Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Over hartautomatinen bij het zoogdierhart

https://hdl.handle.net/1874/292983

OVER HARTAUTOMATINEN BIJ HET ZOOGDIERHART

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

J. H. VAN ELDIK

OVER HARTAUTOMATINEN BIJ HET ZOOGDIERHART

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT
3969 4314

OVER HARTAUTOMATINEN BIJ HET ZOOGDIERHART

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. A. A. PULLE, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 26 NOVEMBER 1929, DES NAMIDDAGS TE VIER UUR

DOOR

JOHANNES HENDRIK VAN ELDIK,
ARTS
GEBOREN TE UTRECHT

DRUKKERIJ H. J. SMITS — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN GROOTMOEDER.
AAN MIJN OUDERS.
AAN MIJN AANSTAANDE VROUW.

VOORWOORD

De uitoefening der algemeene praktijk, zij het slechts gedurende een klein jaar, heeft mij steeds beter doen beseffen van hoeveel waarde een goede opleiding voor den geneeskundige is. Door de verschijning van dit proefschrift krijg ik tot mijn vreugde hier de gelegenheid, U. Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten der Medische en Phylosophische Faculteit, daarvoor openlijk mijn hartelijken dank te betuigen.

Hooggeleerde OVINK, niet dankbaar genoeg kan ik wezen voor de belangstelling, die gij bij mij voor de wijsbegeerte hebt weten te wekken. Met grooten eerbied gedenk ik de vele bijeenkomsten, waarin gij zoovele anderen en mij bij de studie hebt willen helpen.

U, Hooggeleerde HAVERSCHMIDT, wil ik mijn erkentelijkheid betuigen voor de groote gastvrijheid, welke ik in de laatste maanden nogmaals in Uw kliniek en polikliniek heb mogen genieten.

De meest prettige herinnering bewaar ik, Hooggeleerde QUIX, aan de groote zorg, waarmee gij mij tijdens mijn ziekte omringd hebt.

Hooggeleerde BIJLSMA, de groote gastvrijheid die gij mij telkenmale in de bibliotheek van Uw laboratorium verleend hebt, is mij bij de bewerking van dit proefschrift van zeer groot nut geweest.

U, Hooggeleerde VAN DEN BROEK ben ik in het bijzonder dankbaar voor het jaar, dat ik Uw assistent mocht wezen. Draag ik nog steeds de meest prettige herinneringen aan de eerste wetenschappelijke onderzoekingen, die ik onder Uw leiding mocht verrichten, ook veel raadgevingen, die gij mij toen gegeven hebt, hebben bij de bewerking van dit proefschrift hun vruchten afgeworpen.

Hooggeleerde ZWAARDEMAKER. Van het begin mijner studietijd af werd ik geboeid door de wijze, waarop gij inzicht weet te geven in de zoo gecompliceerden samenhang der levensverschijnselen, in het bijzonder bij het hart. Het was dan ook op Uw aansporing, dat ik nog in het oude laboratorium aan de van Wijckskade de bewerking van dit proefschrift heb aangevat. De belangstelling, die gij bij voortduring voor Uw leerlingen toont, is een aanmoediging om teleurstellingen te overwinnen en maken U tot een persoon, wiens oordeel men gaarne verneemt.

Hooggeleerde NOYONS, Hooggeleerde Promotor. Om velerlei redenen ben ik U dank verschuldigd. In de eerste plaats wel, omdat ik Uw assistent mocht zijn, maar daarnaast, omdat gij mij toestond reeds voor Uw definitieve vestiging te Utrecht, met mijn proeven aan te vangen. De vrijheid en zelfstandigheid, die gij mij daarbij gelaten hebt, heb ik zeer gewaardeerd. Wanneer ik daarnaast Uw vriendelijken omgang met Uw assistenten gedenk, ook op tijden waarop Mevrouw NOYONS en gij Uw huis voor mij opensteldet, dan behoef ik U niet te zeggen, hoe erkentelijk ik voor dit vele ben.

Tenslotte wensch ik een woord van dank te brengen aan het personeel van het Physiologisch Laboratorium voor hun hulp en medewerking.

INHOUD

Inleiding 1

Hoofdstuk I. Bereiding van automatine.. 17

Hoofdstuk II. Methodiek

A. Praepareeren van het hart 23
B. Perfusietoestel.. 23
C. Voedingsvloeistoffen 25
D. Inspuiten 26
E. Zuurstofvoorziening 27

Hoofdstuk III. Het op automatine kloppende „kaliumlooze" hart bij ongebalanceerde voedingsvloeistof .. 32

§ 1. Bestraalde extracten: „automatine" 34
§ 2. Niet bestraalde extracten: „automatinogeen" 46
§ 3. Zwak bestraalde extracten.. 48

Hoofdstuk IV. Het op automatine kloppende „kaliumarme" hart bij „laag gebalanceerde voedingsvloeistof" 53

Hoofdstuk V. Het op automatine kloppende „kaliumlooze" hart bij met caesium gebalanceerde voedingsvloeistof.. 59

Hoofdstuk VI. Het toevoegen van automatine aan het hart kloppend op normale RINGER LOCKE vloeistof 66

Hoofdstuk VII. Het toevoegen van histamine aan het hart kloppend op normale RINGER LOCKE vloeistof .. 78

Hoofdstuk VIII. Het toevoegen van vitamine B aan het hart kloppend op normale RINGER LOCKE vloeistof 86

Hoofdstuk IX. De quantitatieve verhoudingen bij automatine in RINGER en bloed.

I. Automatine in RINGER LOCKE vloeistof 96
II. Automatine in bloed 98

Hoofdstuk X. De coronair circulatie 100

Hoofdstuk XI. Eigenschappen der automatinen 103

Hoofdstuk XII. Samenvatting 108

Literatuur 112

INLEIDING.

HUMORALE EN HORMONALE REGELING DER HARTAUTOMATIE

Uit de onderzoekingen van ZWAARDEMAKER en zijn leerlingen was reeds lang bekend, dat een aantal automatisch werkzame organen hun functie opgeven, wanneer ongeveer een derde (1) van het in hen aanwezige kalium is weggenomen. Zij konden aantoonen, dat voor het herstel der automatie, ook andere, mits radioactieve elementen, konden genomen worden. Zoowel α-stralers: uranium, thorium, radium, ionium, actinium, als β-stralers: allereerst kalium zelve, rubidium en ongereinigd handels-caesium bleken herleving te bewerkstelligen van het door kalium verarming tot stilstand gebrachte hart (2). Het bleek verder mogelijk, dat hetzelfde resultaat bereikt kon worden, door de organen van buiten af α of β-stralen toe te dienen, respectievelijk afkomstig van galvanoplastisch neergeslagen polonium of afgeschermd mesothorium en radium (2), mits ook hier weer vooraf een derde van het normaal aanwezige kalium was weggenomen.

Speciaal de studie dezer bestralingsproeven deed het bestaan van een chemische tusschenschakel vermoeden, hoe anders eensdeels de latentie, gemiddeld even lang als den gekozen afwachttijd, voor het ontwaken op bestraling, anderdeels de nawerking na verwijdering van het stralende praeparaat te verklaren (3). De ontdekking van „substances actives" door DEMOOOR te Brussel (4) en van een „Herzhormon" door HABERLANDT te Innsbrück (5) was een aanwijzing te meer voor het mogelijk bestaan van een dergelijke chemische tusschenschakel.

Tenslotte mocht ZWAARDEMAKER er met ARONS in slagen deze, op

voorstel van BENJAMINS „automatine" genoemde stof, aan te toonen in de in een kringloop gebrachte perfusievloeistof van een op uitwendige bestraling kloppend hart (6). Ook in de lichaamsspieren en in het bloed kon deze stof later door extractie worden aangetoond (7).

Zij stelden zich voor, dat een biologisch niet actieve moederstof „automatinogeen" in vivo door de radioactiviteit van het lichaamskalium tot „automatine" zou worden geactiveerd of „automatine" zou afsplitsen. Deze activeering of afsplitsing verkregen zij ook in vitro door het extract met radiofères in émail te bestralen. Daar het extract door de permanente werkzaamheid van het lichaamskalium steeds automatine zou bevatten, kregen zij ook met onbestraalde extracten herleving van het kikvorsch- of aalhart, doch steeds met belangrijk minder effect dan met bestraalde extracten (7).

De verkregen resultaten laten zich als volgt samenvatten:

Zijn speciale beteekenis zou het kalium in deze gevallen ontleenen aan zijn bioradioactiviteit. Deze zou gebruikt worden om uit een op zich zelf onwerkzame moederstof „automatinogeen" „automatine" te doen ontstaan, dat dan de verschillende automatismen onder meer van het hart, den darm en de uterus zou onderhouden.

Deze automatine zou zich, voor zoover het het hart betreft, nog in het bijzonder ophoopen in het nodale weefsel en als zoodanig oorzaak zijn der automatie.

Het is mogelijk gebleken om deze automatische functie bij gebrek aan kalium maar met voldoende automatine toch te onderhouden.

Automatinogeen is als zoodanig niet actief.

Voor ons rijst nu de vraag:

1°. of wij dit reeds voor het hart van koudbloedige dieren, i.c. aal- en kikvorschhart gegeven feit, ook terug kunnen vinden bij het zoogdier i.c. caviahart;

2°. of wij nog iets naders te weten kunnen komen omtrent den aard van het automatine.

Een humorale of mogelijk hormonale regeling der hartswerking heeft gedurende de laatste jaren speciaal op het vaste land van Europa veler belangstelling.

LANGENDORFF (8), in 1884, denkt, dat in het hart zelf, zonder invloed van buiten de prikkels ontstaan, welke het regelmatig kloppen bewerken. Deze zgn. „autochtone" prikkels zouden door de normale stofwisseling geleverd moeten worden: „Das Lebensprodukt der Zelle ist ihr Erreger".

ENGELMANN (9), in 1896, gaat nog niet veel verder, als hij meent, dat „specifieke stofwisselingsproducten, die in bepaalde gedeelten van het hart ontstaan, als inwendige hartprikkels de automatie beheerschen".

MARTIN (10), in 1906, en later MANSFELD en v. SZENT GYÖRGY (11), in 1920, denken in dit verband aan het koolzuur als „Ursache des Herzschlages".

GANTER (12) is in 1919 de eerste, die aan „Reizstoffe" in de automatie-*centra* een rol wil toekennen.

MÖNCKEBERG (13), die het met GANTER's verklaringen allerminst eens is, geeft toe, dat met de voorstelling eener eventueele „Reizstoff"-vorming in die centra, den invloed van temperatuursveranderingen op de frequentie zich goed laat vereenigen.

Het verwondert ons niet, dat ook van de zijde der Fransche klinici een bijdrage is gekomen. Met welk een virtuositeit schildert A. MARTINET (14) in 1921 ons niet zijn gedachtengang:

„Cette spécifité tissulaire histologique, physiologique, chimique, pharmacodynamique conduit nécessairement à se demander, si ce tissu myocardiaque ne renferme pas quelque substance encore inconnue, dont l' action serait élective sur la trophicité et la tonicité du coeur, bref, à expérimenter l'opothérapie cardiaque".

Zoo bereidt hij koude bouillons uit runder- en paardenharten om deze vervolgens in te dampen. Hij verkreeg aldus een droog poeder.

Na mededeeling van een reeks gunstige therapeutische resultaten besluit hij met:

Bref, l'opothérapie cardiaque, c'est un agent thérapeutique, dès maintenant éprouvé, de la débilité myocardiaque acquise (expérience clinique de plus de 3 ans)".

RÉNON (15) deelt, als gevolg van de vermelding dezer resultaten in de volgende zitting der „Académie" mede:

„Je puis dire, que je pratique cette opothérapie depuis 1911. J'avais fait alors préparer à sec dans le vide, de la poudre de ventricules de boeuf et même de la poudre de faisceau de His de boeuf".

