



Glycose-hart en ionenwerking

<https://hdl.handle.net/1874/283155>

Aug. 1922. 1925

GLYCOSE-HART EN IONENWERKING



Diss.
Utrecht

1925

C. D. VERRIJP

1

GLYCOSE-HART EN IONENWERKING

Diss. Utrecht 1925.

GLYCOSE-HART EN IONENWERKING

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN **DOCTOR IN DE GENEESKUNDE**
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR. H. F. NIERSTRASZ, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE OP DINSDAG 5 MEI 1925,
DES NAMIDDAGS TE 4 URE, DOOR
CORNELIS DIEDERIK VERRIJP
ARTS
GEBOREN TE ARNHEM



AAN MIJNE OUDERS

Bij het voltooiën van dit proefschrift is het mij een aangename taak, U, Hoogleeraren van de Medische en Philosophische Faculteiten dank te zeggen voor het van U genoten onderwijs.

In het bijzonder geldt deze dank U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, voor de voorlichting en vriendelijke hulp door mij bij het bewerken van het proefschrift van U ondervonden. Dat Gij mij overigens daarbij volkomen vrijheid hebt gelaten, stel ik op hoogen prijs. Zeer erkentelijk ben ik U ook voor de belangstelling die Gij mij steeds betoond hebt.

U, Hooggeleerde NOYONS, dank ik voor de aangename wijze, waarop Gij mij in staat hebt gesteld, in Uw prachtig laboratorium wetenschappelijk te werken. De tijd te Leuven doorgebracht zal bij mij steeds in prettige herinnering blijven.

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Doorstromingsvloeistoffen, die het bloed moeten vervangen bij de proeven op overlevende organen, dienen te voldoen aan verschillende voorwaarden. Vooreerst moeten ze een bepaalden osmotischen druk bezitten, verder een zeer bepaalde ionen-combinatie; ook moet de reactie, d.w.z. dus de concentratie der H^+ ionen, zooveel mogelijk overeenkomen met die van het bloed. Zeer doelmatig, in het bijzonder bij proeven op organen van warmbloedige dieren, is verder eene verzadiging der vloeistoffen met zuurstof gebleken.

Men heeft in den beginne voor de proeven gebruik gemaakt van versch gedefibrineerd bloed van dezelfde diersoort; men trachtte daarmede dus zooveel mogelijk de normale verhoudingen te benaderen. SYDNEY RINGER, die omstreeks 1880 de werking van verschillende stoffen op het hart van den kikvorsch onderzocht, stelde toen evenwel voor 't eerst vast, dat men kan volstaan met eene waterige oplossing, in bepaalde verhoudingen, van de in het bloed aanwezige zouten. Aanvankelijk meende hij, dat een 0,75 % keukenzoutoplossing waaraan wat kaliumchloride was toegevoegd, in staat zou zijn het hart normaal te doen kloppen ⁽¹⁾. In eene volgende mededeeling ⁽²⁾ geeft hij evenwel aan, dat het water van de New River Water Company dat hij gebruikt had, niet als zuiver mocht worden beschouwd, speciaal in verband met het calciumgehalte. Hij herhaalde dus zijne proeven met zuiver, over glas gedestilleerd water. Een keukenzoutoplossing van 0,75 %, die aan de eerste der genoemde voorwaarden, die van den osmotischen druk, voldoet, bleek niet in staat het hart te doen

⁽¹⁾ S. RINGER, *Journal of Physiology*, Vol. 3, p. 380, 1880-82.

⁽²⁾ S. RINGER, *Journal of Physiology*, Vol. 4, p. 29, 1883.

kloppen, zelfs bleek het, dat het na korten tijd ook door een sterken electrischen prikkel niet tot samentrekking te brengen was ⁽¹⁾. Toevoeging zoowel van Ca-zout, als van kaliumchloride, was noodig om het hart zich normaal te doen gedragen. Oorspronkelijk gebruikte RINGER een calciumzout, dat de vloeistof licht alkalisch maakte; het bleek evenwel dat bij gebruik van een neutraal calciumzout een ander bicarbonaat moest worden toegevoerd ⁽²⁾. (Vgl. de derde voorwaarde).

Ondertusschen, en hiermede kom ik op de tweede voorwaarde, zijn nog niet zoozeer de absolute hoeveelheden van het kaliumchloride en het calciumchloride, als wel hun onderlinge verhouding van belang. Het gelukte RINGER nl. aan te toonen, dat tusschen beiden een antagonisme bestaat, dat ook opgaat, indien ze aangewend worden in hoeveelheden die elk afzonderlijk giftig zouden zijn ⁽³⁾. Dit antagonisme vond hij nu ook ten opzichte van allerlei andere biologische processen, en het bleek ook te bestaan tusschen calciumzouten en natrium- (ook ammonium-) zouten. Zoo staakt de dwarsgestreepte spier, die, in zuivere Na Cl oplossing gelegd, rythmische contracties vertoont ⁽⁴⁾, deze, wanneer een kleine hoeveelheid calciumchloride wordt toegevoegd ⁽⁵⁾; zoo doet Ca Cl₂ de tonus-verhoogende werking van KCl op de dwarsgestreepte spier teniet ⁽⁶⁾; Ca Cl₂ vermindert verder het imbitievermogen van vloeistoffen bij Laminaria, Na Cl gaat dezen invloed tegen ⁽⁷⁾; dit antagonisme bestaat eveneens bij den invloed op de stolling van melk ⁽⁸⁾.

Dit antagonisme der zouten, omtrent de verklaring waarvan RINGER zich slechts zeer weinig heeft uitgelaten, heeft men

⁽¹⁾ S. RINGER. Journal of Physiology, Vol. 4, p. 33, 1883.

⁽²⁾ S. RINGER, Journal of Physiology, Vol. 4, p. 222, 1883.

⁽³⁾ S. RINGER. Journal of Physiologie, Vol. 5, p. 247, 1884.

⁽⁴⁾ BIEDERMAN, Wiener Sitzungsberichte, Bd. 132, p. 257, 1880.

⁽⁵⁾ S. RINGER, Journal of Physiology, Vol. 7, p. 302, 1886.

⁽⁶⁾ S. RINGER, Journal of Physiology, Vol. 8, p. 15, 1887.

⁽⁷⁾ S. RINGER, Journal of Physiology, Vol. 7, p. 125, 1886.

⁽⁸⁾ S. RINGER, Journal of Physiology, Vol. 18, p. 424, 1895.

in de latere jaren, onder den invloed van vele nieuwe experimenten, van de ontwikkeling der colloidchemie en van de theorie der electrolytische dissociatie, door verschillende beschouwingswijzen getracht nader te verklaren.

LOEB ⁽¹⁾ nam proeven met de eieren van den zee-egel *Fundulus heteroclitus*; deze bleken zich in gedestilleerd water, mits het absoluut zuiver was, even goed te kunnen ontwikkelen als in zeewater. Werd echter Na Cl aan het gedestilleerde water toegevoegd, dan bleek het met toenemende concentratie steeds giftiger te worden; toevoeging van kaliumchloride en calciumchloride vermindert deze giftige werking weer; LOEB spreekt dan ook van ontgiftiging, voorts voerde hij het begrip „ontgiftigingscoëfficiënt” in: de waarde van de verhouding tusschen de concentratie van het giftige en die van het ontgiftende zout ⁽²⁾. Het bleek hem verder, dat deze coëfficiënt voor twee zouten geen constante waarde heeft, en constant wordt slechts, indien Na, K en Ca alle drie te samen aanwezig zijn. Men krijgt dan

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca}} = \text{constant.}$$

Zoutoplossingen, waarin dan de zouten

in zoodanige verhouding voorkomen, dat de combinatie niet giftig werkt zijn „physiologisch geaequibreerd” te noemen ⁽³⁾.

De antagonistische zoutwerking moet hoofdzakelijk beschouwd worden als een werking tusschen de kationen, terwijl de anionen van ondergeschikt belang zijn; althans ten opzichte van het antagonisme, want ze kunnen wel beteekenis hebben, wanneer ze bv. de oplosbaarheid beïnvloeden, of wanneer ze zelf specifieke, giftige werkingen uitoefenen ⁽⁴⁾. Dat het kation waterstof z'n invloed kan doen gelden op de antagonistische werking is begrijpelijk. Inderdaad bleek het LOEB ⁽⁵⁾, dat terwijl in neutrale of zwak zure oplossing het Na Cl beter door K Cl dan door Ca Cl₂ wordt ontgift, het in een alkalisch milieu juist andersom is.

⁽¹⁾ J. LOEB, *Americ. Journal of Physiology*, Vol. 3, p. 327. p. 383, 1900.

⁽²⁾ J. LOEB, *Biochem. Zeitschr.* Bd. 31, p. 460, 1911.

⁽³⁾ J. LOEB, *Pflüger's Archiv.* Bd. 69, S. 1, 1890.

⁽⁴⁾ J. LOEB, *Biochem. Zeitschr.* Bd. 39, p. 194, 1912.

⁽⁵⁾ J. LOEB, *Biochem. Zeitschr.* Bd. 28, p. 175, 1910.

Onder de éénwaardige kationen bestaat in zeker opzicht een antagonisme tusschen Na^+ en K^+ , duidelijker bestaat het tusschen tweewaardige kationen. AUER en MELTZER⁽¹⁾ beschreven het b. v. voor Ca^{++} en Mg^{++} , en ook voor andere tweewaardige kationen werd het vastgesteld. Verreweg het duidelijkst bestaat het evenwel tusschen bepaalde éénwaardige en bepaalde tweewaardige kationen, en wel tusschen Na^+ en K^+ eenerzijds, Ca^{++} en Mg^{++} anderzijds. Daarbij is de werking van Ca^{++} hoofdzakelijk tegen K^+ gericht, welk antagonisme ik al noemde, en dat speciaal ten opzichte van de hartswerking geldt⁽²⁾, terwijl Na^+ en Ca^{++} in een negatieve werking op de prikkelbaarheid overeen schijnen te stemmen; GERLACH⁽³⁾ beschreef een antagonisme van Na^+ en Ca^{++} voor het centraal zenuwstelsel, en dat wel zonder K^+ (voor het glucose-hart vond ik een dergelijk, duidelijk uitgesproken, antagonisme, vgl. bl. 64).

Aan de compensatie der Na^+ ionen in het dierlijk lichaam, doen ondertusschen behalve kationen, ook de HCO_3^- anionen mede⁽⁴⁾.

Vanuit een algemeen physiologisch standpunt zijn waarnemingen op andere levende organismen nog van belang. Zoo vond OSTERHOUT een ionenantagonisme voor zeeplanten, voor zoetwaterplanten, voor den wortelgroei van tarwe, voor *Laminaria*⁽⁵⁾, BENNECKE vond 't voor *Spirogyra*⁽⁶⁾.

Bloed en weefselvloeistoffen zijn bij dieren en planten physiologisch geëquilibreerd, en de doorstrotingsvloeistoffen behooren, willen ze voor de cellen gunstige omstandigheden

(1) J. AUER and S. J. MELTZER, *Proceedings of the Soc. f. Experim. Biology*. Vol. 11, p. 95, 1914.

(2) T. SAKAI, *Zeitschr. f. Biologie*, Bd 64, S. 505, 1914.

(3) P. GERLACH, *Biochem. Zeitschr.* Bd 61, S. 124, 1914.

(4) J. LOEB, *Americ. journ. of Physiol.* Vol. 3, p. 327 and 383, 1900; *Biochem. Zeitschr.* Bd 43, p. 181. 1912.

(5) W. OSTERHOUT, *Botanical Gazette*, Vol. 42, p. 127, 1906; vol. 44, p. 259, 1907; *Journ. of biolog. Chemistry*, Vol 1, p. 363, 1906; *Science*. Vol. 35, p. 112, 1912.

(6) W. BENNECKE, *Bern. d. deutsch. Botan. Ges.*, Jg. 25, S. 322, 1907.

scheppen, dat ook te zijn ; er moet een goede „ balanceering ” (LOEB, OSTERHOUT) der ionen bestaan.

Aan pogingen om deze ionenbalanceering te verklaren, heeft het niet ontbroken. LOEB, die ze terug voert tot een tegengestelde werking op de kolloïden van het protoplasma, zag als oorzaak van de werking het verschil in valentie, d.w.z. dus het verschil in aantal electrische elementairladingen, der ionen. Hij ging daarbij uit van hetgeen de proeven van HARDY ⁽¹⁾ geleerd hadden omtrent de kataphorese van kolloïden. Daarbij was gebleken, dat eiwit in alkalische oplossing zich naar de anode begeeft, alzoo negatief geladen micellen bezit, terwijl het bij zure reactie naar de kathode gaat, dus positief geladen is. Bij een bepaalden, zeer zwakken, zuurgraad, keert de richting om. Bij die reactie zijn de micellen niet geladen, bestaat het zgn. iso-electrische punt. Waar het nu verder gebleken was, dat vele zouten deze ladingsveranderingen konden veroorzaken, terwijl de invloed der ionen toeneemt met de valentie, kwam LOEB tot de voorstelling, dat de physiologische werking der zouten zoude bestaan in eene wijziging van de lading der colloïdale deeltjes ⁽²⁾. Deze beschouwingswijze, waarbij dus aangenomen wordt dat de werking van ionen op kolloïden een *electrische* is, heeft LOEB later weer verlaten, daar hij tot de overtuiging is gekomen, dat de werking van zouten op kolloïden een zuiver *chemisch* proces is ⁽³⁾; de antagonistische zoutwerking stelt hij zich nu voor als een chemische binding aan de amphotere kolloïden, verlopend volgens de wet van GULDBERG en WAAGE.

Dat de waardigheid der ionen niet de eenigste oorzaak kan zijn van hun antagonisme, blijkt ook wel hieruit, dat, ook voorzien van eenzelfde anion, kationen met dezelfde valentie in 't geheel niet dezelfde werking hebben, maar veeleer met kationen van andere valentie in een bepaalde reeks (waarop

⁽¹⁾ HARDY, Journal of Physiologie. Vol. 24, p. 182, p. 288, 1899.

⁽²⁾ J. LOEB, Americ. Journ. of Physiology. Vol. 6, p. 411, 1902.

⁽³⁾ J. LOEB, Oppenheimers Handb. d. Biochemie, Bd II (1), 1909, S. 108, S. 120.

ik zoo aanstonds nog terug kom), geplaatst kunnen worden. Tusschen kationen van dezelfde valentie kan zelfs een antagonisme bestaan : zoo worden b. v. de contracties die de dwars-gestreepte spier maakt in oplossingen der chloriden van natrium, caesium of rubidium tegengewerkt door KCl.

Intusschen, hoe dan ook gedacht, electrisch ofwel chemisch, de werking der zouten wordt geprojecteerd aan de oppervlakte der cel, waar de eiwitstoffen uitteraard het sterkst aan de wisselingen der omgevende vloeistof (resp. het milieu interne), onderhevig zullen zijn. LOEB denkt zich er zelfs een membraan als scheidingswand, en stelt zich de veranderingen zeer bepaald als permeabiliteitswijzigingen voor ⁽¹⁾; in de physiologisch geëquilibreerde vloeistoffen zou dan die permeabiliteit minimaal zijn. Terwijl de eene soort ionen (speciaal K⁺, Na⁺, Rb⁺) den graad van doorlaatbaarheid van de celmembraan grooter zou maken (de membraan „lyotroop” ⁽²⁾ veranderen) zou dat door de andere tegengewerkt worden (vooral Ca⁺⁺, Mg⁺⁺). Men schrijft zelfs aan het Ca⁺⁺ ion een algemeen reguleerende werking op de stofwisseling der cellen toe, vooral in dier voege, dat het ze weerstandsvermogen tegen wateronttrekking zou geven.

Men kan zelfs ⁽³⁾ aan den eenen kant van (aanvankelijk reversibele) looiende, dichtende werking, aan den anderen kant van „los” maken der celmembraan spreken. Het ionenantagonisme wordt dan gezocht in eene tegengestelde werking op den zwellingstoestand van de kolloiden dier membraan. Deze verklaringswijze vindt nu steun in de overeenkomst tusschen de kationenreeks, die ik zoo straks noemde (er zijn er intusschen meerdere op te stellen), die hunne physiologische werking aangeeft, en een reeks, waarin men ze kan plaatsen in verband met hun invloed op de aggregaats-toestand van hydrophiele kolloiden, meer in 't bijzonder van eiwitten. Zoo'n

⁽¹⁾ J. LOEB, Biochem. Zeitschr., Bd 36, p. 275, 1911.

⁽²⁾ H. FREUNDLICH, Kapillarchemie. Dresden, 1909.

⁽³⁾ R. HÖBER, Pflügers Archiv. Bd 106, S. 626, 1905.

reeks, opgesteld in verband met het vermogen der sterk verdunde oplossingen van de chloriden der kationen om loog-eiwit neer te slaan (waarbij men van links naar rechts een sterker præcipitatievermogen, omgekeerd een sterkere lyotropie vindt) is de volgende :

$\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Rb}^+ < \text{Cs}^+ < \text{NH}_4^+ < \text{Mg}^{++} < \text{Ca}^{++}$ ⁽¹⁾. Voor anionen is een dergelijke reeks op te stellen ; overigens hebben de waterstofionenconcentratie, de aard van 't begeleidende anion, de concentratie van de zoutoplossing invloed op de volgorde ⁽²⁾. De zgn. physiologische, d.w.z. de cytotrope resp. cytotoxische reeksen vertoonen hier nu merkwaardige overeenkomsten mee, maar aan den anderen kant bestaan uitgesproken afwijkingen, o.a. speciaal t.o. van de plaats van het kaliumion. Ten opzichte van allerlei plantaardige en dierlijke objecten heeft men de reeksen opgesteld ⁽³⁾ ; in elk geval werken twee ionen des te meer antagonistisch naarmate ze in de reeks verder van elkaar af staan. Aangezien echter de physiologische reeksen geenszins identiek zijn met de lyotrope is het schema, in deze theorie neergelegd nog vrij weinig bevredigend te noemen ⁽⁴⁾.

Een derde wijze van beschouwen stelt zich wederom meer op electrochemisch standpunt, en richt haar aandacht speciaal op de zgn. electrolytische oplossingsspanning. Dit begrip is door NERNST ⁽⁵⁾ ingevoerd, en duidt de met den osmotischen druk te vergelijken spanning aan, die de ionen bezitten, welke door een stof aan het haar omgevende oplosmiddel afgegeven worden ; het geeft de neiging, de kracht aan, die die stof heeft, om ionen af te geven, alzoo om „electrolytisch” op te lossen. Er bestaat nu een zeker verband tusschen de physiologische

⁽¹⁾ F. HOFMEISTER, Arch. f. experim. Pathol., Bd. 28, S. 247, 1891.

⁽²⁾ R. HÖBER, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, Leipzig, 1914, S. 307 ff.

⁽³⁾ Vgl. E. HÖBER, l. c. S. 487, S. 490 ff.

⁽⁴⁾ Vgl. R. HÖBER, l. c., S. 535, S. 537.

⁽⁵⁾ W. NERNST, Zeitschr. für physik. Chemie. Bd. 2, 5, 639, 1888.

Id. Theoretische Chemie, 1913, S. 783 ff.

reeksen en die welke ten opzichte van de electrolytische oplossingsspanning is op te stellen ⁽¹⁾.

FEENSTRA ⁽²⁾ heeft op deze basis een theorie der ionenbalanceering uitgewerkt; aangezien ik mij straks, na de uitkomsten der proeven te hebben overwogen, een beeld zal moeten trachten te ontwerpen van de physico-chemische toestanden in het hart, dat met de glucosevloeistof wordt doorstroomd, meen ik niet te mogen verzuimen mij hier in 't kort rekenschap te geven van die toestanden, zooals FEENSTRA ze zich denkt in het hart, doorstroomd met Ringersche vloeistof.

De theorie verschilt, zooals FEENSTRA ook zelf zegt ⁽³⁾, van de oorspronkelijke theorie van LOEB in tweeërlei opzicht: vooreerst wordt het protoplasma vrij van een membraan gedacht, zoodat alle permeabiliteitsbeschouwingen, in verband met de ionenbalanceering althans, komen te vervallen, en ten tweede wordt de oplossingsspanning van NERNST in het geding gebracht. Wat het eerste betreft merkt FEENSTRA op ⁽⁴⁾, dat waar een dergelijk celbestanddeel, dat van het overige der cel verwijderd zou kunnen worden, noch microscopisch, noch uit de waargenomen verschijnselen aan te toonen is, en het evenmin voor de verklaring der verschijnselen noodzakelijk is, het bestaan er van dus niet behoeft te worden verondersteld; neemt men nu aan dat zich aan de oppervlakte der cel een grenslaag moet vormen, in samenstelling afhankelijk van de beide aangrenzende fasen, dan komt men vanzelf tot het vermoeden, dat de verschillende eigenschappen, die aan het grensvlak worden toegekend, niet constant kunnen zijn, en dat dus ook bij wijze van physische hypothese niet van een membraan mag worden gesproken en het verstandiger is van de grenslaag van het protoplasma te spreken. Deze grenslaag behoort dan zoowel tot protoplasma als tot weefselvloeistof, en hangt in haar samen-

⁽¹⁾ R. HÖBER, l. c., S. 159 ff, S. 485, S. 530; A. P. MATHEWS, Americ. Journal of Physiol. Vol. 12. p. 419, 1905.

⁽²⁾ T. P. FEENSTRA, Dissertatie, Utrecht, 1921.

⁽³⁾ Id., l. c. p. 82.

⁽⁴⁾ Id., l. c. p. 42 en vlg.

stelling van beide af; ze wordt gevormd door een ophooping van stoffen die de oppervlaktespanning verlagen; volgens LANGMUIR ⁽¹⁾ is zulk een laag bij beperkte concentratie slechts een molecule dik. Waar nu ophooping van stoffen van eene oppervlakte in al die gevallen zal optreden, waarin volgens GIBBS de oppervlaktespanning wordt verlaagd (welke ophooping plaats heeft afgezien van welke processen ook, die zich nadien in die oppervlakte zullen afspelen) kan aan de grenslaag hier deze soort bestanddeelen, daar een andere soort zijn opgehoopt. FEENSTRA denkt zich nu de Na-, K-, Ca-atomen op zeer omschreven plaatsen, „metaalpunten”, gelocaliseerd, en op een of andere wijze aldaar *vast* gebonden aan de in de oppervlaktelaag van de cel voorkomende eiwitmoleculen. Ze bevinden zich daar, en hierin ligt zooals FEENSTRA ook zelf opmerkt ⁽²⁾, het willekeurige zijner theorie, alzoo in niet geïoniseerden toestand, want juist daardoor zal er sprake zijn van een oplossingsspanning. Want, wanneer we zulk een eiwitmolecuul waaraan een metaalatom gebonden is door M R voorstellen, dan zal het gedeeltelijk gedissocieërd worden, waardoor er een evenwicht ontstaat: $M R \rightleftharpoons M + R$. Men heeft nu te doen met drie oplossingsspanningen ⁽³⁾, maar ten opzichte van die van het metaalion kunnen de twee andere verwaarloosd worden, en omdat dus het radikaalion in de oppervlaktelaag der cel wordt vastgehouden ontstaat er door het uittreden der metaalionen een potentiaalverschil, dat evenwicht maakt met de oplossingsspanning, en dat bepaald is door de volgende, door NERNST aangegeven formule:

$$E = \frac{RT}{n} \log. \text{nat.} \frac{K}{c},$$

waarin n de waardigheid der ionen aangeeft, K de oplossingsspanning, en c de ionenconcentratie in de vloeistof. De theorie

(1) LANGMUIR, Journ. Americ. Chemic. Soc. Vol. 39, p. 1847, 1917.

(2) FEENSTRA, l. c. p. 83.

(3) R. HÖBER, l. c. S. 242.

eischt nu, dat, wanneer er aan de oppervlakte der cel een physiologisch evenwicht zal heerschen, deze potentialen in de bovengenoemde metaalpunten op alle plaatsen van het celoppervlak gelijk zullen zijn. Is dat niet het geval, dan zullen zich electriche stroomen ontwikkelen, die tot de vereffening der verschillen bij zullen dragen, en die niet tot rust zullen komen, alvorens overal op het oppervlak dezelfde electriche lading is ontstaan. Om tot dien toestand van evenwicht te geraken zullen van 't eene metaalpunt atomen moeten worden weggenomen, aan 't andere zullen er moeten worden toegevoegd. De mogelijkheid van een wisselwerking daarbij tusschen oppervlaktelaag en diep protoplasma laat FEENSTRA open; aangezien dit terrein echter nog volslagen terra incognita is begeeft hij er zich niet op, en richt hij z'n aandacht speciaal op de omringende vloeistof: de weggenomen atomen worden tot ionen en voegen zich bij de ionen in de vloeistof, de bijgemetselde atomen worden volgens hem in 't algemeen aan die vloeistof ontleend. Hiermede is nu natuurlijk de ionenbalanceering in de vloeistof bepaald, want wil er voortdurend electricch evenwicht bestaan, dan dient de samenstelling van het electrolytmengsel te correspondeeren met die van de oppervlaktelaag. Noemt men de ionenconcentraties voor kalium, calcium en natrium resp. c_1 , c_2 en c_3 , en de electrolytische oplossingsspanningen C_1 , C_2 en C_3 , dan zal men, wanneer E_1 , E_2 en E_3 de resp. potentiaalverschillen zijn, in geval van evenwicht de voorwaarde hebben dat $E_1 = E_2 = E_3$. Door voor elk potentiaalverschil nu de genoemde formule van NERNST op te stellen, krijgt men na substitutie en herleiding de volgende formules: ⁽¹⁾

$$\frac{c_1}{c_2} = \frac{C_1 \times C_3}{c_3 \times C_2}; \quad \frac{c_1}{c_3} = \frac{C_1 \times C_3 \times c_2}{C_2 \times c_3^2}; \quad \frac{c_2}{c_3} = \frac{C_2 \times c_1}{C_1 \times C_3}$$

De temperatuur komt hier niet in voor; inderdaad blijkt uit de proeven geen merkbare invloed van de temperatuur op de

(¹) FEENSTRA, l. c. p. 63.

balanceering ⁽¹⁾. Aangezien het nu mogelijk is de constanten C_1 , C_2 en C_3 te berekenen, kan men met behulp van de genoemde formules de theorie aan de uitkomsten der proeven toetsen. De berekening der constanten geschiedt door de volgende overwegingen: voor 't geval E in de formule van NERNST nul is, wordt $K = c$; verder is er gebleken dat er tusschen de lading der micellen en de stabiliteit hunner oplossing een direct verband bestaat; volgens HARDY, wiens onderzoekingen ik op blz. 13 vermeldde, is het neerslaan der colloïden uit de oplossing een neutralisatieproces ⁽²⁾; in het isoelectrische punt, dat bereikt kan worden zoowel door verandering van de waterstofionenconcentratie als door toevoeging van electrolyten, zal het uitvlokken van een colloïdale oplossing tot stand komen. Aan de hand van gegevens van HOFMEISTER ⁽³⁾ kon FEENSTRA nu de oplossingsspanningen benaderen ⁽⁴⁾. Met behulp daarvan berekende hij de onderlinge verbindingen der ionenconcentraties voor zeewater ⁽⁵⁾, voor Ringersche vloeistof voor warmbloedige ⁽⁶⁾, en voor koudbloedige ⁽⁷⁾ dieren. Voor de eerste twee bleken deze verbindingen ten naaste bij met empirisch gevonden waarden overeen te stemmen; bij de vloeistof voor koudbloedigen zijn de verschillen grooter. FEENSTRA schrijft dat hieraan toe, dat de eiwitstoffen uit de gegevens van HOFMEISTER van warmbloedige dieren afkomstig waren.

