.

Fig. 3b. 190 seconden later. De voorkamer- en kamercontracties zijn in grootte toegenomen. Het rythme is in dien tijd voortdurend volkomen regelmatig geweest. De voorkamerfrequentie is verminderd tot 120 per minuut. Er treden nu onregelmatigheden op. Op de voorkamercurve twee van de kamer afhankelijke voorkamerslagen (bij X). De kamercurve laat automatische en van de voorkamer afhankelijke slagen zien.

Bijgaande getallen geven den afstand in centimeters aan tusschen voorkamer- resp. kamerslagen; men verkrijgt hen door, van een vastpunt uit, de beginpunten van de voorkamer resp. kamercontracties uit te meten. In fig. 2b is het vaste punt op de voorkamercurve, precies van het einde der figuur genomen, in fig. 2c en 2d precies aan het begin der figuren.

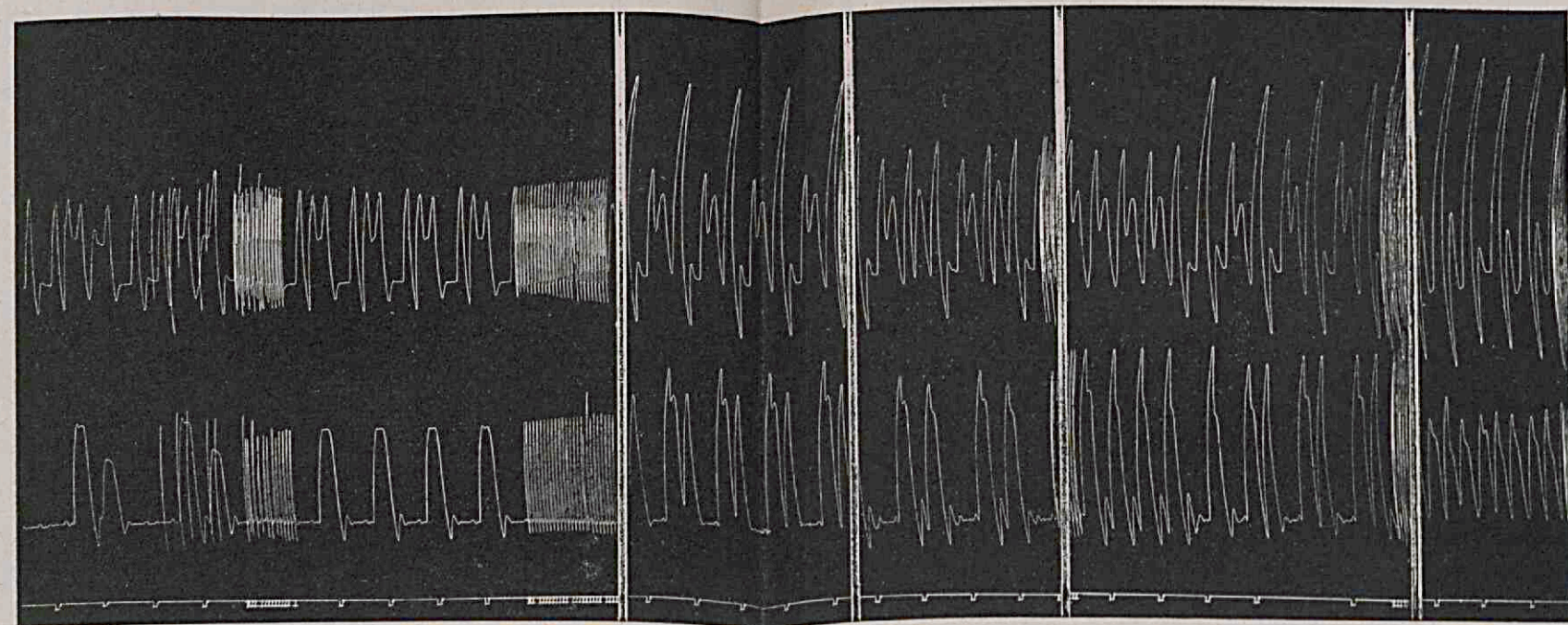
A:	10.50	9.84	9.18	8.52	7.95	7.23	6.60	5.94	5.26	4.58	3.90	3.26	2.66	1.96	1.32	0.63
V:	10.53	9.72	9.06	8.55	8.16	7.11	6.65	5.82	5.32	4.46	3.78	3.28	2.82	1.84	1.35	0.51

Fig. 3c. 80 seconden later. De onregelmatigheden vooral in de voorkamercurve zijn toegenomen. Van de voorkamer afhankelijke kamerslagen, atrioventriculaïreslagen, autonome kamerslagen, die soms ook door geleiding in omgekeerde richting voorkamercontracties veroorzaken, wisselen met elkaar af.

A:	0.25	0.92	1.46	2.17	3.00	3.67	4.08	4.93	5.73	6.46	7.18	7.65	8.36
V:	0.37	0.88	1.28	2.15	3.12	3.63	4.01	4.92	5.85	6.58	7.14	7.55	8.38

Fig. 3d. 20 seconden later. De voorkamers worden in 't geheel niet meer tot contractie gebracht van uit de sinus; zij ontvangen hunne contractieprikkels alleen van uit de atrio-ventriculair streek.

A:	0.65	1.08	1.86	2.29	3.07	3.50	4.28	4.71	5.49
V:	0.65	1.03	1.86	2.24	3.07	3.45	4.28	4.65	5.49



Figuur 4a.

Figuur 4b.

Figuur 4c.

Figuur 4d.

Figuur 4e.

Fig. 4. Konijnenhart-Langendorff. Vloeistof van Locke-Ringer. Totaal hartblok, ontstaan door formol 40% op den bundel van His te brengen. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Druk 85 cm. water. Temp. 36.2° C.
Fig. 4a. Overgang van totaal in partieel hartblok (2:1 rythme) tijdens inwerking van strophantine. De dubbelcontracties der kamer verdwijnen. Begin der strophantinewerking te zien aan het grooter worden van de kamercontracties. Voorkamerfrequentie 108 per minuut.

A: 3.89 3.22 2.55 1.88 1.21
V: 3.70 2.36 1.02 1" = 1.17 cm.

Fig. 4b. 70 seconden later. Het aantal kamerslagen is gelijk aan het aantal voorkamerslagen. Afwisselend is een kamercontractie afhankelijk van een voorkamerslag en van atrio-ventriculair oorsprong.

A: 6.76 7.20 8.06 8.49 9.36 9.80 10.66 11.14
V: 6.60 7.22 7.90 8.51 9.20 9.80 10.50 11.14

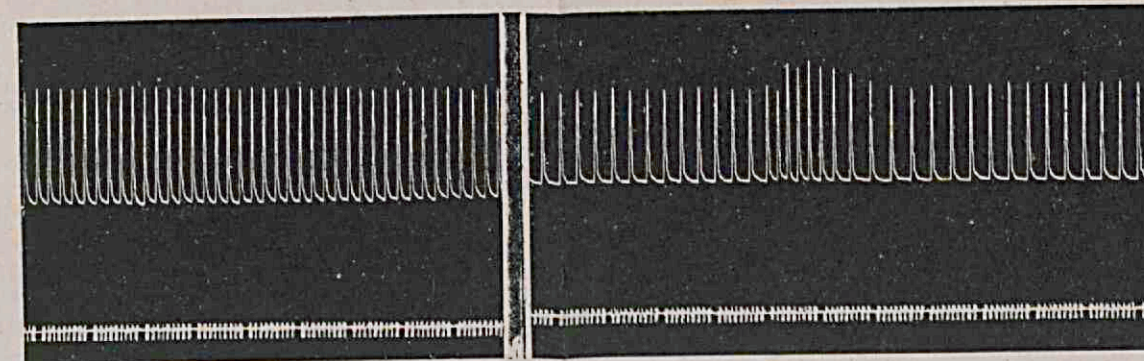
Fig. 4c. 30 seconden later. Er is 3:2 rythme ontstaan; de stoornis in de geleiding is tijdens het strophantine minder geworden.

A: 0.00 0.63 1.26 1.89 2.52 3.15 3.78
V: 0.12 0.83 2.03 2.73 3.90

Fig. 4d. 40 seconden later. De geleiding tusschen voorkamer en kamer is nog beter geworden. De kamerslagen volgen zesmaal de voorkamerslagen; eerst daarna valt er weer een kamerslag uit. Daarna weer zelfde toestand als in 3b (atrio-ventriculair rythme).