Hij is dus nog verder gegaan en heeft reeds gedacht aan een specifieke werking van het nodale weefsel. Hij vermeldt echter:

„Je n'ai rien obtenu de l'opothérapie „hissienne". Par contre l'opothérapie, faite avec la poudre totale de myocarde de boeuf m'a donné des résultats intéressants".

In dezelfde zitting deelt FIESSINGER (16) mede, dat ook hij in 1916 in deze richting reeds proeven genomen heeft, echter zonder succes.

In 1922 komt dan DEMOOR (4) met zijn eerste publicatie over de „substances actives". Vergelijkende onderzoekingen met extracten uit linker- en rechtervoorkamer, gepaard met de kennis van hun histologischen bouw, deed hem het verschillend gedrag dier extracten toeschrijven aan de ongelijke verdeeling van het nodale weefsel over deze hartsgebieden. Waterige of alcoholische extracten van het nodale weefsel vertoonden duidelijk positief ino- en chronotrope effecten. Daarnaast konden stilstaande geisoleerde hartsgedeelten niet alleen weer tot hernieuwd kloppen worden gebracht, doch de extracten vertoonden ook reguleerende werking op onregelmatig kloppende harten of hartsgedeelten.

DEMOOR schrijft daarom, evenals later onafhankelijk van hem HABERLANDT (5), aan het specifieke hartspierweefsel een zeer merkwaardige eigenschap toe, n.l.: den aanmaak van bepaalde stoffen, zijn „sub-

stances actives". Deze zouden door hun *diffusie* naar het overige hartspierweefsel de oorzaak zijn van „regelmatige" samentrekkingen der hartspier. Hij vat zijn meening aldus samen:

„Le tissu cardiaque soustrait à l'influence du système nodal (oreillette gauche isolée, ou oreillette droite sans noeud de KEITH), plongé dans du sérum de LOCKE glucosé à 37° et oxygéné, produit des secousses apériodiques, inégales et violentes.

Ce même tissu en connexion normale avec le noeud (oreillette droite avec son noeud de KEITH, oreillette gauche adhérente à l'oreillette droite), ou baignant dans une solution de substances actives extraites du noeud, produit un travail rythmé.

Le rythme cardiaque a donc son origine dans le système nodal agissant par les „substances actives", qu' il renferme.

Nous avons retiré ces substances du noeud de KEITH; mais nos recherches antérieures nous font croire, qu' elles existent encore dans d'autres territoires cardiaques. C'est ainsi que nous avons émis l'idée, qu'elles sont élaborées dans tout le tissu nodal".

„Le tissu nodal, en contact intime avec le tissu contractile en de nombreux points, peut influencer aisément ce dernier. Il agit essentiellement par voie humorale, par l'intermédiaire de ses substances actives". (4. Contr. VII, p. 19 et 20).

In een van zijn voorafgaande mededeelingen zegt hij het echter nog sterker (cursiveering van hem zelf!):

„Nos observations paraissent démontrer, que *cette transmission et ce passage ne sont pas assurés par un système morphologique différencié, musculaire ou nerveux*. Elles plaident en faveur de l'idée, que *l'agent régularisateur élaboré par le noeud, diffuse dans l'ensemble des oreillettes, modifie par sa présence le pouvoir réactionnel fondamental du tissu musculaire et lui donne notamment ses caractéristiques chrono- et inotropiques*". (4. Contrib. VI, p. 13).

In de plaats van de prikkelgeleiding in het nodale weefsel stelt hij blijkbaar diffusie van de substances actives.

Nog een tweetal experimenten valt te vermelden, omdat daaruit

de consequenties van zijn theorie zoo duidelijk tot ons spreken.

RYLANT, DEMOOR's vaste medewerker nam bij een hond door operatie den sinusknoop weg en plantte dezen op een andere plaats aan het rechterhartoor weer in. Hij bleek na verloop van eenige uren zijn oude taak weer te hebben opgevat.

„Il est facile de greffer le sinus enlevé à l'animal dans un autre point de son oreillette droite. Cette greffe se nourrit et fonctionne très rapidement. Son activité domine *définitivement l'automatisme cardiaque*". (4. No. 13, p. 143).

„Etendons le champ de nos expériences et greffons dans l'oreillette du chien le sinus de la chèvre, etc. Là encore, au bout de quelques heures ou de quelques jours la régulation inconnue s'établit pendant 10, 20, 30 jours et ce d'autant plus longtemps que les animaux en expérience sont de race ou d'espèce plus voisine. Puis la greffe se résorbe, entraînant avec sa destruction, la disparition de la fonction de régulation sinusale. Tout élément noble a disparu du greffon étranger. Le greffon sinusal étranger n'est donc pas toléré.

La spécificité zoologique des cellules et de leurs constituants biologiques ne permet pas l'adaptation définitive en un tissu et des humeurs étrangères. L'organisme récepteur se défend et lutte contre le tissu étranger et *cependant, aussi longtemps que le greffon maintient quelque survie, il régularise l'automatisme auriculaire et lui imprime ses constantes physiologiques*". (4. No. 14, p. 252—253).

Hoe dit alles te rijmen met wat wij uit experimenten en klinische waarnemingen weten omtrent het hartblock? Voor DEMOOR en zijn medewerkers is blijkbaar niet de geleiding maar de diffusie het wezenlijke!

Uit het bovenstaande is tevens duidelijk geworden, dat DEMOOR wel orgaan-specifiteit echter geen soort-specifiteit voor zijn substances actives aanneemt.

Daarnaast zouden zij de eigenschap bezitten om adrenaline te sensibiliseeren:

„Nous prouvons aujourd'hui, que la substance active est excitante

qu' elle est aussi sensibilisante et permet à l'adrénaline d'agir et d'intensifier les effets de la substance excitante de l'extrait" (4. Contrib. VII, p. 21).

Uit een latere mededeeling van een zijner medewerkers, DELOYERS, laat zich echter ook het omgekeerde lezen:

„L'adrénaline et l'ion Ca exagèrent la sensibilité des tissus de l'oreillette gauche et augmentent leur réceptivité vis à vis des substances actives de l'extrait". *(4. No. 15, p. 174).*

In 1924 verschijnt van HABERLANDT, nog onbekend met de onderzoekingen van DEMOOR, de eerste mededeeling over humorale regeling van den hartslag door een stof, waarvoor hij niet aarzelt den naam „Herzhormon" te kiezen.

Hij liet van een kikvorschhart een gedeelte van de voorkamer en de holle aderen met de sinus verbonden in 1. c.c. RINGER voortkloppen en verkreeg op deze wijze zijn zoogenaamde „SINUS RINGER". Wanneer hij nu de RINGER van het „STRAUBhart" verving door de „SINUS-RINGER", dan nam hij in talrijke gevallen een duidelijke positieve ino- en chronotropie, dikwijls ook een „pulsauslösende und rythmisierende Wirkung" waar. Ook de kamerbasis, niet echter de hartpunt, kon een dergelijke zgn. „BASIS-RINGER" leveren; de hoeveelheid Herzhormon, door het voortkloppen in de RINGER overgegaan, scheen hem echter in dit laatste geval geringer.

Extracten uit de sinus, voorkamer en kamerbasis, niet echter uit de hartpunt, met water of 96% alcohol bereid, gaven dezelfde effecten, waarom hij tenslotte de conclusie gerechtvaardigd acht, dat de sinusknoop en de bundel van HIS-TAWARA de producenten zijn van het Herzhormon.

HABERLANDT, die evenals DEMOOR meent, dat zijn stof niet identiek is met adrenaline, vat in 1927 in zijn monographie „Das Hormon der Herzbewegung" [1]) zijn onderzoek als volgt te zamen:

---

1) Verschenen bij URBAN und SCHWARZENBERG.

„Darnach musz der normalerweise im Sinusabschnitt des Herzens als dem Ursprungsort des spontanen Herzschlages entstehende spezifische Reizstoff als auslösendes Moment für die normale Herztätigkeit betrachtet und daher als Hormon der Herzbewegung oder kurz als Herzhormon bezeichnet werden".

Verder merkt hij op: „Das Herzhormon-Präparat (in tausendfacher Verdünnung) sensibilisiert den Froschventrikel für Adrenalin, wie auch schon DEMOOR und RYLANT wässerige Sinusknoten-Extrakte an den Vorhöfen des Warmblüterherzens analog wirksam gefunden hatten", (5. Mitt. IX, S. 285).

In de laatste jaren heeft de I. G. Farbenindustrie, Werk HOEGST, het onder den naam van „Hormocardiol" in den handel gebracht [1]).

FAHRENKAMF deelt hiervan reeds gunstige klinische ervaringen mede. (17).

HABERLANDT bericht in zijn „XI Mitteilung", dat het nog in een verdunning van 1 : 10 millioen werkzaam blijkt, terwijl het soms in verdunning van 1 : 100 een remmende werking heeft. In zijn XIIe mededeeling vermeldt hij eenige experimenten op dierenharten, welke de genoemde goede klinische resultaten ondersteunen.

Over de chemisch-physische eigenschappen van automatine, substances actives en Herzhormon, die groote overeenkomst vertoonen, zal op andere plaats in dit proefschrift nader worden ingegaan; wij kunnen hier alvast opmerken, dat dus DEMOOR en HABERLANDT in tegenstelling met ZWAARDEMAKER tot de conclusie komen, dat het nodale weefsel een actieve stof produceert.

ZWAARDEMAKER meent, in de eerste plaats, dat deze op meerdere plaatsen in het lichaam voorkomt en zich uit het bloed in het bijzonder in de automatiecentra van het hart ophoopt; in de tweede plaats, dat het werkzame bestanddeel van het extract niet-soort-specifiek en boven-

---

1) In verband met de opmerkingen van RIGLER en TIEMAN (43) wordt thans „das Herzhormon völlig histaminfrei hergestellt" (5. Mitt. X.)

dien ook niet-orgaan-specifiek is (18) en dat dus de automatie van darm, uterus, enz. er mede van afhankelijk zijn (7. S. 372).

Ter completeering zij ten eerste nog vermeld, dat reeds in 1922, nog voor DEMOOR, BODEN en NEUKIRCH (19) uit runderharten in tegenstelling met andere organen (niet-soort-specifiek) en ten tweede in 1927 T. OKUNO, Japan, (20) uit de hartspier en eveneens uit de andere spieren (niet-soort-specifiek en niet-orgaan-specifiek) met water en alcohol dergelijke stoffen konden bereiden.

In 1928 geven IONESCO en TEITEL BERNARD (35) nog een bevestiging van deze mededeeling van OKUNO: „Toutes nos expériences faites avec l'extrait de noeud sinoauriculaire ont été répétées avec l'extrait de ventricule et de muscle. Nous avons obtenu les mêmes effets quoique moins marqués". (l. c. p. 275).

Onder leiding van ASHER uit Bern konden zijn medewerkers (21) een humorale regeling van den hartslag vanuit de lever aantoonen. Zij vermelden, dat een RINGERsche oplossing na langdurige leverdoorstrooming positieve ino- en chronotrope eigenschappen voor het hart verkrijgt. Het dialysaat van gemalen leverextracten vertoonde hetzelfde effect. Zij meenen tenslotte in het natriumcholaat het actieve bestanddeel gevonden te hebben, dat volgens MATSUYAMA evenals DEMOOR's substances actives de adrenaline sensibilisatie vertoont (22).

Als tweede, welke aan de lever een reguleerende functie toeschrijft, dient ZUELZER uit Berlijn genoemd te worden. Hij geeft aan zijn door dialyse en verdere reiniging uit leverextract verkregen Herzhormon den naam van „Eutonon" (23). Het vertoont in zijn werking ook een positieve ino- en chronotropie.