⁽¹⁾ FEENSTRA, l. c. p. 40.

⁽²⁾ Vgl. ook HARDY, Zeitsch. f. physik. Chemie, Bd. 33, S. 385, 1900. Het precipitaat is nl. electrisch neutraal gebleken te zijn: de deeltjes vertoonen geen kataphorese. Het mechanisme wordt door Bredig (Anorganische Fermente, 1910, S. 15) zoo verklaard, dat de oppervlaktespanning er naar streeft kleine deeltjes tot grootere te vereenigen (waardoor de geheele aanrakingsvlakte kleiner wordt), wat dan door de electrische lading tegengewerkt zou worden. In het isoelectrische punt kunnen nu de deeltjes het makkelijkst verklevan, en worden dus de condities voor het uitvlokken het gunstigst.

⁽³⁾ HOFMEISTER, Schmiedeberg's Archiv. Bd. 24, S. 1, 1888.

⁽⁴⁾ FEENSTRA, l. c. p. 66.

⁽⁵⁾ Id., l. c. p. 68.

⁽⁶⁾ Id., l. c. p. 72.

⁽⁷⁾ Id., l. c. p. 70.

Door welke krachten, chemische bindingen of oppervlaktewerkingen (adsorptie) de niet geioniseerde Na —, K —, Ca atomen worden vastgehouden laat FEENSTRA in het midden. Overigens is het, zooals hij ook opmerkt ⁽¹⁾, door de nieuwere onderzoekingen twijfelachtig geworden of er een zoo groot verschil bestaat tusschen chemische binding en adsorptie ⁽²⁾. Ook is een zuivere chemische binding van de metaalionen aan de COOH-groepen, die tot „eiwitzouten” van constante samenstelling zou moeten leiden nog niet onomstootelijk bewezen.

In de tusschenruimten tusschen de metaalpunten kan men zich de lipoiden, lecithine, cholesterine mozaikvormig, in lagen van één molecule dik, opgehoopt denken, en wel in dusdanige hoeveelheid, dat ook hier weer dezelfde potentiaal wordt be-

⁽¹⁾ FEENSTRA. l. c. p. 19.

⁽²⁾ LANGMUIR l. c.; FEENSTRA p. 51 en vlg. Het mechanisme, zoowel van chemische binding, als van adsorptie, stelt men zich zoo voor, dat in beide gevallen het vrije ion tot een vorm van gebonden ion overgaat, en dat wel door zoogenaamde secundaire valentie. Onder dit laatste verstaat men een binding door middel van verdwaalde electromagnetische krachtvelden afkomstig van de electronenbewegingen in de buitenste electronenring van het atoom (atoommodel van RUTHERFORD-BOHR; primaire valentie noemt men het resultaat van de neiging die de electronen hebben om in groepen van 2 tot 8 voor te komen; bij de binding van atomen tot moleculen gaan de electronen zoodanig uit de verschillende ringen op elkaar over dat zich juist die groepen vormen; de atomen worden daarbij dan zelf door electronenverlies of winst tot + resp. — ionen, die zich te samen binnen de ringen bevinden; de moleculen onderling worden door secundaire valentie bijeengebonden). Worden alle groepen van een molecule door de moleculen van het water aangetrokken, dan is de stof daarin oplosbaar, worden echter bepaalde groepen afgestooten (d. i. voor de koolwaterstofgroepen het geval), dan zal de stof zich aan de oppervlakte verspreiden, en wel zoo mogelijk in een laag van één molecule dik, opdat de laatstgenoemde groepen niet gescheiden behoeven te worden, terwijl toch alle andere (de carboxylgroepen b.v.) zich met water kunnen verbinden. De oppervlakspanning is nu het verdwaalde electromagnetische krachtveld, afkomstig van de afgestooten groepen. Stoffen door secundaire valentie geadsorbeerd verlagen dáárhoor de oppervlaktespanning. Door dezen gedachtegang wordt het nauw verband dat bestaat tusschen adsorptie en oppervlaktewerkingen (OSTWALD), toegelicht.

reikt, als door de omringende vloeistof aan de metaalpunten is opgedrongen ⁽¹⁾.

De balanceering op deze wijze opgevat, betreft een algemeene ionenwerking. Daarnaast komt dan evenwel hun specifieke werking ten opzichte van de levende cel, tot welke ze juist eerst door een physiologisch goed geaequibreerd midden behoorlijk in staat gesteld zouden worden. Intusschen is van deze specifieke werking bij de meeste niet veel bekend, wat niet verwonderlijk is, wanneer men bedenkt dat de werkingen onderling nauw samenhangen, zoodat men in 't algemeen niet gemakkelijk den invloed van één der ionen kan te weten komen door de hoeveelheden daarvan te variëeren; men moet dus z'n toevlucht nemen tot het vervangen door in werking verwante stoffen, welke vervanging nu meestal, afgezien van het kalium, slechts in zeer geringe mate mogelijk is.

Bij het *kalium*, evenwel, is deze vervanging uitvoerbaar. Campbell en Wood hadden nl. in 1906 aangetoond, dat kalium radio-actief is, en daar 't onder de elementen die men in de dierlijke weefsels aantreft het eenige radio-actieve is, rees, in 1916, bij ZWAARDEMAKER de vraag of daarin wellicht niet de vitale beteekenis ervan zou liggen. Hoewel reeds SYDNEY RINGER had aangetoond dat rubidium, en ook (minder goed) caesium 't kalium kunnen vervangen, was 't daar toch, zooals begrijpelijk is, bij gebleven: de ontdekking van BECQUEREL dateert eerst van 1896. RINGER verving dan ook met aequimoleculaire hoeveelheden. De hypothese van ZWAARDEMAKER is uiterst vruchtdragend geweest: want het is mogelijk gebleken in plaats van het kalium in alle kunstmatige doorstromingsvloeistoffen elk ander, geheel willekeurig radioactief element te stellen, onverschillig of het α - dan wel β stralen uitzendt ⁽²⁾. Deze werking is er eene ten opzichte van de automatie; het pulseerende hart, lang genoeg met kaliumlooze

⁽¹⁾ H. ZWAARDEMAKER, Versl. Kon. Akad. v. Wetensch. Dl. XXX, p. 414.

⁽²⁾ Litteratuurlijst bij H. ZWAARDEMAKER, Ueber die Bedeutung der Radioaktivität für das tierische Leben. Ergebn. der Physiol. Bd. 19, S. 326, 1921; E. H. JANNINK, Diss. Utrecht, 1921, p. 7.

Ringersche vloeistof doorstroomd, staakt deze pulsaties, terwijl ook het electrocardiogram ophoudt; op een prikkel reageert het met een contractie; de tonus neemt eenigermate toe, wat aan een overwegen van de werking van het aanwezige calcium moet worden toegeschreven. Door het in geschikte hoeveelheden toevoegen aan de vloeistof van kalium of eenig ander radioactief element kan men het hart weer regelmatig doen kloppen.

Behalve bij het kikvorschhart ⁽¹⁾ werd de invloed van het kalium op de automatie nog voor verschillende andere harten, van koud- en warmbloedige dieren, en voor eenige andere automatieën (oesophagus, darm, uterus) onderzocht. Door het feit, dat de vervanging eenerzijds door emanatie, dat chemisch inactief is, kan geschieden, en anderzijds door bestraling van buiten, met radium, mesothorium en polonium is gelukt, die toch zeker niets met 't kalium gemeen hebben dan juist de de radioactiviteit, is 't wel duidelijk dat hier geen chemische werkingen in het spel zijn.

Ook op calciumlooze Ringersche vloeistof komt het hart, en wel zeer snel, tot stilstand. Maar zoo'n hart begint niet weer te pulseeren door bestraling ⁽²⁾. Dat het hier bovendien niet zoozeer een invloed is ten opzichte van de automatie als wel ten opzichte van de samentrekbaarheid, schijnt wel te volgen uit de waarnemingen van MINES ⁽³⁾, die vond dat het electrocardiogram nog kon blijven voortgaan, en dat wel in denzelfden algemeenen vorm, en niet geringer van uitslag.

De uitkomsten nu, der kaliumvervangingsproeven laten zich in het kort samenvatten in twee wetten: 1° die der aequiradioactieve vervanging, en 2° die van het radio-physiologisch antagonisme. De eerste wet geeft een corpusculaire aequivalentie aan. Men kan haar aantoonen door de gegevens der vervangingsproeven in eene graphische voorstelling te vereeni-

(1) T. P. FEENSTRA, Een nieuwe groep balanceerende atomen, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, 5^e Reeks, deel XVII, p. 137 en p. 146, 1916.

(2) H. ZWAARDEMAKER, l. c. S. 359.

(3) G. R. MINES, Journal of Physiology, Vol. 46, p. 224, 1913.

gen ⁽¹⁾. Wanneer men nl. op de abcis kalium, thorium, uranium en radium uitzet naar den logarithmus van het aantal deeltjes dat ze per gram en per seconde uitzenden, en op den ordinaat de logarithmi der maximum-en minimumdosen ervan, toelaatbaar voor een normale functie, dan verkrijgt men twee lijnen die een rechten band begrenzen ⁽²⁾. Uit het feit dat de band recht is, volgt de eerste wet. Men heeft hier nu α deeltjes (heliumatoomkernen met een + lading van 2 eenheden, en een snelheid die $1/10$ tot $1/20$ is van de lichtsnelheid) en β deeltjes (negatief geladen met 1 eenheid; $7400 \times$ kleiner dan de α deeltjes, snelheid ongeveer die van het licht) promiscue. De hoeveelheid *energie* die ze vertegenwoordigen is allerminst gelijk. De tweede wet blijkt hieruit, dat, wanneer men α stralers bij elkaar voegt, de werkingen bij elkaar zijn op te tellen, en evenzoo geldt dat voor β stralers, maar wanneer men α stralers en β stralers te samen brengt, werken ze elkaar tegen, zoo zelfs dat, wanneer men geschikte hoeveelheden neemt, de combinatie in 't geheel geen bioradioactieve werking uitoefent. In de proeven komt dit bovendien tot uiting doordat men zonder stoornis van een een α straler bevattende doorstroomingsvloeistof op een andere α straler kan overgaan, en vice versa, doch dat dit niet kan wanneer men er een vloeistof met een β straler op wil laten volgen. Doet men dat, dan volgt in 't algemeen een oogenblik van algeheelen stilstand, waarin de werkingen elkaar in 't hart blijkbaar opheffen, gevolgd door een weer opnieuw pulseeren op de nieuwe vloeistof. Het verschijnsel is, omdat het aanvankelijk onverklaarbaar scheen, toen door ZWAARDEMAKER Paradoxon I genoemd ⁽³⁾. Het treedt zoo snel op, dat men tot het

⁽¹⁾ H. ZWAARDEMAKER, Comptes Rendus Soc. de Biologie T. 88, p. 726, 1923.

⁽²⁾ De getallen worden aangegeven door hun natuurl. logarithmen, daar ze anders niet in één graphiek zijn te vereenigen.

⁽³⁾ PARADOXON II is het stilaan van een onder β bestraling kloppend hart, zoo men een α straler in de vloeistof brengt en omgekeerd; PARADOXON III is de zg. secundaire toestand der radioactiviteit, waarin een hart geraakt,

vermoeden komt, met een adsorptie-verschijnsel te doen te hebben.

Hoewel dit verschijnsel nog te verklaren zou zijn door een gebrek aan adaptatie van het orgaan aan den nieuwen toestand ⁽¹⁾ (meestal is zulks, gezien de geringe absolute hoeveelheden waarin althans een der beide stoffen (uranylnitraat) er bij kan voorkomen toch niet waarschijnlijk), is een dergelijke verklaring onmogelijk voor 't geval 't antagonisme tot permanenten stilstand leidt, bij de zgn. radiophysiologische evenwichten. Reeds het samenvoegen in gelijke deelen van de optimale oplossingen van een α straler en een β straler verschaft zulk een evenwicht, en ook kan men hoogere concentratie zoo kiezen dat de uitkomst hartstilstand is, terstond in beweging overgaand, wanneer men naar een of andere zijde wat afwijkt. Naarmate men de dosen verhoogt, moet men relatief meer β straler dan α straler nemen. Wanneer men de evenwichten graphisch voorstelt ⁽²⁾, krijgt men lijnen wier algemeene gedaante dezelfde is, en die herinneren aan adsorptielijnen; de invloed van de eerste kleine hoeveelheid is het grootst, allengs worden al grootere hoeveelheden van beide elementen vereischt om nog een evenwicht te geven. Maar, daar dit niet in dezelfde mate voor beiden het geval is, zal de lijn der evenwichten komen om te buigen naar die as waarop de β straler is uitgezet.

Gebleken is, dat het calcium en ook de andere aardalkalimetalen de radioactieve werking belemmeren. Hoe meer er van in de vloeistof is, des te hooger dosen moet men nemen. Ook de evenwichten veranderen met het calciumgehalte. Wanneer

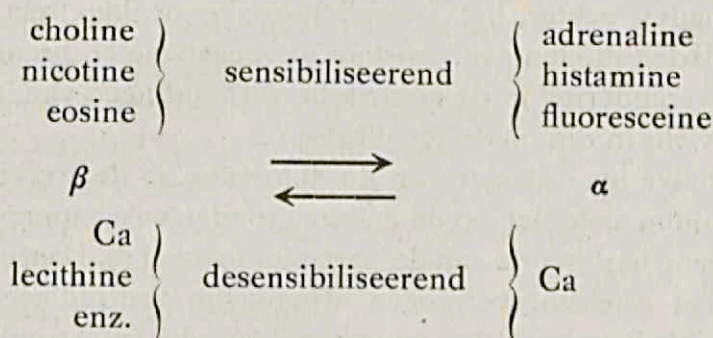
wanneer men langdurig α stralers en β stralers afgewisseld heeft. Het klopt dan tenslotte alleen nog maar op een vloeistof, die geen enkel radioactief bestanddeel bezit.

(1) W. LIBBRECHT, Arch. Int. de Physiologie, Vol. 15, p. 451, 1920; BUSQUET, Comptes rend. Soc. de Biol. T. 85, p. 1142, 1921.

(2) H. ZWAARDEMAKER, Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Dl 25, bl. 1101; Id. Radioactivité et vie, Conf. faite à l'Ass. gén. de la Soc. Holl. des Sciences, le 24 mai 1919.

men de logarithmen van de doses neemt, worden alle lijnen recht; de lijnen, gevonden voor opeenvolgende hoeveelheden van hetzelfde aardalkalimetaal, zijn dan parallel. ZWAARDEMAKER besluit daaruit, dat deze bijkomende omstandigheden het wezen van 't antagonisme niet raken.

Behalve het calcium, waarvan men de werking desensibiliseerend kan noemen, oefenen verschillende stoffen, waarvan er eenige normaliter in het bloed voorkomen, invloed uit, sommige sensibiliseerend, andere desensibiliseerend, en verschillend t. o. van de α stralers en β stralers. ZWAARDEMAKER ⁽¹⁾, vat ze als volgt in een eenvoudig schema samen :



Aangezien uit modelproeven blijkt, dat b. v. choline en adrenaline of wel eosine en fluoresceine elkaar wederkeerig uit hunne adsorpties verdringen, is het niet onwaarschijnlijk, dat ook bij de werkingen op de levende weefsels de werking in wezen een adsorptieverschijnsel is. Het schijnt wel, dat het aan de oppervlakte van de cel aanwezige kalium van veel grooter beteekenis voor de functie is, dan het depôt kalium in 't inwendige, hoewel 't daar in véél sterker concentratie aanwezig is dan b. v. in de normale doorstroomingsvloei stof ⁽²⁾. Omtrent

⁽¹⁾ H. ZWAARDEMAKER, L'action physiologique du potassium et du calcium; communication, faite à l'occasion du 75^e ann. de la fondation de la Soc. de Biol. 1923. p. 11.

⁽²⁾ De bestrijders van de theorie zien hierin een argument. CLARK b. v. (The Journ. of Pharm. and exper. Therapeutics, Vol. 18, 1921, p. 423) vindt dat een hart, dat na 40 min. op K looze Ringer te hebben gestaan, stilstaat, nog een K concentratie bezit $20 \times$ die van de normale Ringer,

het mechanisme kan men zich zeer verschillende voorstellingen maken. Men moet den zetel der automatie gescheiden van het kaliümdepôt (volgens MACALLUM⁽¹⁾) gelegen in de dubbelbrekende banden) aannemen. Ook de proeven met het glucose hart wijzen weer, zooals straks besproken zal worden, op het belang van de ionen aan de oppervlakte der cel. Men kan zich nu de regen van deeltjes mechanisch werkend denken (waarbij ze dan een grootere „trekkan” zouden kunnen hebben, zoo ze zich aan de oppervlakte bevinden), ofwel aan de lading den hoofdrol toekennen (waardoor ook 't antagonisme toegelicht wordt); het atoom dat een β deeltje uitstootte blijft + geladen achter, het voorbijvliegende deeltje trekt overal + geladen inonen aan, en stoot de negatieve af, brengt daardoor verandering in de electrische verhoudingen van 't ionenevenwicht in die phase ter plaatse⁽²⁾.

Behalve ten opzichte van de automatie, is de werking van het kalium nagegaan op de andere grondeigenschappen, die de myogene harttheorie aan de hartspier toekent⁽³⁾. Daarbij bleek ook het geleidingsvermogen afhankelijk van radioactiviteit; de prikkelbaarheid was onontwarbaar, de krachtsuiting was onafhankelijk, de tonus gedeeltelijk afhankelijk. Ook voor eenige andere weefsels is die afhankelijkheid nog aangetoond (capillair-endothelium⁽⁴⁾), permeabiliteit van den nierglomerulus voor glucose⁽⁵⁾.

ZWAARDEMAKER is geneigd zich voor te stellen, dat de stralingen van 't kalium door hun voortdurende energietoevoer de automatische kringprocessen doen voortduren, terwijl het zonder die toevoer volgens de entropiewet met rust zou moeten eindigen.

Wat het *calcium* betreft: wanneer men in de doorstroo-

(1) MACALLUM, *Ergebn. d. Physiologie*, Bd 7, S. 606, 1908.

(2) Vgl. J. B. ZWAARDEMAKER, *Dissertatie*, Utrecht, 1922, p. 55.

(3) J. B. ZWAARDEMAKER, l. c.

(4) I. GÜNZBURG, *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*, 5e Reeks XIX, p. 338.

(5) H. J. HAMBURGER en R. BRINKMAN, *Kon. Akad. van Wetensch. Amsterdam*, Deel 25, p. 948, 1916, en Deel 26, p. 477 en 952, 1917.

mingsvloei stof het kalium vervangt door emanatie, dan heeft men daarin, aangezien emanatie geen chemische werking bezit, het middel om de calciumwerking te bestudeeren. Een dergelijk hart is nu in staat tot aanzienlijke krachtsuitingen, die in ongeveer rechte verhouding staan tot de aanwezige calciumdosis⁽¹⁾. Het ligt dus voor de hand, den specifieke invloed in deze richting te zoeken; hoe deze invloed moet werken is evenwel nog geheel en al onbekend. BOEHM⁽²⁾, die de werking van een overmaat calcium op het kikvorschhart naging, vond een positief inotrope werking (toename van de amplituden, bij hogere dosen verlenging der systole en versmelting van meerdere systolen tot tetanusachtig voortdurende contracties). Verder vond hij een negatief chronotrope, en een positief bathmotrope werking. Er zijn nog eenige beschouwingswijzen over de werking van het calcium opgesteld (HOWELL, MARTIN); daar ze evenwel geenszins bewezen zijn, en ze door de onderzoekers zelf deels later weer zijn verlaten, zal ik ze hier niet verder bespreken. Strontium kan het calcium in zijn specifieke werking vervangen.

Het *natrium* komt in de doorstroomingsvloei stoffen deels als Na Cl, deels als Na HCO₃ voor. De beteekenis van het keukenzout zou vóór alles gelegen zijn in het onderhouden van den noodzakelijken osmotischen druk. Uit de proeven van verschillende onderzoekers, die het vervingen door isomotische hoeveelheden rietsuiker, dextrose, laevulose, schijnt evenwel de gevolgtrekking gemaakt te moeten worden⁽³⁾, dat men aan het keukenzout nog een andere werking op het geïsoleerde hart moet toeschrijven, dan de osmotische alleen. Het Na Cl kan dan ook maar gedeeltelijk door lithiumchloride vervangen worden. Overigens kan aan de behoefte aan natrium door het

(¹) Vgl. ook M. J. E. M. STEYNS, Diss. Utrecht 1924.

(²) R. BOEHM, Arch. für exp. Pathol. und Pharmacologie, Bd 75, S. 308, 1913.

(³) Vgl. TIGERSTEDT, Physiologie des Kreislaufs I, 2 Aufl., 1921, S. 250 u. 297. Het meerendeel dezer proeven is evenwel niet op kikvorschharten gedaan, maar op stukjes hartspier van andere dieren.

Na HCO₃ althans deels tegemoet gekomen worden; SAKAI ⁽¹⁾ meent, dat Na Cl en Na HCO₃ elkaar tot op zekere hoogte kunnen vervangen. Volgens de opvatting van LINGLE ⁽²⁾ (en ook van LOEB) zijn de Na⁺ ionen de eigenlijke opwekkers van de hartspiercontracties; hij heeft deze theorie evenwel geenszins afdoende kunnen bewijzen. Het natriumbicarbonaat dient voor het onderhouden van de reactie, de derde der op blz. 9 genoemde voorwaarden; het treedt daarbij op als buffer, en zorgt dat de bij het samentrekkingsproces gevormde zuren geneutraliseerd worden, terwijl het aan de andere kant zorgt, dat de H⁺ ionenconcentratie ook niet te laag zij ⁽³⁾. Wanneer de reactie matig zuur is staat het hart, in diastole, stil, bij sterkeren zuurgraad ($C_H = 10^{-2}$) volgt tonische samentrekking; in te sterk alkalische oplossingen ($C_H = 10^{-12}$) krijgt men eveneens tonischen stilstand ⁽⁴⁾. De optimale concentratie bevindt zich tusschen veel enger grenzen (vgl. blz. 40).

De door de verschillende schrijvers aanbevolen doorstrooingsvloeistoffen bevatten alle in min of meer wisselende hoeveelheden NaCl, KCl en CaCl₂, de meeste ook NaHCO₃ ⁽⁵⁾. Sommige voegen nog natriumfosfaat toe, dat ook in 't bloedserum voorkomt, en dat een gunstige werking schijnt uit te oefenen, enkele ook magnesiumzouten. LOCKE voegde 't eerst (1 o/o) glucose toe ⁽⁶⁾, en schrijft er een „sustaining action”

(1) TAKUZO SAKAI, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 62, S. 339, 1913.

(2) LINGLE, Americ. Journ. of Physiol. Vol. 8, p. 91, 1902.

(3) De gunstige werking van NaHCO₃ op de peristaltiek van den zoogdierdarm werd aangetoond door E. HÉDON en C. FLEIG (Arch. Int. de Physiologie Vol. III p. 100, 1905) en door P. RONA en P. NEUKIRCH (PFLÜGER'S Arch. B. 148, p. 275, 1912).

(4) GASKELL, Journ. of Physiol. Vol. 3, p. 57, 1880; G. R. MINES, Journ. of Physiol. Vol. 46, p. 188, 1913.

(5) Behalve NaHCO₃ zijn nog andere buffers mogelijk. MINES (l. c.), b.v., die in z'n proeven de H⁺ ionenconcentratie verlaagde, en die dus carbonaten moest vermijden, teneinde het neerslaan van CaCO₃ te beletten, gebruikte een mengsel van boorzuur en natriumacetaat in (gewichts-)verhouding van ongeveer 1 op 2.

(6) F. S. LOCKE, Journ. of Physiol. Vol. 18, p. 332, 1895.

aan toe : het arbeidsvermogen van het hart neemt er aanmerkelijk door toe. In samenwerking met ROSENHEIM ⁽¹⁾ toonde hij later het verbruik van glucose door het zoogdierhart (konijn) aan, en maakt 't waarschijnlijk, dat hier werkelijk een voedende werking in 't spel is. Verschillende andere suikers bleken deze werking niet te hebben (alleen laevulose zwak).

CLARK toonde aan ⁽²⁾ dat, mits de osmotische druk wordt gehandhaafd, door het toevoegen van rietsuiker, de concentratie van het Na Cl kan worden teruggebracht tot 0,1 à 0,2 % zonder dat daardoor de hartswerking nadeelig wordt beïnvloed ; in plaats van rietsuiker kan ook ureum of glucose gebruikt worden. Verschillende andere onderzoekers, die de uitwerking van vermindering van het Na Cl gehalte in de doorstromingsvloeistof nagingen, zijn op dezelfde wijze te werk gegaan.

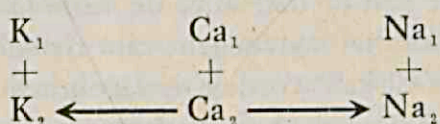
PT NOYONS en COUSY ⁽³⁾ zijn nu nog verder gegaan. Vooreerst hebben ze getracht uit de doorstromingsvloeistof al het natrium weg te laten, het daarbij door glucose vervangend. Ze slaagden daarin, wanneer ze dan de hoeveelheid kalium iets verhoogden. Daarna hebben ze evenwel gevonden, dat men ook de geheele hoeveelheid kalium uit de vloeistof kan weglaten, mits men tegelijkertijd ook al het calcium er uit laat. Alleen moet men dan aan de oplossing een kleine hoeveelheid (400 mgr.) natriumbicarbonaat toevoegen. Op een dergelijke vloeistof blijft het kikvorschhart uren kloppen. Het kan daarbij de voor de werking noodzakelijke ionen niet uit de doorstromingsvloeistof betrekken ; het electrisch geleidingsvermogen van die vloeistof is nl. minimaal. Het hart zelf moet in deze omstandigheden dus de eenige bron der ionen zijn. NOYONS en COUSY besluiten, dat aangezien het hart op dien voorraad uren doorklopt, de hoeveelheid ionen noodig voor

⁽¹⁾ F. S. LOCKE and O. ROSENHEIM. Journ. of Physiol. Vol. 36, p. 205, 1907.

⁽²⁾ A. J. CLARK, Journ. of Physiol. Vol. 47, p. 70, 72, 1913-1914.