A: 7.03 6.37 5.71 5.05 4.45 3.74 3.12 2.42 1.82 1.12
V: 6.87 6.19 5.51 4.50 3.61 3.13 2.31 1.87 1.02

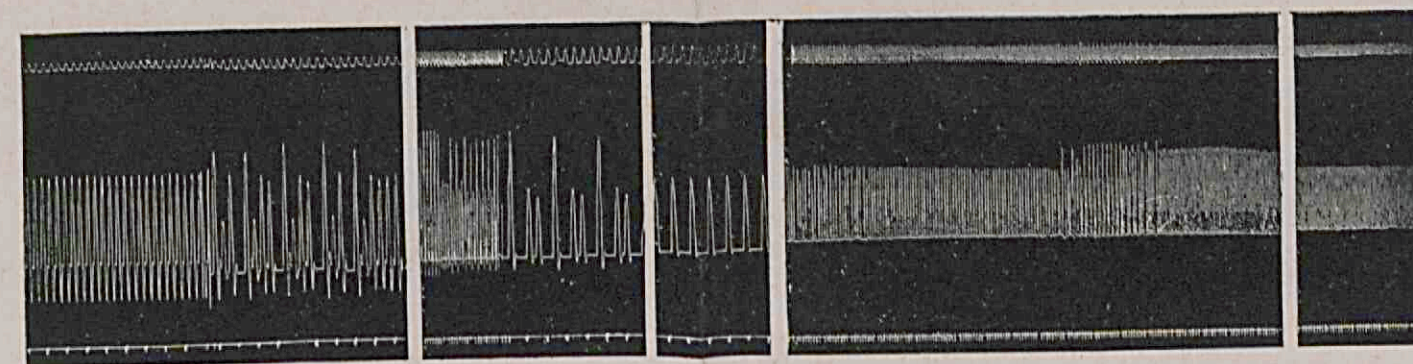
Fig. 4e. 250" seconden later. Totale dissociatie tusschen voorkamer en kamer.



Figuur 5a.

Figuur 5b.

Fig. 5. Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Totaal hartblok. Voorkamers (niet op figuur geregistreerd) staan stil. Temp. 35° C. Druk 85 cm. water.
Fig. 5a. Vóór strychnine: frequentie der kamers 26 per min.
Fig. 5b. Na strychnine (1:100.000): de uitslagen zijn kleiner geworden, de frequentie is verminderd (tot 19 p. min.). Men ziet eenige snellere ventrikelslagen in afwisseling met het regelmatige langzame rythme.



Figuur 6a.

Figuur 6b.

Figuur 6c.

Figuur 6d.

Figuur 6e.

Fig. 6. Konijnenhart-Langendorff. Vloeistof van Locke-Ringer. „Spontaan” partieel hartblok. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Druk 85 cm. water.

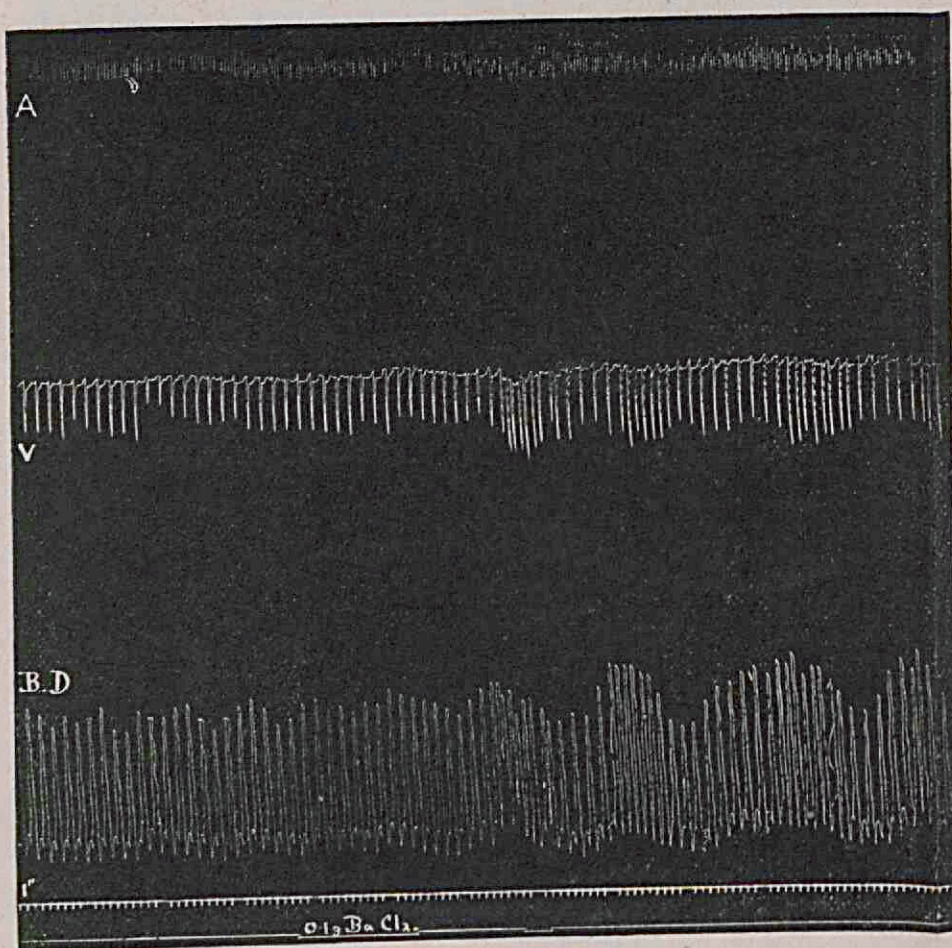
Fig. 6a. Ontstaan van de geleidingsstoornis. Na iedere 3^o, 4^o of 5^o voorkamerslag valt er een ventrikelslag uit. Frequentie van de voorkamer 150 slagen per minuut. Temp. 38° C.

Fig. 6b. 270 seconden later. Verdere ontwikkeling van het partieele blok. Bij het begin der figuur 3:2 rythme, daarna alterneerend 3:2 en 2:1 rythme. Frequentie der voorkamers: 141. Temp. 38° C.

Fig. 6c. 120 seconden later. Verdere ontwikkeling van het partieele blok. Er bestaat nu alleen 2:1 rythme. Frequentie der voorkamers verminderd tot 132 slagen. Temp. 37° C. Niettegenstaande frequentievermindering voortdurend een slechter worden van de geleiding.