ZUELZER heeft zijn in den handel verkrijgbaar gesteld eutonon reeds veelvuldig gebruikt en verklaart zich zeer voldaan over de resultaten (24). PAL (25) en WINTERSBERG (26) zijn echter minder enthousiast.

FREY en KRAUT (27) konden in aansluiting aan de onderzoekingen

van Abelous en Bardier (28) uit urine en later ook uit spieren, bloed, lever, milt en nier door middel van een langdurig en nauwkeurig reinigingsproces stoffen extraheeren, welke op het hart behalve positieve ino- en chronotrope ook reguleerende effecten vertoonden. Zij houden het als „Kreislaufhormon" ten doop. Aan bloed toegevoegd ontstaat een onwerkzame verbinding. Door verwarming of opheffing van de alcalische ractie (b.v. door doorleiden van CO_2) komt echter het hormon weer vrij, waarom zij tot het bestaan van een labielen bloedinactivator besluiten.

Dat echter orgaanextracten zoo'n gunstige werking kunnen uitoefenen is reeds lang bekend. Men heeft hiervoor o.a. de oorzaak gezocht in eiwit-afbraakproducten, in aminozuren en biogene aminen, welke de extracten in flinke hoeveelheden zouden bevatten.

Reeds in 1906 verkregen Kutscher en Lohmann (29) de bovengebekende effecten van Demoor en Haberlandt met uit runderspieren bereide organische basen (novaine, oblitine en neosine).

In 1910 komt Lusssana te Bologne tot de slotsom, dat „l'alanine dissoute à 1 % dans la solution de Ringer répare l'épuisement du coeur de la tortue et restitue durablement la force primitive de la pulsation" (30). In een volgende publicatie kan hij dit ook voor andere aminen als tyrosine, glycocol en leucine aantoonen (31).

H. Frédéricq te Luik herhaalde deze proeven met glycocol, d-alanine, dl-valine, l-leucine en met dl-phenylalanine (32). Met uitzondering van dl-phenylalanine vertoonen zij positieve inotropien. Alle geven positieve chronotropiën.

Jonnesco en Ionescu maken dan ook de volgende gevolgtrekking naar aanleiding van de adrenaline sensibilisatie door de extracten van Demoor en Haberlandt: „Die Bedeutung dieser Substanzen — vielleicht Aminosäuren — wird klar seitdem Abderhalden (33) gezeigt hat, dasz die Wirkung des Adrenalin beim Vorhandensein von Aminosäuren eine stärkere ist" (34).

Abderhalden en Gellhorn (33) hadden n.l. voor l- en d-tyrosine,

glycocol, l- en d-alanine, dl-leucine, l-histidine, l-cystine en histamine deze sensibilisatie aangetoond.

In een volgend artikel (35) wordt door IONESCO en TEITEL-BERNARD het hormonale karakter van HABERLANDT's en DEMOOR's stoffen ontkend: „Nous avons obtenu les mêmes effets quoique moins marqués avec l'extrait du ventricule et du muscle. Nos recherches chimiques ont mis en évidence la présence dans ces extraits d'acides aminés et de leur dérivés (probablement l'histamine)" (35. p. 278.).

Een dezer biogene aminen, het histamine (het choline komt later ter sprake) verdient in het bijzonder onze belangstelling. Immers, uit de voortreffelijke jarenlange onderzoekingen onder meer van BARGER, BEST, DALE, DUDLEY, LAIDLOW en THORPE (36) en daarnaast ook van ABEL en KUBOTA (37) was de aanwezigheid van histamine in de extracten zeker.

In 1913 had reeds EINIS (38) positieve ino- en chronotropiën van histamine medegedeeld, terwijl GUNN (39) in 1926 tot overeenkomstige resultaten komt.

STERN en ROTHLIN uit Genève werkten met extracten uit verschillende organen (40). Vooral het miltextract, dat zij „Lienin" doopen, maar ook het long en lever extact vertoonde bovengenoemde eigenaardige eigenschappen. Zij zoeken verband met POPIELSKI (41) „Vasodilatine". ROTHLIN komt tenslotte tot de conclusie, dat: „diese biologische Uebereinstimmung daran denken läszt, dasz im Lienin eventuell β imidazoläthylamin (Histamin) als aktives Prinzip vorkommt" (42). En ook hier weer: „l'extrait de rate renforce l'action de l'adrénaline; les deux effets s'additionnent". (40. p. 475).

RIGLER en TIEMANN (43) achten HABERLANDT's Herzhormon met histamine identiek, omdat zij er alle vermelde physisch-chemische eigenschappen in terug vinden. RIGLER heeft daarom met SINGER (44) HABERLANDT's proeven herhaald en kon toen o.a. de *specifieke* werking van de „SINUS RINGER" niet terugvinden, omdat hij ook het effect verkrijgen kon met „Organspülflüssigkeiten" alsmede de „HERZSPITZEN-RINGER". Het verwondert ons dus niet, wanneer zij besluiten:

„Als wirksamen Faktor sieht man die biogenen Aminen unter gelegentlichen Verweis auf das Histamin an". (44. S. 65).

In een latere mededeeling laat RIGLER (45) deze hypothese vallen, omdat de verwachte hoeveelheid histamine door middel van vergelijkende bloeddrukbepalingen zich niet in de SINUS-RINGER liet aantoonen, en concludeert uit talrijke microbepalingen en vergelijkende onderzoekingen (45. S. 525): „Der chronotrop wirksame Bestandteil des Froschherzhormons ist Kalium, der inotrop wirksame entspricht dem CLARKschen (46) Stof".

Toch moet ik opmerken, dat RIGLER bij zijn chemische onderzoekingen wel degelijk histamine vond. De hoeveelheid was alleen veel geringer dan hij verwacht had.

Het is begrijpelijk, dat ook ZWAARDEMAKER zich tot het histamine heeft gewend, zooveel te meer, omdat hij ook met het door JANSEN en DONATH (47) geisoleerde vitamine B, waarvan zij in hun oorspronkelijke mededeeling de verwantschap met het histidine, histamine en carnosine vermeld hadden, de voor de automatine karakteristieke bestralingsresultaten verkregen had (48). Inderdaad bleek ook histamine bij het kikvorschhart de automatine effecten te geven (49), zoodat ZWAARDEMAKER besluit tot (49. S. 129): „Am wahrscheinlichsten ist es, dasz eine ganze Gruppe von Substanzen besteht, die durch korpuskuläre Bestrahlung aktivierbar sind", en verder „Meines Erachtens gipfelt die theoretische Bedeutung des Problems in der scharfe Beleuchtung des Gegensatzes bestrahlt und unbestrahlt".

Hoewel van een geheel ander gezichtspunt uit bewerkt, zoo verdienen toch ook hier de onderzoekingen van LOEWI en zijn medewerkers uit Graz (50) nadere vermelding. Zij konden aantoonen, dat op prikkeling van vagus of sympathicus in de (zeer klein genomen hoeveelheid) perfusie vloeistof van een hart stoffen (respectievelijk vagus en sympathicusstof) werden afgegeven, welke op andere harten beproefd achtereenvolgens een vagus of sympathicus effect gaven. LOEWI sprak in

dit verband van „humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung".

Reeds in 1896 had BOTTAZZI (51) gewezen op het feit, dat kalium op het hart werken kan in den zin van vagusprikkeling.

HOWELL (52), hierop voortbouwend, kon aantoonen, dat de hoeveelheid kalium en calcium respectievelijk voor de vagus- en voor de sympathicus prikkelbaarheid van essentieele beteekenis is. Met DUKE (53) kon hij tenslotte vermelden, dat vagusprikkeling kalium in de perfusie vloeistof deed overgaan. YASUTAKE (54) kon dit tenslotte ook vaststellen voor calcium na sympathicusprikkeling.

LOEWI's stoffen bleken echter door verassching vernietigd te worden, o.a. werd de vagusstof reeds bij 56° vernietigd; zij konden dus geen K. of Ca. zijn.

Het spreekt vanzelf, dat zulke interessante onderzoekingen allerwegen de aandacht trokken. Talrijke onderzoekers hebben LOEWI's onderzoekingen kunnen bevestigen. Sommigen hebben andere verklaringen gegeven; zoo BRINKMAN en V. D. VELDE (55), die veranderingen in oppervlaktespanning noteerden; ATZLER en MÜLLER (56) welke P_h veranderingen aansprakelijk wilden stellen. WITANOWSKI (57 Mitt. VIII.) is er bij LOEWI zelfs in geslaagd door alcoholextractie aan te toonen, dat door langdurige vagusprikkeling de opbrengst der vagusstof aanmerkelijk wordt verminderd.

Aan onderzoekers, die LOEWI's resultaten niet konden bevestigen heeft het niet ontbroken. Onder hen is vooral TOURNADE uit Algiers voor ons van belang. Hij beschrijft met CHABROL en MALMÉJAC (57) „L'échec des tentavives faites pour la (l'hormone vagale) découvrir dans le sang de la circulation chez le chien". MALMÉJAC's dissertatie geeft ons hieromtrent zoo'n heldere uiteenzetting, dat ik zijn conclusies bijna geheel moet laten volgen (58. p. 151—154):

„Le mécanisme intime de l'action inhibitrice du vague reste une énigme". „Nos propres recherches sur le sujet ont également abouti à des constatations discordantes: les unes favorables, les autres con-

traires à la notion de transmissibilité humorale de l'exitation nerveuse".

Met WITANOWSKI (50. Mitt. VIII.) en PLATTNER (59) zeggen zij:

„Il est possible d'extraire du myocarde une substance cardio-modératrice dont les caractères essentiels sont: sa solubilité dans l'alcool-acide, son insolubilité dans l'éther".

„Autant qu' on peut juger d'après de simples analogies d'action, c'est elle qu' on retrouve dans les perfusats du coeur mis en état d'inhibition".

„Personellement nous n'avons vérifié „son transport humoral" que dans les seuls cas où le coeur était l'objet d'une irrigation defectueuse: emploi d'une solution de RINGER-LOCKE qui stagne dans un ventricule de grenouille, ou parcourt, à débit ralenti, sous faible pression, le système coronaire d'un mammifère. Quand on réalise des conditions de perfusion aussi physiologiques que possibles, les résultats de l'excitation du vague restent négatifs; le sang efférent coronaire ne se montre jamais doué de propriétés cardio-modératrices.

Le „transport humoral" de telles propriétés nous semble donc un artefact. *En fait, nous avons constaté, que le même coeur de chien, irrigué successivement par du sang normal, puis par du* RINGER-LOCKE, *ne conférait de pouvoir chronotrope ou inotrope négatif au liquide perfuseur, pendant l'excitation du vague, que dans le second cas exclusivement.*

Toutefois, qu' on regarde, où non, comme un fait extra-physiologique le passage d'une substance cardio-modératrice dans le liquide de perfusion cardiaque, il faut reconnaître que l'excitation du vague exerce sur la réalisation une influence nette. Mais nos ignorons par quel mécanisme. Le nerf a-t-il pouvoir de modifier la perméabilité du tissu myocardique et partant, de faciliter la diffusion de produits préformés? Ou bien, intensifie-t-il-réellement la production de la substance active? Les recherches que WITANOWSKI, PLATTNER, nousmême avons effectuées avec des extraits provenant de coeurs, soumis ou non à l'action d'arrêt du vague, plaident plutôt en faveur de la seconde interprétation.

„Reste d'ailleurs à résoudre la question fondamentale". „Cette substance est-elle *cause* ou *effet* de l'inhibition cardiaque?"