⁽³⁾ A. K. NOYONS et R. COUSY, Comptes Rend. Soc. de Biol. T. 88, p. 620, 27 février 1923.

elke samentrekking buitengewoon klein moet zijn. Van de groote hoeveelheid ionen, aanwezig in de Ringersche vloeistof, zou dus maar een klein gedeelte noodig zijn voor het onderhouden der pulsaties, de geheele rest zou evenwel niet in staat zijn de hartswerking te benadeelen, dank zij de onderlinge balanceering der ionen. Deze voorstellingswijze wordt door NOYONS en COUSY in het volgende schema uitgedrukt ;



waarin K_2 , Ca_2 en Na_2 de hoeveelheden der balanceerende ionen voorstellen, terwijl K_1 , Ca_1 en Na_1 de ionen met specifieke werking aangeven.

In een volgende mededeeling ⁽¹⁾ zet COUSY nader uiteen hoe hij er toe gekomen is de hoeveelheden zouten tot geheel weglaten toe te verminderen. Aangezien in een oplossing zonder natrium (of althans met zeer weinig Na : een hoeveelheid van 200 mgr. $NaHCO_3$ werd in de vloeistof behouden), de balanceering tusschen Ca en K verstoord bleek te zijn, wat tot uiting kwam in een positieve tonotropie, en in het feit, dat de automatie slechts gedurende een uur behouden bleef, werd getracht dat te veranderen. Dezelfde verhouding Ca/K op hooger peil bleek niet bevredigend ; maar ook kon de calciumhoeveelheid verminderd, het kalium vermeerderd worden. Het laatste is niet geschikt, omdat het kalium in die hoogere doses giftig is. Werd nu 't Ca geheel weggelaten (glucose 4,375 o/o, $NaHCO_3$ 0,02 o/o, KCl 0,01 o/o), dan vertoonde het hart goede samentrekkingen, maar met aanmerkelijken tonus. Het behoud van contractiliteit zonder dat er Ca in de vloeistof is, moet nu aan 't calcium van de spier zelf toegeschreven worden, want als men natriumcitraat toevoegt, zoodat het Ca door de vorming van calciumcitraat onwerkzaam wordt, dan houdt het contraheeren op. Wordt weer calcium toegevoegd,

⁽¹⁾ RAOUL COUSY, Arch. Intern. de Physiologie, vol. 21, p. 90, mai 1923.

dan komt de contractiliteit weer terug. De verhoogde tonus blijft na 't toevoegen van Na-citraat, en kan dus niet aan 't weefselcalcium worden toegeschreven.

Het bleek nu verder gunstig, de hoeveelheid KCl ook te verminderen. Cousy trekt er de conclusie uit, dat de diffusie der zouten een der belangrijkste factoren is bij de hartactie; in de vloeistof aanwezig kalium zou dan een belemmering zijn voor die diffusie. Een vloeistof met alleen glucose, en in geringe mate van zuurstof voorzien, bleek nu toenemende tonus te geven, zoodat de contracties er door benadeeld werden. Wordt nu meer zuurstof toegevoegd dan verdwijnt de tonotropie grootendeels. Na eenigen tijd komt 't evenwel weer terug, en is dan niet meer door zuurstof te verbeteren; de contracties worden onregelmatig, en het hart heeft de neiging in systole stil te gaan staan. De toevoeging van 200 mgr. NaHCO_3 per L. geeft verbetering, maar het rythme blijft nog onregelmatig; eerst 400 mgr NaHCO_3 geeft definitieve verbetering; dan verdwijnt de tonus geheel, en het hart blijft gedurende uren regelmatig pulseeren. Het argument, dat het hart, dat altijd eerst op Ringersche vloeistof kwam te staan, daarbij de gelegenheid zou hebben, de noodige zouten er uit op te nemen, is te ontzenuwen door 't feit, dat een doorstrooming met de glucose-bicarbonaatoplossing direct, even goed gelukt.

De rol van het natriumbicarbonaat is moeilijk te omschrijven. Het beperkt er zich niet toe, gevormde zuren te neutraliseeren, maar heeft ook een duidelijken invloed op de contractiehoogte, naar 't Cousy toeschijnt door middel van het calcium, waarvan het de werking zou versterken dank zij de invloed op de diffusie er van. De essentiële beteekenis van een doorstroomingsvloeistof ligt volgens Cousy niet in 't leveren van de voor de permanente voeding van het hart noodige ionen, maar zou veeleer zijn het scheppen van omstandigheden, waarin de ionen, waar ze dan ook vandaan komen, hun specifieke werking kunnen uitoefenen; daarnaast moet ze de producten van 't catabolisme neutraliseeren.

Het konijnenhart bleek op de glucose-bicarbonasvloeistof

maar 20 tot 30 minuten te kunnen kloppen ⁽¹⁾. Een ideale doorstromingsvloeistof ervoor verkrijgt men volgens NOYONS door in een Ringersche vloeistof 3 gram Na Cl door 20 tot 30 gram glucose te vervangen.

Het electrogram van het „ glucose-hart ” is onderzocht door BELEHRADEK ⁽²⁾. Op den overgang Ringersche vloeistof-glucose-vloeistof vindt hij onregelmatigheden, zelfs stilstand. Daarna herstelt het hart zich weer, en geeft nu 10 tot 20 maal grooteren uitslag dan te voren. De oorzaak hiervan kan niet in de grootere viscositeit der glucosevloeistof liggen : toevoeging van agar-agar vergroot de viscositeit van de Ringersche vloeistof en het electrocardiogram blijft gelijk ; en ook niet in de oppervlaktespanning, die ongeveer gelijk is voor beide vloeistoffen. Het geleidingsvermogen der glucose-bicarbona-vloeistof is evenwel ruim $80 \times$ geringer dan dat van Ringersche vloeistof, en daarin zoekt BELEHRADEK de verklaring : er gaat dan van het electrisch verschijnsel in de nu relatief geïsoleerde hartspiervezel bijna niets verloren. Met maltose en saccharose, ook met paraffinum liquidum (die een zeer grooten electrischen weerstand heeft), krijgt men een dergelijk resultaat, waaruit BELEHRADEK de conclusie trekt, dat er geen specifieke werking van de glucose in 't spel is.

BELEHRADEK heeft in een volgende publicatie ⁽³⁾ waarschijn-gemaakt, dat, ook afgezien van het electrocardiogram, aan de glucose geen specifieke werking behoeft te worden toegekend : hij verkreeg doorstromingsvloeistoffen niet alleen met andere suikers, maar zelfs met alanine : α amidopropionzuur, dat met glucose toch wel niet verwant is. De eenige functie van de glucose is dus 't onderhouden van den osmotischen druk, en daartoe zijn alanine en glucose de meest geschikte stoffen, daar saccharose, maltose en galactose een toxische werking op

⁽¹⁾ A. K. NOYONS, Communication to the XIth Intern. Physiol. Congress, Edinburgh, July 1923.

⁽²⁾ J. BELEHRADEK, Comptes rendus des séances de la Soc. de Biol., T. 58, p. 621 ; T. 59, p. 428, 1923.

⁽³⁾ J. BELEHRADEK, Arch. Int. de Physiol., Vol. 22, p. 156, 1923.

het hart uitoefenen, die het meest uitgesproken is bij galactose. Wat het bicarbonaat betreft, ook BELEHRADEK kent er behalve de functie van 't leveren der Na^+ ionen een specifieke werking aan toe : als „buffer” zou het 't hart in staat stellen z'n eigen ionenreserves te benutten, speciaal het calcium ; bovendien zou het de giftige werking der suikers compenseeren. Daartoe moet vaak vrij veel bicarbonaat worden toegevoegd (bij saccharose b. v. tot 1 ‰), en de waterstofionenconcentratie, die bij de glucose-vloeistof al geringer is ($P_H = 8,4$) dan bij normale Ringersche vloeistof, daalt daardoor nog meer ($P_H = 8,8$).

BOUCKAERT heeft daarna aangetoond ⁽¹⁾, dat men het bicarbonaat uitstekend kan vervangen door een andere buffer. Hij gebruikte hiertoe aanvankelijk het mengsel van boorzuur — NaOH en natriumacetaat — NaOH zooals dat door MINES ⁽²⁾ werd aangegeven. Een oplossing daarmee zoodanig bereid, dat de P_H ongeveer 7,8 was, voldeed zeer goed, waarmee dus aangetoond was, dat het ion HCO_3' voor de doorstromingsvloeistof ook in dit geval niet onmisbaar is. De oplossing bevat dan echter vrij veel natrium ; ten einde de minimale hoeveelheid natrium op te zoeken, die voor het hart noodzakelijk is, werd als volgt te werk gegaan : 2 oplossingen werden bereid, beide van $P_H = 7,8$, en beide bevattend boorzuur en NaOH ; de eene bevatte minder NaOH dan de andere, maar daarentegen NaCl ; glucose gaf dan beide den gewenschten osmotischen druk. Door mengsels te maken van deze beide oplossingen, konden doorstromingsvloeistoffen verkregen worden van verschillend natriumgehalte. Het bleek dat vanaf 135 tot 160 mgr. Na^+ per liter de contracties beginnen ; bij doses van 200 tot 240 mgr. verminderden de contracties langzamerhand in hoogte, bij 825 mgr. waren ze opgehouden. Het aldus gevonden natriumminimum wijkt niet veel af van wat men met glucose en NaHCO_3 vindt, en deze proeven schijnen dan ook wel aan te toonen, dat het eenige noodzakelijke ion in de

⁽¹⁾ J. P. BOUCKAERT et P. GENGOUX, C. R. Soc. de Biol. T. 90, p. 649, 1924.

⁽²⁾ G. R. MINES, J. of Physiol., Vol. 46, p. 188, 1913.

glucose-bicarbonaatvloeistof het Na^+ ion is, mits de waterstof-ionenconcentratie constant gehouden worde (¹).

De theoretische beteekenis van de glucose-bicarbonaatvloeistof hoop ik in het voorafgaande duidelijk gemaakt te hebben. Ze voldoet niet aan de tweede der hoofdeischen, op bl. 9 en 10 vermeld, die aan de doorstromingsvloeistoffen altijd gesteld werden, en ze wijkt daardoor dan ook fundamenteel af van alle andere beschreven vloeistoffen, geschikt voor de perfusie van het kikkorschhart.

Het is de bedoeling van dit proefschrift, te trachten, den toestand waarin het hart zich gedurende de perfusie met de glucose-bicarbonaatvloeistof bevindt, iets nader toe te lichten.

(¹) Dr. W. GUERRA (Arch. Int. de Physiol., 15 Nov. 1924) komt tot een dergelijk resultaat.

HOOFDSTUK II

WIJZE VAN PROEFNEMING

Het toestel dat ik gebruikte, was op dezelfde wijze ingericht, als dat wat in het proefschrift van SMITS ⁽¹⁾ is beschreven en afgebeeld, en dat door LOCKE en ROSENHEIM ⁽²⁾, bij hun proeven over het verbruik van dextrose door het zoogdierhart het eerst is aangegeven. De doorstromingsvloeistof die uit het hart afvloeit, wordt opgevangen in een trechter, en wordt afgevoerd door een glazen buis, de „fall tube”, die een diameter heeft van 7 mm. Deze komt uit in het pompapparaatje, een T buis van glas, waaruit een voortdurende stroom van luchtbelllen onder geringen druk de vloeistof in eene opeenvolging van kleine kolommetjes, in een verticale glazen buis (diameter 4 mm.), de „lift tube”, naar boven voert. Deze buis is boven rechthoekig omgebogen en voert de vloeistof weer terug naar de flesch van Mariotte die in verbinding staat met de canule waarop het hart bevestigd was. De „fall tube” is wijder dan de „lift tube”, om te zorgen, dat de passage van de vloeistof naar beneden niet bemoeilijkt worde door eventueel er in opstijgende luchtbelllen. Naast de genoemde flesch waren nog twee andere opgesteld, elk ook door een glazen buis met kraan verbonden met de canule. Deze beide bleven ingericht als Mariottesche flesch, de eerstgenoemde evenwel, die alleen gebruikt wordt voor de glucosevloeistof, werd voorzien van een doorboorde stop met trechter. In de flesch kwam steeds 1/2 L. glucose vloeistof; de druk waaronder het hart waaronder het hart doorspoeld werd bleef steeds gelijk: ongeveer 12 cm. vloeistof.

Het belangrijkste voordeel van dit systeem, waarbij dus een

⁽¹⁾ E. SMITS, Diss. Utrecht, 1923, p. 20.

⁽²⁾ F. S. LOCKE and O. ROSENHEIM, Journ. of Physiol., Vol. 36, p. 205, 1907.

bepaalde hoeveelheid van de doorstromingsvloeistof voortdurend door het hart circuleert, en geen vloeistof noodeloos verloren gaat, was voor mij gelegen in de tegelijk tot stand komende verzadiging met lucht, waardoor dus steeds zuurstof wordt toegevoerd. De noodzakelijkheid daarvan vermeldde ik reeds bij de bepreeking van het artikel van COUSY. Eenige negatieve inotropie en positieve tonotropie ⁽¹⁾ vond ik vrijwel steeds; het was evenwel te weinig storend dan dat een verzadiging met zuivere zuurstof noodig zou zijn geweest (wellicht is de negatieve inotropie ook aan Ca gebrek toe te schrijven; in hoofdstuk IV kom ik daarop nog terug). Het feit, voortdurend met eenzelfde hoeveelheid glucosevloeistof te werken, vergemakkelijkte verder de proeven, waarbij stoffen daaraan werden toegevoegd zeer.

Ik gebruikte twee opstellingen; in de eene werd een de Mariottesche fleschen steeds voor kaliumlooze, in de andere voor calciumlooze Ringersche vloeistof gereserveerd. Na elke proef werd het toestel grondig gereinigd, en werden de glazen buizen eenigen tijd met gedistilleerd water doorstroomd; dit laatste is (ook al had men aan de glucosevloeistof in 't geheel geen zouten toegevoegd), omdat zich in de buizen door de glucose buitengewoon gemakkelijk algen ontwikkelen, absoluut noodzakelijk.

Het hart werd doorstroomd met behulp van de canule „à double courant” van KRONECKER, die door een opening in den sinus venosus (het septum atriorum was tevoren vernield), tot in de hartkamer werd gebracht. De ligatuur werd zooveel mogelijk precies ter hoogte van de sulcus atrioventricularis gelegd, en na het aantrekken ervan werd nog zooveel mogelijk atrium weggeknipt; vooral bij de proeven waarbij stoffen aan de glucosevloeistof werden toegevoegd scheen mij dit van belang, daar het me voorkwam dat harten, die nog wat functioneerend atrium binnen de ligatuur hadden overgehouden, op de toevoegingen anders reageerden dan de andere. Aan-

⁽¹⁾ R. COUSY, Archives intern. de Physiologie, Vol. 21, p. 96, 1923.

vankelijk heb ik ook eenige proeven gedaan met de canule van SYMES ⁽¹⁾, waarop het hart met voorkamer gebonden wordt, en waarbij dan de vloeistof door de afgeknipte aortae het hart verlaat; het hart klopte hierop geheel bevredigend, maar het werken met de hartkamer alleen heeft het voordeel der eenvoudiger verhoudingen.

In de beginne gebruikte ik een glucosevloeistof, die naast 400 mgr. natriumbicarbonaat per liter 43,75 gram glucose bevatte, zooals ze door NOYONS aanvankelijk is aangegeven ⁽²⁾. Deze vloeistof is, rekening gehouden met de electrolytische dissociatie van het keukenzout, osmotisch equivalent met een 0,7 % NaCl oplossing. COUSY geeft evenwel later ⁽³⁾ een lager glucosegehalte aan; ook ik heb het glucosegehalte lager genomen, en 't gebracht op 32 gram per liter (d. i. isotonisch met een 0,55 % NaCl oplossing); ik heb den indruk dat deze concentratie, die dus een t. o. van de gewone Ringersche vloeistof hypotonische oplossing geeft, gunstig is ten opzichte van het beschreven tonotroop en inotroop effect.

Ik gebruikte de „glucose pur anhydre” van Poulenc frères; prof. SCHOORL was zoo vriendelijk ze te onderzoeken, benevens een praeparaat van Kahlbaum. De uitkomsten waren: glucose anhydr. Kahlbaum: opl. 5 % gaf $K_{18} = 1,5 \times 10^{-5}$, waaruit volgt een aschgehalte van 0,03 %; 5 gram verbrand gaf een sulfaatash van 1 mgr. of een aschgehalte van 0,02 %. Glucose anhydr. Poulenc frères: opl. 5 % gaf $K_{18} = 1,2 \times 10^{-5}$, waaruit volgt een aschgehalte van 0,02 %. Hoewel dus door middel van de glucose zelf aan de oplossing ook nog electrolyten worden toegevoegd, is de hoeveelheid daarvan dan toch zoo gering, dat de oplossing, ook hen medegerekend nog als zeer electrolyt-arm mag worden beschouwd; en ook van de specifieke werking der afzonderlijk ionen zal, gegeven

⁽¹⁾ W. L. SYMES, Journal of Physiology, Vol. 43.

⁽²⁾ J. BELERADEK et A. K. M. NOYONS, C. Rend. Soc. de Biol. Tome 88, p. 621, 1923.

⁽³⁾ R. COUSY, Arch. Intern. de Physiologie, Vol. 21, p. 100, 1923.

de geringe absolute hoeveelheden waarin ze voorkomen ⁽¹⁾, mogen worden afgezien. De glucose werd opgelost in versch. over glas gedestilleerd water.

De glucosevloeistof, aldus bereid, is volkomen helder; ze mag niet ouder zijn dan op z'n hoogst twee dagen, daarna wordt ze troebel; de reactie van de versch bereide vloeistof is licht alkalisch, bij het bewaren evenwel, wordt ze langzamerhand, en steeds sterker, zuur. Deze zure reactie kan evenwel weder in de licht alkalische veranderd worden door verzadiging van de vloeistof met lucht,

Dit laatste werd trouwens, afgezien van den invloed op de reactie, vóór elke proef gedaan, aangezien de hoeveelheid glucosevloeistof, die het hart in den beginne doorstroomt, natuurlijk nog niet door middel van het luchtpompapparaat zuurstof kon hebben opgenomen; gedurende ongeveer een kwartier liet ik een vrij krachtigen stroom luchtbellen door de vloeistof borrelen.

De Ringersche vloeistof die bij de proeven gebruikt werd had de volgende samenstelling :

Aqua dest. 1000 gr.

bicarbonas natricus 200 mgr.

chloret. calcicum anhydr. 200 mgr. ⁽²⁾

chloret. natricum 6,5 gr.

chloret. kalicum : wisselend gehalte.

⁽¹⁾ Behalve uit de geringe geleidbaarheid voor den electrischen stroom, die de glucosevloeistof vertoont, volgt dit ook uit quantitatieve bepalingen voor calcium en kalium. BOEHM geeft aan, dat men met Na oxalaat tot 5 mgr Ca per L. kan aantoonen. Van dit gegeven gebruik makend, vond ik, dat de glucosevloeistof door de glucose minder dan 1,67 mgr., en door het bicarbonaat $\pm 0,04$ mgr. Ca per L. bekomt. Wat het kalium betreft geeft de methode van de KONINCK-BOUSSER (beschreven in het reeds geciteerde proefschrift van JANNINK, p. 12 en vlg.) een quantitatieve reactie. De glucose gaf een negatieve reactie; het bicarbonas natric. puriss. pro anal. van Kahlbaum bleek vrij veel kalium te bevatten; het bicarb. natric. puriss. pulverisat. van de Pharmaceutische Groothandel bleek in dit opzicht veel zuiverder; het geeft aan de glucosevloeistof minder dan 0,04 mg. K. per L.

⁽²⁾ Aanvankelijk althans; later verhoogd tot de zomerdosis : 250 mgr. per liter. Vgl. S. DE BOER. Arch. Néerl. de Physiol. II, p. 352, 1918.

De hoeveelheid kalicumchloride, die voor de verschillende harten aan de vloeistof moest worden toegevoegd, loopt nogal uiteen. Sommige harten klopten uitstekend op 50 mgr. per liter, andere hadden wel 200 à 300 mgr. noodig, en dat ook bij het begin van een proef, zoodat het niet aan het onttrekken van kalium aan het weefsel door langdurig doorstroomen ⁽¹⁾, kon worden toegeschreven. Juist deze harten vertoonden, zooals in het volgende hoofdstuk nog nader zal worden beschreven, storingen bij den overgang van Ringersche vloeistof op glucosevloeistof, en omgekeerd.

Het doorstroomen met kaliumlooze Ringersche vloeistof, totdat het hart voldoet aan den eisch, dien SMITS stelt ⁽²⁾: stilstand van minstens 10 minuten, gedurende welke door een mechanische prikkel slechts één contractie mag volgen, duurde ook in mijne proeven vrij lang. Sommige harten voldeden er binnen het uur aan, bij de meeste was het 1 à 2 uur, soms nog langer, en dat ook bij het gebruik van de canule van KRONECKER, waarbij overigens in 't algemeen het uitspoelen korter duurt, waarschijnlijk doordat men hier het atrium mist, dat, indien het behouden blijft (canule van Symes), vooral omdat het zich minder sterk samentrekt, als kaliumreservoir schijnt te kunnen optreden. (Prof. ZWAARDEMAKER ⁽³⁾) merkte op, dat bij het gebruik van de canule van KRONECKER het tot stilstand brengen lang duurt, indien een groot stuk atrium boven de ligatuur behouden blijft). Bij het gebruik van calciumlooze Ringersche vloeistof werd altijd een kaliumgehalte genomen, in overeenstemming met het door de andere laboranten ter zelfder tijde gebezigde. De harten staan op deze vloeistof onmiddellijk, of althans zeer snel, stil.

De reactie van alle gebruikte vloeistoffen werd steeds constant, en wel licht alkalisch, gehouden, met behulp van natriumcarbonaat. Als indicator werd daarbij gebruikt de

⁽¹⁾ Vgl. J. B. ZWAARDEMAKER. Diss. Utrecht 1922, p. 10.

⁽²⁾ E. SMITS, l. c., p. 27.

⁽³⁾ H. ZWAARDEMAKER, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1918, I, p. 602.

(basische) oplossing van neutraalrood, (te bereiden door 0,1 gr. op te lossen in 500 ccm alcohol + 500 ccm water), waarvan SÖRENSEN ⁽¹⁾, aangeeft, dat het tot de groep der fosfaatmengsels behoort, en dat het een bruikbare omslag heeft voor waterstof-ionenconcentraties binnen een gebied van $10^{-6,8}$ tot 10^{-8} norm. H⁺. Tegenover neutrale zouten is het weinig gevoelig; de kleursterkte is zeer bestendig bij 't bewaren. Tegenover genuïne eiwitstoffen is het niet bruikbaar, maar dat speelt bij de gebruikte vloeistoffen natuurlijk geen rol. Bij een waterstof-ionenconcentratie van 10^{-7} n. H⁺ is de kleur roserood, bij 10^{-8} n. H⁺ gaat het met duidelijke omslag in oranje over, bij 10^{-9} n. H⁺ gaat het niet minder duidelijke, maar toch bruikbare omslag in geel over ⁽²⁾. Aangezien de grenzen voor de optimale waterstofionconcentratie voor het kikkenshart $10^{-8,3}$ en $10^{-6,7}$ zijn ⁽³⁾, werd de reactie steeds bepaald op den omslag roserood-oranje. Aan de glucosevloeistof behoefde nooit natriumcarbonaat te worden toegevoegd. Mocht de reactie soms zuur zijn, dan verdween dat toch, zooals ik al opmerkte, door verzadiging met lucht.

Het scheen mij toe, dat het „glucosehart” aan den storenden invloed van het uitdroogen aanmerkelijk sterker onderhevig is dan het hart, dat met gewone Ringersche vloeistof wordt doorstroomd; na betrekkelijk korten tijd is het, alsof het door-drenkt is met een ingedikte glucoseoplossing, het voelt duidelijk kleverig aan, en pulseert veel minder goed dan aanvankelijk; na ruim twee uur doorstroomen met glucosevloeistof kan de hefhoogte tot op minder dan de helft van de oorspronkelijke grootte zijn terug gegaan; een negatieve chronotropie gaat daarmee samen. Een curve die COUSY geeft ⁽⁴⁾, wijst hetzelfde uit. Hoewel nu dit minder worden ook wel toegeschreven zal moeten worden aan optredend gebrek aan nood-

⁽¹⁾ S. P. L. SÖRENSEN, *Ergebn. der Physiologie* 12^{er} Jahrg. S. 448. 1912.

⁽²⁾ *Ibid.*, S. 440. — Ed. Salm. *Zeitschr. f. physik. Chem.* Bd. 57. S. 471. 1906.

⁽³⁾ R. TIGERSTEDT, *Die Physiologie des Kreislaufes*, I, S. 257, 2^e Aufl.

⁽⁴⁾ R. COUSY, *l. c.*, p. 101, fig. 7.

zakelijke electrolyten (wanneer men nl. aanneemt dat ze, hoewel in geringe mate, door de glucosevloeistof toch uitgespoeld worden), komt het mij toch voor, dat men door het uitdroogen te beletten, of althans te verminderen, het slechter worden zeker kan uitstellen. Het hart te bedruppelen met de glucosevloeistof kwam mij niet geschikt voor, daar dat het indikken allicht nog zou verergeren; ook was het onwenselijk, het met Ringersche vloeistof te doen, daar betrekkelijk kleine hoeveelheden electrolyten aan de glucosevloeistof toegevoegd al duidelijken invloed hebben; er werd dus gebruik gemaakt van een vochtig kamertje, bestaande uit een doorboorde caoutchouc kurk, waar doorheen de canule gestoken werd, voordat het hart er op bevestigd werd, en een glazen buisje, van 3 cm. diameter en 6 cm. hoogte, waarop de kurk kwam te zitten.

De uitslagen van het hart werden op een beroette trommel geregistreerd door een hefboompje met een draadje en serrefine aan de hartpunt bevestigd.

Deze proeven werden gedaan van Maart tot October 1923.

Op warme dagen was het experimenteren vrijwel onmogelijk doordat dan de invloed van het negatief inotroop en positief tonotroop effect van de glucosevloeistof uittermate storend werd; er waren zelfs enkele harten, die dan op de glucosevloeistof in 't geheel niet pulseerden en in tonus bleven stilstaan.

In het laboratorium van prof. NOYONS heb ik later, bij het onderzoek naar de prikkelbaarheid, nog een reeks perfusies volgens de methode van SYMES gedaan. De daarbij gevolgde techniek zal in hoofdstuk VI nader beschreven worden.