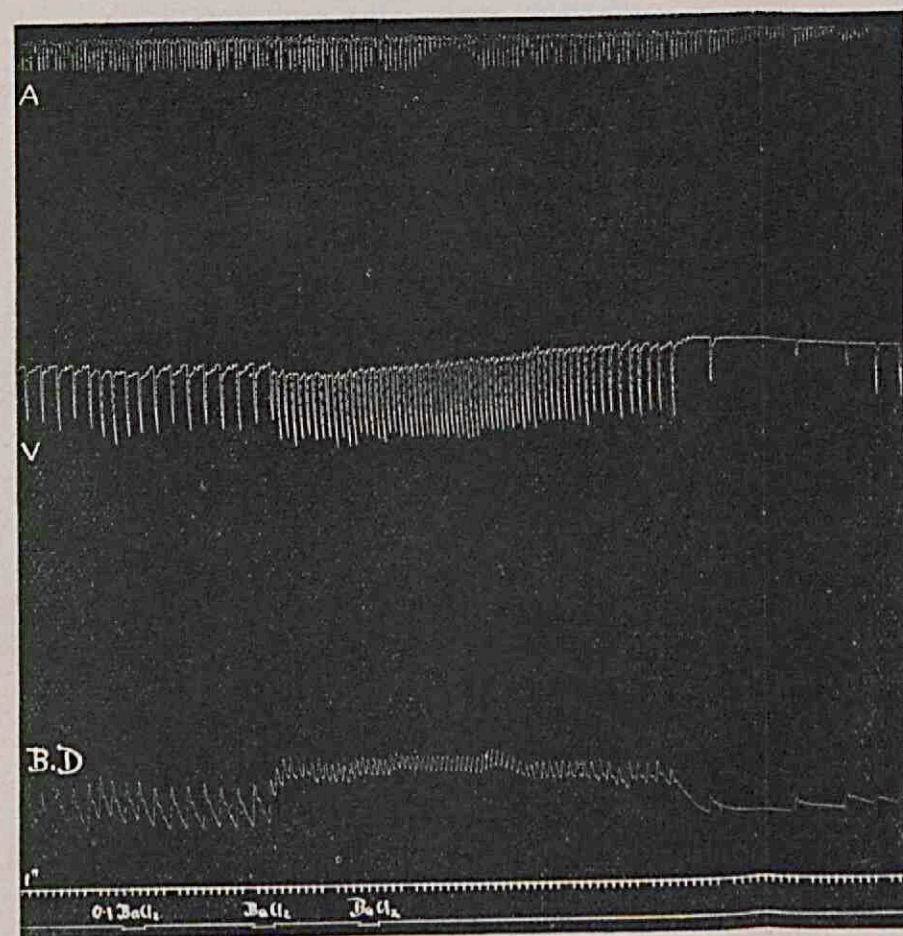
Fig. 6d. 350 seconden later. Intusschen stroomt er gedurende 10 sec. Strychnine (1:100.000) door het hart. Bij het begin der figuur aanvankelijk nog hooger graad van blok (enkele malen volgt er eerst na de derde voorkamercontractie een ventrikelslag). Dan overgang in 2:1 rythme, 3:2 rythme en normaal rythme. Frequentie van de voorkamers 120 slagen per minuut. Tijdens het 2:1 rythme worden de contracties van de kamer iets kleiner. Ook na het herstel van het normale rythme worden de kamercontracties kleiner. Temp. 37° C.

Fig. 6e. 100 seconden later. Het normale rythme blijft ongestoord bestaan. Frequentie: 96 slagen p. min. Temp. 37° C. De contracties voornamelijk van de kamer zijn afgenomen in grootte.



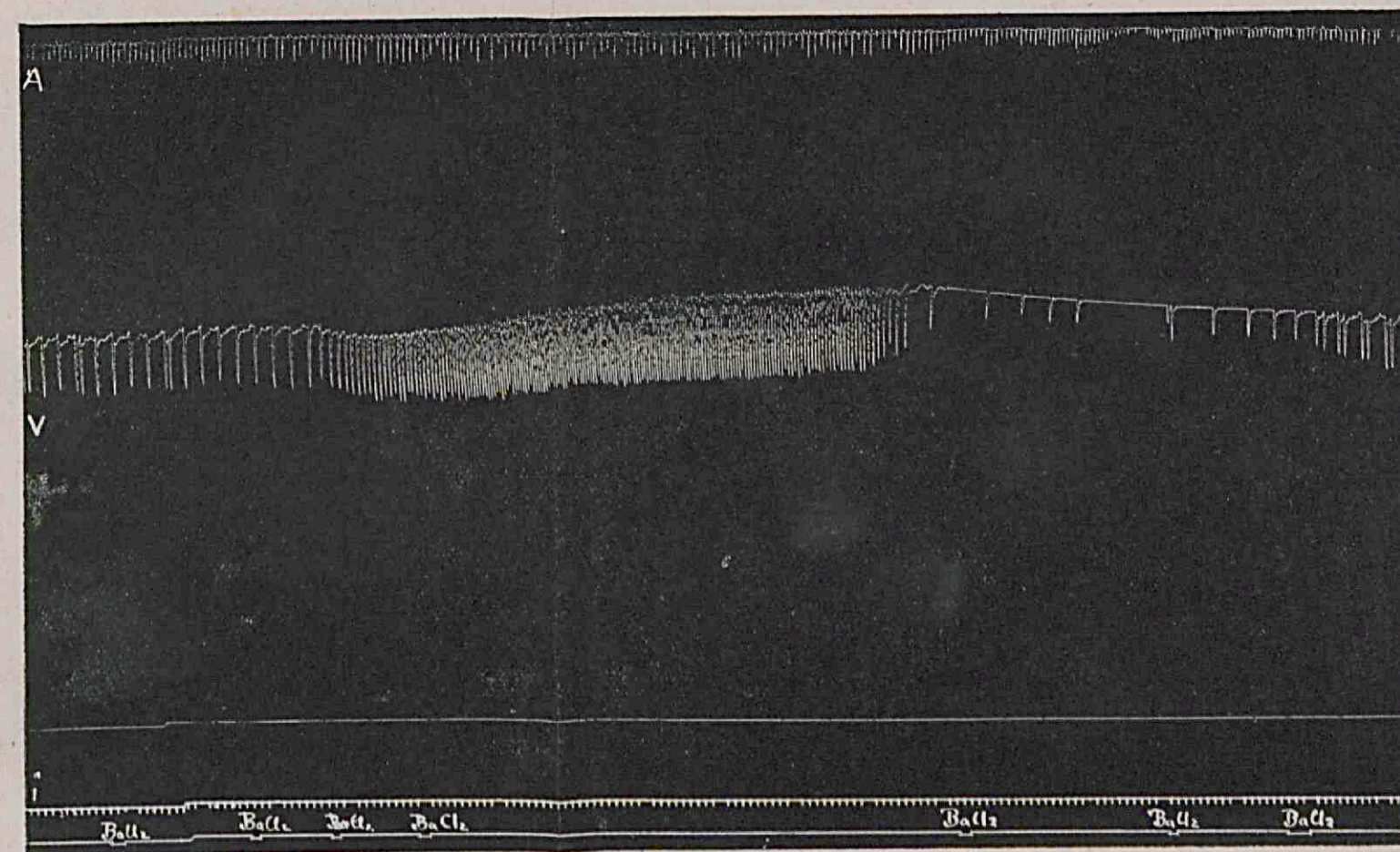
Figuur 7a.

Hond 5.9 KG. Gedecerebreerd. Totaal hartblok met de klem van Erlanger. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: ventrikelcontracties. Derde rij: bloeddruk in de carotis. Vierde rij: tijd in seconden. Vijfde rij: signaal. Injectie van 1 cc 10% BaCl_2 geeft vergroting van de kamercontracties, groepsgewijs optredende polsversnelling, die een geringe stijging van den gemiddelden bloeddruk veroorzaakt. Ook de voorkamercontracties worden groter.



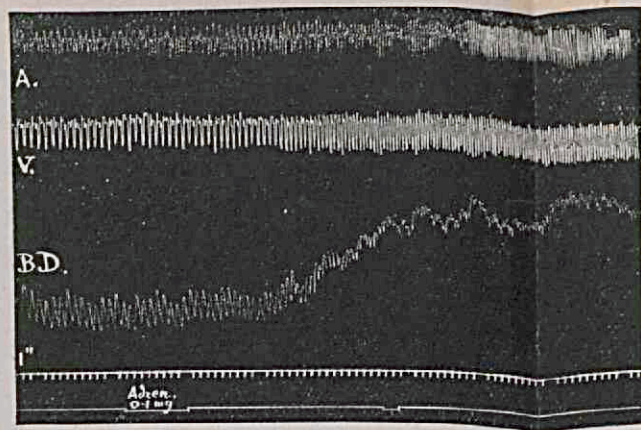
Figuur 7b.

Vervolg van de proef van fig. 7a. Tusschen de beide curven ligt een tijdsverloop van 25 minuten, waarin 1.4 gr. BaCl_2 in 10% oplossing intraveneus geïnjecteerd zijn en drie tachycardische aanvallen zijn voorgekomen. Beide vagi zijn intusschen doorsneden. Na de 16e injectie ziet men de vierde tachycardische aanval optreden, waarbij de polsfrequentie van de ventrikels van 30 tot 90 stijgt en de arterieele bloeddruk in de hoogte gaat. De frequentie der voorkamers blijft nagenoeg onveranderd. Na den aanval verlangzaming en verzwakking van de kamercontracties, die na eenigen tijd weer normaal worden.