„Nous serions plutôt tentés d'admettre que la substance en cause résulte d'un métabolisme cardiaque modifié par l'excitation du vague. On ne peut, en tout cas, la considérer comme un produit d'élaboration special, propre au myocarde inhibé. En effet, — autant qu' on la peut identifier par les seules modifications fonctionnelles qu' elles engendre sur un coeur réactief, — on la retrouve dans la plupart des organes soumis à la technique d'extraction de WITANOWSKI (50): muscle strié, nerf, foie, rein, rate, poumon, ovaire....

Une telle ubiquité paraît peu conciliable avec l'attribution d'un rôle vraiment spécifique dans la réalisation de l'inhibition cardiaque".

Aan het slot van mijn algemeen overzicht gekomen, is het vooral de laatst genoemde publicatie van MALMÉJAC, die ons weer eens duidelijk de gevaren, waaraan wij ongemerkt bij deze experimenten blootstaan, voor oogen gesteld heeft. De RINGER-LOCKE vloeistof is in wezen wel een zeer slechte vervanger van bloed. Blijkbaar staat alleen het door RINGER-LOCKE „gemaltraiteerde" hart LOEWI's stoffen aan de perfusievloeistof af.

We moeten echter ook nog aan de mogelijkheid denken, dat, evenals voor FREY en KRAUT's „Kreislaufhormon" (27), het bloed inactiefmakende eigenschappen kan bezitten.

Is dit het eerste en zeker het grootste gevaar, het tweede is, dat eigenlijk de meeste experimenten eerst goed gelukken, wanneer wij werken met het hypodyname hart. Wordt met vrijen afloop gewerkt, zooals meestal bij zoogdierharten, dan volgt overduidelijk, uit de onderzoekingen van CLARK (46) en BOEHM (60), dat dit orgaan van zeer gewichtige bestanddeelen wordt beroofd. Met groote waarschijnlijkheid kunnen wij echter alleen zóó achter de beteekenis voor de hartautomatie van enkele dier uitgespoeld wordende stoffen komen. In deze overweging vinden de gevolgde methodes dan ook hun rechtvaardiging.

Op de volgende vragen wil ik in dit proefschrift nu een antwoord trachten te geven:

1° Hervat het door kaliumverarming tot stilstand gebrachte zoogdierhart evenals het hart van koudbloedige dieren zijn werkzaamheid na toevoer van automatine? Van den gunstigen uitslag verscheen van mij reeds een korte voorloopige mededeeling (61).

2° Hoe gedragen zich mogelijk aanverwante of identieke stoffen?

3° Welke stoffen laten in de extracten, waarin de automatine voorkomt, zich chemisch aantoonen?

HOOFDSTUK I.

BEREIDING VAN AUTOMATINE

Over de automatinebereiding zijn reeds enkele, echter weinig uitvoerige, mededeelingen gedaan.

ZWAARDEMAKER (7) schetst in 't kort de bereiding, zooals die in het begin werd toegepast. VAN ELDIK (61. p. 753), evenals WESTENBRINK en ARONS (62), deelen daarna in een nog niet afgesloten onderzoek naar den aard van automatine en automatinogeen, eenigszins gewijzigde methodes mede. Er wordt gebruik gemaakt, automatine en automatinogeen hebben in deze dezelfde eigenschappen (6. p. 55), van hun oplosbaarheid in water en alcohol van 96%, hun onoplosbaarheid in aether, hun thermostabiliteit bij 100° en hun adsorbeerbaarheid uit waterige oplossingen aan talcum venetum.

Sinds einde September 1928 bereid ik het automatine als volgt. De geheele bereiding vordert ongeveer 10 à 12 uur.

1. Door vernietiging van het centrale zenuwstelsel worden 12 middelgroote kikkers gedood. Daarna worden de spieren der achterste extremiteiten zeer fijn geknipt: opbrengst pl.m. 140 gram.

2. Deze spiermassa wordt daarna gedurende 30 min. in de schudmachine met 150 c.c. alcohol 96% geschud. (Inhoud schudflesch 600 cc.) De alcohol wordt vervolgens voorzichtig afgeschonken.

3. Herhaling gedurende 20 min. met nieuwe portie alcohol. Ook deze alcohol wordt afgeschonken en daarna de spieren uitgeperst.

4. Het aldus verzamelde alcoholisch extract wordt door filtreerpapier gefiltreerd [1]).

5. Het helder gele alcoholisch extract, verdeeld over twee glazen kolfjes van 300 cc., wordt nu in vacuo bij 50° ingedampt en levert dan een geelachtige indamprest.

6. In elk dezer destillatiekolfjes doet men nu een weinig versch gedestilleerden of narcose-aether en een bosje op 2 c.M. geknipte glaswol, waarmee men zoo lang schudt, totdat de indamprest geheel van den wand is losgemaakt.

   Men schenkt den aether voorzichtig af, er voor zorgend, dat de glaswol en zooveel mogelijk van de onopgeloste indamprest achter blijft. Het uitschudden wordt nu met nieuwe hoeveelheden aether zoolang herhaald, totdat geen kleurstof meer in den aether overgaat. De totaal benoodigde hoeveelheid aether was ongeveer 120 c.c.

7. De verzamelde aether wordt gecentrifugeerd en afgeschonken.

8. Het aether centrifugaat uit 7 en de onopgeloste indampresten van beide kolfjes uit 6 worden nu in aqua dest. [2]) opgenomen en aan 50 gram talcum venetum toegevoegd tot 3 à 4 deelen aqua dest. op 1 deel talk. Samen ± 210 c.c.

9. Deze 210 c.c. worden gedurende 30 min. geschud, waardoor automatine en automatinogeen aan de talk worden geadsorbeerd.

---

[1]) Beter ware wellicht te centrifugeeren, omdat de mogelijkheid bestaat, dat aan het filtreerpapier automatine wordt geadsorbeerd.

[2]) Aqua dest. over glas gedestilleerd, zoodat geen later eventueel storende zware metaal ionen aanwezig zijn.

10. Door centrifugeeren wordt de talk weer verzameld, waarbij men zorg draagt, dat het schuim, waarin zich ± $^1/_{10}$ der talk heeft opgehoopt, van de centrifugebuis na het centrifugeeren wordt afgeschept, en na verdunning met aq. dest. nogmaals wordt gecentrifugeerd.

11. In de schudmachine wordt daarna de verkregen talk gedurende 45 min. met ± 175 c.c. alcohol van 96% geschud, waardoor de genoemde stoffen weer in oplossing gaan.

12. Door centrifugeeren wordt daarna de talk weer verwijderd.

13. De verkregen heldere alcoholische oplossing wordt als in 5 ingedampt.

14. De indamprest wordt door glaswol als in 6 van den wand losgemaakt en in 60 c.c. kaliumvrije perfusie vloeistof opgenomen. Elk kolfje wordt daartoe viermaal met 7, 5 c.c. schoon gewasschen.

15. Door middel van een BÜCHNER zuigfilter wordt daarna deze vloeistof nogmaals snel door gehard aschvrij filtreerpapier gefiltreerd.

16. 30 c.c., welke dus het extract uit 12 kikkerpooten (pt.) bevatten, werden daarna meestal gedurende den nacht, dus 12—14 uur, door middel van een drietal radiofères in émail [1]) in een bestralingsvat bestraald. Deze praeparaten bevatten resp. 1,6 mgr., 1,8 mgr. en 1,9 mgr. radiumelement. De 30 c.c. bereiken in het bestralingsvat een vloeistofdikte van 1,5 cM.

---

1) Het radiumbromide is in émail ingesmolten, zoodat deze praeparaten tegen vocht bestand zijn. Zij zijn bovendien met een dun caoutchouc condoom bedekt, waardoor de α stralen van het radium worden tegengehouden.

17. Voor het gebruik worden daarna deze 30 c.c. met kalium-looze RINGER-LOCKE vloeistof tot de gewenschte automatine concentratie verdund.

Nog eenige algemeene opmerkingen:

In dit proefschrift is alleen sprake van β automatine. Over het door α stralen uit automatinogeen verkregen α automatine, welks bestaan en werkzaamheid ARONS (6) heeft aangetoond, wordt niet nader gesproken.

Het onbestraalde extract blijkt steeds, naast een overmaat van automatinogeen, een tamelijke hoeveelheid automatine te bevatten, zoodat het in sterke concentratie bij harten van koudbloedige dieren ook werkzaam bleek.

ZWAARDEMAKER (7) deelde mede, dat, alvorens de spieren te verwerken, de kikkers gedurende 3 uur met kaliumlooze RINGER werden doorvloeid om het bloed en het diffusibel kalium te verwijderen. Waar echter ook het bereidingsproces met adsorptie aan talk, gevolgd door alcoholische extractie der talk, er op gericht is om kaliumvrije oplossingen te krijgen, heb ik het sinds Juni 1928 gewaagd deze doorstrooming tot 1 uur in te korten. Vanaf 10 Sept. 1928 liet ik zelfs dit voorafgaande doorspoelen en het verwijderen van vaten, zenuwen en pezen uit de spieren vervallen. In de op deze wijze verkregen extracten bleek de hoeveelheid kalium, bepaald volgens de door BOWSER (63) verbeterde reactie van DE KONINCK (64), dezelfde, als bij de oude wijze van bewerking, n.l. maximaal 5 mgr. p. L. perfusievloeistof. Deze kaliumbepaling vindt men uitvoerig bij ARONS (6. p. 18) beschreven.

Ten vierde valt op te merken, dat het residu, in punt 13 der bereiding verkregen, kristallijn was en bestond uit zeer licht gele, bijna kleurlooze, naaldjes en rosettes (zie ook 62, p. 799). WESTERBRINK en ARONS (62. p. 800) merken terecht op: „Daar wij hier zoo gemakkelijk ge-

kristalliseerde praeparaten verkrijgen, meenen wij op grond van onze ervaringen te mogen zeggen, dat een gekristalliseerd praeparaat geen enkelen waarborg voor zuiverheid geeft".

Tenslotte nog een enkel woord over de houdbaarheid der automatines. Het was ons al lang bekend, (7. S. 363), dat een automatinevloeistof hoogstens 3 dagen werkzaam blijft. Wil men echter automatine eenigen tijd bewaren, zoo dient men dit in drogen toestand (residu uit punt 13 der bereiding) te doen. Wij hebben hierover echter slechts één waarneming. Een op 19.6.'28 bereid extract bleek 23.6.'28 's middags op een aalhart, na bestraling getoetst, zeer actief.

De vraag doet zich dus voor: Wat gebeurt er, wanneer wij een automatine oplossing aan zich zelf over laten?

Wij hebben allereerst gedacht, dat de vernietiging der activiteit moest worden toegeschreven aan een bacteriewerking, en inderdaad konden talrijke coccen en staafjes aan het einde van den derden dag door centrifugeeren worden verzameld. Wij waren daarom geneigd hieraan het onwerkzaam worden toe te schrijven.

Een mededeeling van BEST (65) van zeer recenten datum over de houdbaarheid van hun long- en leverextracten doet ons echter ook nog aan andere mogelijkheden denken. Hij had n.l. eveneens opgemerkt, dat de werkzaamheid na 2 tot 4 dagen grootendeels verloren is gegaan, als gevolg van het verdwijnen der histamine. Hoewel hij door toevoeging van toluol tot 10 % bacteriewerking kon uitschakelen, ging toch de afbraak voort. Hij kon deze afbraak opheffen (65. p. 259.):

1° door gedurende 4 min. op 90° C. te verhitten „In both these experiments the heated samples show no detectable loss of the vaso-dilator substance".

2° door aanzuren met zoutzuur tot P_h 2. „In one experiment in which the solution was adjusted to P_h 2 with hydrochloric acid, there was no disappearance of histamine during six days incubation. The same solution at P_h 7,2 showed a large decrease in histamine content during the same incubation period".

In analogie met de onderzoekingen van LAIDLOW (66) en MISS HARE (67) denkt hij dat „this oxydation is due to a definite enzyme system. The substance or system producing this disappearance is thermolabile" (65. p. 263). De mogelijkheid, dat wij zelf dus ook met een dergelijk proces te doen hebben eischt na het bovenstaande nader onderzoek.