HOOFDSTUK III

ONDERZOEK NAAR DEN INVLOED OP DE GRENSLAGEN

Ten einde een indruk te bekomen omtrent den invloed, dien de glucose-vloeistof uitoefent op de „grenslagen” van de hartcellen, waar men zich immers de afzonderlijke ionen werkzaam denkt, hebben wij nagegaan, hoe het hart zich gedraagt, wanneer het met de vloeistof wordt doorstroomd, nadat te voren één van deze ionen meer of minder langdurig uit deze grenslagen is uitgewasschen. Zulk een hart hervat, wanneer het eenmaal tot stilstand gekomen is, indien men het blijft doorstroomen met de vloeistof, waaraan het ion ontbreekt, de pulsaties niet, althans niet in regelmatigigen vorm. Het was dus interessant, na te gaan óf, en op welke wijze het hart zich zou herstellen, wanneer men het doorstroomt met de glucose-vloeistof, die de ionen in uiterst minimale hoeveelheden bevat, hoeveelheden die in de Ringersche vloeistof zeker geheel onvoldoende zouden zijn, om het herstel te bewerkstelligen. Het hart moet het ontbrekende ion in dit geval zeker uit eigen voorraad betrekken; verder kon worden nagegaan welken invloed de duur van het uitwasschen, de mate dus, waarin men den voorraad uitput, op het herstel heeft. De proeven werden genomen ten opzichte van het KCl en van het Ca Cl_2 , ieder afzonderlijk; het scheen ons niet gewenscht beide ionen tegelijk uit te wasschen, aangezien men dan de grenslagen te zeer beschadigt, en daardoor ingewikkelder verhoudingen schept.

A. Uitwasschen ten opzichte van K^+ ionen. In een reeks proeven werden harten gedurende $3\frac{1}{4}$ uur, 2 u., $1\frac{1}{2}$ u., $1\frac{1}{4}$ u., 1 u., $\frac{3}{4}$ u., $\frac{1}{2}$ u., 20 min., 15 min., 10 min., 6 min., doorstroomd met Ringersche vloeistof die geen KCl bevatte.

Daarna werd de kraan van deze vloeistof gesloten, en die van de glucosevloeistof, die tevoren met lucht was verzadigd, geopend. De gedurende de eerste minuten doorlopende vloeistof, waarin zich uiteraard nog veel ionen moeten bevinden, voerde ik niet terug in de flesch met de glucose vloeistof.

Het hart was niet in al de genoemde gevallen tevoren tot stilstand genomen; daartoe is, zooals ik al op blz. 39 opmerkte een individueel wisselende, en soms vrij lange tijd vereischt; in alle gevallen, op een enkel na, was evenwel het pulseeren minder frequent of minder regelmatig geworden, en in alle gevallen, één uitgezonderd, bracht de glucose vloeistof, na een overgangperiode, verbetering van deze qualiteiten. Het eerste wat men bij den overgang regelmatig ziet optreden, is een toename van den tonus. Bij de harten die door het uitwasschen tot stilstand waren gekomen is deze toename niet sterk; ze was nog het sterkst bij de harten, die het langst uitgewasschen waren; het hart blijft in stilstand; eventueel vertoont het een enkele contractie, of een groep van enkele tonische contracties gedurende de diastole, in welke het hart niet volkomen verslapt. De regelmatige contracties vangen echter eerst aan, nadat de tonus wederom verminderd is; deze vermindering gaat gedurende het pulseeren aanvankelijk nog voort. De eerste contracties kunnen nog tonisch zijn en het verschijnsel der verlengde diastole, dat ik zoo aanstonds nog zal bespreken, vertoonen. De daarop volgende contracties waren geheel regelmatig en duurden zoo uren voort. De contractiehoogte was geringer dan die, welke het hart bij de voorafgaande doorstrooming vertoond had; ze verminderde geleidelijk. Het aantal contracties per minuut was aanvankelijk 9 à 11; ook dit verminderde langzamerhand. Fig. 1 vertoont een voorbeeld; het hart was gedurende 1 1/2 uur uitgewasschen; na 40 min. had het de pulsaties gestaakt; het pijltje geeft het oogenblik van vloeistofwisseling aan.

De harten die bij het uitwasschen nog niet tot stilstand waren gekomen, vertoonden als eerste verschijnsel een aanmerkelijke toename van den plastischen tonus (Langelaan):

de pulsaties blijven voortgaan, de verslapping tijdens de diastole is evenwel sterk verlangzaamd; men ziet dus een nieuwe systole intreden op een oogenblik, waarop de diastole nog niet geheel volledig is, het verschijnsel waaraan J. B. ZWAARDEMAKER den naam van interceptie gaf ⁽¹⁾. De contracties vormen groepen, onderbroken door pauzen; in-tusschen daalde de tonus. Bij de harten die langer dan $1/2$ u.

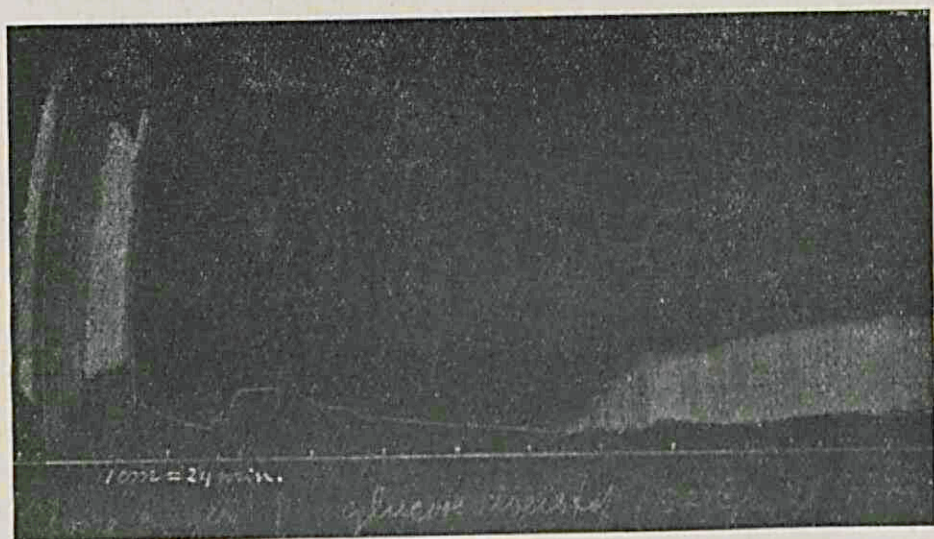


FIG. 1. Overgang van kaliumlooze Ringersche vloeistof op glucose-bicarbonaat-vloeistof. Herstel der samentrekkingen.

waren uitgewasschen trad daarna een stilstand op; deze stilstand duurde bij drie harten, die gedurende $3/4$ uur, 1 uur en $3 1/4$ uur waren uitgewasschen resp. 40 min., 10 min., en $1 1/2$ uur; bij het eerste dezer harten vingen daarna de pulsaties dadelijk met groote samentrekkingen aan; bij de andere twee was de contractiehoogte aanvankelijk zeer klein, vermeerderde daarna langzamerhand, bereikte evenwel slechts ongeveer $1/10$ gedeelte van de grootte, die ze tevoren gehad had. Deze harten waren dus blijkbaar, hoewel ze op de

(1) J. B. ZWAARDEMAKER, Diss. Utrecht 1922, p. 42.

kaliumlooze Ringersche vloeistof nog behoorlijke contracties gaven, door het uitwasschen zoodanig veranderd, dat ze met glucose vloeistof geen groote contracties meer geven konden

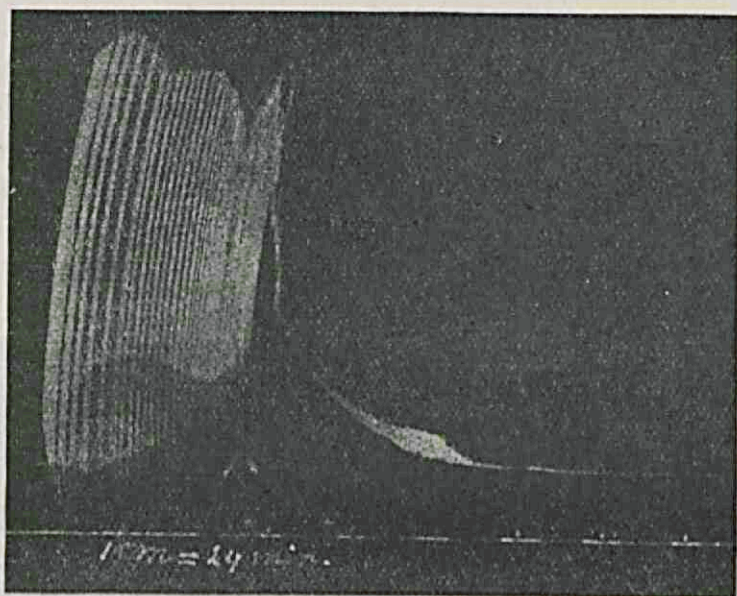


FIG. 2. Overgang van kaliumlooze Ringersche vloeistof op glucose-vloeistof. Uitblijven van volledig herstel.

(fig. 2, het tweede der genoemde harten ; bij het pijltje glucose-vloeistof).

De niet lang uitgewasschen harten vingen bij het dalen van den tonus na een korte pauze een reeks regelmatige contracties aan, de contractiehoogte was daarbij maar weinig geringer dan tevoren, het aantal contracties per min. 10 à 20. Werd zulk een hart nu daarna wederom doorvloed met kaliumlooze Ringersche vloeistof, dan werd onmiddellijk de contractiehoogte wat grooter, terwijl de tonus iets geringer werd, en het rythme langzamer, soms onregelmatig. Soms ging het dalen van den tonus het grooter worden der contracties vooraf, in andere gevallen gebeurde het gelijktijdig ; in het eerste geval vertoonde het hart dan aanvankelijk het verschijnsel van doorzwiepen. Werd het hart daarna weer

met glucosevloeistof doorstroomd, dan vertoonde het sterk de interceptie der diastolen; eerst langzamerhand verminderde de tonus, en werd de contractiehoogte weer grooter; ze bleef echter kleiner dan ze tevoren op glucosevloeistof geweest was; de contracties vormden nu evenwel een vrij regelmatige, ononderbroken reeks. Fig. 3 geeft een voorbeeld van deze vloeistofwisseling, die men bij eenzelfde hart verschillende malen met hetzelfde gevolg kan herhalen. Ten slotte gaat het hart dan echter op beide vloeistoffen onregelmatigheden vertoonen, en vermindert de tonus bij het doorstromen met de glucosevloeistof steeds minder gemakkelijk.

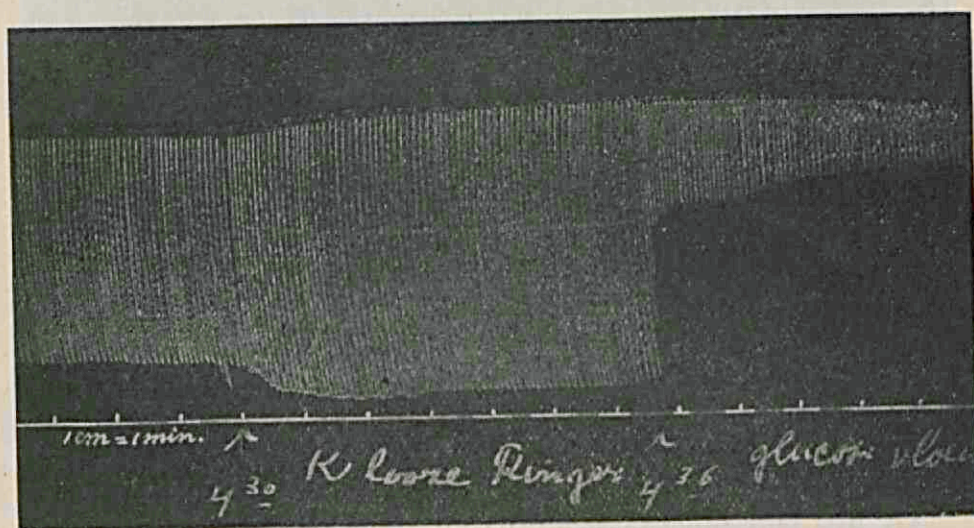


FIG. 3. Overgang van glucose-vloeistof op kaliumlooze Ringersche vloeistof en vice versa.

De op de vorige bladzijde besproken proeven (fig. 2) leidden mij er toe, harten, die op glucose vloeistof tot stilstand waren gekomen, nogmaals te doorvloeien met kaliumlooze Ringersche vloeistof. Inderdaad vingen deze harten na eenige minuten aan te pulseeren met groote, en aanvankelijk ook snelle, en regelmatige pulsaties, en zetten dat gedurende verscheidene uren voort. Spoedig werden daarbij echter de contracties onregelmatig, groepsgewijs; na een aantal groote contracties in 't begin steeg de tonus aanmerkelijk, en werd de

contractiehoogte geringer. Het bleek intusschen mogelijk, dat een hart, dat op kaliumlooze Ringersche vloeistof tot stilstand komt, en dan nog ruim een half uur wordt uitgewasschen, onder invloed van een doorstrooming met glucosevloeistof, waarop het eerst pulseert en daarna weer tot stilstand komt, zoodanig veranderd wordt, dat het daarna nog, wederom doorstroomd met kaliumlooze Ringersche vloeistof, samentrekkingen geeft gedurende meer dan 10 uur.

Uit de proeven omtrent het uitwasschen van het kalium blijkt, dat, wanneer het hart tijdens of door het doorstroomen met glucosevloeistof stilstaat, resp. tot stilstand komt, deze stilstand in 't algemeen des te langer duurt, naarmate het hart langer was uitgewasschen. De harten, die onder den invloed van het uitwasschen nog niet tot blijvenden stilstand waren gekomen, herstellen zich het best.

B. Uitwasschen t. o. van Ca^{++} ionen. Harten werden gedurende $1\frac{1}{2}$ u., $1\frac{1}{4}$ u., 1 u., $\frac{3}{4}$ u., $\frac{1}{2}$ u., 20 min., 15 min., 10 min., en 6 minuten doorstroomd met Ringersche vloeistof, die geen Ca Cl_2 bevatte. Het onmiddellijke gevolg daarvan was altijd een vorming van groepen van kleine contracties, met groote pauzen, of wel volkomen stilstand. In alle gevallen, behalve na het $1\frac{1}{2}$ u. uitwasschen, begon het hart op glucosevloeistof na korten tijd weer te contraheeren. Deze tijd bedroeg in 't algemeen 10 à 40 seconden (in één enkel geval meer: 12 min.), en hield geen enkel verband met den tijd gedurende welke het hart was uitgewasschen. In dezen tijd vermeerderde de tonus vaak eenigermate. Daarna volgde regelmatig een reeks van aanvankelijk kleine, geleidelijk grooter wordende contracties. Het rythme was in 't algemeen bij de allereerste contracties (12 à 20 per minuut) wat sneller dan bij de volgende. Die allereerste contracties waren altijd klein, soms zelfs zeer klein, en over 't algemeen tonisch; elke volgende contractie is dan grooter dan de vorige, totdat de contracties een bepaalde verder voorloopig constante groote bereiken; intusschen daalde dan de tonus. Door de contracties op een sneller draaiende beroette trommel te doen opschrijven heb

ik mij kunnen overtuigen, dat ook deze tonusverhooging op interceptie berust. Afgezien van individueele verschillen vertoont zij zich over het algemeen des te sterker naarmate de harten korter waren uitgewasschen. Wascht men gedurende zeer korten tijd, bv. 20 sec., uit, dan is het verschijnsel, vooral wanneer gedurende dien tijd het hart tot stilstand was gekomen, zéér uitgesproken. Bij de allereerste contracties, die elkaar snel opvolgen, en die van stijgende contractiehoogte zijn, heeft geen interceptie plaats; dan stijgt de tonus, de interceptie gaat optreden, en de contractiehoogte wordt minimaal; de afzonderlijke contracties, waarvan het rythme nu veel langzamer is, zijn tenslotte nog maar flauw aangeduid; daarna (ongeveer een minuut na den aanvang der allereerste contracties), begint de tonus weer te dalen, en wordt de contractiehoogte weer grooter; de diastole wordt evenwel vertraagd, en elke diastole wordt door de volgende onder-schept. Het rythme is geleidelijk dan ook weer sneller geworden (ruim 20 contr. per min.), zonder overigens de snelheid der eerste contracties te bereiken. Daarna (eenige minuten na den aanvang), wordt ook de diastole weer sneller, en houdt de interceptie op; het rythme is dan wederom iets langzamer. In tegenstelling tot wat na het uitwasschen van K⁺ ionen gebeurt, ziet men hier nooit pauzen tusschen de contracties optreden; ze volgen elkaar steeds in een voortdurende reeks op. En ook: wanneer het hart na een zeer korte uitwasschingsperiode nog niet tot stilstand mocht zijn gekomen, dan staakt het na de vloeistofwisseling geen oogenblik de contracties, zooals dat na het uitwasschen der K⁺ ionen bijna altijd gebeurt.

De samentrekkingen, die de harten nu op de glucose-vloeistof na het herstel vertoonden, waren altijd grooter dan die, welke het hart tijdens het uitwasschen gemaakt had (ook dit in tegenstelling tot de vorige reeks). Na eenige minuten werd evenwel veelal het rythme onregelmatig (contracties groepsgewijs), en dat wel vooral, wanneer het hart relatief langdurig (bv. langer dan een half uur) was uitgewasschen.

Doorstroomt men zulk een hart nu wederom met calcium-

looze Ringersche vloeistof, dan houden in 't algemeen de samentrekkingen vrijwel onmiddellijk geheel op; in enkele gevallen bleven ze doorgaan met minimaal kleine contractiehoogte. De tonus daalt direct of wel na enkele minuten eenigermate. Doorvloeit men nu weer met glucosevloeistof, dan stijgt eerst plotseling de tonus, terwijl $\pm 1/2$ min. later de samentrekkingen in stijgende grootte weer beginnen; de tonus daalt daarna weer. Meestal was nu het rythme der eerste contracties langzamer dan dat der volgende. Men kan ook hier bij een zelfde hart deze vloeistofwisseling verschillende malen herhalen; tenslotte klopt het hart echter steeds onregelmatiger en tonischer.

Laat men het hart na het eerste uitwasschen op de glucosevloeistof staan, dan kan het geruimen tijd blijven pulseeren; de hefhoogte wordt dan langzamerhand geringer, tot het tenslotte geheel stilstaat; noch de hefhoogte, noch de tijd gedurende welke het hart nog pulseert, bleken in verband te staan tot den duur van het uitwasschen. De hefhoogte liep individueel zéér uiteen: ze varieerde tusschen 5 en 25 mM.; ze was 't grootst bij harten die 1 uur, en 10 minuten waren uitgewasschen, en 't kleinst bij een hart dat gedurende $1/2$ u. was uitgewasschen (het hart evenwel, dat gedurende $1\frac{1}{2}$ u. was uitgewasschen, gaf, met glucosevloeistof doorstroomd, na een stilstand van ruim 1 uur eenige contracties van ongeveer 1 mM. hefhoogte). De duur van 't pulseeren was 't kleinst (3 uur) bij een hart dat gedurende 1 uur was uitgewasschen, 't grootst (18 uur) bij een hart dat gedurende $3/4$ uur was uitgewasschen. De 't kortst uitgewasschen harten, die aan vloeistofwisselingen werden onderworpen, onttrekken zich evenwel aan deze waarneming.

Het verschijnsel van doorzwiepen trad nogal eens op; het vertoonde zich dan niet bij de eerste samentrekkingen, maar eerst wanneer het hart eenige minuten gepulseerd had, hetgeen in verband met het feit, dat de tonus aanvankelijk verhoogd is, ook begrijpelijk is. Ik heb den indruk, dat het verschijnsel zich des te duidelijker vertoont, naarmate het hart gedurende langeren tijd is uitgewasschen.

Fig. 4 vertoont een overgang van Ca looze Ringersche vloeistof op glucosevloeistof. Het hart was gedurende 1 uur uitgewasschen.

Uit de onder B beschreven proeven blijkt alzoo, dat men wat betreft Ca^{++} ionen slechts korter mocht uitwasschen, wilde men op glucosevloeistof nog contracties bekomen, dan wat betreft K^{+} ionen. De tijd, gedurende welke deze harten dan nog pulseerden, bleek evenwel, wanneer de uitwasschingsperiode beneden een bepaalde, maximale duur bleef, meer afhankelijk van individueele verschillen, van die periode; wel

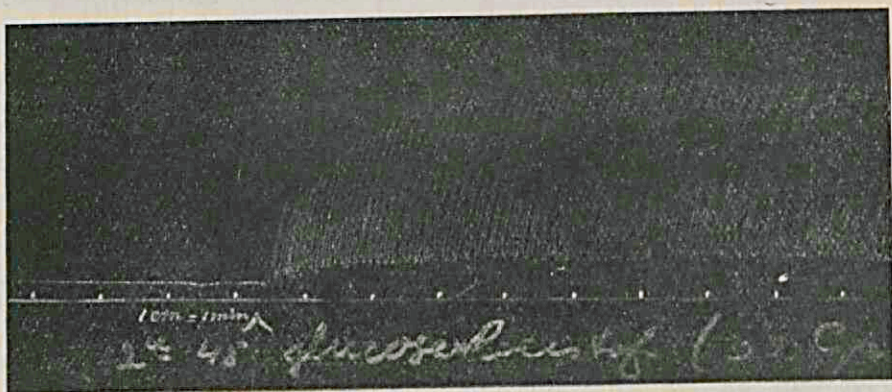


FIG. 4. Overgang van Calciumlooze Ringersche vloeistof op glucosevloeistof. Herstel der samentrekkingen.

bleek echter de regelmatigheid van het rythme door den duur van het uitwasschen beïnvloed te worden.

In eenige proeven heb ik getracht, de bij de vloeistofwisseling ontstaande tonusverhooging tegen te gaan, door van te voren tonolytica aan de glucosevloeistof toe te voegen. Het hart werd eerst doorstroomd met kaliumlooze Ringersche vloeistof; bij de daarop volgende doorvloeiing met glucosevloeistof, waaraan 80 mgr. KCL per L. was toegevoegd (veel meer kan men niet geven, daar dan, zooals ik in het volgende hoofdstuk nader zal beschrijven, kaliumintoxicatie optreedt), vertoonde de interceptie zich bij de eerste contracties, verdween evenwel spoedig, zoodat na ongeveer 20 sec. het

niveau weer tot het vorige was teruggekeerd; het schijnt dus wel, dat het verschijnsel door kaliumchloride te beïnvloeden is. Een toevoeging van novocaine (1 : 60.000) ⁽¹⁾ bleek dezen invloed niet te hebben: het hart geraakte in een sterken tonus, waarbij de afzonderlijke contracties slechts weinig waren uitgesproken, en bleef daarin gedurende ongeveer 20 min., waarna een reeks onregelmatige contracties volgde; blijkbaar oefende de novocaine in deze dosis reeds giftige werking uit.

C. Ik wil hier nog eenige proeven vermelden, waarin getracht werd op andere wijze de ionen der grenslagen, speciaal het *calcium*, te beïnvloeden. COUSY ⁽²⁾ beschreef reeds, hoe men door citraat aan de glucosevloeistof toe te voegen het hart tot stilstand kan brengen; dit citraat bindt dan blijkbaar de calciumionen der grenslagen. Ik herhaalde deze proeven met de bedoeling na te gaan, door welke ionen het calcium onder deze omstandigheden vervangen zou kunnen worden.

Het hart werd eerst doorvloed met Ringersche vloeistof die 100 à 200 mgr. K Cl per L. bevatte, en daarna met glucosevloeistof. Daaraan werd dan bij kleine hoeveelheden tegelijk Nacitraat toegevoegd. Aanvankelijk ziet men dan een versnelling van het rythme, dat regelmatig blijft, en, steeds sterker, doorzwiepen, daarna neemt ook de hefhoogte af, en de tonus daalt nog meer; de hefhoogte daalt langzamerhand tot nul, en tenslotte is er ook bij de bezichtiging van de oppervlakte van het hart daaraan geen beweging meer waar te nemen. Dit laatste bereikte ik met hoeveelheden citraat die bij de verschillende harten nogal uiteen liepen (500, 960, 960 en 480 mgr. citras natricus per L. glucosevloeistof). Het electrogram van een dergelijk hart, waarvan het mechanische verschijnsel geheel verdwenen is, vertoont groote en regelmatige uitslagen. In hoofdstuk VII kom ik op het electrogram nog nader terug.

Laat men zulk een hart aan zichzelf over, dan komen na

(1) Vgl. S. DE BOER, Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1922, p. 1621.

(2) R. COUSY, l. c., p. 96.

eenige minuten de contracties vanzelf weer terug; de hefhoogte blijft evenwel zeer gering; een nieuwe toevoeging van citraat doet ze weer ophouden. Men kan het hart zich geheel doen herstellen, door Ca Cl_2 toe te voegen; bij een hart dat 660 mgr. natriumnitraat (= 0,0034 gr. mol.) per L. ontvangen had, gaf 80 mgr. Ca Cl_2 (= 0,0007 gr. mol.) per L. spoedig groote krachtige en regelmatige contracties, waarvan de hefhoogte maar weinig geringer was dan die welke het tevoren had vertoond; gegeven de hoeveelheden kan een binding van al het citroenzuur hierbij niet aangenomen worden, zelfs wanneer men aanneemt, dat zich het monocalciumzout vormt. Men moet het zich dus wellicht voorstellen als een verschuiving van de reactie ten gunste van het „vrije” calcium, waardoor de uit de diepte naar de grenslagen aangevoerde ionen in mindere mate gebonden worden, en zoo de cel in staat stellen weer volledig te functionneeren, waartoe ze, getuige het vanzelf beginnen van kleine contracties, al neigde.

Voegt men nu meer Ca Cl_2 toe, dan stijgt de tonus sterk, terwijl de hefhoogte weer kleiner wordt; tenslotte houden de pulsaties geheel op (dit werd bereikt bij 400 mgr. Ca Cl_2 = 0,0035 gr. mol. per liter glucosevloeistof); er is dan blijkbaar calciumvergiftiging opgetreden. Ook dit stilstaande hart gaf nog een duidelijk electrogram.

Het herstel uit den citraatstilstand bleek nu ook op te treden, wanneer strontiumchloride toegevoegd werd. Bij een hart dat 960 mgr. (= 0,005 gr. mol.) citras natricus ontvangen had, bleek $8 \times 10 = 80$ mgr. (0,0005 gr. mol.) Sr Cl_2 noodig; het hart gaf daarna weer groote, snelle, en krachtige contracties. Hetzelfde werd ook geprobeerd met bariumchloride. Het hart was na toevoeging van 960 mgr. natriumcitraat per L. tot stilstand gekomen; daarna werd Ba Cl_2 bij 10 mgr. tegelijk toegevoegd. Na 30 mgr. ging de tonus omhoog en keerden de contracties terug; ze bleven evenwel klein, en werden na toevoeging van meer Ba Cl_2 nog kleiner, tot ze tenslotte geheel verdwenen, en bij toevoeging van nog meer Ba Cl_2 ook niet terugkwamen; de tonus steeg steeds meer. Waarschijnlijk is

het barium ook bij die geringe hoeveelheden reeds giftig. Voorts bleek magnesiumchloride in 't geheel niet in staat te zijn de contracties te doen terugkeeren; een hart dat 480 mgr. citraat (= 0,0025 gr. mol.) en daarna 100 mgr. Mg Cl_2 (6 aq ?) (= 0,0005 à 0,001 gr. mol.) ontvangen had gaf daarna nog kleine uitslagen toen het 3×20 mgr. Ca Cl_2 kreeg; meer Ca Cl_2 verbeterde het niet. Dit zelfde hart werd daarna doorvloed met Ringersche vloeistof, en daarna weer met glucosevloeistof. Voor het tot stilstand brengen bleek nu veel meer citraat noodig te zijn (1760 mgr. per L.) Met berylliumnitraat, $\text{Be (NO}_3)_2$ 3 aq. was dit hart niet meer tot pulseeren te brengen.