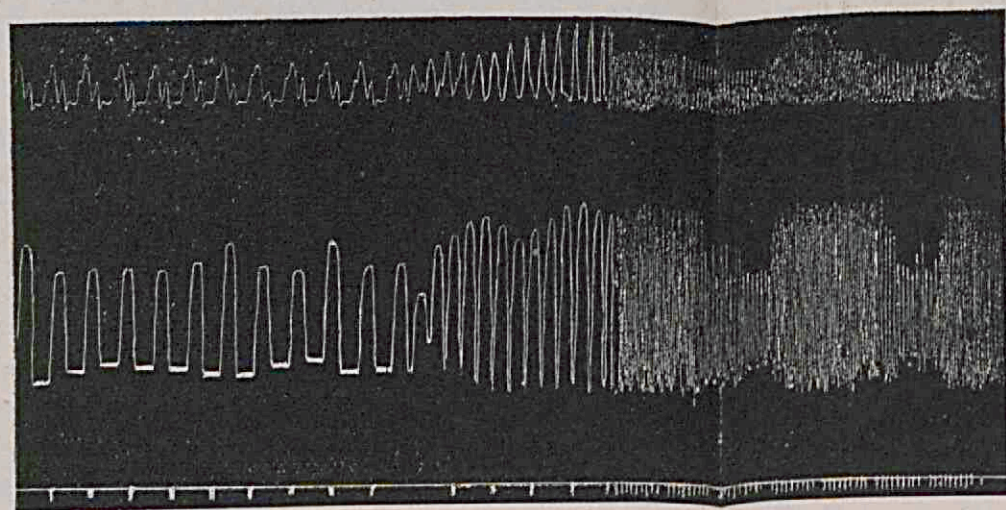
Figuur 7c.

Vervolg van dezelfde proef. 1 minuut later. Intusschen is in de bloeddrukcanule stolling gekomen. Na de 22e injectie van 0.1 gr. BaCl_2 treedt de vierde tachycardische aanval op, die ongeveer $\frac{5}{4}$ minuut duurt. De polsfrequentie der ventrikels stijgt van 28 op 174; die der voorkamer vermindert iets (van 88—69). Na den aanval sterke voorbijgaande verlangzaming en verzwakking van de ventrikelwerkzaamheid.



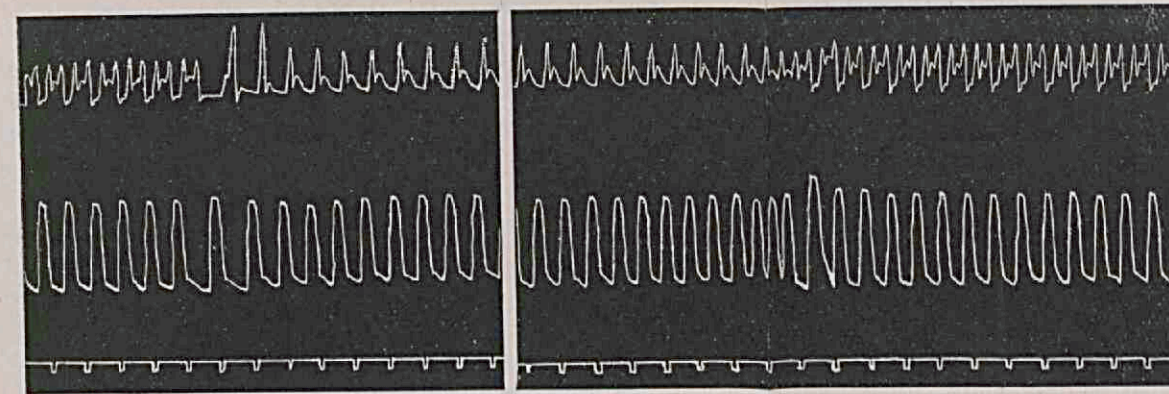
Figuur 8.

Hond 5.2 KG. Gedecerebreerd. Totaal hartblok met de klem van Erlanger. De hond heeft 18 minuten van te voren 0.1 gr. BaCl_2 intraveneus gekregen. Daarop tachycardische aanval van $8\frac{1}{2}$ minuut. Bovenste rij: voorkamercontracties 153 per minuut. Tweede rij: ventrikelcontracties 63 slagen per minuut. Derde rij: bloeddruk. Vierde rij: tijd in seconden. Vijfde rij: signaal. Daarna stijgt na intraveneuze injectie van 0.1 mg. Adrenaline de polsfrequentie der ventrikels op 150. De frequentie der voorkamers blijft dezelfde. De bloeddruk stijgt tot 48 mm Hg.



Figuur 9.

Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Temp. 38°C . Druk 85 cm water. Door het hart stroomt een oplossing van BaCl_2 (1:50.000). Bij het begin der figuur (snelle gang) bestaat er 2:1 rythme. Er ontstaat dan een ventriculaire tachycardie. De kamers slaan hierbij onafhankelijk van de voorkamers. Deze tachycardie gaat voorbij, en het 2:1 rythme komt weer te voorschijn. Men ziet, bij langzame gang nog tweemaal hetzelfde verschijnsel optreden. Tijdens de tachycardie der kamers zijn op de curve de voorkamercontracties niet meer waarneembaar.



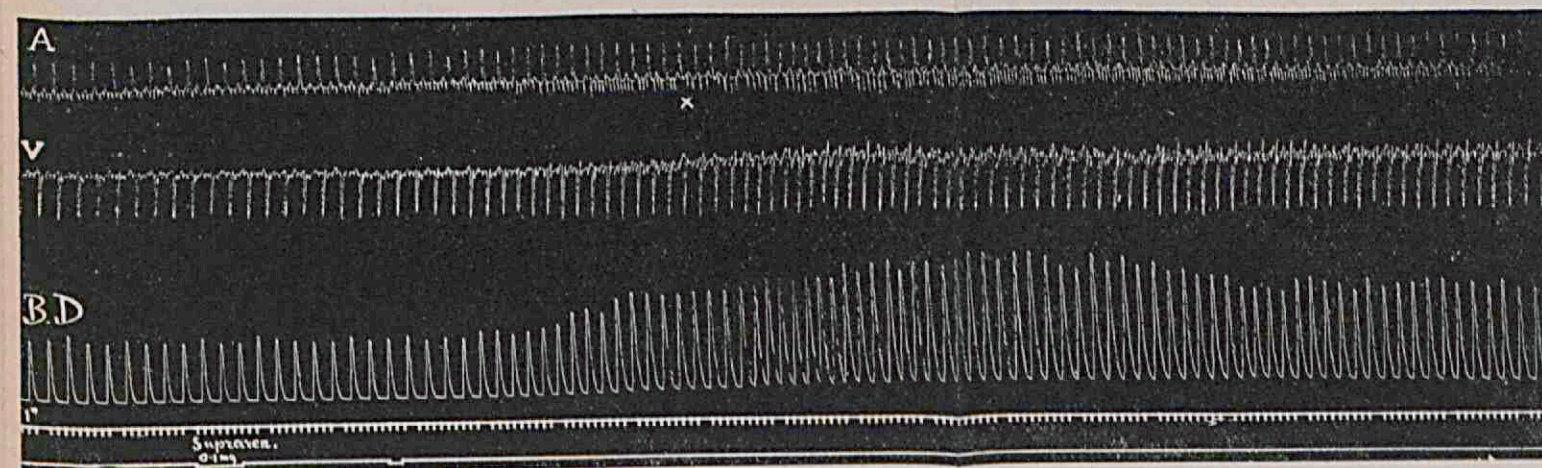
Figuur 10a.

Figuur 10b.

Figuur 10. Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Aan de oplossing van Locke-Ringer is $5\frac{1}{2}$ cc 10% CaCl_2 toegevoegd.