HOOFDSTUK II.

METHODIEK

A. Praepareeren van het hart:

De cavia wordt door nekslag gedood. Direct daarna wordt de huid van de borst met de daar onder liggende spieren weggeknipt en voorzichtig met de schaar, door doorknippen der ribben, het borstbeen verwijderd. Het hart, nog bekleed met pericard, wordt nu zichtbaar. Het pericard wordt met een fijn pincet een weinig opgelicht en daarna opengeknipt, zoodat het hart vrij komt te liggen. Vervolgens worden de groote vaten tusschen duim en wijsvinger gevat en distaal van hart en vingers doorgeknipt.

Terwijl de vaten dichtgedrukt blijven, wordt het hart snel in een tevoren gereed gemaakt bakje met RINGER LOCKE vloeistof van 39° C. gebracht en eventueel stolsels door zacht kneden uit het hart verwijderd. De aorta wordt vrij gepraepareerd, en overtollige aanhangsels, als meegenomen deelen van de longen, de overige vaten en het pericard verwijderd. In de aorta wordt thans een glazen canule gebracht en door een ligatuur bevestigd. Vervolgens wordt het hart aan het reeds voor gebruik gereed gemaakte toestel bevestigd.

Men neme de strengste voorzorgen in acht om luchtembolie te voorkomen.

B. Perfusie toestel.

Van het toestel, dat voor de doorstrooming naar LANGENDORFF werd gebouwd, mocht ik reeds een summiere beschrijving geven (61), (zie fig. 1).

In een waterbad B., dat door een kooldraadlamp b. op 39° C. wordt

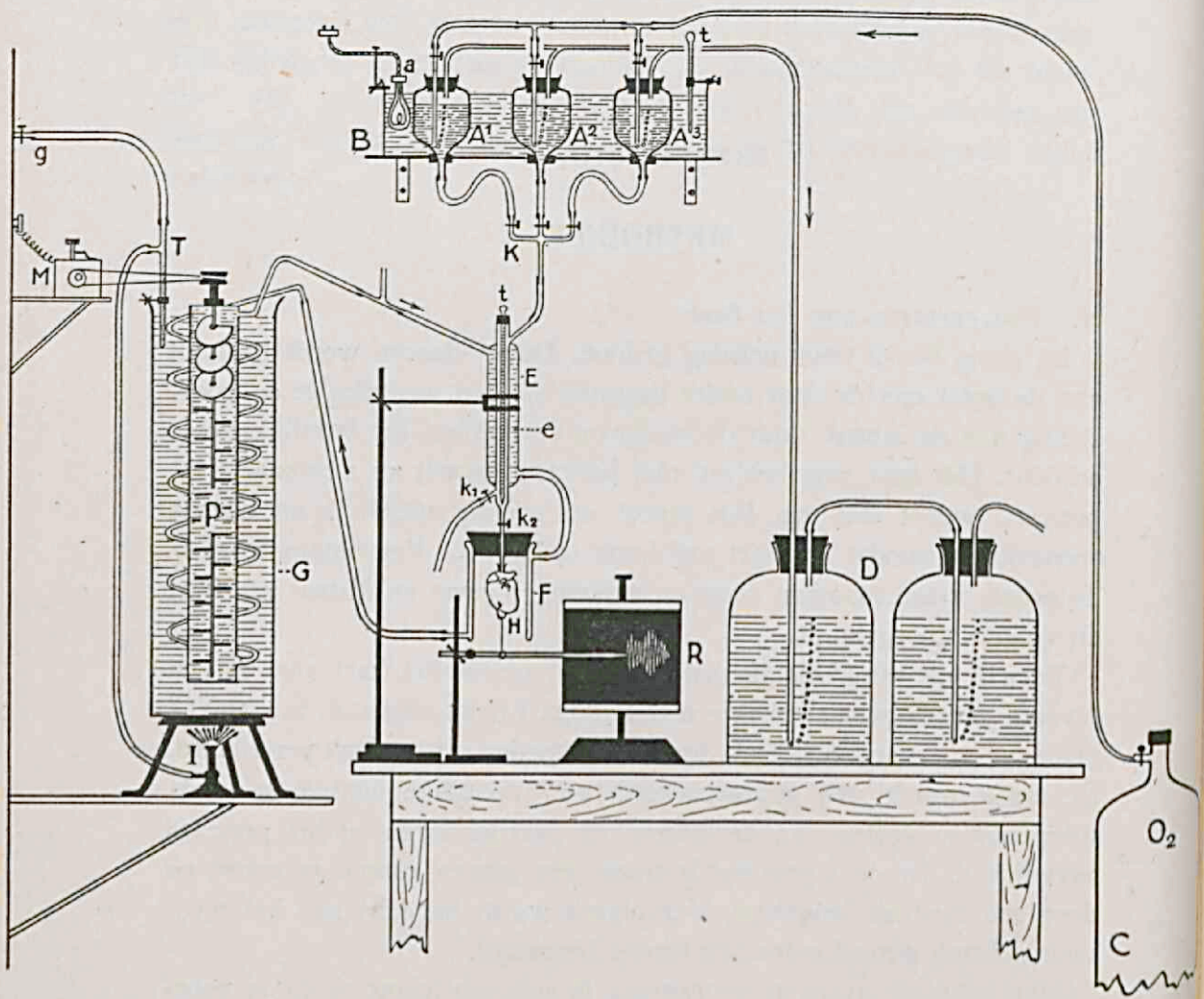


Fig. 1. Beschrijving der proefopstelling in den tekst onder B hoofdstuk II. Schaal 1 : 8.

gehouden, zijn drie reservoirs A^1, A^2 en A^3, welke ieder $\pm$ 250 c.c. van de te gebruiken perfusievloeistoffen bevatten, opgesteld. Uit de bombe C. laat men de zuurstof door elk der drie flacons doorborrelen. Omdat zij niet vrij kan ontsnappen, maar eerst nog den weerstand van de flesschen D., i. c. 30 cM. water moet overwinnen, wordt als

gevolg van dezen overdruk een grootere zuurstof verzadiging verkregen dan bij 39° zonder meer past.

De afstand van den vloeistofspiegel in de fleschjes A tot de uitstroomingsopening van de kraan k^2 bedraagt 45 c.M., zoodat de druk, die in de aorta verkregen wordt, ten gevolge van den zuurstof overdruk 75 c.M. water bedraagt, d.i. 25 c.M. lager dan de diastolische druk bij de cavia [1]).

De bodem van het waterbad B. laat van ieder reservoir A. een leiding naar een vierweg kraan K. door. Van hier passeert nu de doorstroomingsvloeistof de binnenbuis e. van een gewone koelbuis E., die nu echter met verwarmingswater van 39° C. gevoed wordt, en bereikt aldus het caviahart, waarvan de coronair vaten vanuit de aorta doorstroomd worden. De thermometer t. in de binnenbuis e. wijst dan 37° C. aan. De inhoud van de binnenbuis e., die na het inbrengen van den thermometer overblijft, bedraagt 9.5 c.c. Bij het overgaan van de eene vloeistof op de andere wordt tegelijkertijd 10 c.c. — dit is de inhoud tusschen de kranen K. en k^1 — langs de kraan k^2 afgetapt. Alleen door deze wijze van handelen weet men het juiste tijdstip, waarop het hart de nieuwe vloeistof krijgt toegevoerd.

Het verwarmingswater wordt uit den thermostaat G. op 39° betrokken. Hierin is een door den electromotor M. gedreven centrifugaalpompje P. geplaatst, dat het water behalve door de verwarmingsbuis E. ook door een dubbelwandige om het hart geplaatsten glazen manchet F. ronddrijft. Het hart H. is dus in een warm en daar de vloeistof vrij afstroomt, tevens vochtig kamertje geplaatst.

C. Voedingsvloeistoffen.

De gebruikte vloeistoffen bevatten, wanneer niets naders omtrent hun samenstelling wordt vermeld, de volgende bestanddeelen:

1. Gewone Ringer Locke vloeistof:

---

[1]) Bloeddruk cavia 75/111 m.m. Hg. of 100/150 c.M. H_2O. Harington. Amer. Journ. of Physiol. 1898. Vol. 1, p. 384.

0.200 gr. $NaHCO_3$, goed fijn gewreven.
9.0 gr. NaCl.
0.300 gr. KCl.
0.240 gr. $CaCl_2$.
0.100 gr. Glucose.
1000 gr. aq. dest. (over glas gedestilleerd).

Deze stoffen dienen in de genoemde volgorde te worden opgelost.

2. Kalium-looze RINGER-LOCKE vloeistof bevat dezelfde bestanddeelen uitgezonderd het KCl.
3. Kalium-looze automatine-RINGER-LOCKE vloeistof
   a. bestraald, b. onbestraald.

De hoeveelheid automatine wordt door ons aangegeven in pooten (pt.) d.w.z. als éénheid wordt de hoeveelheid automatine aangenomen, welke uit één kikvorschpoot geextraheerd kan worden. Van deze kaliumlooze automatine RINGER LOCKE vloeistof had ik per hart meestal slechts 100 c.c. beschikbaar, daar alleen automatinebereiding in het groot toelaat met groote hoeveelheden te werken. Na 10 à 20 min. was deze hoeveelheid het hart gepasseerd. Ik ving daarom deze vloeistof, nadat zij het hart had doorvloeid, op, en vulde er opnieuw een der kolfjes A. mede. Op deze wijze werd dus eenzelfde vloeistof meermalen gebruikt. Vermindering der werkzaamheid liet zich hierdoor nooit vaststellen.

De bestraling met radium vond vrijwel altijd 's nachts plaats en duurde dus minstens 12 uur.

De onder 1 en 2 genoemde vloeistoffen blijken ongeveer 8 à 9 dagen goed bruikbaar te blijven. In het algemeen zal men echter goed doen met zoo versch mogelijke vloeistoffen te werken.

D. Inspuiten.

De onderste zijbuis, uitgaande van de binnenbuis e., is van een kraan k^1 voorzien. Hierdoor zijn wij in staat op een willekeurig oogenblik door inspuiten een of andere stof aan de perfusie vloeistof toe te voegen, en aldus haar effect op het hart na te gaan. Aan de kraan k^1 is te dien einde een kleine nauwe vacuumslang bevestigd, welke dicht

bij de kraan is dichtgeklemd. Nadat de kraan is geopend, wordt nu proximaal van den klem door een stalen injectiecanule de inspuiting verricht.

Er zijn nog twee punten, waaraan men aandacht dient te schenken:

1° dat men de te onderzoeken stof oplost in de gebruikte perfusie vloeistof en b.v. niet in een physiologische zoutoplossing.

2° dat men de aldus verkregen oplossing tot 39 à 40 gr. voorverwarmt. Gaat men dan inspuiten dan blijkt, dat de thermometer t. in de binnenhuis e. niet van stand verandert. Alleen in dit laatste geval is men dus zeker, dat eventueel optredende chronotropiën niet afhankelijk zijn van een temperatuursverandering der voedingsvloeistof.

E. Zuurstofvoorziening.

Waar ik gemerkt had, dat bij bepaalde proefnemingen een flinke contractie der coronairvaten [1]) optrad, was het dus van belang na te gaan of mogelijk zuurstofgebrek bij de verkregen resultaten een rol gespeeld kon hebben. Een normaal groot caviahart, dat ongeveer 2 gram weegt, laat 10 cc. RINGER LOCKE per minuut door de coronairvaten passeeren.

Het zuurstofgebruik bedraagt volgens een tabel, welke MACLEOD (68) geeft, per minuut en per gram hartspier bij den hond.