Van de reeks Be, Mg, Ca, Sr, Ba bleken dus ook hier alleen de hoogste termen het calcium kunnen vervangen, en wel het Sr het best.

Voorts werd nog getracht het *kalium* der grenslagen te beïnvloeden met natriumcobaltnitriet, $\text{Co Na}_3(\text{NO}_2)_6$. Dit geeft met kalium een neerslag, waarin het kalium in wisselende hoeveelheden aanwezig is (16,31 % — 18,21 %), en waarvan de samenstelling varieert met de hoeveelheid natriumzouten, in de oplossing voorkomend ⁽¹⁾. Een hart werd eerst doorstroomd met Ringersche vloeistof met 100 mgr. K Cl per L., daarna met glucosevloeistof. Het vertoonde uitgesproken doorzwiepen. Daarna werd natriumcobaltnitriet, bij 20 à 30 mgr. tegelijk toegevoegd. Aanvankelijk hield alleen het sterke doorzwiepen op; daarna werd de hefhoogte geringer, en het rythme sneller. Tenslotte stond het hart geheel stil; dit gebeurde na 160 mgr. natriumcobaltnitriet (per L. vloeistof). Toevoeging van eerst 25 mgr., later 50 mgr. K Cl deed de pulsaties niet weer beginnen; meer K Cl gaf evenmin resultaat. Op de Ringersche vloeistof vingen de pulsaties evenwel weer aan; daarna kwam het hart weer op glucosevloeistof; 't pulseerde goed, en kwam door 320 mgr. natriumcobaltnitriet tot stilstand; ook nu waren door hoeveelheden K Cl die al het cobaltnitriet gemakkelijk konden binden, geen contracties te verkrijgen. Men moet dus

⁽¹⁾ Vgl. A. B. MACALLUM, *Ergebn. der Physiol*, 7^{er} Jahrg. S. 602, 1908.

wel aannemen, dat het cobaltnitriet naast het verwijderen van het kalium (verdwijnen van het doorzwiepen), een giftige, zij het dan ook niet onherstelbare, werking op het hart uitoefent.

HOOFDSTUK IV

TOEVOEGING VAN ELECTROLYTEN AAN DE GLUCOSEVLOEISTOF

Op drieërlei wijze werd het ionenmilieu door toevoeging van electrolyten gewijzigd :

A. Door het in de vloeistof brengen van telkens één zout tegelijk : K Cl, Ca Cl₂ of Na Cl.

B. Door het toevoegen van twee zouten tegelijk : K Cl en Na Cl, K Cl en Ca Cl₂, Ca Cl₂ en Na Cl ; waardoor een eventuele invloed van het eene zout op de werking van het andere bestudeerd kon worden.

C. Door toevoeging van de drie zouten tegelijk, en dat wel in den vorm van Ringersche vloeistof, m. a. w. onderzoek naar de werking van stelselmatige mengsels van Ringersche vloeistof en glucosevloeistof.

Bij A en B was gelijktijdige verlaging van het glucosegehalte niet noodzakelijk, daar de gebruikte hoeveelheden over 't algemeen zeer gering waren, en de osmotische druk er dus maar zeer weinig door gewijzigd werd. Bij C bleef de osmotische druk natuurlijk voortdurend dezelfde. De zouten werden bij A en B toegevoegd in den vorm van geconcentreerde oplossingen.

A. 1. Toevoeging van *kaliumchloride*. De werking hiervan werd aan 5 harten bestudeerd ; de hoeveelheden, benodigd om ze tot stilstand te brengen, liepen nogal uiteen : 100, 300, 80, 120 en 160 mgr. K Cl per L. Het kaliumchloride werd bij kleine hoeveelheden tegelijk toegevoegd. In alle gevallen daalde de tonus een weinig ; het verschijnsel van doorzwiepen werd slechts bij 't eerste waargenomen. In alle gevallen vermeerderde de hefhoogte aanvankelijk iets, om daarna (vanaf ongeveer 20, in één geval 70 mgr. per L.) geleidelijk, tenslotte

snel, weer af te nemen. Het rythme werd in de beide laatste gevallen, die van tevoren onregelmatigheden hadden vertoond, aanvankelijk regelmatig (na 40 mgr. K Cl), bij de eerste drie werd het in den beginne niet beïnvloed; bij alle vijf werd het na hogere dosen onregelmatig, terwijl groote en kleine contracties elkaar afwisselden. Het aantal contracties per minuut verminderde bij de eerste vier harten van den aanvang af, en nam vlak voor 't stilstaan weer iets toe; bij het vijfde nam het eerst sterk toe, verdubbelde bijkans, om daarna weer af te nemen. In 't algemeen schijnt het, dat men het kaliumoptimum spoedig overschrijdt, wanneer men K Cl aan de glucosevloeistof toevoegt; een weinig K Cl kan evenwel gunstige werking uitoefenen, zooals blijkt uit den reguleerenden invloed op het rythme, die in twee gevallen waargenomen werd. De vergiftigingsdosis ligt, vergeleken met die in Ringersche vloeistof, zeer laag; ik heb bij de twee laatste harten bepaald hoeveel KCl ze bij een doorstrooming dáármee tot stilstand bracht, en vond daarvoor 500 en 1900 mgr. per L., d. i. dus voor 't eene ruim $4 \times$, voor 't andere bijna $12 \times$ zooveel als in glucosevloeistof.

2. Toevoeging van *calciumchloride*. Dit werd bij vier harten nagegaan. De hoeveelheden, benodigd om ze tot stilstand te brengen waren 60, ruim 80, ruim 70, en 68 mgr. per L. In alle gevallen was het verloop vrijwel hetzelfde. Een hoeveelheid van 10 à 20 mgr. Ca Cl₂ per L. doet den tonus vrij sterk toenemen; de contracties worden daarbij kleiner, en ook vermindert het aantal per minunt. Meer Ca Cl₂ doet dan de hefhoogte weer wat toenemen, terwijl het aantal contracties per minuut nog meer afneemt, en meestal tot op ongeveer de helft daalt van wat het vóór de toevoeging van het calciumchloride was; dan wordt echter al spoedig het rythme onregelmatig, en vertoonen zich de typische groepen van zeer kleine, tonische contracties, waarbij vóór het einde van de diastolische verslapping telkens een nieuwe systole begint; tenslotte volgt daarop de stilstand. Uit deze proeven blijkt, naar 't mij voorkomt, dat elke toevoeging van Ca Cl₂ aan de glucosevloeistof

een teveel aan calcium geeft, hetgeen zich aan alle beschouwde harteigenschappen manifesteert. Ook hier zijn de vergiftigingsdosen véél lager dan ze in de Ringersche vloeistof zijn.

3. Toevoeging van *natriumchloride*. De werking hiervan werd aan 12 harten nagegaan. De hoeveelheden, benoodigd om de harten tot stilstand te brengen, liepen zeer uiteen : 1600 mgr. Na Cl per liter was de laagste, 17.000 mgr. de hoogste vergiftigingsdosis. Bij alle harten bleef het rythme geheel regelmatig van het begin tot nagenoeg aan het einde ; bij de laatste toevoegingen vertoonden zich dan groepen van tonische contracties. Een meestal zeer geringe vermindering van tonus vertoont zich soms na de eerste hoeveelheden Na Cl, vaak blijft ze geheel achterwege ; alle harten vertoonden echter vanaf een bepaalde hoeveelheid een geleidelijke, meestal weliswaar niet zeer sterke, maar toch altijd duidelijk zichtbare tonusvermeerdering. De hoeveelheid Na Cl, daartoe benoodigd, bleek over 't algemeen des te grooter te zijn, naarmate de vergiftigingsdosis hooger was, en variëerde van 740 tot 3200 mgr. Na Cl per liter. In verschillende gevallen was de tonusvermeerdering tegen 't einde vrij sterk, en de harten stonden dan in tonus stil ; hier was de vergiftigingsdosis hoog. De andere harten, die de tonusvermeerdering niet in zoo sterke mate vertoonden, waren door geringere hoeveelheden Na Cl tot stilstand gekomen, en wel niet in samengetrokken toestand. De vraag rijst dus, of, gezien de groote hoeveelheden Na Cl die bij eenige harten noodig waren, de laatste sterkere tonusvermeerdering niet door den osmotischen druk wordt veroorzaakt. De vermeerdering op zichzelf kan echter reeds bij 700 à 800 mgr. per L. plaats vinden. De contractiegrootte neemt aanvankelijk (het Na Cl werd in hoeveelheden van 200 à 400 mgr. per L. toegediend), iets toe, daarna neemt ze, in enkele gevallen geleidelijk, maar meestal vrij bruusk, weer af. De hoeveelheid Na Cl die toename geeft, ligt in 't algemeen tussen 400 en 800 mgr. per L. ; ze was in één geval 280 mgr., en in een ander 1600 mgr. Het verdere verloop van de hefhoopte was nu niet in alle gevallen gelijk : bij de harten die

door relatief kleine hoeveelheden Na Cl tot stilstand kwamen, daalde ze geregeld, totdat samentrekkingen niet meer te bespeuren waren; bij de andere harten evenwel, daalde ze eerst, tot vaak uiterst geringe waarden; werd dan evenwel meer Na Cl toegevoegd, dan werd ze weer grooter, en bereikte daarbij waarden, die in een enkel geval de oorspronkelijke hefhoogte zelfs overtroffen, hoewel ze daar in 't algemeen toch beneden bleven. Dit tweede optimum ligt bij ongeveer 3 à 4 gr. Na Cl per L. (bij één hart was het 6,2 gr. per L.) Bij toevoeging van nog meer Na Cl daalt dan de hefhoogte min of meer geleidelijk. Tenslotte stijgt de tonus sterk, en worden de samentrekkingen onregelmatig, om eindelijk geheel op te houden. De onderzochte harten zijn dus te verdeelen in twee categorieën: die van de eene kwamen tot stilstand ⁽¹⁾ met hoeveelheden Na Cl, geringer dan 4 gr. per L.; die van de andere vertoonden aanvankelijk slechts een hefhoogte-minimum, en gaven later een tweede optimum. De vergiftigingsdosis was bij deze harten altijd grooter dan 8 gr. De eerste categorie was door perfusie met Ringersche vloeistof gemakkelijk weer tot pulseeren te brengen; bij de tweede was echter, wanneer de harten eenmaal stil stonden, het weefsel blijkbaar geheel door den hoogen osmotischen druk vernield: ze waren op geenerlei wijze weer tot samentrekking te brengen, en hadden een pap-pig uiterlijk.

Het aantal contracties per tijdseenheid was bij alle harten gedurende het geheele verloop zeer wisselend. In 't algemeen was het toegenomen, waarbij het soms zelfs het dubbele van de waarde vóór de natriumtoevoeging kon bereiken. Veelal nam het aantal af bij stijgende, en toe bij dalende hefhoogte.

Alles samengenomen, blijken alle beschouwde eigenschappen van het hart door de toevoeging van Na Cl aan de glucose-

(¹) Althans tot met het bloote ooge niet waarneembare contracties. Deze harten zijn alle gebruikt voor het onderzoek van het straks te bespreken antagonisme tusschen calcium en natrium, resp. kalium en natrium. Het is evenwel niet onmogelijk, dat ze met meer Na Cl weer zichtbare samentrekkingen gegeven zouden hebben.

vloeistof beïnvloed te worden, in het bijzonder de hefhoogte, die bij 3 à 4 gr. Na Cl per L. een tweede optimum te zien geeft.

B. Toevoeging van twee zouten tegelijk.

1. *Kaliumchloride en natriumchloride*. Bij één hart werd een natriumtoevoeging tot aan den stilstand nagegaan in tegenwoordigheid van K Cl (30 mgr. per L.). Het laatste had een verlaging van hefhoogte gegeven, en eenige tonusvermindering; het rythme was regelmatig gebleven, het aantal contracties per minuut was met één toegenomen. De toevoeging van Na Cl deed den tonus aanvankelijk (tot ± 3 gram per L.) nog iets afnemen; de hefhoogte daalde nog meer dan ze reeds gedaald was, en werd al spoedig uiterst klein; na 5,2 gram per L. een aanduiding van toename, daarna weer afname. Bij 10 gr. per L. waren de samentrekkingen bijna geheel opgehouden. Het rythme bleef over 't algemeen regelmatig (van 2 gr. tot 3,6 gr. groepvorming). Een toename van tonus werd niet waargenomen. Dit hart was dus in zoover afwijkend van de gewone natriumvergiftiging, dat het een tweede hefhoogte-optimum niet, of althans zeer onduidelijk vertoonde; hier bleek elke Na Cl toevoeging een teveel aan natrium te geven. Wellicht moet dit, evenals een ontbreken van een toename van den tonus, aan de aanwezigheid van het kalium worden toegeschreven, waar dit immers in negatieven zin op hefhoogte en tonus werkt.

Aangezien bij de Na Cl-toevoeging de tot een uitwerking benoodigde hoeveelheden zoozeer uiteenloopën, scheen het mij beter, bij de andere harten een kaliumtoediening in tegenwoordigheid van Na Cl na te gaan.

Vijf experimenten werden genomen. De harten ontvingen resp. 250, 500, 1000, 2000 en 3000 mgr. Na Cl per L., en daarna K Cl totdat ze stilstonden. De hoeveelheden K Cl die daartoe noodig waren, waren resp. 160, ruim 420, 5840 en 2000 à 2500 mgr. per L. Het is geen fraai stijgende reeks getallen, maar men mag er toch uit opmaken, dat de toevoeging van een voldoende hoeveelheid Na Cl de vergiftigingsdosis voor K Cl in het algemeen schijnt te verhoogen. Aangezien de

harten verschillend reageerden, meen ik niet te mogen nalaten, ze min of meer afzonderlijk te bespreken.

Bij het eerste gaf de 250 mgr. NaCl verlaging van tonus, en eenige vergrooting van de hefhoogte, terwijl het aantal contracties per minuut van 26 tot 23 verminderde. Toevoeging van KCl gaf een gewone kaliumvergiftiging te zien: bij 40 mgr. KCl per L. nam de hefhoogte nog toe, terwijl het aantal contracties gelijk bleef. Bij 100 mgr. nam de hefhoogte af, en werd het aantal contracties 11, terwijl groote en kleinere elkaar afwisselden. Dit werd nog sterker bij nog meer KCl, waarna bij 160 mgr. stilstand optrad.

Bij het tweede gaf de 500 mgr. NaCl verlaging van tonus en van hefhoogte, terwijl het aantal contracties per minuut van 10 tot 24 toenam. Daarna werd 100 mgr. KCl per L. toegevoegd. De hefhoogte nam even toe, daarna af; 't aantal contracties verminderde tot 16. Bij 200 mgr. KCl was dit 8 à 9, en was de hefhoogte reeds zeer gering. Bij de volgende doses verminderde deze echter slechts weinig; bij 420 mgr. per L. waren de samentrekkingen nagenoeg verdwenen.

Het derde hart reageerde nagenoeg als het tweede. De hefhoogte was hier bij 100 mgr. KCl al zeer gering, bij 420 mgr. waren de contracties geheel opgehouden. De tonus nam iets toe. Het vierde hart reageerde aanvankelijk als de beide vorige: vermindering van hefhoogte en aantal contracties. Bij 180 mgr. was de hefhoogte reeds zeer gering, vandaar af nam ze echter weer toe, en wisselden, als bij 't eerste hart, grootere en kleinere contracties elkaar af, terwijl het rythme geheel onregelmatig was. Bij 1240 mgr. was de hefhoogte weer minimaal, om daarna weer iets toe te nemen; ze nam vanaf 2540 mgr. tenslotte weer af. Bij 5840 mgr. waren eindelijk de samentrekkingen opgehouden. De tonus nam afwisselend toe en af. Het vijfde hart vertoonde bij 100 mgr. KCl groepvorming en vermindering van hefhoogte; de laatste nam bij verdere toevoegingen langzamerhand af.

Toevoeging van voldoende NaCl verhoogt dus de hoeveelheid KCl, benodigd om de samentrekkingen geheel te doen

ophouden, en wellicht is 2 gr. per L. daarvoor een optimum ; het langdurig persisteeren van kleine contracties bij de KCl-toevoeging, en het afwijkende gedrag van het vierde hart moeten wel op rekening worden gesteld van het natriumchloride ; maar de *optimale* hoeveelheid KCl wordt daardoor niet vergroot ; men overschrijdt hier het optimum al even spoedig als zonder NaCl toevoeging.

Het gelukte niet, een door NaCl toevoeging (4 gr. en 1,6 gr. per L.) tot stilstand gebracht hart door KCl wederom op te wekken, evenmin als het gelukte, het door KCl vergiftigde hart met NaCl wederom tot pulseeren te brengen.

2. *Kaliumchloride en calciumchloride*. Bij een dertiental harten werd aan de vloeistof CaCl_2 toegediend, en daarna KCl totdat ze stilstonden. Bij het toenemen der hoeveelheden CaCl_2 vertoonden de vergiftigingsdoses de volgende reeks :

mgr. CaCl_2 per L.	vergiftigingsdoses in mgr. KCl per L.
5	120
10 (2 gevallen)	360 ; 444
15	320
20 (3 gevallen)	180 ; 224 ; 360
25	720
30 (3 gevallen)	428,5 ; 640 ; 746,6
35	700
40	1500.

Ook hier alzoo geen fraai stijgende reeks getallen ; alleen kan gezegd worden, dat toevoeging van een voldoende hoeveelheid CaCl_2 de vergiftigingsdosis voor KCl *in 't algemeen* verhoogt.

Afgezien nog echter hiervan, toonden de experimenten het reeds vaak beschreven antagonisme tusschen kalium en calcium ook weer duidelijk aan. Ik meen niet te mogen nalaten het verloop dezer proeven hier iets nader te beschrijven, daar het tot eenige opmerkingen aanleiding geeft.

Als voorbeeld kan ik een experiment kiezen, waarbij na het

toedienen van 10 mgr. CaCl_2 per L. de werking van 't kaliumchloride werd nagegaan; afgezien van quantitatieve verschillen vertoonden alle harten vrijwel het zelfde verloop. Het CaCl_2 had een lichte tonusvermeerdering gegeven, het aantal contracties per min. was van 29 geworden tot 24; 't meest was echter de hefhoogte beïnvloed, die tot op ongeveer $\frac{1}{4}$ van de oorspronkelijke grootte was geslonken. De toevoeging van 40 mgr. KCl per L. bracht hierin geen verandering; bij 100 mgr. evenwel, een hoeveelheid, die bij afwezigheid van CaCl_2 eventueel hartstilstand geeft, veranderde de toestand geheel: de tonus daalde wederom tot de oude waarde, terwijl de hefhoogte meer dan 3 maal grooter werd dan ze was. Het aantal contracties per minuut evenwel, verminderde tot 11; 't rythme vertoonde onregelmatigheden, die echter bij meer KCl weer verdwenen. Bij 140 mgr. KCl nam de hefhoogte nog iets toe; ze bereikte niet heelemaal de oude waarde; het aantal contracties per min. nam nog af, en werd 8. De vroegere toestand komt dus niet geheel terug. Volledig is het antagonisme blijkbaar niet; integendeel, men ziet voortdurend een eigenschap zich manifesteren, die *grootere* doses KCl evenals het CaCl_2 hebben, en die ik onder A reeds beschreef: het aantal contracties per tijdseenheid te doen afnemen (ook hier nam het later, bij nog grootere hoeveelheden, weer iets toe). Vanaf 180 mgr. KCl verminderde de hefhoogte wederom, om zeer geleidelijk tot nul te dalen, hetgeen bij 360 mgr. per L. bereikt werd.

Daar de andere harten, zooals ik reeds vermeldde, over 't algemeen op dezelfde wijze regeerden, kan ik met deze beschrijving volstaan (de hoeveelheden KCl die bij de maximale hefhoogten behooren, vormen een nog ongeregelder reeks dan de vergiftigingsdoses); nog dient opgemerkt te worden, dat de afwisseling van groote en kleinere contracties die zich bij de toevoeging van KCl alléén, tegen 't einde vaak voordoet, hier slechts in enkele gevallen duidelijk werd waargenomen.

Voorts bleek het vooral bij grootere hoeveelheden calcium-

chloride noodzakelijk, spoedig na het in de vloeistof brengen daarvan een behoorlijke hoeveelheid K Cl toe te voegen, wilde men het hart zich zien herstellen; doet men dit niet dan *blijft* de calciumwerking overwegen en vormen zich de typische groepen van kleine tonische contracties, waarbij een systole begint voordat de dilatatie van de vorige diastole compleet is; eerst tegen het einde maken deze dan plaats voor langzame, wat grootere, en minder tonische samentrekkingen (de vergiftigingsdosis schijnt er intusschen niet door verlaagd te worden). In overeenstemming hiermee is het, dat ik er niet in slaagde, een calciumvergiftiging weer op te heffen door het toevoegen van K Cl ⁽¹⁾, terwijl het omgekeerde zeer gemakkelijk mogelijk was. De samentrekkingen bleven echter vrij klein. Opmerkelijk is, dat in drie gevallen waar ik bovendien Na Cl aan de vloeistof had toegevoegd, véél grootere en minder tonische samenstellingen verkregen werden, terwijl het herstel des te vollediger was naarmate meer Na Cl was toegediend.

3. *Calciumchloride en natriumchloride*. Hier vertoonde zich een veel *vollediger* antagonisme, zoodat het mogelijk bleek een hart, dat door toevoeging van Na Cl de pulsaties veranderd, eventueel gestaakt heeft, door een geschikt gekozen hoeveelheid Ca Cl₂ weer tot uiterlijk vrijwel den ouden toestand terug te brengen. Volkomen identiek werd intusschen dit pulseeren in geen der genomen experimenten. Het is niet onwaarschijnlijk, dat dit mede aan de moeilijkheid te wijten is, de geschikte dosis Ca Cl₂ te vinden; overigens blijkt het niet absoluut gelijk zijn van den geschapen toestand aan den vorigen ook wel hieruit, dat, wanneer men nu verder Ca Cl₂ gaat toedienen, het hart weliswaar in geheel en al denzelfden vorm hierop reageert als zonder natriumchloride, maar dat de hoeveelheden, benodigd voor eenzelfde reactie nu grooter moeten zijn.

Op deze wijze werden vier experimenten genomen. Toegevoegd werden tevoren 125, 250, 500, 1000 mgr. Na Cl per L.,

(1) Slechts kon ik in een enkel geval de kleine tonische contracties weer tevoorschijn roepen; ze verdwenen evenwel bij het toevoegen van meer K Cl.

en daarna CaCl_2 . De vergiftigingsdoses waren dan resp. 270, 320, 410, en 1600 mgr. CaCl_2 per L. Stelt men het grafisch voor, en trekt men door de gevonden punten een lijn, dan blijkt dit een kromme te zijn, die ombuigt in de richting van de as waarop men de vergiftigingsdoses heeft uitgezet ⁽¹⁾.

De harten die door NaCl tot stilstand gekomen waren, konden alle zonder moeite door toevoeging van CaCl_2 weer uit die vergiftiging opgewekt worden. Fig. 5 geeft daarvan een voorbeeld:

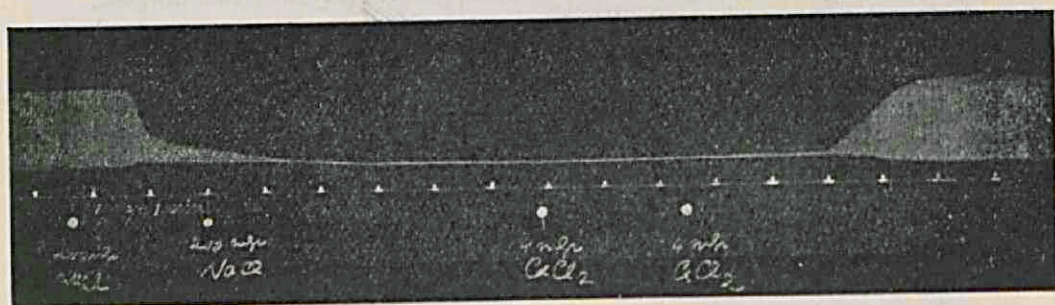


FIG. 5. Opwekken van het hart uit een NaCl vergiftiging, door de toevoeging van een kleine hoeveelheid CaCl_2 .

De vergiftigingsdosis bedroeg in dit geval 1,6 gr. NaCl per L. Bij de pijltjes werd telkens 8 mgr. CaCl_2 toegediend. Het aantal contr. per min. bedroeg vóór het toedienen van het NaCl 18. Zooals men kan waarnemen, daalde de tonus gedurende den stilstand, en ook nog iets tijdens de eerste contracties na 't weder beginnen. De hefhoogte werd grooter dan ze tevoren geweest was, en het aantal contracties per min. kwam op 21. Uit een en ander mag men opmaken, dat 't hart nog onder natriuminvloed stond (vgl. de reactie bij het toedienen van NaCl onder A 3), en dat dus met de 1,6 gr. NaCl blijkbaar een iets grootere hoeveelheid CaCl_2 overeenkwam. De

⁽¹⁾ Indien men deze lijn doortrekt, snijdt ze deze as in een punt tusschen 200 en 300 mgr. CaCl_2 gelegen, terwijl de onder A beschreven vergiftigingsdosis 60 à 80 mgr. was. De verhoudingen blijken hier dus ingewikkelder te zijn.

verhouding tusschen de aantallen gramionen calcium en natrium (de 400 mgr. Na HCO_3 meegerekend) die hier tegenover elkaar staan is zeer klein : ze bedraagt 0,0045. Ze kan zelfs nog kleiner zijn : in twee andere gevallen was ze resp. 0,0018 en 0,0017.

Het omgekeerde : het opwekken, door Na Cl , uit een Ca Cl_2 vergiftiging bleek ook mogelijk te zijn, maar ook hier op minder volledige wijze. Het gelukte contracties met flinke hefhoogte te voorschijn te roepen, maar daarbij bleef bv. in één geval het rythme langzaam, in een ander bleef een vrij sterke tonus voortbestaan ; weliswaar was in deze gevallen de hoeveelheid Ca Cl_2 door vooraf toegediend Na Cl nogal groot, maar daartegenover staat, dat in een ander geval, waar ze slechts 68 mgr. bedroeg, het terugroepen der contracties in 't geheel niet gelukte.