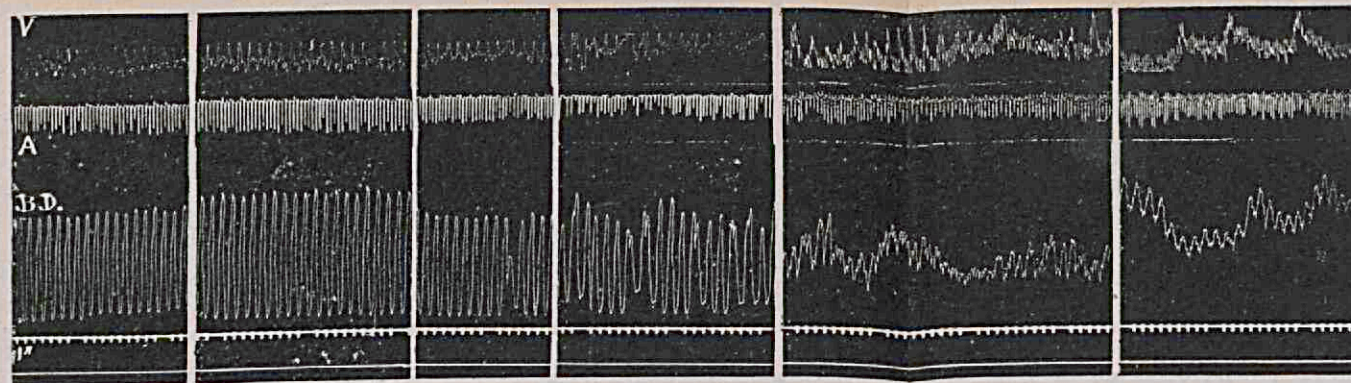
Fig. 10a. Het 2:1 rythme gaat over in normaal rythme. Het rythme van de kamer blijft hierbij 't zelfde, terwijl dat der voorkamer tot op de helft vermindert. Vóór het normale rythme twee atrio-ventriculaire slagen.

Fig. 10b. Overgang van het normale rythme in 2:1 rythme door verdubbeling van aantal voorkamerslagen.



Figuur 11.

Hond, 5.5 KG. Gedecerebreerd. Totaal hartblok met de klem van Erlanger. Bovenste rij: voorkamercontracties. Iedere voorkamercontractie brengt het hefboompje naar beneden, bovendien zijn de ventrikelcontracties op de curve aan de grootere uitslagen naar boven te zien. Tweede rij: ventrikelcontracties; systolen naar beneden, bovendien zijn ook de voorkamercontracties als kleine tandjes zichtbaar. Derde rij: bloeddruk in de carotis. Vierde rij: tijd in seconden. Vijfde rij: signaal. Polsfrequentie der voorkamers 93; der ventrikels 24 per minuut. Na injectie van 0.1 mg. Suprareninhydrochl., worden de ventrikelcontracties groter en sneller (31 per minuut). Ook de grootte van de voorkamercontracties neemt toe. De polsfrequentie der voorkamers stijgt tot 120, voorbijgaand treedt er eene polsverlangzaming der voorkamers op. (De vagi waren in deze proef intact). Op de bloeddrukcurve ziet men de polsversnelling en de vergroting van de uitslagen van den Hg-manometer.



Figuur 12a. Figuur 12b. Figuur 12c. Figuur 12d. Figuur 12e. Figuur 12f.

Fig. 12. Hond 4.5 KG. Gedecerebreerd. Totaal hartblok door de klem van Erlanger. Bovenste rij: ventrikelcontracties. Systole naar boven; ook de voorkamerslagen zijn als kleine tandjes zichtbaar. Tweede rij: voorkamercontracties, systole naar beneden. Derde rij; bloeddruk in de carotis (Hg-manometer). Vierde rij; tijd in seconden. Vijfde rij: signaal.

Fig. 12a. Normaalperiode. Voorkamerfrequentie 138 per minuut. Kamerfrequentie 54 per minuut.

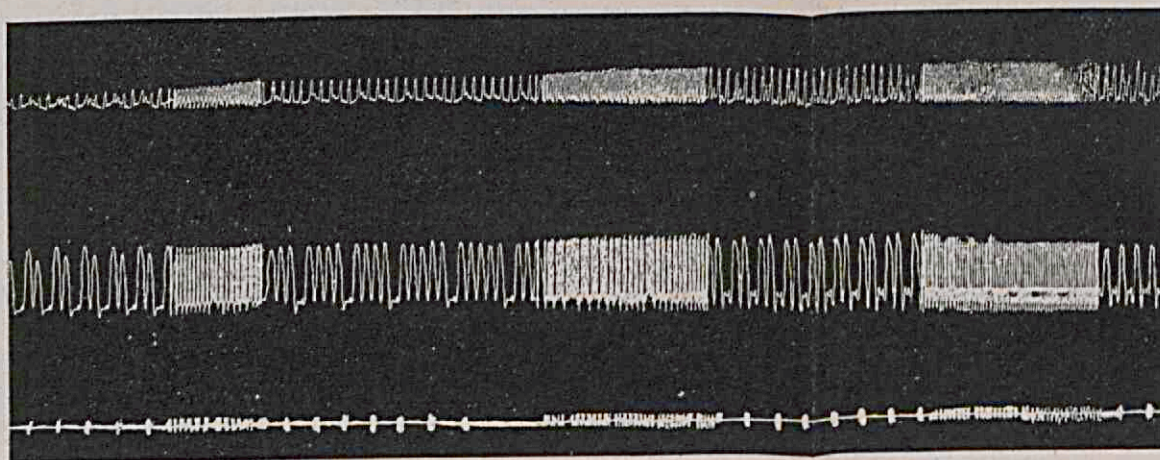
Fig. 12b. 4 minuten later. Intusschen is er 1 cc 10% coffeinum Na-benzoicum geïnjiceerd. Versterking van de voorkamer- en kamerslagen. Voorkamerfrequentie 138; ventrikel frequentie 54.

Fig. 12c. 12 minuten later. Intusschen 4 cc 10% coff. Na-benz. geïnjiceerd. Voorkamer- en kamerslagen zijn weer kleiner geworden. Voorkamerfreq. 162; kamerfreq. 54. Een extrasystole treedt op, die niet door een compensatoire pauze gevolgd wordt.

Fig. 12d. 30 seconden later. Optreden van talrijke extrasystolen, zonder compensatoire pauze.

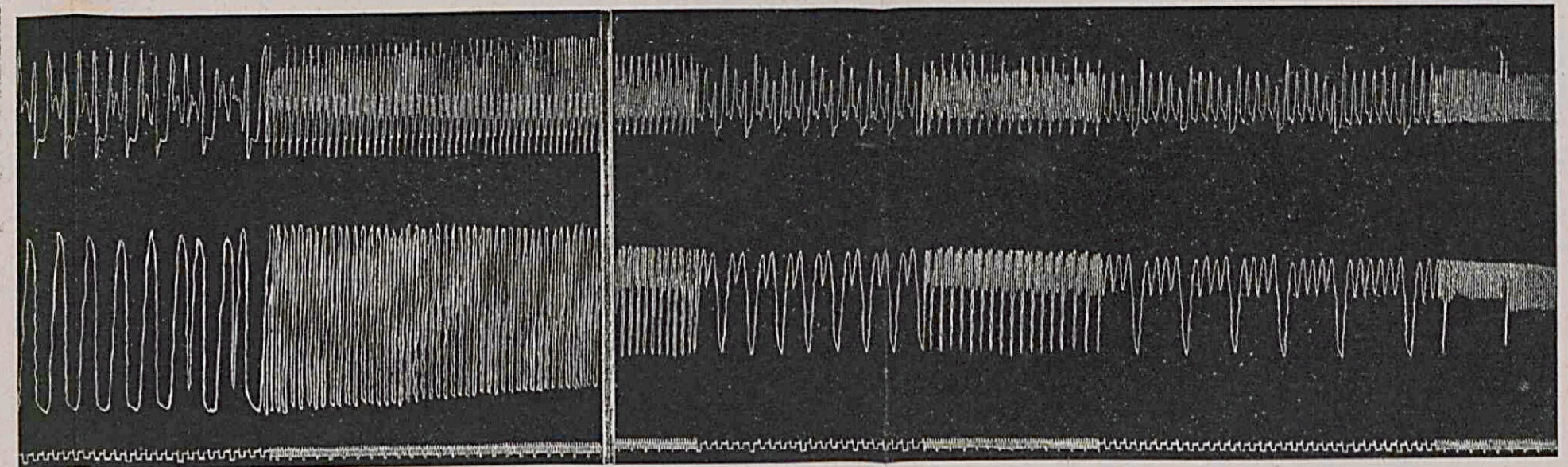
Fig. 12e. 8 minuten later. Tachycardie van de ventrikels, die sneller slaan (192 per minuut) dan de voorkamers (132 per minuut). De groote uitslagen op de ventrikelcurve zijn door spontane ademhalingen van het dier veroorzaakt.