1. Very slow and feeble contractions: 0.007 c.c.
2. Normal contractions: 0.05 c.c.
3. Very active contractions: 0.08 c.c.

Wij mogen dus aannemen, dat het caviahart ongeveer 0.1 c.c. O_2 per minuut gebruikt (bij een spanning van 760 mM. Hg.).

Hoeveel zuurstof is er nu in bloed en RINGER LOCKE aanwezig?

Wij dienen hier op twee voorwaarden te letten:

1. de totaal aanwezige zuurstofhoeveelheid;
2. de zuurstofspanning.

1) Invloed door verandering van temperatuur of druk is uitgesloten, daar deze constant werden gehouden.

Allereerst de toestand bij het bloed:

Wij weten, dat de zuurstof hier grootendeels gebonden voorkomt en slechts een zeer klein gedeelte in opgelosten toestand in het plasma aanwezig is. De reactie voor de gebonden zuurstof laat zich volgens de wet der massawerking als evenwichtsreactie als volgt uitdrukken:

Haemoglobine + zuurstof ⇌ oxyhaemoglobine.

Volgens deze vergelijking is, gegeven de hoeveelheid haemoglobine, de hoeveelheid oxyhaemoglobine afhankelijk van de hoeveelheid en de spanning der aanwezige zuurstof. FLACK en HILL (69) geven hiervoor de volgende tabel (voor 38° C. en hondebloed):

Oxygen pressure	Oxygen in c.c. calculated at N.T. and. P. in 100 c.c. of blood		Degree of saturation per cent	Degree of dissocation per cent
	Chemically bound	Dissolved in plasma		
10 m.M.	6.0	0.020	30.0	70.0
20 m.M.	12.9	0.041	64.7	35.3
30 m.M.	16.3	0.061	81.6	18.4
40 m.M.	18.1	0.081	90.4	9.6
50 m.M.	19.1	0.101	95.4	4.6
60 m.M.	19.5	0.121	97.6	2.4
70 m.M.	19.8	0.141	98.8	1.2
80 m.M.	19.9	0.162	99.5	0.5
90 m.M.	19.95	0.182	99.8	0.2
150 m.M.	20.0	0.303	100.0	0.0

Hieruit blijkt, dat dus reeds bij een zuurstofspanning van 60 à 70 m.M. Hg. practisch alle (97 à 99%) haemoglobine in oxyhaemoglobine is overgegaan. De totale hoeveelheid neemt zoo goed als niet meer toe, ook al verhoogt men deze spanning. Mag men dus de spanning boven dit bedrag voor de totaal aanwezige hoeveelheid zuurstof van weinig belang achten, voor haar verhouding tot het omringende weefsel is de spanning wèl van gewicht. Het drukverval naar de cel zal

immers de diffusie-snelheid en dus den zuurstofovergang sterk beinvloeden.

Hoe groot is nu normaliter de zuurstofspanning in het bloed?

De gemiddelde luchtdruk bedraagt 760 m.M. Hg.; in de longen, de schommelingen door de ademhalingsbewegingen buiten beschouwing latend, eveneens 760 m.M. Hg. Waar zich hier echter steeds verzadigden waterdamp van ongeveer 37° C. met een dampspanning van 47 m.M. bevindt, blijft er dus voor de zuurstof, stikstof, enz. 713 m.M. over. De normale buitenlucht bevat ± 21 % zuurstof, de alveolairlucht echter minder. De ventilatie der longen is immers onvolledig. De alveolair lucht bevat daarom slechts 14 à 15 % zuurstof. Haar partieele spanning bedraagt dus 14 à 15 % van 713 = ± 105 m.M. Hg. De spanning in het bloed is weer wat lager en volgens ZWAARDEMAKER (70. l.c. blz. 117) op 75 m.M. Hg. te ramen. Bovengenoemde tabel van FLACK en HILL geeft aan, dat bij dezen druk het bloed praktisch verzadigd is met zuurstof en per 100 c.c. 19.85 c.c. O_2 van 38° C. en 760 m.M. Hg. bevat, terwijl bovendien nog 0.15 c.c. in het plasma zijn opgelost. Totaal is er dus per liter bloed 200 c.c. O_2 van 760 m.M. Hg. in voorraad.

Hoe staat nu deze zuurstof het omringende weefsel ten dienste? De gaswisseling tusschen cellen en bloed kan alleen via de opgeloste en niet via de aan haemogobine gebonden zuurstof geschieden. De opgeloste zuurstof heeft, zooals ik boven vermeldde, een spanning van 75 m.M. Hg. Volgens de afgedrukte tabel is bij dien druk per liter bloed 1,5 c.c. van 760 m.M. of 15 c.c. O_2 van 75 m.M. Hg. opgelost, terwijl de overige gebonden 198,5 c.c. als het ware als buffer werkzaam zijn en er voor zorgen, dat de spanning van 75 m.M. zoo goed mogelijk gehandhaafd blijft. Men zou dus ook kunnen zeggen, dat in totaal per liter arterieel bloed aanwezig zijn:

2000 c.c. zuurstof van 75 m.M. Hg.

Hoe is nu de verhouding bij onze RINGER LOCKE vloeistof? Er is hier geen sprake van zuurstofbinding; er is alleen opgeloste zuurstof.

De absorptiecoëfficient bij 38° C. en 760 m.M. Hg. is volgens LANDOLT-BÖRNSTEIN ongeveer 0,023 = 2,3 %.

Hoe groot is echter mijn zuurstofspanning?

Uit de beschrijving van het toestel onder B. in dit hoofdstuk blijkt, dat de zuurstof wordt doorgeleid, nadat de kolfjes A. eerst geheel gevuld zijn. Het is dus duidelijk, dat zich na eenigen tijd boven den vloeistofspiegel alleen zuurstof bevindt; deze heeft dan een druk van 760 m.M. Hg. + 30 c.M. overdrukwater = ± 780 m.M. Hg., zoodat per liter RINGER LOCKE dus aanwezig zijn:

23 c.c. met 780 m.M. Hg.

De hoeveelheid zuurstof is dus in juist uit de longen betrokken arterieel bloed ongeveer *acht maal* zoo groot als in de door mij gebruikte RINGER LOCKE vloeistof. De verhouding tot het omringende weefsel is echter geheel anders. In het laatste geval is immers het drukverschil van de zuurstof tusschen weefsel en RINGER LOCKE vloeistof zeer groot, namelijk 780 m.M. Hg. Dit brengt zeker met zich mede, dat de zuurstofdiffusie naar het weefsel aanmerkelijk wordt bevorderd. Op deze wijze weet dus de RINGER LOCKE vloeistof de zuurstofbehoefte van het weefsel te dekken. Deze zeer hooge zuurstofspanning schijnt niet van essentieele beteekenis. ZWAARDEMAKER (70. l.c. blz. 372) schrijft namelijk: „Het bleek, dat zulke cellen (kernhoudende roode bloedlichaampjes van vogels, eieren van pelagische lagere dieren, enz.) bij zeer uiteenloopende zuurstofspanningen kunnen leven niet alleen, maar ook, dat de daarbij feitelijk plaats hebbende omzet niet veel verschilt. De reactiesnelheid der oxydatie blijft bij verschillende zuurstofconcentratie zelfs dezelfde. (WARBURG). Onder alle omstandigheden gaat uit de omringende vloeistof de zuurstof in genoegzame mate tot in het binnenste der cellen.

Al uiterst gemakkelijk moet dus de zuurstof ook uit het weefselvocht in de cellen kunnen binnendringen. Men mag aannemen, dat dit voor de oxydatie onontbeerlijk bestanddeel in het inwendige der

cellen oogenblikkelijk wordt vastgelegd, en dus intracellulair de zuurstofspanning ten naaste bij nul zal zijn".

Ten slotte dan de vraag: kan de contractie der coronair arteriën zuurstofgebrek verwekken?

In 10 c.c. RINGER LOCKE, die het hart normaliter per minuut doorlaat is 0.23 c.c. van 780 m.M. of 0.24 c.c. O_2 van 760 m.M. Hg. aanwezig.

Het hart heeft hiervan per minuut voor zeer fraai kloppen hoogstens 0.10 c.c. noodig, zoodat wij wel mogen aannemen, — juist omdat het zuurstof drukverschil tusschen cel en RINGER LOCKE vloeistof zoo groot is, —, dat, zoolang de doorstrooming niet beneden 4 c.c. per minuut daalt, wij geen vrees voor zuurstof gebrek behoeven te koesteren.

HOOFDSTUK III.

HET OP AUTOMATINE KLOPPENDE „KALIUMLOOZE" HART BIJ ONGEBALANCEERDE VOEDINGSVLOEISTOF

Zooals reeds in het eerste hoofdstuk nader werd uiteen gezet, moest het mogelijk zijn de hartautomatie bij gebrek aan kalium, doch met voldoende automatine toch te onderhouden. Automatinogeen, dat wil zeggen onbestraald extract, dat zoo wij weten ook nog een geringe hoeveelheid automatine bevat, zou daarnaast niet of zwak werkzaam moeten zijn.

Ik ging in deze experimenten uit van het door kaliumverarming tot stilstand gebrachte hart. Nadat het gedurende eenigen tijd fraai geklopt had op normale RINGER-LOCKE, werd de doorstrooming voortgezet met een RINGER LOCKE vloeistof, welke geen kalium chloride bevatte.

Hierbij nam ik dezelfde verschijnselen waar, als JANNINK en FEENSTRA (71) reeds in 1920 voor het konijnenhart hebben beschreven:

„Na de toevoeging der kaliumlooze vloeistof van RINGER ging het hart kort na het begin dezer doorstrooming zich sterker samentrekken, welke samentrekkingen niet even regelmatig verliepen. Meestal traden er extrasystolen op, soms ook waren in dit stadium groepvormingen waar te nemen".

„Na verloop van 1 à 2 minuten namen dan de samentrekkingen weer in sterkte af; de groepvormingen traden sterk op den voorgrond; tenslotte vertoonde het hart meestal woelbewegingen om vrij plotseling volkomen stil te staan; slechts enkele keeren werd een stilstand per lysin waargenomen".

„De tijd, die van het begin der doorstrooming af tot aan den stilstand verliep, wisselde vrij sterk. Bij sommige harten trad de stilstand reeds na een $^1/_2$ minuut op; bij andere harten duurde het 4 à 5 minuten. Deze laatste tijdsduur is echter ook wel de langste, die door ons werd aangetroffen".

„Reeds bij de eerste proeven bleek, dat bij warmbloedige harten de doorstrooming met kaliumlooze vloeistof van RINGER, nadat het hart stilstond, niet te lang mocht worden voortgezet, wil men geen gevaar loopen het hart niet meer te kunnen gebruiken; het had dan dikwijls voorgoed, ondanks (hernieuwde) doorstrooming met vloeistof van RINGER zijn automatie verloren". (71. p. 1408/1409).

In het algemeen heb ik hun waarnemingen bij het konijnenhart voor het caviahart kunnen terug vinden; op 25 voor meting bruikbare kurven kreeg ik in $^2/_5$ der gevallen min of meer critischen stilstand na gemiddeld 5 minuten (variatiebreedte $3^1/_2$—6 minuten); in $^3/_5$ der gevallen stilstand per lysin na gemiddeld $5^3/_4$ minuut (variatiebreedte $3^1/_2$—$7^3/_4$ minuut). Nimmer kreeg ik echter een stilstand na een $^1/_2$ minuut, zooals JANNINK en FEENSTRA vermeld hebben.

Ik ben geneigd de hier beschreven periode van „onrust" toe te schrijven aan de optredende debalanceering door het wegvallen van het kalium. In het volgende hoofdstuk wil ik hiervoor de bewijzen trachten te leveren.