Aan verschillende harten bestudeerde ik voorts een natriumvergiftiging in tegenwoordigheid van Ca Cl_2 . Daar de vergiftigingsdoses voor Na Cl ook zonder aanwezigheid van calciumionen al zeer verschillend zijn, hebben de absolute waarden natuurlijk niet veel beteekenis. De getallen loopen dan ook zeer uiteen. Bij twee achtereenvolgend genomen harten bv., die elk 1 mgr. Ca Cl_2 per L. ontvangen hadden, waren de vergiftigingsdoses voor Na Cl daarna bv. resp. ruim 8 en 19 gr. per L. Het bleek intusschen mogelijk, door de toevoeging van Ca Cl_2 deze vergiftigingsdosis op te voeren tot 20 gram en meer, hetgeen te meer merkwaardig is, aangezien bij deze groote hoeveelheden de harten, zooals ik reeds onder A opmerkte, toch eigenlijk meer onder den invloed van den osmotischen druk, als wel door het natrium stilstaan. Overigens reageerden de harten op vrijwel dezelfde wijze als zonder Ca Cl_2 ; er doen zich evenwel over 't algemeen meer onregelmatigheden in het rythme voor.

C. Toevoeging van de drie zouten tegelijk.

De toevoeging die ik hier zal bespreken was er eene in den vorm van Ringersche vloeistof, een geheel systematische alzoo, waarbij de drie ionen voortdurend in nagenoeg dezelfde

verhoudingen aanwezig zijn; nagenoeg, aangezien het bicarbonaat van de glucosevloeistof natuurlijk bij kleine toevoegingen het natrium meer op den voorgrond doet komen dan bij grootere. Gegevens omtrent eenige andere combinaties verkreeg ik nog, deels meer toevallig bij de zoo juist onder B besproken proeven, deels door enkele opzettelijk ontworpen vloeistoffen; deze zullen in het laatste hoofdstuk ter sprake komen.

De proeven werden zoo genomen, dat bv. aan 1/2 liter liter glucosevloeistof om de vijf minuten 50 cc. van een Ringersche vloeistof werd toegevoegd, die een geschikte hoeveelheid KCl bevatte. Eerst werd dus met Ringer doorstroomd, en de KCl dosis gezocht, daarna kwam het hart op glucosevloeistof, en begonnen de toevoegingen. Aan den anderen kant werd ook uitgegaan van Ringersche vloeistof, en daaraan telkens glucosevloeistof toegevoegd. Een en ander kon zoo geschieden, aangezien de vloeistof die het hart verliet, zooals ik in het tweede hoofdstuk besprak, weer in de flesch terug kwam. Bij de beide wijzen van proefneming werd de hefhoopte gedurende het experiment, dat ongeveer vier uur duurde, geleidelijk geringer, bij beide bleef het hart voortdurend regelmatig pulseeren, bij beide werd de tonus eigenlijk niet beïnvloed.

Dat het evenwel toch niet geheel onverschillig is, welk mengsel men gebruikt, bleek uit het aantal contracties per tijdseenheid. Bij de toevoeging van Ringer aan glucosevloeistof nam dit aantal (20) eerst snel, daarna langzaam toe, bereikte bij 450 Ringer op 500 glucosevloeistof een optimum (31), om daarna weer af te nemen, tot het bij 1 glucosevloeistof op 3 Ringer weer 20 was. Iets dergelijks vertoonde de andere proefneming, waarbij uitgegaan werd van Ringersche vloeistof, en het aantal (15) geleidelijk toenam, om bij een verhouding van 2 glucosevloeistof op 1 Ringer een optimum te bereiken (29). Beide optima, al liggen ze niet geheel en al bij hetzelfde mengsel, worden dus gevormd door een combinatie, die wat meer glucosevloeistof dan Ringersche vloeistof bevat.

HOOFDSTUK V

OVERGANGSVERSCHIJNSELEN BIJ VLOEISTOFWISSELINGEN

De overgang van Ringersche vloeistof op glucosevloeistof verliep bij de ventrikels, die met behulp van de canule van Kronecker doorstroomd werden, over 't algemeen zonder bijzondere storingen. Een lichte positieve tonotropie, vergezeld gaande van eenige vermindering van hefhoogte, ontstaan steeds onmiddellijk, maar indien de glucosevloeistof van te voren goed met zuurstof verzadigd was, worden ze toch niet van groote beteekenis. Bij warm weer kunnen ze, zooals ik ook op blz. 41 al opmerkte, echter zeer sterk zijn, en dat ook blijven, zoodat feitelijk niet te experimenteeren is. Op den duur nam de hefhoogte trouwens meestal weer wat toe, de tonus weer wat af; eenige positieve tonotropie blijft steeds bestaan. Omgekeerd ziet men bij den overgang glucosevloeistof-Ringersche vloeistof dat de hefhoogte onmiddellijk wat toe-, de tonus wat afneemt.

Paradoxen kwamen evenwel wel voor, en wel een paar maal, bij den overgang op glucosevloeistof, op eigenaardige wijze: de hefhoogte vermeerderde eerst plotseling iets, om daarna langzamerhand weer te verminderen tot nul; dan stond het hart gedurende enkele minuten stil, en begon tenslotte weer met aanvankelijk minimale, doch geleidelijk stijgende hefhoogte te pulseeren. In deze gevallen was het kaliumgehalte van de Ringersche vloeistof betrekkelijk hoog (> 300 mgr. per L.). Ik heb den indruk, dat paradoxen meer voorkomen bij de doorstrooming van het geheele hart volgens de methode van Symes dan bij de perfusies van den ventrikel alleen; ik bekwaam ze daarbij althans geregeld. De canule was voorzien van een afvoerbuisje, waardoor de hoeveelheid van de eerste

vloeistof, die bij de wisseling zich vermengde met de tweede vloeistof, geheel geregeld, eventueel tot een minimum terug gebracht kon worden : op de paradoxen wat dit evenwel niet van invloed. Cousy zag ze minder vaak ; het is niet onmogelijk dat de soort kikvorschen die gebruikt wordt mede van beteekenis is.

Eigenaardige wisselingen in de excitabiliteit, die zich bij den overgang voordoen, zullen in het volgende hoofdstuk besproken worden.

Het lag voor de hand, de overgangen van Ringersche vloeistof, waarin het kalium door een ander radioactief element is vervangen, op glucosevloeistof, en vice versa, ook eens na te gaan. Zoo werden onderzocht de α -stralers uranium en thorium, en de β -straler rubidium.

Hierbij gedroegen zich Ur en Th. anders als Rb. Voor den overgang van de α -stralers op glucosevloeistof bleek namelijk typisch te zijn een merkwaardig lang durende paradox, die zich bij de β -straler Rb nooit voordeed, en die zich ook bij de normale Ringer, die de β -straler kalium bevat, nooit voordeed.

Het verloop van een dergelijk experiment met Ur was b. v. het volgende ; het hart was aanvankelijk door doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof tot stilstand gebracht. Aan de vloeistof was daarna, bij 1/2 mgr. tegelijk Uranyl-nitraat $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ toegediend, tot 3 mgr. per L. ; de samentrekkingen hadden zich weer, in geheel regelmatigigen vorm, hersteld. Ze waren wat kleiner dan op K-looze Ringer, 11 per minuut ; de tonus was iets verhoogd. Daarna op glucosevloeistof geplaatst, vertoonde het hart nog eenige steeds kleiner wordende contracties, waarbij de tonus vrij sterk steeg, daarna volgde stilstand ; na 5 minuten kwamen weer een paar tonische samentrekkinhen, en daarna een stilstand van 24 minuten. Dan een reeks van nu zéér kleine samentrekkingen ; 10 min. stilstand, daarna weer gedurende 6 minuten een reeks zéér kleine contracties. De tonus was intusschen langzamerhand gedaald. Vrij plotseling nam de hefhoogte nu toe, en werd

daarna geleidelijk grooter, tot ze ongeveer de helft van de waarde bereikte, die ze op de uraanvloeistof had gehad. De tonus nam daarbij weer wat toe. Van deze paradox, die wegens een uitsterven van de contracties aan den eenen, en het langzaam grooter worden van de hefhoogte aan den anderen kant, een min of meer symetrisch verloop kan hebben, geeft fig. 6 een ander voorbeeld :

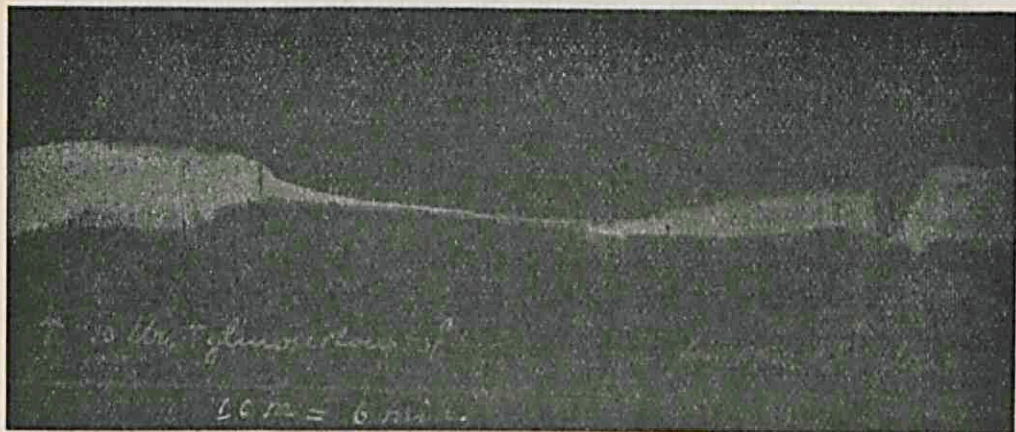


Fig. 6. Langdurige paradox bij den overgang van Ringersche vloeistof met uranylnitraat, op glucosevloeistof.

Het rechter gedeelte van de figuur vertoont een paradox die bij de vloeistofwisseling in omgekeerde richting : van glucosevloeistof op uraanvloeistof, plaats had. Deze paradox, die in elk geval veel korter duurt, vertoonde zich niet altijd in dien vorm ; onregelmatigheden en contracties met kleiner hefhoogte kwamen als overgangsverschijnsel echter geregeld voor. Het aantal samentrekkingen per tijdseenheid was daarna op de uraanvloeistof altijd veel grooter, dan op de glucosevloeistof, terwijl ook de hefhoogte toenam ; de tonus daalde aanvankelijk, om later weer tot de vroegere waarde terug te keeren. De langdurige paradox vertoont zich op geheel dezelfde wijze, wanneer men het kalium niet te voren heeft uitgespoeld, maar 't hart dadelijk heeft doorstroomd met uraanhoudende Ringersche vloeistof. De tijd van stilstand, respectievelijk zeer kleine

contracties, scheen wat kleiner te zijn na grootere uraandosés dan na geringere : ze duurde bij 5 harten die op 3, 3, 8, 10 en 10 mgr. uranylnitraat per L. hadden gepulseerd, resp. 40, 50, 25, 25 en 30 minuten.

Ook met het thoriumnitraat, $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$, bleken dergelijke langdurige paradoxen verkregen te kunnen worden, en wel op den overgang van thoriumvloeistof op glucosevloeistof; ook hier duurde de paradox bij de wisseling in tegengestelde richting veel korter.

Tegenover deze α -stralers staat het rubidium, waarbij, evenals bij het kalium, overgangen zonder paradox mogelijk zijn; de paradoxen die zich vertoonden, kwamen ook hier voor bij den overgang van α de glucosevloeistof (ook dit in tegenstelling tot de α -stralers), en duurden slechts enkele minuten. Er bestaat wellicht een verband tusschen het optreden van den paradox en het gehalte aan Rb Cl, in dien zin, dat een hooger gehalte ze in de hand werkt (vgl. het kalium, blz. 67) : een hart dat den paradox b.v. niet gaf bij 90 mgr. Rb Cl per L, vertoonde het wel bij 170 mgr. Rb Cl.

Men kan zich de vraag stellen, of het niet mogelijk is, de langdurige paradox der α -stralers vanuit het gezichtspunt der radioactiviteit te verklaren. In dat geval zou men dan kunnen aannemen, dat het hart, na de doorstrooming met den α straler geplaatst op glucosevloeistof, aanvankelijk nog contracties geeft onder den invloed van nog aan de oppervlakte in overmaat aanwezige urarium-resp. thorium-atomen; dat deze daarna langzamerhand zouden worden uitgespoeld, en er dus een evenwicht zou ontstaan tusschen hen en het eigen kalium van het hart; dit evenwicht zou dan de oorzaak zijn van den stilstand; allengs zou echter het eigen kalium de overhand krijgen en de contracties na den stilstand veroorzaken. Dat de stoornis in 't algemeen niet zoozeer, zooals bij de gewone α - β paradoxen, de automatie als wel de hefhoogte betreft, is nog wel met dit gezichtspunt overeen te brengen : men kan aannemen dat, waar de experimenteele hefhoogte de resultante is van de functie der afzonderlijke spiercellen, de stoornis, en vooral ook

het latere herstel, wellicht niet onmiddellijk voor alle cellen tegelijk plaats heeft. Voor het feit, dat de automatie er in elk geval wel bij betrokken is, pleit ook wel, dat het electrocardiogram tijdens den stilstand eveneens verdwenen is.

Het *electrocardiografisch onderzoek* bracht evenwel aan den anderen kant een moeilijkheid. SLOOFF, die het electrocardiogram bestudeerde, zooals het ontstaat bij de inwerking der verschillende radioactieve vervangers van het kalium, beschreef ⁽¹⁾ een scherp van den β -vorm onderscheiden α -vorm van het electrisch verschijnsel. Ik heb in een reeks proeven electrocardiogrammen gefotografeerd tijdens de verschillende fasen waarin het hart verkeert vóór, gedurende en na de vloeistofwisselingen. Het electrogram werd met behulp van 2 serrefines afgeleid van punt en atrioventriculairgrens naar den grooten snaargalvanometer, model EDELMANN. De serrefines waren van zilver, aan de punten bedekt met platina. Ingeschakeld was een condensator van 10 microfarad.

Wanneer men nu een hart eerst doorstroomt met kaliumhoudende Ringer, ten einde den vorm van het β -electrogram ter contrôle van te voren vast te stellen, en men vervangt daarna het kalium door de geschikte dosis uranium, dan ziet men na eenigen tijd het door SLOOFF beschreven ⁽²⁾ en afgebeelde α -electrogram optreden. Een aanduiding van een P-top kan men vaak, als nog wat atrium achtergebleven is, waarnemen. Dit typische electrocardiogram met z'n kleine R-en zeer groote S-top zet zich nu, wanneer men daarna met glucosevloeistof doorstroomt, gedurende de samentrekkingen die het hart aanvankelijk daarop nog blijft vertoonen, voort; slechts worden de uitslagen grooter, in overeenstemming met wat ook BELEHRADEK voor het glucosehart vond ⁽³⁾. Het hart komt dan tot stilstand, en ook het electrisch verschijnsel houdt op. Wanneer dan na eenigen tijd de pulsaties van het hart

⁽¹⁾ J. P. SLOOFF, Diss. Utrecht 1922.

⁽²⁾ J. P. SLOOFF, id. pag. 41.

⁽³⁾ J. BELEHRADEK, C. R. soc. de Biol., T. 88, p. 621, 1923.

wederom aanvangen, ziet men ook het electrocardiogram weer optreden. De uitslagen van de snaar zijn aanvankelijk klein, en worden allengs weer grooter. De foto vertoont nu evenwel niet, zooals men zou kunnen verwachten, den β -vorm, maar een electrogram, dat geheel identiek is met datgene, wat het hart vóór den stilstand, en tijdens de uraandoorstroming gaf. Het electrogram is groot en blijft in dien vorm voortbestaan. Zelfs is het mogelijk, dat men, wanneer men daarna met kaliumhoudende Ringersche vloeistof doorstroomt, gedurende de eerste minuten denzelfden vorm ziet, hoewel met kleiner uitslagen. Deze maakt dan eerst na eenige minuten plaats voor het β -electrogram, zonder dat de samentrekkingen hadden opgehouden.

Met thoriumnitraat verkreeg ik een dergelijke serie.

Bovendien ging ik nog eens na, wat er met het electrocardiogram gebeurt, indien men aan de glucosevloeistof uranyl-nitraat toevoegt. Dit bleek tot betrekkelijk groote hoeveelheden te kunnen geschieden zonder stilstand te geven, die eerst bij ongeveer 40 mgr. per L. intrad. De eerste doses gaven tonus-verhooging, en vergrooting van het aantal contracties per minuut. Bij 5 à 6 mgr. werd de hefhoogte geringer. Tegen het einde werd ze weer grooter, het rythme werd dan echter langzaam en onregelmatig. KCl-toevoeging verbeterde den toestand niet. Wat het electrocardiogram betreft: de tegenstelling tusschen den aanvankelijk aanwezigen β -vorm, en den al spoedig opgetredenden α -vorm was hier zeer duidelijk.

Wanneer men nu het electrocardiogram niet losmaakt uit het onmiddellijk verband met den automatie-vorm, waarin SLOOFF het plaatst, dan moet wel uit het voorgaande geconcludeerd worden, dat de zich na den stilstand voordoende pulsaties géén door het eigen kalium veroorzaakte β -kloppingen zijn. De verklaring wordt dan weliswaar zeer lastig, vooral door het soms zoo betrekkelijk lang duren van de pulsaties vóór den stilstand, hetgeen een aannemen van gebrek aan adaptatie bemoeilijkt. Wenscht men echter in de genoemde pulsaties β -kloppingen te zien, dan wordt daardoor het α -elec-

trocardiogram teruggebracht tot een bijkomstig vergiftigings-symptoom dezer α -stralers, symptoom waarvan men zich bovendien zou moeten voorstellen, dat het zou kunnen blijven voortbestaan, los van de andere werkingen dezer elementen, ook nadat *die* werkingen hebben opgehouden (of althans hebben opgehouden, zich op andere wijze te manifesteren).

HOOFDSTUK VI

ELECTRISCHE PRIKKELBAARHEID

De excitabiliteit, eene der fundamenteele eigenschappen van de levende stof, is in de physiologie steeds gebezigd als een gevoelig reagens op de toestandsveranderingen, waaraan men de weefsels in het experiment onderwierp. Aan den anderen kant konden de aldus verkregen gegevens een basis vormen, waarop men zich een voorstelling van het prikkelingsproces maakte. Het lag dan ook voor de hand, den toestand van het slechts natriumionen ontvangende „glucosehart” aan de hand van de elektrische excitabiliteit te toetsen.

Deze experimenten verrichtte ik in het laboratorium van prof. NOYONS ⁽¹⁾; indien ik ze hier nog eens, iets uitvoeriger, bespreek, dan is het, omdat ze me tot een van de aanvanke-lijke voorstelling afwijkende opvatting omtrent den toestand van het glucosehart hebben gevoerd.

Het is, sinds de onderzoekingen van LAPICQUE en zijne medewerkers de groote beteekenis van den tijdsfactor als typische maatstaf voor de prikkelbaarheid aantoonde, wel duidelijk geworden, dat wie zich met onderzoek der excitabiliteit bezighoudt, zich niet mag beperken tot een eenvoudige bepaling van drempelwaarden, verkregen door een inductieslag of door het sluiten, resp. openen, van een constanten stroom. De onderzoekingen van HOORWEG dienaangaande dateeren van 1892, die van GEORGES WEISS van 1901; het is verwonderlijk te zien, dat er sindsdien verschillende experimenten genomen zijn, die met het bestaan van den tijdsfactor geen rekening houden, en die daardoor gevaar loopen niet

⁽¹⁾ C. D. VERRYP et J. COLLE, C. R. de la Soc. de Biol. T. 91, p. 104, 1924
C. D. VERRYP et J. COLLE, C. R. Soc. belge de Biol., Séance du 10 janvier 1925.

alleen incompleet te zijn, maar eventueel zelfs tot onjuiste resultaten te leiden. Hoewel het hier niet de plaats kan zijn voor een meer of minder volledige uiteenzetting van de ontwikkeling der electrophysiologie in de laatste 25 jaar, meen ik toch niet te mogen nalaten, enkele feiten althans zeer in 't kort aan te duiden.

Vóór HOORWEG werd de electrophysiologie beheerscht door de zgn. wet van DU BOIS-REYMOND, die zich voorstelt, dat de elektrische prikkeling uitsluitend veroorzaakt wordt door de variatie in de stroomintensiteit; de tijd gedurende welke de stroom het weefsel passeert, speelt volgens DU BOIS-REYMOND geen rol. HOORWEG toonde de onjuistheid van deze voorstellingswijze als volgt aan. Hij prikkelde door middel van condensatorontladingen, en zocht bij capaciteiten van verschillende grootte het voltage, waartoe ze moesten worden opgeladen, om nog juist een excitatie te geven; indien nu alleen de wijziging van de stroomsterkte in de tijdseenheid voor de prikkeling van beteekenis zoude zijn, dan kon men verwachten, dat dit gezochte voltage voor een bepaald weefsel, onafhankelijk van de aangewende capaciteit, voortdurend hetzelfde zou zijn. HOORWEG ⁽¹⁾ vond nu, dat dit slechts het geval is, indien men capaciteiten boven een bepaalde grootte gebruikt. Werden ze kleiner genomen dan deze grootte, dan veranderden de verhoudingen geheel: de prikkel drempel werd dan eerst bereikt met een verhoogd voltage, dat bovendien des te hoger gekozen moest worden naarmate de gebezigde capaciteit kleiner was. Wanneer men het graphisch voorstelt, verkrijgt de lijn, die de drempelvoltages in functie van de capaciteiten voorstelt, een bepaalden steeds terugkeerenden vorm: een lijn, die bij de groote capaciteiten een rechte is, geheel evenwijdig aan de as der capaciteiten, en die zich voor kleinere capaciteiten ombuigt in de richting van de as der voltages. Ze beantwoordt aan een formule, de zgn. wet van HOORWEG:

$$CV = a + bC,$$

⁽¹⁾ J. L. HOORWEG, Pflügers Archiv. Bd. 52, S. 87, 1892; Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 1903.

waarin C de gebezigde capaciteit is, V het benoodigde voltage, en a en b constanten zijn (a is de hoeveelheid electriciteit, benoodigd bij den overgang van de rechte in de kromme lijn, b het drempelvoltage bij een oneindig groote capaciteit).

De beteekenis van den duur van den prikkel ligt hierin al opgesloten : immers, de ontladingsduur van een condensator is evenredig met de capaciteit. Bij het invoeren van den prikkelduur in de uitwerking van de op deze wijze verkregen gegevens, doen zich echter moeilijkheden voor ; vooreerst is de ontladingsstroom niet tijdens haar geheelen duur werkzaam : de sterkte vermindert voortdurend, en komt op een gegeven oogenblik onder den prikkeldrempel ; voorts is de ontladingsduur eveneens evenredig met den weerstand van het kortsluitende systeem. In 't bijzonder wanneer deze weerstand groot is, zooals dat b.v. 't geval is, wanneer men, zooals Hoorweg deed, op den mensch experimenteert, bemoeilijkt dit, zooals ik zoo aanstonds nog nader zal uiteenzetten, de zaak zeer.

In 1910 heeft GEORGES WEISS⁽¹⁾, op andere wijze experimenteerend, de rol van den prikkelduur op evidente wijze aangetoond. Hij gebruikte voor het prikkelen zgn. rectangulaire golven, die hij verkreeg, door stroomen van constante sterkte gedurende willekeurig gekozen tijden aan het te prikkelen weefsel aan te bieden. Dit wordt als volgt bereikt : in de stroomketen is een zeer dunne verticale koperdraad geplaatst ; op nauwkeurig gemeten afstand daarvan bevindt zich een tweede zeer dunne verticale draad ; deze is opgenomen in een keten, die als kortsluiting geplaatst is op de polen, die op het weefsel staan. Wanneer men nu achtereenvolgens deze shunt, en de in de hoofdketen geplaatste draad doorschiet, dan heeft men den stroom gedwongen het weefsel te passeeren gedurende den tijd, dien het projectiel noodig had, om van de eene draad tot de andere te komen. Het toestel wordt van te voren geijkt met behulp van een ballistischen galvanometer ; door den af-

(¹) G. WEISS, Archives italiennes de biologie, Vol. 35, p. 413, 1901.

stand van de draden te wijzigen, kan men verschillende tijds-
waarden bekomen. WEISS, die vooral experimenteerde op de
blootgelegde zenuwen van poikilotherme dieren, speciaal
kikvorschen, vond op deze wijze een dergelijke hyperbool-
vormige curve als HOORWEG: voor tijden grooter dan een
bepaalde bleek de stroomintensiteit, juist benoodigd voor den
prikkel altijd dezelfde te zijn (regel van DU BOIS-REYMOND);
neemt men echter korter prikkelduur, dan bleken voor den
prikkelrempel grootere intensiteiten noodig te zijn, en wel
des te grooter, naarmate de tijd kleiner gekozen was. Ook deze
experimenteele gegevens voldeden min of meer aan een be-
paalde formule, de zgn. wet van WEISS:

$$it = a + bt,$$

waarin t de tijd is, gedurende welke de stroom, die de sterkte i
heeft, is doorgegaan; a en b zijn weer constanten (b is de
stroomsterkte, die noodig is vanaf het oogenblik, dat de tijd
geen rol meer speelt). Met de verdere studie van deze ver-
schijnselen hebben zich in Frankrijk vooral LAPICQUE en
zijne leerlingen bezig gehouden. Vooreerst bleek de gegeven
formule maar approximatief waar te zijn; om aan deze moei-
lijkheid te ontkomen heeft LAPICQUE de experimenteele
waarden *rhéobase* en *chronaxie* ingevoerd. De rheobase is de
stroomintensiteit, die men noodig heeft om nog juist te prikke-
len, indien men den stroom (practisch) oneindig lang door-
voert; men prikkelt met een sluitingsslag, terwijl de sluiting
zoo bruusk mogelijk dient te zijn. Practisch is als tijd één à twee
tienden van een seconde voldoende. De chronaxie is de tijd,
die de stroom moet doorgaan om nog juist te prikkelen, indien
de stroomsterkte het dubbele bedraagt van de *rhéobase*. Deze
definitie is onafhankelijk van eenigerlei theorie of berekening⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Indien men de wet van WEISS als geldig aanneemt, is de chronaxie de
verhouding tusschen de constanten a en b : voor $i = 2b$ wordt de formule:

$$2bt = a + bt, \text{ waaruit } t = \frac{a}{b}.$$

Voor de meest verschillende prikkelbare weefsels werd nu deze chronaxie bepaald, en LAPICQUE vond daarbij voor een bepaald weefsel, voor een bepaalde spier zelf, binnen enge grenzen, steeds een zelfde chronaxie terug. Hij vond ze onafhankelijk van de wijze, waarop men prikkelt, van den weerstand, dien men in serie plaatst, enz.; alleen de toestand waarin het weefsel zich bevindt (de temperatuur, b.v., of het ionen-milieu), is er op van invloed. Zoo vond hij, b.v. voor den gastrocnemius van *Rana esculenta* steeds $0,3 \sigma$ ⁽¹⁾, voor den gastrocnemius van de pad $0,9 \sigma$, voor het hart van den schildpad $8,2 \sigma$, enz. LAPICQUE heeft hieruit de gevolgtrekking gemaakt dat deze chronaxie dus *typisch* moest zijn voor een bepaald weefsel, voor een bepaalde spier, en hij ziet in de chronaxie „une véritable caractéristique de l'excitabilité”. Op verschillende interessante verhoudingen, die voor den dag kwamen, als b.v. het verband van de waarde van de spier-chronaxie met de snelheid, waarmee de spieren zich samen-trekken („langzame” spieren hebben relatief groote chronaxieën), het verband van de waarde van de zenuwchronaxie ⁽²⁾, met de doorsnede van de zenuwvezels (hoe kleiner doorsnede hoe grooter chronaxie) kan ik hier niet verder ingaan.