Fig. 12f. 70 seconden later. Intusschen zijn de vagi doorsneden. Voorkamerfrequentie 210; ventrikel-frequentie 264. Registratie bij stilstand van de kunstmatige ademhaling. De drie grootere verheffingen op de ventrikelcurve zijn door spontane ademhalingen veroorzaakt. Stijging van de gemiddelde bloeddruk tot 74 mm Hg.



Figuur 13.

Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Temp. 37° C. Druk 85 cm. water. Coffeinum natro-benzoicum (1:1000) stroomt door het hart. De werking van het coffeine is te zien aan het grooter worden van de voorkamercontracties. Het 3:2 rythme, dat bij het begin der figuur bestaat, gaat bij het begin der coffeinewerking over in een lagere graad van blok. De voorkamerfrequentie is dan nog hetzelfde gebleven (180 p. min.). Daarna neemt de voorkamerfrequentie toe van 180 tot 230 slagen per minuut. Tengevolge van deze polsversnelling keert eerst het 3:2 rythme, daarna het 2:1 rythme weer terug.



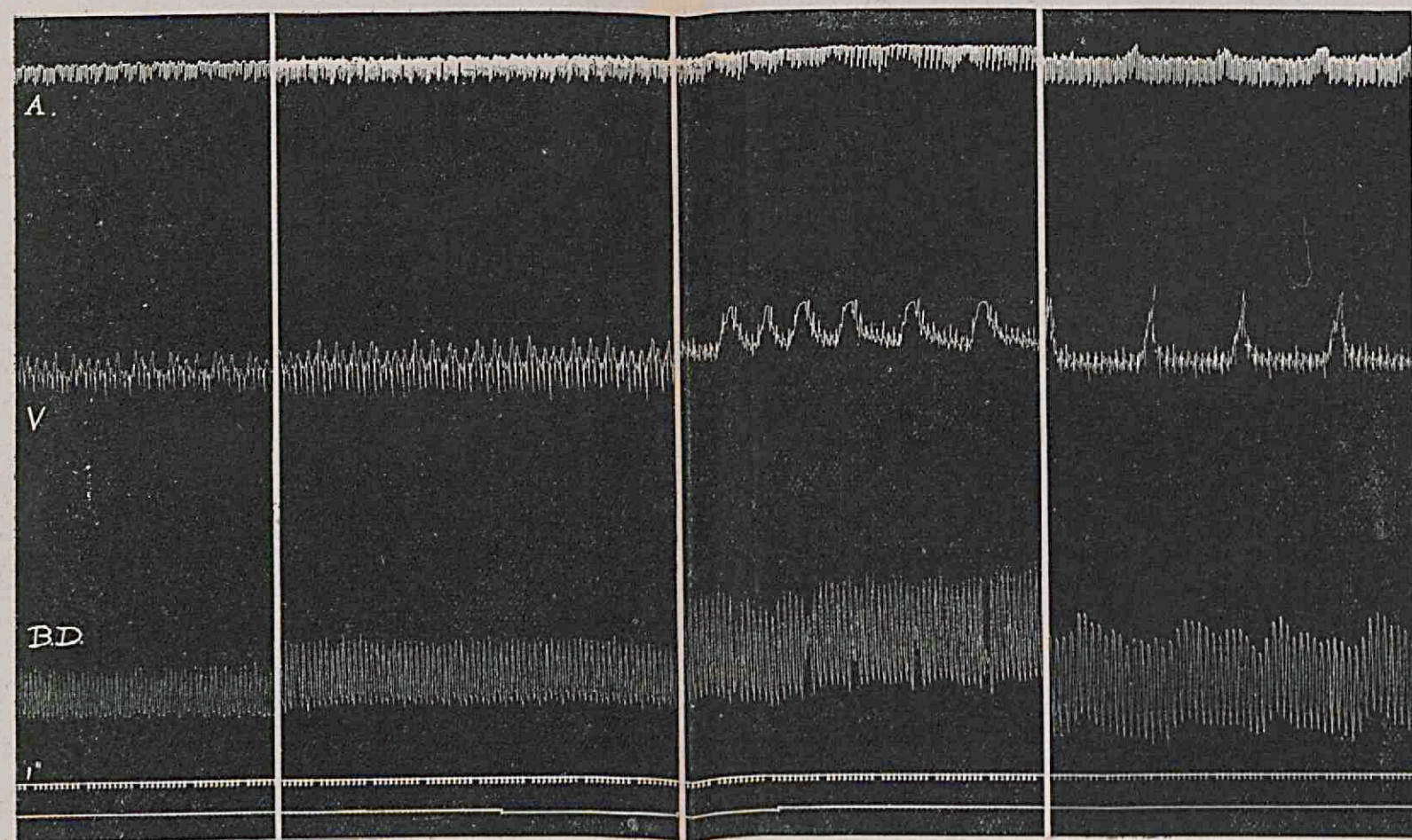
Figuur 14a.

Figuur 14b.

Fig. 14. Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in halve seconden. Temp. 31° C. Druk 85 cm. water.

Fig. 14a. 2:1 rythme. Frequentie der voorkamers 84 slagen per minuut. Op het einde van den snellen gang ziet men tweemaal op 3 voorkamerslagen, 2 kamerslagen. Coffeine natro-benz. (1:700) stroomt toe. De werking uit zich in een vermindering van de diastole der kamers. Het 2:1 rythme blijft bestaan.

Fig. 14b. 1000 seconden later. Niettegenstaande de zeer groote dosis coffeine, gaat na ± 15 minuten het partieele blok over in normaal rythme, waarbij de uitslagen van de kamer in diastolischen zin sterk zijn afgenomen. De frequentie der voorkamers is toegenomen tot 132 slagen per minuut.



Figuur 15a.

Figuur 15b.

Figuur 15c.

Figuur 15d.

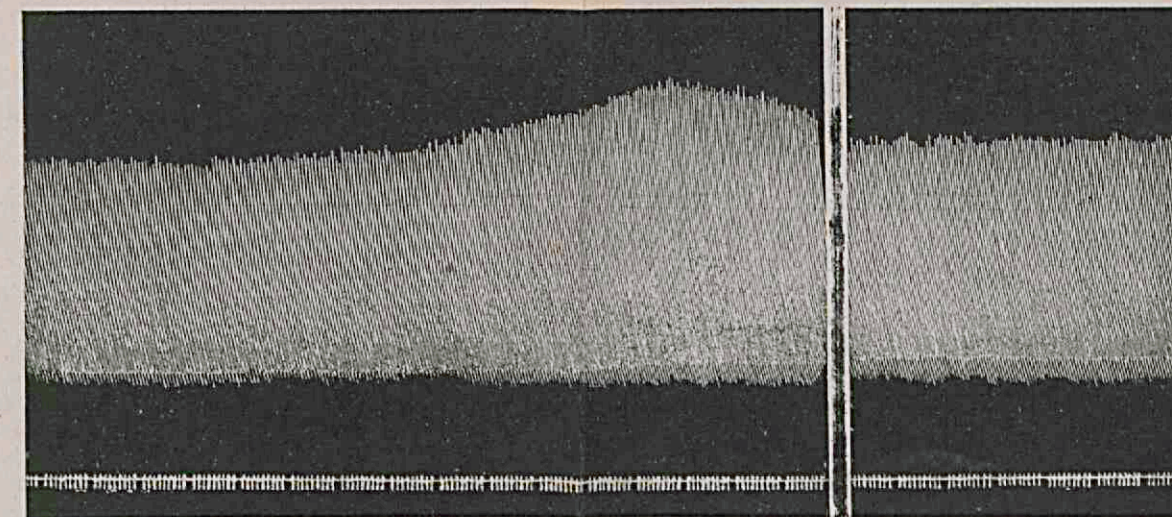
Fig. 15. Hond 9.7 KG. Gedecerebreerd. Vagi intact. Totaal hartblok met de klem van Erlanger. Bovenste rij: voorkamer. Tweede rij: ventrikel. Derde rij: bloeddruk in de carotis. Vierde rij: tijd in seconden. Vijfde rij: signaal.

Fig. 15a. Normaalperiode. Voorkamerfrequentie 150; ventrikel frequentie 60 per minuut. Op de ventrikelcurve zijn bovendien de voorkamerslagen nog zichtbaar.