Op het aldus tot stilstand gebrachte caviahart toetste ik nu de extracten, waarin natuurlijk geen kalium mocht voorkomen. Zelfs nadat deze een hart eenmaal hadden doorstroomd bleek het kaliumgehalte niet hooger dan 5—7 mgr. per liter.

De automatine doseering was natuurlijk in het begin een open vraag. Wel was deze voor het aalhart volkomen bekend, n.l. bestraald 3 pt. (extract uit 3 kikkerpooten) per 40—60 c.c. (7. p. 371) of 6 pt. per 100 c.c. Geheel willekeurig besloot ik toen minstens de dubbele dosis te benutten, een dosis, welke later juist even boven de drempelwaarde bleek te liggen.

Onze proeven laten zich als volgt indeelen:

§ 1. *Bestraalde extracten: „Automatine".*

A. 12 gewone doorstroomingen.

B. 5 achtereenvolgende doorstroomingen met de zelfde vloeistof.

5 achtereenvolgende doorstroomingen met steeds grootere verdunningen van deze vloeistof ter bepaling van de automatine drempelwaarde.

C. 6 gewone doorstroomingen om deze drempelwaarde nader te bevestigen.

§ 2. *Niet bestraalde extracten: „Automatinogeen".*

4 gewone doorstroomingen.

§ 3. *Zwak bestraalde extracten.*

2 gewone doorstroomingen.

§ 1. BESTRAALDE EXTRACTEN: „AUTOMATINE".

A. *Overzicht gewone doorstroomingen.*

Positief:	D.20[1])	en	51.	12	pt.	per	100	c.c.
	D.24			12½	pt.	„	„	„
	D.3—4	en	6.	13	pt.	„	„	„
	D.38			14	pt.	„	„	„
	D.40			15	pt.	„	„	„
	D.31			16	pt.	„	„	„
	D.9	en	10.	17	pt.	„	„	„ „
Negatief:	D.22			12	pt.	per	100	c.c.

Het weder ontwaken van het door kalium onttrekking tot stilstand

[1]) D.20. en overeenkomstige aanwijzigingen duiden uit de totale reeks van doorstroomde caviaharten een bepaald geval aan.

gebrachte hart, meestal critisch, geschiedt gemiddeld na $2^1/_3$ minuut (variatiebreedte $^1/_3$—$5^1/_2$ minuut). Figuur 2 geeft hiervan een voorbeeld. Daar staan echter gevallen tegenover waar enkele inleidende contracties gevolgd worden door grootere of kleinere groepen, totdat tenslotte een regelmatig kloppen verkregen wordt, zooals in figuur 3. Ik ben er in geslaagd dit op automatine kloppen in D.10 gedurende 2 uren te handhaven, waarna de proef werd afgebroken.

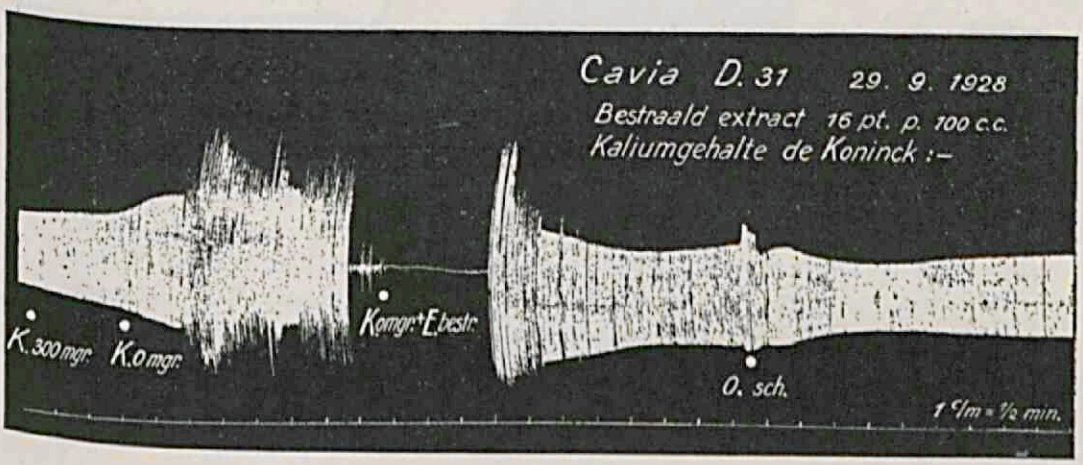


Fig. 2. D.31. Bestraald extract: automatine. Herleving van het door kalium en automatine verarming tot stilstand gebrachte hart. Achtereenvolgens kreeg het hart normale Ringer Locke met 300 mgr. KCl per liter — Ringer Locke zonder KCl en Ringer Locke zonder KCl, maar met bovendien 16 pt. bestraald extract per 100 c.c. Bij O. sch. overschenken der automatine vloeistof voor hernieuwde doorstrooming.

Thans mogen de hierboven aangegeven experimenten hier in het kort worden beschreven:

Methode: Zooals ik reeds in den aanvang van dit hoofdstuk vermeld heb, wordt aan het caviahart allereerst aangeboden:

I. normale Ringer Locke vloeistof. Nadat het eenigen tijd hierop goed geklopt heeft, wordt de doorstrooming voortgezet met

II. Ringer Locke vloeistof zonder kaliumchloride. Na verloop van gemiddeld $5^1/_3$ minuut treedt stilstand op. Oogenblikkelijk daarop, wordt dan doorvloeid met

III. een kaliumlooze Ringer Locke vloeistof, welke p. 100 c.c. een bepaald

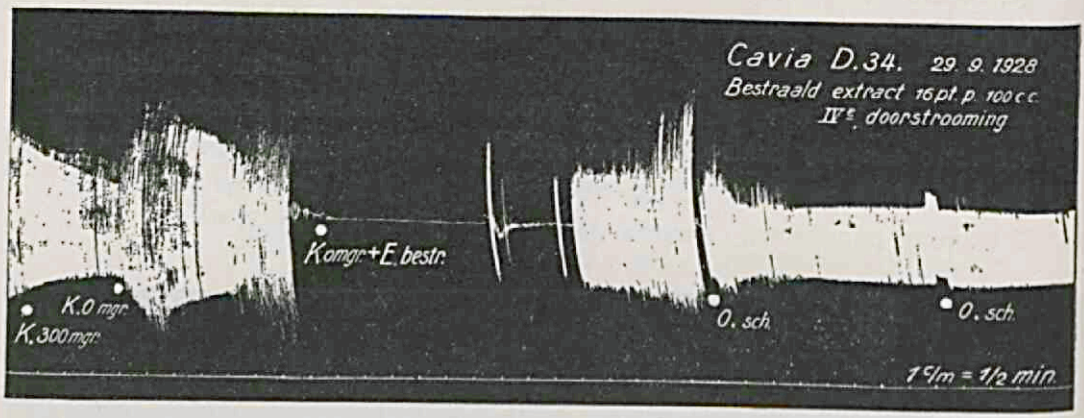


Fig. 3. D.34. Bestraald extract: automatine. Herleving van het door kalium en automatineverarming tot stilstand gebrachte hart met een reeds driemaal gebruikte automatine vloeistof. Achtereenvolgens kreeg het hart normale RINGER LOCKE met 300 mgr. KCl per liter — RINGER LOCKE zonder KCl en RINGER LOCKE zonder KCl, maar met bovendien 16 pt. bestraald extract per 100 c.c. Bij O. sch. overschenken der opgevangen automatine vloeistof voor hernieuwde doorstrooming.

aantal eenheden automatine bevat. Een eenheid (pt.) is de hoeveelheid extract, welke uit één kikvorschpoot geextraheerd kan worden.

POSITIEF:

D.3. 1-9-1928. 13 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na $5^1/_4$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na $^1/_2$ minuut. Er treden eerst twee afzonderlijke contracties op; daarna zet regelmatig kloppen in. De hartslagen waren in den aanvang klein, maar bereikten na 1 minuut de oorspronkelijke grootte uit I. Dit kloppen handhaafde zich 18 minuten en werd gevolgd door stilstand per lysin.

D.4. 1-9-1928. 13 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer lytisch na $7^3/_4$ minuut. Voorkamer klopte door.

III. Herleving van de kamer na $^1/_3$ minuut. De eerste periode van $3^1/_4$ minuut was gekenmerkt door groepvorming en verspreide afzonderlijke contracties. De tweede periode gaf normaal kloppen gedurende 4 minuten. De derde periode van 16 minuten vertoonde afwisselend twee groepen met geringe hefhoogte en frequentie en twee groepen met normale hefhoogte en frequentie. Proef gestaakt.

D.6. 3-9-1928. 13 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na 6 minuten. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na $2^1/_2$ minuut. Er volgde 4 minuten regelmatig kloppen. De contracties waren slechts klein. Snel trad stilstand van de kamer in. De voorkamer klopte door. De automatine-oplossing kwam eerst 2 minuten na den stilstand in het hart. Hierin wil ik de oorzaak zien, dat de herleving van de kamer niet zoo volledig als anders, gelukte.

D.9. 7-9-1928. 17 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na $4^3/_4$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na $5^1/_2$ minuut, nadat massage was toegepast. Het kloppen heeft zich 25 minuten gehandhaafd, en vertoonde geheel het karakter der contracties uit de derde periode van D. 4. Proef gestaakt.

D.10. 7-9-1928. 17 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch (na ongeveer $4^1/_2$ minuut; serrefine sprong 1 maal los in deze periode). Dan volgden nog 3 contracties. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na $^1/_2$ minuut. Er volgde eerst een groep van drie contracties. Na een rustperiode van 10 seconden hervatte de kamer zijn kloppen; de frequentie aanvankelijk nog gering bereikte na $^3/_4$ minuut de oorspronkelijke waarde. Dit kloppen liet zich gedurende 2 uur handhaven. De proef moest hier gestaakt

worden, omdat de zuurstofbombe ledig was geworden. Het zuurstofgebrek had reeds aan het eind der proef aanleiding gegeven tot vermindering van de contractiehoogte en de frequentie.

D.20. 20-9-1928. 12 pt. per 100 c.c.

I. Kloppen was van het begin af woest. De inotropie wisselde sterk.

II. Stilstand van de kamer per lysin na $5^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.

III. Herleving van de kamer na $5^1/_2$ minuut. Het kloppen was regelmatig; de contracties waren echter klein, ongeveer $^1/_4$ van de oorspronkelijke grootte. Na 26 miten proef gestaakt.

D.24. 26-9-1928. $12^1/_2$ pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.

II. Stilstand van de kamer per lysin na $6^3/_4$ minuut. Voorkamer klopte door.

III. Herleving van de kamer na 3 minuten. Enkele contracties en groepen wisselden de eerste $3^1/_4$ minuut elkaar af. Nu volgde gedurende 46 minuten regelmatig kloppen. De contractiehoogte wisselde hier een weinig, terwijl ook de frequentie iets geringer geworden was. Tenslotte mocht ik nog gedurende 3 minuten een normale frequentie en contractiehoogte registreeren. Proef gestaakt.

D.31. 29-9-1928. 16 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.

II. Stilstand van de kamer critisch na $3^1/_2$ minuut. Er volgden nog enkele zeer kleine kamercontracties. Voorkamer klopte door.

III. Herleving van de kamer na $1^1/_3$ minuut. Eerst wat onregelmatig maar bijna direct zeer fraai kloppen volkomen gelijk aan I. Na 10 minuten proef gestaakt.

D.38. 7-11-1928. 14 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.

II. Stilstand van de kamer critisch na 4 minuten. Voorkamer klopte door..

III. Herleving van de kamer na 4 minuten. Eerst enkele contracties; aansluitend regelmatig kloppen met iets

geringere frequentie; contractiehoogte eveneens kleiner, ongeveer $^1/_2$ oorspronkelijk grootte. Na 15 minuten proef gestaakt.