Het karakteristieke dezer chronaxie heeft LAPICQUE, zooals ik reeds opmerkte, besloten uit het feit, dat hij voor eenzelfde object eenzelfde waarde steeds terugvond, onafhankelijk van de wijze waarop ze gemeten wordt. Intusschen valt tegen deze opvatting, zoowel als tegen de experimenteele resultaten, waarop ze berust, wel het een en ander op te merken. In Engeland heeft KEITH LUCAS de curve van WEISS, de „strength-duration curve”, voor den gastrocnemius van den kikvorsch aan een nauwkeurig onderzoek onderworpen; het bleek hem, dat er bij één zelfde spier regelmatig drie verschillende typen van curven verkregen konden wor-

⁽¹⁾ $1 \sigma = 0,001 \text{ sec.}$

⁽²⁾ Men noemt chronaxie van de zenuw, de chronaxie die men vindt, wanneer men den spier prikkelt vanuit de zenuw.

den, afhankelijk van de plaats van de spier waar de prikkel-electroden aangebracht waren. Bij deze 3 curven behooren 3 zeer uiteenlopende chronaxiën, Uit overwegingen omtrent de gedeelten van de spier, die deze curven doen ontstaan, en uit experimenten over den invloed van curare op de curven, waarop ik hier niet nader kan ingaan, concludeert LUCAS, dat deze curven zouden beantwoorden aan prikkeling, resp. van de spiervezels, van de in de spier verlopende zenuwvezels, en van de zgñ. myo-neural junction. De chronaxie die LUCAS aan de spiervezels toeschrijft, bedraagt $\pm 3 \sigma$, en is dus $10 \times$ grooter dan die van LAPICQUE; ook wanneer men dit verschil toeschrijft aan het groote verschil in oppervlakte, dat de door LAPICQUE gebruikte elektroden vertoonen met die van LUCAS ⁽¹⁾, dan zijn deze uitkomsten toch in strijd met de opvatting van LAPICQUE, die aanneemt dat één bepaalde tijd karakteristiek zou zijn voor een bepaald weefsel. Het is ongetwijfeld merkwaardig, dat, wanneer men op altijd dezelfde wijze meet, men regelmatig voor een bepaalde spier binnen vrij enge grenzen eenzelfde chronaxie vindt, maar het absolute, en voor het bepaalde weefsel typische van dit getal vervalt toch wel min of meer, wanneer men gemakkelijk, door de proefopstelling te veranderen, een geheel afwijkend getal kan bekomen ⁽²⁾.

Indien men de excitabiliteit als toetssteen gebruikt, zijn de absolute getallen natuurlijk niet in de eerste plaats van belang, maar vooral de relatieve veranderingen der waarden, die men

⁽¹⁾ HALLOWELL DAVIS, Proc. of the Physiol. Soc. 7 July 1923.

C. D. VERRIJP, C. R. Soc. de Biol. T. 91, p. 108, 1924.

C. F. WATTS, Journ. of Physiol. Vol. 59, p. 142, 1924.

⁽²⁾ Wellicht kan men dat constant zijn verklaren door iets compensatoirs, dat noodzakelijkerwijze optreedt bij deze wijze van meten: men neemt nl. in 't algemeen waar, dat indien een spier een hoogere rhéobase vertoont dan een andere, deze spier voor elke tijdswaarde een grootere stroomintensiteit behoeft; aangezien men nu echter bij het meten van de chronaxie een hoger ampèrage aan deze spier aanbiedt (het is immers het dubbele van de hoogere rhéobase), kan men zeer goed dezelfde chronaxie vinden, hoewel de excitabiliteit ongetwijfeld een andere is.

in het experiment vindt. Intusschen is het, naar 't mij voorkomt, noodzakelijk, zich niet te beperken tot een vergelijking van de chronaxieën, aangezien men dan gevaar loopt een even incompleet, of zelf onjuist beeld te verkrijgen, als wanneer men zich, zooals vroeger, tot de rhéobase zou beperken; een gevaar dat hier dank zij het compensatoire in de meting, dat ik zooeven aanduide, nog zelfs grooter is. Ik heb bij het glucosehart dan ook meerdere punten de I.-T. curve bepaald.

Een korte beschrijving van de gevolgde techniek moge de bespreking van de resultaten hier nog voorafgaan. Ik bediende mij van een apparaat waarin men door een vallend gewicht twee contacten kort na elkander kan doen verbreken ⁽¹⁾. Het gewicht, dat ongeveer 2 Kg. zwaar is, en dat van een hoogte van 1 m. 25 valt, vervult hier de rol van het projectiel in het toestel van WEISS, de contacten die van de draden: het bovenste staat in den shuntketen, het benedenste in den hoofdketen. Door de verticale afstand der contacten te veranderen (het benedenste is daartoe gemonteerd op een micrometer-schroef), kan men den prikkeltijd naar believen wijzigen. De wrijving van het gewicht met een draad die het geleidt, en die er doorheen verloopt, werd zoo gering mogelijk gemaakt, door het, door uitholling, slechts boven en beneden even aan die draad te doen raken. De contracten zijn zóó geconstrueerd, dat ze goed sluiten, maar toch met een minimum energie zijn te openen. De prikkeltijd bedraagt ongeveer 0,02 σ per 0,1 mm. verticale afstand; de installatie stelt ons in staat de tijden voor elke stand der contacten onmiddellijk te *meten*. Deze meting berust op een methode, aangegeven door DEVAUX-CHARBONNEL ⁽²⁾. Men heeft een condensator van capaciteit C, geschunt door een bekenden weerstand R; in deze keten is bij de tijdmeting het benedenste contact geplaatst. De twee platen van den condensator zijn bovendien verbonden met de polen

(¹) A.-K. NOYONS et C.-D. VERRIJE, Description d'un appareil pour mesurer la chronaxie. C. R. de la soc. de Biol. t. 90, p. 948, 1924.

(²) DEVAUX-CHARBONNEL, C. R. de l'Acad. des Sciences, t. 142, p. 1080, 1906.

van een element ; in deze keten bevindt zich nu het bovenste contact. Gedurende den tijd t , die er verloopt tusschen het verbreken der contacten, ontlaaft zich de condensator via R . Men meet van te voren, door middel van een ballistischen galvanometer de lading l_1 , die de condensator had, men laadt hem weer op tot denzelfden potentiaal, en meet na het vallen van het gewicht de restlading l_2 . Men heeft dan, indien R een weerstand is zonder zelfinductie :

$$\frac{l_2}{l_1} = \frac{e^{-\frac{t}{CR}}}{1} = e^{-\frac{t}{CR}}$$

Ten einde een verlies van electriciteit door den condensator te vermijden, wordt deze, onmiddellijk na het verbreken van het benedenste contact, via den galvanometer ontladen. Dit gebeurt door middel van een relais, waarvan de electromagneet zich bevindt in een keten, die tegelijkertijd gesloten is, en geopend wordt met het benedenste contact ; het relais sluit in het laatste geval automatisch de keten van den galvanometer. Het bleek bij opzettelijke waarnemingen dat op deze wijze de beteekenis van het lek tot een te verwaarloozen grootte is teruggebracht.

Men werkt — dit blijkt uit de ontladingscurve van den condensator, — onder de gunstigste omstandigheden, indien men den condensator half ontlaaft (gaat men verder, dan vermindert de restlading steeds minder voor eenzelfde tijd). In dat geval is $0,69 CR = t$. Een groot aantal tijdmetingen leerde inderdaad, dat de resultaten het meest overeenstemmend zijn, indien men, door C en R geschikt te kiezen, aan deze voorwaarde voldoet.

De installatie is zoo ingericht, dat door het omzetten van een paar sleutels, experiment en tijdmeting onmiddellijk na elkaar kunnen geschieden.

Het hart werd in deze proeven doorstroomd volgens de methode van SYMES, gewijzigd door LIBBRECHT ⁽¹⁾ ; hierbij

⁽¹⁾ W. LIBBRECHT, Arch. Int. de Phys. T. XV, p. 353, 1920.

wordt een glazen canule in den sinus venosus gebracht, nadat te voren de venæ cavæ supp. zijn afgebonden. De vloeistof verlaat het hart door door de afgeknipte aortae. Ik heb ook hier de canule voorzien van een vochtige kamer, teneinde het vooral bij de doorstrooming van glucose-vloeistof dreigende uitdroogen te voorkomen. De canule was verder voorzien van een siphon, die het mogelijk maakte, om bij een vloeistofwisseling den inhoud van te voren zooveel mogelijk te verwijderen, teneinde de overgang zoo bruusk mogelijk te kunnen doen zijn. Paradoxen deden zich (in tegenstelling tot de volgens KRONECKER doorstroomde ventrikels), bij deze wisselingen van Ringersche vloeistof op glucose-vloeistof en vice versa, eigenlijk altijd voor, onafhankelijk van de meer of minder bruuske wijze, waarop deze overgang geschiedde: een meestal vrij plotseling ophouden van de samentrekkingen van den ventrikel, waarbij de tonus sterk stijgt; de voorkamers gaan door met pulseeren; na eenigen tijd daalt de tonus weer, en hervat de ventrikel de samentrekkingen, die aanvankelijk iets grooter zijn dan op Ringersche vloeistof. De hefhoogte neemt evenwel al spoedig af. Het rythme is altijd langzamer dan het op Ringersche vloeistof was; er bestaat aanvankelijk altijd een discordantie tusschen voorkamers en ventrikel, waarbij de eerste het snelst pulseeren. Deze discordantie duurt vaak vrij lang voort; ze maakt, door het voortdurend optreden van door de voorkamers teweeggebrachte ventrikel-extrasystolen, het meten van de excitabiliteit in die phase zeer moeilijk.

In serie met het hart bevond zich een weerstand die kon variëeren van 100.000 tot ongeveer 100 miljoen ohm; men kan daardoor de weerstandsveranderingen verwaarloozen, die in het hart tijdens het experiment optreden (het glucose-hart heeft een veel grooteren weerstand dan het Ringerhart), en in plaats van de ampèrages de voltages aflezen. Het is bovendien om andere redenen noodzakelijk, steeds met een hoogen weerstand in serie te werken: vooreerst is het niet altijd mogelijk onpolariseerbare elektroden te gebruiken; in het bijzonder bij het hart is men alleen van serrefines zeker,

dat ze gedurende het experiment voortdurend op dezelfde plaats blijven, en over eenzelfde oppervlakte met het weefsel in contact zijn, hetgeen voor de betrouwbaarheid der te vergelijken uitkomsten absoluut vereischt is. Deze polarisatie neemt nu niet in gelijke mate toe met de electro-motorische kracht, die ze veroorzaakt, en hoe grooter deze laatste is, des te minder zullen de resultaten door de polarisatie beïnvloed worden. Maar bovendien hebben A. STROHL en A. DOGNON aangetoond ⁽¹⁾, dat een dergelijke electro-motorische tegenkracht zich *altijd* vormt, indien men een elektrische stroom door een weefsel heen doet gaan. Hierdoor kan men ook verklaren, dat bij lagere voltages de rhéobasen geenszins proportioneel zijn met de weerstanden, in serie geplaatst met het weefsel, ook al zijn deze weerstanden reeds véél grooter dan de weerstand van het weefsel zelf ⁽²⁾.

Tegevolge van de tegenkracht, die zich bij het zoeken van de rhéobase relatief sterker doet gevoelen, dan bij de bepaling van de chronaxie, vindt men voor deze laatste een te kleine waarde : de dubbele rhéobase, waarmede men ze zoekt, geeft een sterker stroom dan vereischt is.

In het algemeen beïnvloedt deze electro-motorische tegenkracht de uitkomsten niet in sterke mate ; de waarnemingen op het glucosehart, die ik zoo aanstonds zal beschrijven, toonden evenwel aan, dat dit toch in bepaalde omstandigheden wél het geval kan zijn.

Het is van veel belang bij het prikkelen rekening te houden met het feit, dat het hart op een bepaald oogenblik (bij het Ringerhart aan het eind van de diastole, bij het glucosehart waarschijnlijk iets later), daarvoor het gevoeligst is ; dit doet zich vooreerst bij de bepaling van de rheobase gelden, maar het heeft evenzeer invloed op de tijdswaarden : indien

⁽¹⁾ A. STROHL et A. DOGNON, C. R. de la Soc. de Biol., T. 86, p. 381 et 606, 1922. Journ. de Phys. et de Path. gén., T. 22, p. 36, 1924.

⁽²⁾ Om deze te bepalen, dient men gebruik te maken van een wisselstroom van hooge frequentie, aangezien de tegenkracht weliswaar niet onmiddellijk ontstaat, maar zich toch reeds in de eerste duizendste seconde doet gelden.

de dubbele rhéobase op dit gunstige tijdstip aangrijpt zal ze, als de prikkeltijd de chronaxie is, een extrasystole geven; indien ze dan een oogenblik vroeger of later zou komen, zou ze zonder uitwerking blijven. De afwijkingen die men kan bekomen, door hiermede geen rekening te houden, kunnen zeer aanmerkelijk zijn (ze kunnen voor het Ringerhart tot 1σ , voor het glucosehart zelfs meerdere σ bedragen). Het zoeken naar het gevoeligste oogenblik werd zeer vergemakkelijkt door de volgende inrichting: aan den hefboom die de contracties van het hart opschrijft is, geïsoleerd op barnsteen, een koperdraad vastgemaakt. Als het hart verslapt, daalt deze draad in een met kwik gevuld bakje, en sluit daardoor een keten, waarin de electromagneet van een relais geplaatst is. De andere keten van dit relais vormt een shunt op de electromagneet die het gewicht draagt. Trekt het hart zich nu samen, dan heft het de draad uit het kwikbakje op; het relais valt dus terug, sluit de shunt, en doet het gewicht vallen. Door nu den stand van het kwikbakje te wijzen, kan men het gewicht vroeger of later doen vallen, en het gevoeligste oogenblik zoeken.

In een eerste reeks proeven bevond de eene electrode, een platinadraad, zich in de canule, zoover mogelijk daarin geschoven; de andere electrode, die steeds anode was, werd gevormd door een serrefine met platina punten, die aan de punt van het hart bevestigd was, en waaraan ook de hefboom hing, die de contracties op een beroette trommel moest opschrijven.

Rhéobase en chronaxie van het hart op Ringersche vloeistof werden eerst bepaald⁽¹⁾; de waarden van beide waren voor de verschillende harten nogal verschillend: de rhéobasen bedroegen (voor 400.000 ohm in serie) van 35 tot ruim 60 volt, de chronaxieën van $2,6\sigma$ tot $7,2\sigma$. Op den duur heeft de rhéobase een lichte neiging tot dalen, de chronaxie tot stijgen. Gaat men nu op glucosevloeistof over, dan ziet men

⁽¹⁾ Deze Ringersche vloeistof bevatte per L. 6,5 gr. NaCl, 140 mgr. KCl, 120 mgr. CaCl₂, 200 mgr. NaHCO₃, 10 mgr. NaH₂PO₄ en 2 gr. glucose.

immer het volgende : wanneer het hart na de onregelmatigheden, die ik zoo straks beschreef, zich begint te herstellen, dan vindt men veel hogere rheobasen, en veel kleinere chronaxieën, dan op Ringersche vloeistof. Dit is echter van korten duur, en de chronaxieën zijn dan ook niet met zekerheid te bepalen ; al spoedig evolueeren chronaxie en rhéobase in tegengestelde richting : ongeveer een half uur na de vloeistofwisseling is de chronaxie 30 à 50 σ geworden, de rhéobase (bij 400.000 ohm in serie), 1 à 5 volt. Constant zijn ook deze waarden niet ; we zagen regelmatig, dat de chronaxieën een neiging hebben om weer kleiner te worden, en de rhéobasen om weer wat te stijgen.

Wanneer men nu het hart wederom doorstroomt met Ringersche vloeistof, dan vindt men, als het na een — meestal langdurige — paradox weer is begonnen te pulseeren, een chronaxie die wat hooger is (ze is gemiddeld 8 σ), en een rhéobase die wat lager is, dan van te voren op Ringer.

Aangezien de vorm van de electroden, zooals ik reeds opmerkte, de waarden sterk kan beïnvloeden, en een electrode gevormd door een laagje Ringer (de draad in de canule maakt geen onmiddellijk contact met het hart), op andere wijze zou kunnen werken, dan een electrode gevormd door een laagje glucosevloeistof, werd in een tweede serie proeven ook deze electrode op den ventrikel (dicht bij de atrio-ventriculairgrens) aangebracht. Deze experimenten gaven dezelfde resultaten.

Proeven waarbij de metaalelectroden vervangen waren door onpolariseerbare (magazijnelectroden Noyons), gaven eveneens dezelfde evolutie van rhéobase en chronaxie te zien.

Wat intusschen de electromotrische tegenkracht van het weefsel betreft, of men bij het Ringerhart 10.000 ohm of 50 $\times$ zooveel in serie plaatst, de chronaxie wordt er weinig door beïnvloed. Geheel anders bleek het glucosehart zich te gedragen ; het volgende experiment, waarvan de waarden gevonden zijn op éénzelfde hart, geeft daarvan een voorbeeld :

	Weerstand in serie	Rhéobase	Chronaxie
Ringersche vloeistof	9.000 ω	1,4 v.	4,6 σ
"	100.000 "	6 "	4,4 "
"	620.000 "	28,5 "	4,8 "
glucose vloeistof	100.000 "	0,47 "	25 "
"	1.000.000 "	2,8 "	45 "
"	100.000.000 "	44 "	55 "

De experimenten werden herhaald met de door BELEHRADEK ⁽¹⁾ beschreven vloeistoffen, waarin zich in plaats van glucose bevinden maltose, saccharose, of alanine, met geschikt gekozen dosen bicarbonaat. Deze vloeistoffen geven dergelijke resultaten, waaruit wel opgemaakt moet worden, dat deze niet zoozeer aan een inwerking van de glucose zelf, als wel aan de ionenverandering, die in de vloeistof gerealiseerd is, moeten worden toegeschreven.

Zooals ik reeds opmerkte, is het noodzakelijk, zich niet te beperken tot een vergelijking der chronaxieën, maar moet een volledig onderzoek meerdere punten der I.-T.-curve bevatten. Het is niet moeilijk, deze voor het met gewone Ringersche vloeistof doorstroomde hart te bepalen : de excitabiliteit is zeer constant, en het prikkelen schaaft het hart zeer weinig; men moet intusschen voorzichtig zijn ook niet te overdrijven, want na lang herhaald prikkelen ziet men meestal de hefhoopte toenemen, en het rythme sneller worden, hetgeen er wel op wijst, dat de toestand van het hart door het doorgaan van den stroom gewijzigd kan worden; uiteraard doet zich dit in het bijzonder gelden bij het zoeken van de rhéobase. Bij het glucosehart zijn de verhoudingen echter véél ongunstiger: aan den eenen kant is de excitabiliteit hier allermint constant te noemen, en verder bleek dit hart zéér gevoelig te zijn voor het doorgaan van den stroom, ook al duurt dit zéér

(¹) JAN BELEHRADEK, Arch. Int. de Physiol. T. 22, p. 156, 1923.

kort. Vaak ziet men het hart op één prikkel reageeren met een reeks extrasystolen. Door een en ander wordt het aantal punten der I-T-curve dat men bij één enkel hart kan vergelijken, zeer beperkt. Ik heb daarom in een viertal experimenten telkens voor 2 voltages (400.000 ohm in serie) de daarbij behorende tijden gemeten, en vervolgd. De getallen zijn bovendien onderling min of meer te vergelijken, aangezien elk volgend experiment telkens één voltage met het vorige gemeen heeft :

	Voltage	Ringersche vloeistof	Glucosevloeistof
I	120	2,69 σ	0,49 σ
	80	7,89 „	1,49 „
II	100	3,02 σ	1,12 σ
	80	5,82 „	1,62 „
III	100	5,09 σ	0,79 σ
	60	20,50 „	1,49 „
IV	60	9,02 σ	4,22 σ
	50	13,15 „	4,62 „

(De waarden zijn achteraf steeds gecontroleerd door weer terug brengen op Ringersche vloeistof). Ook hier nam ik waar, dat de excitabiliteit aanvankelijk het omgekeerde vertoont, van wat ze later is : de tijden worden eerst grooter, daarna kleiner. De gegeven getallen komen overeen met den min of meer stationnair toestand, waarin de prikkelbaarheid 1/2 à 1 uur na de vloeistofwisseling komt.

Uit deze experimenten blijkt duidelijk, dat het glucosehart, wel verre van te „tellen met” groote tijden, zooals een enkele vergelijking der chronaxieën zou kunnen doen vermoeden, integendeel met een zelfde maat (een zelfde voltage) gemeten als het Ringerhart, veel kleinere tijden geeft. De geheele curve

is blijkbaar in de richting van de kleinere tijden, en van de geringere intensiteiten verschoven, en wanneer de chronaxie, niettegenstaande dat, toch zoo sterk vergroot is, dan is dat alleen te danken aan het feit, dat de rhéobase zoo sterk verlaagd is.

HOOFDSTUK VII

BESCHOUWINGEN

De theorieën over het antagonisme der ionen hebben zich als het veld, waar dit proces zich afspeelt, steeds het levende weefsel zelf gedacht, welke voorstellingen zij zich ook maakten over den bouw van de cel, en speciaal over de samenstelling van hare oppervlakte, waar men zich het aangrijpingspunt dan bij voorkeur denkt. Het is dan ook niet waarschijnlijk, dat het antagonisme zou moeten worden teruggevoerd op een of andere physicochemische werking (terugdringen van ionisatie bv.) van de ionen in de vloeistof op elkaar, temeer waar de absolute hoeveelheden waar het veelal om gaat, te groot zijn, om dergelijke beschouwingen als alles-verklarend toe te laten.

Men richtte dus de aandacht op de cel zelf, stelde zich het terrein op de een of andere wijze voor, dacht zich hierin de ionen op bepaalde wijze gebonden en aangrijpend, en maakte zich in verband met een en ander een voorstelling van de wederkeerige ionenwerkingen. Modelproeven, waarin dan bv. op verschillende wijzen de werking der ionen op eiwitstoffen werd geanalyseerd, konden deze voorstellingen waarschijnlijk maken.

Hierbij doen zich nu nog tweeërlei mogelijkheden voor : of men stelt zich voor, dat het eene ion op het weefsel resp. op de functie van het weefsel een bepaalde werking heeft, terwijl het andere daarmee in evenwicht zijnde ion een werking bezit van denzelfden aard, doch in tegenovergestelde richting, waarbij het proces dus als een echt antagonisme wordt opgevat ; of wel men denkt zich de balanceering als *algemeene* ionenwerking, die slechts eene der voorwaarden is, waaraan in een doorstroomingsvloeistof moet voldaan worden ; daarnaast, en op de basis daarvan, neemt men dan de specifieke actie der afzonderlijke ionen aan.

In het eerste geval krijgt het proces, hoe men zich ook de afzonderlijke werkingen voorstelt, het karakter van het antagonisme dat men vaak ook bij geneesmiddelen aantreft; de giftige werking, ontstaan door een overvloedig aanwezig zijn van het eene zout, wordt door het andere tegengegaan. In dezen gedachtegang kan men spreken van „ontgiftigings-coëfficient”, (LOEB⁽¹⁾): de waarde van de verhouding tusschen de concentratie van het giftige zout en van die van het ontgiftende. In de tweede beschouwingwijze zal een ion de specifieke werking van een ander veeleer *indirect* beïnvloeden: doordat het eene ion de basis, waarop het andere die specifieke werking uitoefent, mede vormt. De mogelijkheid deze laatste gedachtegang te ontwikkelen, berust aan den eenen kant hierop, dat men in staat is de absolute hoeveelheden der aanwezige ionen zeer aanmerkelijk te wijzigen, mits men maar een geschikte verhouding tusschen de concentraties kiest, (en hierdoor wordt vanzelf de aandacht van die absolute hoeveelheden en de specifieke acties der ionen afgetrokken naar iets anders, dat er onafhankelijk naast staat: het balanceeringsproces); aan den anderen kant pleitte ook het feit, dat de zouten in geen geval geheel gemist schenen te kunnen worden, in deze richting. Daarmede verviel ook de vergelijking met de geneesmiddelen, die voor de normale levende cel natuurlijk niet noodzakelijk zijn. De door FEENSTRA ontwikkelde theorie, waarvan ik in het eerste hoofdstuk een résumé gaf, stelt zich op dit tweede standpunt.

De verschillende theoriën der ionenwerkingen, speciaal die welke deze werkingen quantitatief behandelen, zooals de theorie van FEENSTRA, hebben altijd aangenomen, dat het ionenmilieu in de omringende vloeistof in zeker opzicht een afspiegeling is van de verhoudingen op het terrein, waar zij zich die inwerkingen dachten. Dit lag voor de hand, aangezien men zich kan voorstellen, dat er bij een behoorlijk functionneerend weefsel een zeker evenwicht bestaat tusschen de

(¹) J. LOEB, Biochem. Zeitschr. Bd. 31, p. 460, 1911.

moleculen, resp. ionen van de cel, en die, welke zich in de vloeistof bevinden. Quantitatieve beschouwingen zouden uiteraard onmogelijk zijn zonder een dergelijke aanname.

De glucosebicarbonaat-vloeistof schijnt er echter voor te pleiten, dat een dergelijk verband in het geheel niet noodzakelijk is. Integendeel, men moet toch bij deze harten, die, wanneer men slechts hefhoogte, tonus, rythme, aantal contracties per tijdseenheid beschouwt, een geheel voldoende celfunctie vertoonen, wel aannemen, dat calcium, kalium en natrium op de plaatsen, waar deze elementen tot werking komen, in redelijk voldoende mate aanwezig zijn. Nochtans bevat de doorstroomingsvloeistof de eerste twee niet, en het derde in een hoeveelheid, die ver beneden het minimum ligt, dat men door 't verminderen van het Na Cl in de Ringersche vloeistof vermogen te bereiken ⁽¹⁾.

Zelfs wijst de toevoeging van Ca Cl_2 , die ik in het 4^e hoofdstuk behandelde, er wellicht op, dat een calciumwerking in sommige opzichten domineert: de lichte „positieve tonotropie” en de lichte vermindering van hefhoogte, die het glucosehart o. a. onderscheiden van het met Ringersche vloeistof doorstroomde hart, worden versterkt bij elke toevoeging van Ca Cl_2 . Men zou hier evenwel ook kunnen spreken van een gebrek aan natrium: de toevoeging van Na Cl doet, zooals ik eveneens in het vierde hoofdstuk besprak, deze verschillen met het Ringerhart snel verdwijnen. Ook dan nog is de natriumhoeveelheid in de vloeistof echter zeer gering.