Fig. 15b. Na 7 minuten en langzame injectie van $5\frac{1}{2}$ cc 1% Camphoroplossing in 36% alcohol. De frequentie der voorkamers is tot 186 gestegen. De kamerfrequentie (54) is nauwelijks veranderd. Daarentegen is het tot een aanzienlijke versterking van de kamercontracties gekomen, die op de ventrikelcurve tot uiting komt en met het bloote oog bij het slaande hart duidelijk zichtbaar was. De gemiddelde bloeddruk is van 59 mm Hg. tot 67 mm Hg. gestegen.

Fig. 15c. 11 minuten later. Na in 't geheel 12 cc 1% Camphoroplossing in 36% alcohol. Voorkamerfreq. 171; kamerfreq. 54; gemiddelde bloeddruk 89 mm Hg. De groote golven op de ventrikelcurve zijn veroorzaakt door spontane ademhalingen, die na injectie van 10 cc van de camphoroplossing begonnen. Enkele extrasystolen.

Fig. 15d. 35 minuten later. Na injectie van 20 cc 1% Camphoroplossing voorkamerfrequentie 159; kamerfrequentie 45. Gemiddelde bloeddruk 66 mm Hg. Op de kamercurve zijn spontane ademhalingen zichtbaar. De versterking van de voorkamerslagen in vergelijking met de normaalperiode is bijzonder duidelijk.



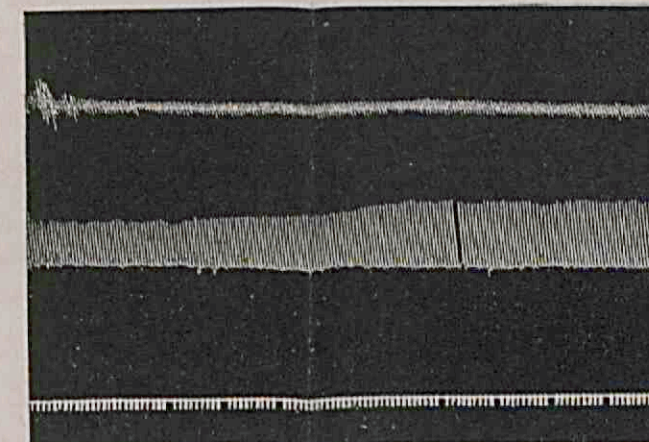
Figuur 16a.

Figuur 16b.

Fig. 16. Konijnenhart-Langendorff. Proefopstelling volgens Gottlieb-Magnus. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Temp. 38° C. Druk 60 mm Hg. Totaal hartblok door aanraking met Cu. Frequentie der kamer: 78 per minuut. Alleen de kamercontracties zijn weergegeven. Tijd in seconden.

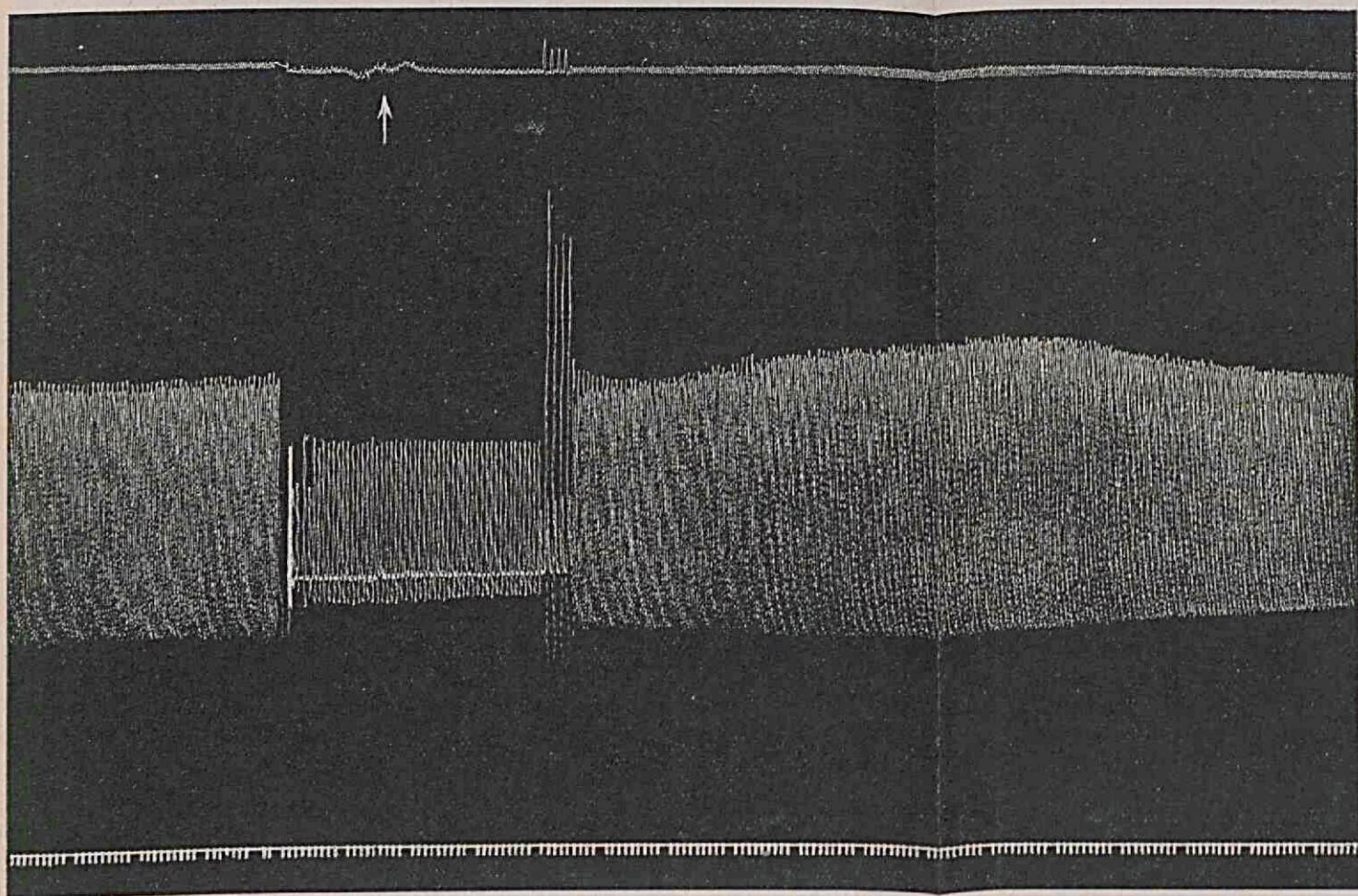
Fig. 16a. Camphoroplossing 1:35.000.000 stroomt toe. De kamercontracties nemen in grootte enorm toe. De frequentie vermeerderd van 78 tot 114 slagen per minuut.

Fig. 16b. 60 seconden later. De kamercontracties zijn wel in grootte afgenomen, maar zijn altijd nog duidelijk grooter dan voor de camphorwerking.



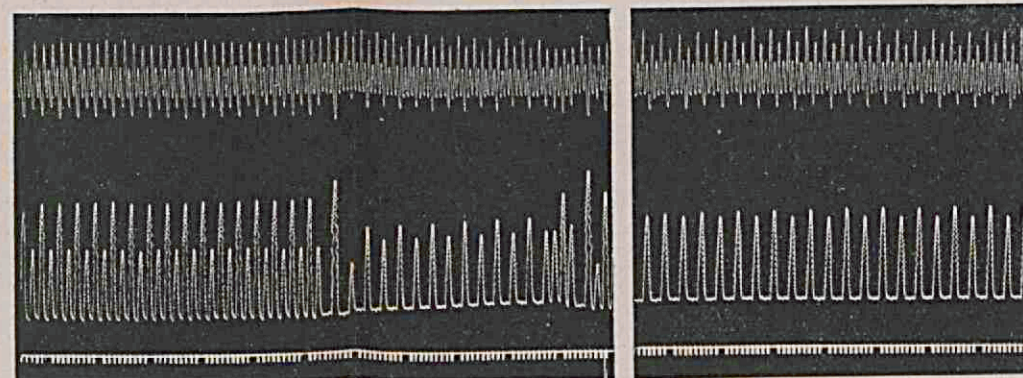
Figuur 17.