Wanneer men dan ook op deze vloeistof berekeningen volgens de theorie van FEENSTRA toepast, dan vindt men dat ze niet in het minst overeenkomt, met wat volgens die berekeningen verwacht zou moeten worden. Het is trouwens niet alleen op de glucosevloeistof zelf, maar ook op allerlei daarvan afgeleide vloeistoffen, dat ik deze berekeningen heb toegepast: zoo werden de optima berekend van de vloeistoffen, waaraan tegelijk Ca Cl_2 en KCl werd toegevoegd (hoofd-

(¹) J. CLARK, Journ. of Physiol. Vol. 47, p. 70, 1913.

stuk IV, B. 2, p. 61); de berekende optima waren altijd meer dan $10 \times$ grooter dan de werkelijk gevonden waarden. Eenzelfde resultaat gaven speciaal ontworpen vloeistoffen, waarbij de hoeveelheden van 2 ionen constant bleven, en het derde werd gewijzigd.

Nu kan men hiertegen opwerpen, dat het glucosehart dan ook verre van „normaal” is te noemen. Hierbij zou men nog kunnen afzien van de lichte afwijkingen in tonus en hefhoogte, die het vertoont; de sterke verschuiving van de I.-T. curve in de richting van de kleine tijden en de geringe intensiteiten, die ik in het hoofdstuk over de electriche prikkelbaarheid beschreef, toont wel aan, dat de toestand van dit hart geheel afwijkt van dien van het Ringerhart.

Dit is trouwens niet het eenige waarin het afwijkt. Proeven die ik in samenwerking met Dr J. P. P. BOUCKAERT verrichtte, en waarin we glucosehart en Ringerhart vergeleken wat betreft debiet en gaswisseling ⁽¹⁾, toonden ook groote verschillen voor het glucosehart: het debiet is verminderd, en het neemt op den duur ook veel sneller af dan dat van het Ringerhart, terwijl de hoeveelheid CO₂ die per hartslag wordt ontwikkeld, is toegenomen.

Men vraagt zich dus af, of men dit hart nog „gebalanceerd” mag noemen, en of niet in dit licht het schema door NOYONS en COUSY ⁽²⁾ opgesteld (vgl. p. 30), moet komen te vervallen.

Het zij mij vergund, in dit verband de resultaten te vermelden van een groote reeks (nog niet gepubliceerde) ⁽³⁾ proeven,

⁽¹⁾ We gebruikten hiertoe de installatie, beschreven door J. P. BOUCKAERT, C. R. de la Soc. de Biol. T. 90, p. 1295, 1924.

⁽²⁾ A. K. NOYONS et R. COUSY, C. R. de la Soc. de Biol. T. 88, p. 620, 1923.

⁽³⁾ Binnenkort elders te publiceeren. Uit de op ietwat andere wijze omtrent K en Ca verkregen overeenkomstige gegevens van JINNAKA en AZUMA (Proc. of The Royal Society, B. Vol. 94, p. 71, 1922), kan men trouwens dergelijke conclusies trekken, in het bijzonder, wat de kwalitatieve verschillen betreft. Ten einde het quantitatieve duidelijk te doen uitkomen, is een grooter aantal gegevens vereischt. Bovendien is het mij gebleken, dat de verschillende gedeelten van den spier niet op dezelfde wijze beïnvloed worden. De werking van het natrium, dat bij toenemende concentratie in het algemeen

die ik nam over den invloed van de Na^+ -, K^+ -, Ca^{++} - en H^+ -ionen op de excitabiliteit van den kikvorschspier. Het bleek hierbij, dat elk dezer ionen op een voor het ion, en voor de concentratie, waarin het in de vloeistof aanwezig is, typische wijze, de excitabiliteit beïnvloedt. Het is inderdaad niet mogelijk, de verandering der prikkelbaarheidscurve, die men ziet optreden na het vergrooten of verkleinen van de concentratie van één ion, alleen te verklaren door de *relatieve* toename, resp. afname, van de concentraties der andere ionen, die hierdoor plaats heeft. Het beginsel van de reciproke werking vervalt in dezen gedachtengang geenszins. Men ziet ze trouwens ook in deze experimenten duidelijk optreden⁽¹⁾. Maar ze moet dan opgevat worden, als het naast elkaar tot stand komen van soms gelijk, soms tegengesteld gerichtte acties, waarvan de gezamenlijke eindinvloed de resultante is. Het bleek nu verder, dat het onmogelijk is om, indien men eenmaal de concentratie van een der ionen veranderd heeft, door gelijktijdige verandering van

de excitabiliteitscurve verplaatst in de richting der hoogere voltages, en der grootere tijden, moge aan de volgende experimenten eenigermate gedemonstreerd worden :

VOLT	I	II	VOLT	I	III
120	0,12 σ	0,10 σ	120	0,16 σ	0,08 σ
100	0,30 σ	0,20 σ	100	0,22 σ	0,08 σ
92	0,38 σ	0,26 σ	60	0,68 σ	0,14 σ
70	1,80 σ	1,28 σ	40	rhéobase	0,22 σ
60	14,86 σ	4,50 σ	30	—	0,34 σ
43	rhéobase		19	—	rhéobase
39	—	rhéobase			

(Weerstand, in serie met het weefsel : 400.000 ω ; I : normale Ringersche vloeistof ; II : Ringer met 6 gr. Na Cl per L., in plaats van 6,5 gr. ; III : Ringer met 1 gr. Na Cl per L. ; osmotische druk constant gehouden door middel van glucose).

⁽¹⁾ Vgl. ook JINNAKA en AZUMA, l. c. p. 74.

de hoeveelheden van een of meerdere andere ionen, tot den oorspronkelijken toestand der excitabiliteit terug te keeren. De mogelijkheid dit aan te toonen, berust op het feit, dat ik mij er niet toe beperkte voor de excitabiliteit één waarde te bepalen, de chronaxie bv., of de rhéobase; want dan is het bij niet te excessieve veranderingen, veroorzaakt door de wijziging der concentratie van één ion, altijd wel mogelijk, door de verandering van een ander op de oude waarde terug te komen. Zulks blijkt evenwel onmogelijk, indien men een geheele curve beschouwt. De resultaten werden verkregen voor de spier; een parallel-onderzoek, dat ik voor het hart aanving, gaf echter reeds resultaten, die er op wijzen, dat hier dergelijke verhoudingen heerschen⁽¹⁾.

Waar het dus bij nader inzien niet mogelijk blijkt, door geschikt gekozen gelijktijdige vermeerdering of vermindering der ionenconcentraties, een hart of spier te behouden, die onveranderd functionneeren, vervalt hiermede naar het mij voorkomt de *noodzakelijkheid*, een van de specifieke ionenwerking onafhankelijk balanceeringsproces aan te nemen. *De*

(¹) Ter illustratie mogen de volgende twee, op verschillende harten genomen, proeven over de werking van het natrium en het calcium dienen:

VOLT	I	II	VOLT	I	III
137	2,29 σ	0,63 σ	117	3,60 σ	2,70 σ
128	2,89 σ	0,73 σ	100	3,90 σ	3,10 σ
119	6,29 σ	0,81 σ	80	6,40 σ	5,80 σ
100	7,89 σ	0,93 σ	61	12,00 σ	
59,5	rhéobase	3,69 σ	57		12,00 σ
35,5	—	rhéobase	45	rhéobase	
			33	—	rhéobase

(I : normale Ringersche vloeistof; II : Ringer met 4, 5 gr. Na Cl en 12 gr. glucose per L.; III : Ringer met 60 mgr. Ca Cl₂, in plaats van 120 mgr., per L. De weerstand, met het weefsel in serie geplaatst, bedroeg bij de proef over het natrium 400.000 ω , bij die over het calcium 180.000 ω .)

reciproke ionenwerkingen worden in dezen gedachtengang teruggebracht tot min of meer volledig tegengestelde, resp. gelijk gerichte, acties ten opzichte van een bepaalde functie. Het is dan ook zeer begrijpelijk, dat het mogelijk is, dat 2 ionen in het eene geval elkaar tegenwerken, en in het andere geval een functie veeleer in denzelfden zin beïnvloeden: het Na^+ ion en het Ca^{++} ion bv., vertoonen een duidelijk antagonisme (vgl. Hoofdstuk IV B. 3), wat den invloed op verschillende functies, in 't bijzonder de hefhoogte, betreft; beide verplaatsen echter bij toenemende concentratie de excitabiliteitscurve in de richting van de grootere tijden en de hoogere intensiteiten⁽¹⁾. Ik vermeldde in Hfdst. IV reeds, dat een door Na Cl tot stilstand gebracht hart door Ca Cl_2 -toevoeging weliswaar weer tot geheel bevredigend pulseeren komt, maar dat de nieuwetoestand toch niet identiek is met de vroegere (blz. 63). Zeer duidelijk partiëel antagonistisch bleken K Cl en Na Cl (Hfdst. IV, B 1, blz. 60), K Cl en Ca Cl_2 (Hfdst. IV, B 2, blz. 62) te werken. Het partiëele van een antagonisme kan daarbij hierin gelegen zijn, dat de eene functie in tegengestelden zin, de andere in denzelfden zin beïnvloed wordt. Voor de studie der antagonismen schijnt mij de curve, die de vergiftigingsdoses van het eene zout, bij stijgende hoeveelheden van het andere aangeeft, dan ook eigenlijk niet beslissend: want juist in het geval, dat het antagonisme slechts partiëel is, zal dóór die omstandigheid, het stijgen dezer curve zeer belemmerd kunnen worden.

De werkelijke verhoudingen zullen zelfs ongetwijfeld nog veel gecompliceerder zijn. Vooreerst moet men rekening houden met het feit, dat de werking van een ion niet bij alle concentraties dezelfde behoeft te zijn; wanneer men bij de spier bv. het calcium van nul af doet toenemen, dan verkrijgt men bij de eerste hoeveelheden een excitabiliteitsverandering, die gedeeltelijk tegengesteld is aan die, welke de volgende hoeveelheden geven; de andere ionen geven dergelijke verhoudingen; in het bijzonder is de werking van het kalium

⁽¹⁾ Vgl., wat het calcium betreft, Jinnaka en Azuma l. c. p. 72.

daarbij zeer gecompliceerd. Verder kan een ion een functie deels in dezelfde, deels in een tegengestelde richting beïnvloeden als een ander; het kalium, dat bij bepaalde concentratieveranderingen een excitabiliteitscurve geeft, die de vorige kruist ⁽¹⁾, is daarvan een voorbeeld.

Het mechanisme der werkingen blijft daarbij in het algemeen onverklaard; het is waarschijnlijk, dat men hier niet zoozeer aan eigenschappen, die ze alle gemeen hebben, de lading bv., als wel veeleer aan de bijzondere structuur van elk afzonderlijk, moet denken. Daarbij kan men zich voorstellen, dat éénzelfde ion door verschillende structuureigenschappen verschillende factoren beïnvloedt, het K⁺ ion de automatie bv. met de radioactiviteit, een andere functie op andere wijze ⁽²⁾.

Het glucosehart behoeft, van dit standpunt bezien, niet meer tegen het quantitatieve verband te pleiten, dat men altijd aanneemt tusschen de ionen van het weefsel, en de ionen in de vloeistof: het is in 't geheel niet ondenkbaar, dat een functie *blijft voortbestaan*, ook al zijn de ionen die deze functie in normale omstandigheden beïnvloeden, slechts in zeer geringe hoeveelheden aanwezig. Indien men de functie echter nader analyseert, zal ze blijken veranderd te zijn: de spier zonder calcium, het glucosehart, zijn prikkelbaar, de excitabiliteit is echter volkomen gewijzigd. De voor het voortbestaan noodzakelijke minimale concentratie moet dan door het weefsel zelf geleverd worden; hierin zit waarschijnlijk de oorzaak, dat een bepaalde hoeveelheid natrium, wat het weefsel zelf niet bezit, in de vloeistof niet gemist kan worden.

(¹) Vgl. ook Jinnaka en Azuma l. c. p. 75, fig. 2.

(²) Dat ook het calcium op geheel typische wijze de automatie beïnvloedt, bleek mij uit gegevens, gepubliceerd in een artikel van J. J. Bouckaert, J. P. Bouckaert en A. K. Noyons, Arch. Int. de Physiol. Vol. 19, p. 160, 1922; het specifieke blijkt ook hier bij het beschouwen van een *curve*: de lijn die het aantal contracties per tijdseenheid in functie van de temperatuur aangeeft, een lijn die op typische wijze beïnvloed wordt door de concentraties *en* van het kalium, *en* van het calcium. Een systematisch onderzoek dienaangaande hebben J. P. Bouckaert en ik onder handen. Ook het natrium schijnt hier een eigen, typischen invloed te hebben.

Aangezien het weefsel voortdurend aan de vloeistof ionen verliest⁽¹⁾, moet de toestand voortdurend veranderen. Men ziet deze instabiliteit dan ook aan eigenlijk alle functies van het glucosehart; de excitabiliteit vertoonde het, zooals ik in hoofdstuk VI beschreven heb, bijzonder duidelijk. De hefhoogte, ook het debiet, nemen veel sneller af dan bij het Ringerhart. De automatie blijft het langst onveranderd; het schijnt wel, dat de ionenhoeveelheid, voor het voortbestaan daarvan noodzakelijk, zeer gering is. Dat de geïsoleerde ventrikel op de glucosevloeistof eigenlijk bevredigender pulseert, dan het volgens SYMES doorstroomde complete hart, meen ik hieraan te moeten toeschrijven, dat voor het veel samengesteldere functioneele geheel, hetwelk dit laatste is, het noodzakelijke ionenmilieu door de glucosevloeistof maar amper gewaarborgd wordt. In het bijzonder het geleidingsvermogen voor den prikkel loopt gevaar; vaak ziet men, zooals ik in het vorige hoofdstuk ook beschreef, voorkamers en kamer ieder in eigen rythme pulseeren, waarbij de voorkamers nu en dan extrasystolen van den ventrikel veroorzaken; aan den anderen kant zag ik bij verschillende harten de contractiegolf zich langzaam over den ventrikel voortbewegen.

Wat het electrocardiogram betreft, het is niet onmogelijk, dat de grootte ervan ook aan het veranderde ionenmilieu zou moeten worden toegeschreven. De dan BELEHRADEK beschreven vloeistoffen⁽²⁾ hebben nl. behalve hun gering geleidingsvermogen ook hun ionengebrek gemeen.

De uitkomsten van de in Hoofdstuk III beschreven proeven zijn begrijpelijk, wanneer men overweegt, dat de verstoring, die men door het „uitwasschen” der ionen van te voren teweeg brengt, eerst min of meer hersteld moet worden, eer het hart op glucosevloeistof weer gaat pulseeren. Dát het dit inderdaad doet, wijst er wel op, dat het de daartoe noodzakelijke ionen uit zichzelf kan betrekken. Dat de tijd van stilstand

⁽¹⁾ J. BELEHRADEK, Arch. Int. de Phys. Vol. 22, p. 166, 1923.

⁽²⁾ Id., C. R. de la Soc. de Biol. T. 58, p. 621, T. 59, p. 428, 1923.

niet evenredig is met den duur van het uitwasschen, moet wel aan individueele verschillen worden toegeschreven.

Hierbij deed zich een eigenaardige tegenstelling tusschen het kalium en het calcium voor : het hart waarbij het eerste werd uitgespoeld, blijft aanvankelijk op glucosevloeistof gedurende meer of minder langen tijd stil staan ; werd evenwel het calcium uitgespoeld, dan vangt het hart vrijwel onmiddellijk weer aan met pulseeren. Wellicht kan men dat in verband brengen met het door BOEHM beschreven feit, dat het hart aan een Na Cl oplossing meer kalium dan calcium afgeeft ⁽¹⁾.

De vraag, of de glucose in deze vloeistof een actieve rol speelt, scheen door de reeds meerdere malen genoemde proeven van BELEHRADEK over de vloeistoffen met andere suikers, en in het bijzonder over de met de suikers in 't geheel niet verwante alanine, ontkennend beantwoord te moeten worden. Intusschen schijnt het ⁽²⁾, dat de diffusie van een zout in omringende vloeistoffen verschillend snel gebeurt, en wel in de volgorde : water zonder meer, ureumoplossing, glycerineoplossing, suikeroplossing ; deze reeks werd door DENIS bevonden overeen te komen met de reeks van de tijden, waarin de hartscontracties in die vloeistoffen ophouden. Het is dus niet onmogelijk, dat de glucose in deze oplossing een rol speelt, die dan wel niet essentiëel is, maar die toch den toestand van het hart wel zou kunnen beïnvloeden.

Wat de beteekenis betreft van het verzadigen van de vloeistof met zuurstof, resp. lucht, waarvan ik in het tweede hoofdstuk het gunstige effect beschreef, deze werking zou men zich als een sensibilisatie kunnen denken van bepaalde processen, voor den invloed van bepaalde ionen ⁽³⁾.

Het is thans nog niet doenlijk, de afwijkingen die het

(1) BOEHM, Arch. t. Exp. Path., 75, I, s. 270, 292. ARIMA, Arch. f. d. ges. Physiol., 157, s. 536, 1914.

(2) DENIS, Americ. Journ. of Physiol., 17, p. 35, 1906.

(3) In het licht dezer opvatting kan men den tonusverlagenden invloed van de zuurstof door sensibilisatie voor kaliumwerking (vgl. H. ZWAARDEMAKER, Ergebn. der Physiol. Bd. XIX) verklaren.

glucosehart, vergeleken met het Ringerhart, vertoont, met behulp van de kennis omtrent de werking der ionen als het ware te voorspellen. Er is slechts ééne eigenschap, waarvoor dit mogelijk is : de electriche excitabiliteit. Zoowel het verminderen van het calcium, als van het natrium in de doorstrooingsvloeistof, geeft nl. verplaatsing van de excitabiliteitscurve naar de lage intensiteiten en de kleine tijden; het verminderen van het kalium geeft een verschuiving, die weliswaar in het algemeen (in 't bijzonder bij sterkere vermindering), tegengesteld gericht is (bij geringe vermindering komt kruisen der curven voor), maar veel minder sterk; het is dus begrijpelijk, dat het resultaat van de drie verminderingen het in hoofdstuk VI (bl. 87) beschreven, effect geeft : de excessieve verschuiving in de richting van de kleine tijden, en van de geringe intensiteiten. Voor de andere eigenschappen van het hart zijn we evenwel nog lang zoo ver niet : daartoe zullen ze eerst voor het hart-op-Ringersche vloeistof uitvoerig bestudeerd moeten worden, d. w. z. in functie tot een veranderlijken factor. Daarna kan dan de invloed der afzonderlijke ionen, en van de glucosevloeistof, op deze curven worden nagegaan.

De basis voor de beschouwingwijze, die ik in de vorige bladzijden ontwikkelde, is evenwel reeds gegeven, doordat het bleek, dat de toestand van één der eigenschappen op een voor elk der ionen, en voor de concentratie waarin ze voorkomen, specifieke wijze, beïnvloed wordt. Ik merkte trouwens reeds op (bl. 96, noot), dat zulks ook voor de automatie reeds vast staat wat betreft het calcium en het kalium.

In verband met deze beschouwingwijze, meen ik dus de vraag, aan het eind van het eerste hoofdstuk gesteld, in dien zin te moeten beantwoorden, dat de toestand van het „glucosehart” er een is die, door de *specifieke* armoede aan ionen in de glucosevloeistof, van den toestand van het „Ringerhart” afwijkt, als rechtstreeks gevolg van het verschil in samenstelling tusschen de glucosevloeistof en de Ringersche vloeistof.

SAMENVATTING

1. Het kikvorschhart, geprepareerd volgens KRONECKER of volgens SYMES, en doorstroomd met een vloeistof, die per L. slechts 32 gram glucose en 0,400 gram Na H CO_3 bevat, behoudt daarbij gedurende geruimen tijd alle functies; in de doorstroombingsvloeistof is daartoe, afgezien van een buffer, en van een stof die den osmotischen druk waarborgt zonder opzichzelf schadelijk te zijn, slechts het natrium-ion onontbeerlijk.

2. Dit hart wijkt in vele opzichten van het Ringerhart af: de tonus is verhoogd, de hefhoogte verkleind, de prikkelbaarheid is sterk veranderd (zie 9), het debiet is verminderd, de hoeveelheid CO_2 , per hartslag ontwikkeld, is toegenomen; en vooral ook vertoont het, veel meer dan het Ringerhart, een instabiliteit der verschillende eigenschappen.

3. Indien men het hart eerst doorstroomt met een Ringersche vloeistof die geen kalium of wel geen calcium bevat, en het daarna doorvloeit met de glucose-bicarbonaatvloeistof, dan herstelt het zich daarop, en blijft, gedurende individueel verschillend langen tijd, pulseeren, hoewel het uit deze vloeistof de uitgewasschen ionen toch niet ontvangt. Bij het kalium mocht de tijd van uitwasschen de 3 uur, bij het calcium de $1\frac{1}{4}$ uur niet overschrijden; bij het kalium duurde de opgewekte stilstand na de vloeistofafwisseling in 't algemeen des te langer naarmate langer was uitgewasschen; bij het calcium duurde deze stilstand minder dan 1 minuut, zonder verband met den uitwasschingsduur.

4. Door toevoeging van geschikte doses natriumcitraat aan de glucosevloeistof, kan men het calcium der cel onwerkzaam maken; het hart staakt de zichtbare pulsaties, terwijl het electrocardiogram doorgaat. Na toevoeging van Ca Cl_2 herstelt het hart zich gemakkelijk. Het calcium kan daarbij vervangen worden door Sr, in mindere mate door Ba, niet door Mg of Be.

5. De vergiftigingsdoses voor aan de glucosevloeistof toegevoegd KCl of CaCl₂ zijn véél lager dan in de gewone Ringersche vloeistof, terwijl deze dosis voor NaCl tot 17 gram kon gaan; bij het kalium overschrijdt men dan ook al spoedig, bij het calcium onmiddellijk bij elke toevoeging, het optimum; het natrium geeft echter een tweede (hefhoogte)-optimum te zien, bij 3 à 4 gram NaCl per L. Tonus, hefhoogte, aantal contracties per min., en rythme werden door elk der genoemde toevoegingen beïnvloed.

6. Een partiëel antagonisme werd, bij gezamenlijke toevoeging, voor KCl en CaCl₂ en voor KCl en NaCl gevonden, een vollediger antagonisme voor NaCl en CaCl₂, hier in 't bijzonder de hefhoogte betreffend.

7. Het hart pulseert regelmatig op alle mengsels van glucosevloeistof en Ringersche vloeistof, vertoont daarbij echter een optimum voor het aantal contracties per min. bij een combinatie, die wat meer glucosevloeistof dan Ringer bevat.

8. Een langdurige paradox (1/2 u. à 1 u.), die in het bijzonder de hefhoogte betreft, werd gevonden voor den overgang van Ringer met een α -straler (Ur, Th) in plaats van het kalium, op glucosevloeistof. Zoowel vóór als na den paradox, vertoont het hart een α -electrogram. De β -stralers K en Rb vertoonen deze langdurige paradox niet.

9. Het onderzoek der electriche prikkelbaarheid toonde aan, dat de curve van WEISS, die de drempel-voltages in functie tot den duur van den prikkel aangeeft, bij het glucosehart, t. o. van het Ringerhart, in sterke mate verplaatst is in de richting van de geringere voltages en de kleinere tijden. De chronaxie is zeer vergroot, wat moet worden toegeschreven aan het feit, dat de rhéobase zoo sterk verlaagd is. De onder 2 genoemde instabiliteit vertoonde zich bij dit onderzoek zeer duidelijk.

10. De toestand van het glucosehart werd toegelicht in verband met een, (op elders te publiceeren proeven berustende), beschouwingswijze, die aanneemt, dat de verschillende functies door de verschillende ionen beïnvloed worden op een wijze,

die geheel typisch is, zoowel voor het ion, als voor de concentratie, waarin het in de doorstromingsvloeistof voorkomt. De reciproke ionenwerkingen worden daarbij verklaard door het min of meer volledig gelijk, of tegengesteld gericht zijn dezer specifieke acties.

11. Het glucosehart vertoont dan de functies zooals ze zich voordoen, beïnvloed door de minimale concentraties der ionen, die hier, behalve het natrium, door het weefsel zelf geleverd worden. De groote instabiliteit moet hieraan worden toegeschreven, dat deze concentraties voortdurend veranderen: het hart geeft ionen aan de vloeistof af.

STELLINGEN

I

Het bestaan eener, van de specifieke werkingen der ionen onafhankelijke, ionenbalanceering behoeft, althans voor den kikvorsch, niet te worden aangenomen.

II

De opvatting van GYÖRGY, volgens welke de werking van calciumtoevoer bij tetanie slechts aan *indirect*-acidotischen invloed wordt toegeschreven, is onjuist.

III

Ook bij typische stuwingspapil, zonder verdere afwijkingen in den fundus oculi, denke men aan een nieraandoening als oorzaak van de afwijking.

IV

De apnoe, die optreedt bij de intraveneuse injectie van groote doses adrenaline, moet beschouwd worden als een directe werking van het adrenaline op het respiratiecentrum.

V

De verwijding der kleine huidvaten, die men reeds in den aanvang bij herpes zoster waarneemt, komt tot stand, doordat antidrome impulsen, via de vezels van de achterste wortels, direct naar de huidvaten gevoerd worden.

VI

Röntgenepilatie worde bij trichophytia barbae slechts bij uitzondering toegepast, indien men met andere middelen de genezing niet kan bereiken.

VII

De opvatting van RUBOW, BICKEL e. a., volgens welke

men bij hyperaciditeit in klinischen zin geen verhoogden zuurgraad aantreft, moet als niet algemeen geldig worden beschouwd.

VIII

Het aangrijpingspunt van den electrischen prikkel voor het oog, moet o. a. in de laag der staafjes en kegeltjes van de retina gezocht worden.

IX

De benamingen positieve en negatieve ^{tacho.} chronotropie der spierprikkelbaarheid, voorgesteld door HERMAN DE LEVIE, verdienen, daar ze op een onjuiste theoretische basis berusten, geen aanbeveling.

X

Tegen het TAYLOR-stelsel bestaan, uit een physiologisch en psychologisch oogpunt, overwegende bezwaren.

ERRATA.

blz. 76, regel 19 v. boven, staat: 1910, moet zijn: 1901.

blz. 77, regel 9 v. onder, staat: *rhéobare*, moet zijn:
rhéobase.

blz. 81, staat: $\frac{l_2}{l_1} = - \frac{t}{CR}$,

moet zijn: $\frac{l_2}{l_1} = e^{-\frac{t}{CR}}$

blz. 104, stelling IX, regel 1, staat: chronotropie, moet
zijn: tachotropie.