Konijnenhart-Langendorff. Proefopstelling volgens Gottlieb-Magnus. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Temp. 38° C. Druk 60 mm Hg. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Partieel hartblok (2:1 rythme) door aanraking van den bundel van His met Cu. Bij het begin der figuur (bij onregelmatigheden in voorkamercurve) wordt op Camphoroplossing 1:35.000.000 omgesteld. De vergroting van de kamercontracties is duidelijk zichtbaar. De frequentie blijft hetzelfde (210 slagen per minuut). Het 2:1 rythme blijft bestaan.



Figuur 18.

Konijnenhart-Langendorff. Proefopstelling volgens Gottlieb-Magnus. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Temp. 37°C . Druk 60 mm Hg. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden. Bij het begin der figuur normaal periode. Dan door aanraking met Cu partieel hartblok (2:1 rythme). Omstelling op Camphoroplossing 1:35.000.000 (bij $\uparrow$). Het partieele blok gaat over in normaal rythme. Daarna tijdelijke vergrooting van de kamerslagen, zoowel in systolischen als diastolischen zin. Daarna worden de kamercontracties weer kleiner. De frequentie is voor en na Camphor gelijk (162 slagen per minuut).



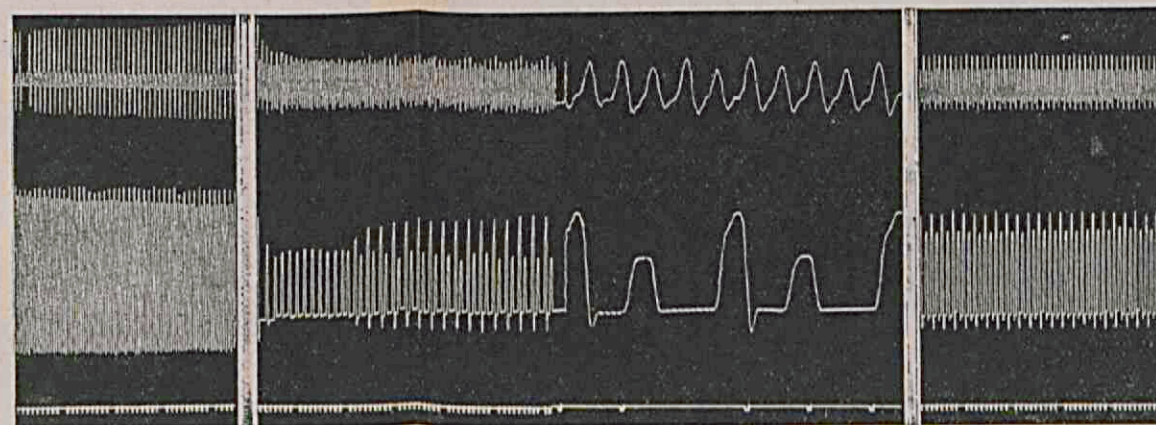
Figuur 19a.

Figuur 19b.

Fig. 19. Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Temp. 33°C . Druk 85 cm. water.

Fig. 19a. Door aanraking met Cu is partieel blok (2:1 rythme) opgewekt. Eserine oplossing 1:500 $\times 10^6$ stroomt gedurende 900 sec. door het hart. Pulsus alternans is ontstaan. Het 2:1 rythme gaat over in 4:1 rythme o.i.v. eserine. Frequentie der voorkamers is tijdens de doorstrooming met eserine verminderd van 84 tot 72 slagen per minuut. De temp. is gedaald van 33°C . tot 31°C .

Fig. 19b. 150 seconden later. Het 4:1 rythme bestaat ongestoord verder. Frequentie van de voorkamer 66 slagen per minuut.



Figuur 20a.

Figuur 20b.

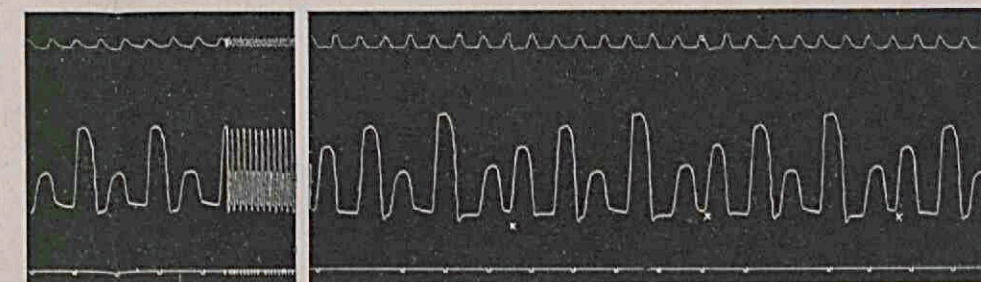
Figuur 20c.

Fig. 20. Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Bovenste rij: voorkamercontracties. Tweede rij: kamercontracties. Derde rij: tijd in seconden.

Fig. 20a. Normaal rythme. Uitslag van de kamers 2.40 cm.

Fig. 20b. Door aanraking met Cu is er partieel blok ontstaan en wel 3:1 rythme. De uitslagen van de kamer zijn veel kleiner geworden (1.05 cm). Dan ontstaat er alterneerend 3:1 en 2:1 rythme. De kamerslagen zijn afwisselend groter en kleiner. De kleinste kamerslag volgt wanneer de geleidingstijd het langst is; de grootste kamerslag, wanneer de geleidingstijd het kortst is.

Fig. 20c. 2:1 rythme is ontstaan. De uitslagen der kamer zijn aanzienlijk groter (1.70 cm) dan bij het 3:1 rythme (1.05 cm), maar veel kleiner dan bij het normale rythme (2.40 cm).



Figuur 21a.

Figuur 21b.

Fig. 21. Konijnenhart-Langendorff. Doorstrooming met vloeistof van Locke-Ringer. Temp. 00°C . Druk 85 cm water. Eserine oplossing stroomt door het hart.

Fig. 21a. Normaal 3:2 rythme. De kamer vertoont een pulsus alternans. De grootste slag van de kamer komt, wanneer de geleidingstijd het kortst is, de kleinste, wanneer de geleidingstijd het langst is.

A:	0.00	0.55	1.10	1.65	2.20	2.75	3.30
V:	0.10	0.83		1.75	2.48		3.40

Fig. 21b. Eserine-oplossing stroomt door het hart. Afwisselend 2:1 rythme en 3:2 rythme. Het 3:2 rythme vertoont afwijkingen van het gewone verloop. De kleinste kamerslag komt bij de kortste geleidingstijd, de grootste bij de langste geleidingstijd (bij .)

A:	0.00	0.54 ^b	1.09	1.63 ^b	2.18	2.72 ^b	3.27	3.81 ^b	4.36	4.90 ^b	5.45	5.99 ^b	6.54
V:	0.13		1.19	1.88		2.86	3.53		4.49		5.55	6.25	
				A: 7.08 ^b	7.63	7.17 ^b	8.72	9.26 ^b	1" = 0.96 cm.				
				V: 7.22	7.89		8.05						

STELLINGEN

I

Pharmacologisch beschouwd, behoort camphor tot de gunstig werkende hartmiddelen.

II

Het electrocardiogram gaat parallel met de mechanische werking van het hart.

III

Een pulsus alternans behoeft niet afhankelijk te zijn van den vullingstoestand van het hart.

IV

Bij geleidingsstoornissen behoeft er geen anatomische laesie van den bundel van His te bestaan.

V

Much's partialantigenen gebruike men als gids bij de behandeling der chirurgische tuberculose.

VI

De behandeling van vaginismus zij nooit chirurgisch, doch steeds psychisch.

VII

Agglutinine en praecipitine zijn niet identiek.

VIII

De meening van Munk en Rothman, dat de romp zijn corticale vertegenwoordiging vindt in de schors der frontaalkwab, is onjuist.

IX

Niet alle hartonregelmatigheden zijn een reden voor afkeuring van den militairen dienst.

X

In de Pharmacopoe neme men voorschriften ter physiologische waardebepaling van geneesmiddelen op.

XI

Voor de volksvoeding verdient bruinbrood de voorkeur boven wittebrood.

XII

De trepanatio sclerae verdient in de operatieve glaucoomtherapie een eerste plaats.

XIII

Men schaffe het vervaardigen van stellingen aan het einde van een proefschrift af.