D.51. 20-12-1928. 12 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer lytisch. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer zeer goed. Normale contracties als bij den aanvang. Proef gestaakt. De registratie liet geen waarnemingen omtrent den tijd toe.

NEGATIEF.

D.22. 20 9-1928. 12 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na 6 minuten. Voorkamer klopte door.
III. Herleving volgde niet. Voorkamer bleef voortkloppen. Na 11 minuten massage. Gedurende 12 minuten konden nu nog zeer minimale contracties — $^1/_{15}$ van de oorspronkelijke grootte — worden geregistreerd.

Bij nadere bestudeering van deze korte protocollen blijkt, dat ik eigenlijk niet uitging van een geheel tot stilstand gebracht hart. De voorkamer is steeds blijven voortkloppen. Er is dus eigenlijk alleen sprake van een weder ontwaken van de kamercontracties. Onze slotconclusie is dus, dat dit herleven van de kamer door opheffing van het „hartblock" ons in alle gevallen op één na gelukt is.

B. *Overzicht achtereenvolgende doorstroomingen.*

De vloeistoffen uit D.24 en D.31 werden ieder nog 4 maal benut. (D.25 t/m D.28—D.32 t/m D.35).

De concentratie is bij D.31 t/m D.35 constant op 16 pt. per 100 c.c. gehouden. Bij alle gelukte de herleving. De in fig. 4 afgebeelde curve laat zien hoe fraai het hart zich op een reeds 4 maal benutte vloeistof

herstelt. Het kaliumgehalte is natuurlijk aan het eind van deze 5e doorstrooming wat opgeloopen, echter niet zeer veel: het bedroeg 20 mgr. per liter.

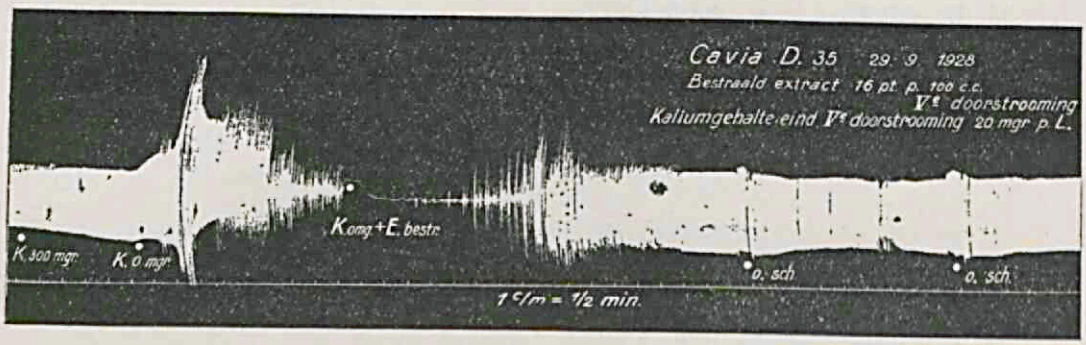


Fig. 4. D.35. Bestraald extract: automatine. Herleving van het door kalium- en automatineverarming tot stilstand gebrachte hart met een reeds viermaal gebruikte automatine vloeistof. Achtereenvolgens kreeg het hart normale RINGER LOCKE met 300 mgr. KCl per liter — RINGER LOCKE zonder KCl en RINGER LOCKE zonder KCl, maar met bovendien 16 pt. bestraald extract — per 100 c.c. Bij O. sch. overschenken der opgevangen automatine vloeistof voor hernieuwde doorstrooming.

Bij D.24 heb ik een langzame verdunning der perfusievloeistof toegepast, om eenigszins de drempelwaarde te weten te komen, aldus:

D.24 12½ pt. per 100 c.c. ....positief
D.25 12 pt. per 100 c.c. ....positief
D.26 11 pt. per 100 c.c. ....positief
D.27 10½ pt. per 100 c.c. ....negatief
D.28 9½ pt. per 100 c.c. ....negatief.

Wij zien dus, dat de drempelwaarde op deze wijze bepaald, bij ongeveer 11 pt. per 100 c.c. ligt. Kaliumgehalte eveneens aan het eind der 5e doorstrooming 20 mgr. per liter.

Hieronder volgt een korte beschrijving van deze nieuwe groep van experimenten:
Methode: Deze is geheel gelijk aan die onder § I. A.

Groep I: Dalende concentratie automatine D.24 t/m D.28.

POSITIEF.

D.24. 26-9-1928. 12½ pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na 6¾ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na 3 minuten. Enkele contracties en groepen wisselden gedurende de eerste 3¼ minuut elkaar af. Nu volgde gedurende 46 minuten regelmatig kloppen. De contractiehoogte wisselde hierbij een weinig, terwijl ook de frequentie iets geringer geworden was. Tenslotte mocht ik nog gedurende 3 minuten een normale frequentie en contractiehoogte registreeren. Proef gestaakt.

D.25. 26-9-1928. 12 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na 5¼ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na 3 ¼ minuut. Er volgden drie contracties. Na een rustperiode van 20 seconden zette een fraai regelmatig kloppen in, dat zich 21 minuten handhaafde. Tengevolge van een fout in de proefneming werd de proef verder gestaakt.

D.26. 26-9-1928. 11 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na 5¼ minuut. Voorkamer bleef doorkloppen.
III. Herleving van de kamer na ⅓ minuut. Er volgden 7 contracties. Na een rustperiode van 6 seconden zette een zeer fraai regelmatig kloppen in. Experiment beëindigd.

NEGATIEF.

D.27. 26-9-1928. 10½ pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na 5½ minuut. Voorkamer bleef doorkloppen.

III. Herleving van de kamer volgde niet. Op massage zeer geringe reactie. Voorkamer klopte door. Proef gestaakt.

D.28. 26-9-1928. 10 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. Geen tijd geregistreerd wegens fouten van het kymographion.

Groep II. Constante concentratie automatine. D.31 t/m D.35.

POSITIEF.

D.31. 29-9-1928. 16 pt. per 100 c.c. Figuur 2.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na $3^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na $1^1/_3$ minuut. Eerst wat onregelmatig [1]), maar bijna direct zeer fraai kloppen volkomen gelijk aan I. Na 10 minuten proef gestaakt.

D.32. 29-9-1928. 16 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na $3^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na $1^3/_4$ minuut. Eerst volgde een groep van $^3/_4$ minuut. Na een rustperiode van 20 seconden zette opnieuw kloppen in. Dit was eerst als bij de genoemde groep nog wat onregelmatig [1]) gedurende $1^3/_4$ minuut; thans gedurende $5^1/_2$ minuut zeer fraai kloppen. Proef gestaakt.

D.34. 29-9-1928. 16 pt. per 100 c.c. Figuur 3.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na $3^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na 3 minuten. Er volgde gedurende $5^1/_2$ minuut een periode van onregelmatig [1])

1) Dit onregelmatig kloppen heeft volkomen dezelfde eigenaardigheden, welke ik bij het uitwasschen van het kalium tegenkwam, als: extra-systolen, woelbewegingen en groepvorming.

kloppen, gekenmerkt door groepvorming, extra-systolen en woelbewegingen. Aansluitend werd zeer fraai kloppen geregistreerd gedurende $8^3/_4$ minuut, waarna de proef werd afgebroken.

D.35. 29-9-1928. 16 pt. per 100 c.c. Figuur 4.

I. Goed kloppen.

II. Stilstand van de kamer per lysin na $4^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.

III. Herleving van de kamer na $1^1/_3$ minuut. Er volgde gedurende $5^2/_3$ minuut een periode van onregelmatig [1]) kloppen, gekenmerkt door groepvorming, extra-systolen en woelbewegingen, aansluitend werd zeer fraai kloppen geregistreerd gedurende $19^1/_2$ minuut; tijdens de volgende $^1/_2$ minuut werden nu kleine contracties en een geringe frequentie waargenomen. Gedurende 28 minuten volgde nu weer fraai kloppen. Daarna werden deze kloppingen kleiner en minder talrijk. Na 15 minuten proef gestaakt.

Onze slotconclusie uit § I. A. wordt hiermede dus weer bevestigd. Het aantal positieve gevallen wordt hier door tot 17 opgevoerd, terwijl tevens blijkt, dat een automatine vloeistof zich meerdere malen laat benutten. Dit laatste feit kende ik trouwens reeds, omdat ik in de meeste gevallen per hart over hoogstens 100 c.c. automatine vloeistof beschikte en daarom, zooals ik onder C in hoofdstuk II beschreef, genoodzaakt was deze na de perfusie op te vangen om ze nogmaals te gebruiken.

C. *Overzicht drempelwaarde bepalingen.*

Voor bepaling der drempelwaarde heb ik, behalve de bovengenoemde reeks D24 t/m D28, ook gewone doorstroomingen benut, en wel:

D.7 en 8	6 pt. per 100 c.c.	-negatief.
D.29, 30 en 36	10 pt. per 100 c.c.	-negatief.
D.37	11 pt. per 100 c.c.	-positief.

[1]) Zie noot vorige bladzijde.

In de laatste drempelbepaling D37 -11 pt. per 100 c.c., welke in fig. 5 is afgebeeld, blijkt uit de nog weinig fraaie herleving, dat wij den drempel slechts weinig hebben overschreden, en **dat dus voor goed herstel minstens 12 pt. per 100 c.c. aanwezig moeten zijn,** een dosis, welke 2 maal zoo groot blijkt als die voor het aalhart.

Ook hier is het kaliumgehalte bepaald. Het was voor de doorstrooming niet aantoonbaar, terwijl het na afloop niet meer dan 5 mgr. per liter bedroeg.

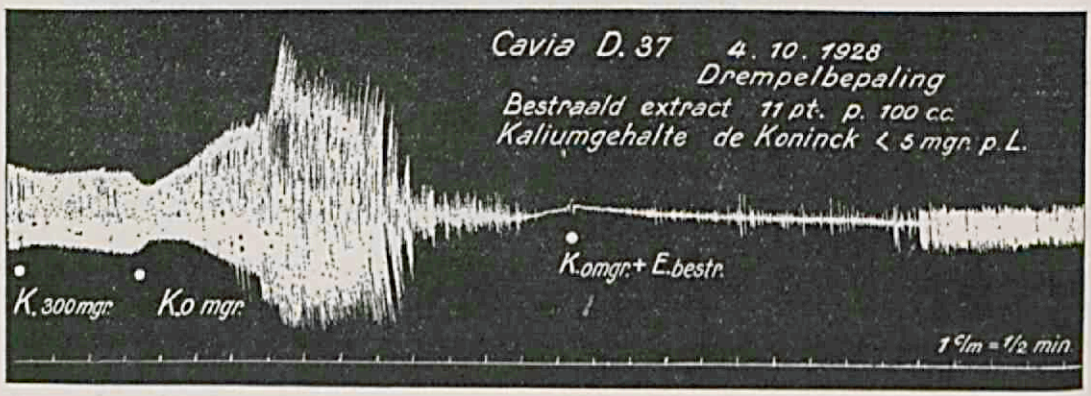


Fig. 5. D.37. Bestraald extract: automatine. Drempelbepaling. Herleving van het door kalium- en automatineverarming tot stilstand gebrachte hart. Achtereenvolgens kreeg het hart normale RINGER LOCKE met 300 mgr. KCl per liter — RINGER LOCKE zonder KCl en RINGER LOCKE zonder KCl, maar met 16 pt. bestraald extract per 100 c.c.

Een korte bespreking van bovengenoemde experimenten moge hier volgen:
Methode: Deze is geheel gelijk aan die onder § I. A.

POSITIEF.

D.37. 4-10-1928. 11 pt. per 100 c.c. Figuur 5.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na $5^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer na 1 minuut. Enkele contracties en groepen wisselden elkaar gedurende de eerste

4 minuten af. Dan volgde een meer regelmatig kloppen; de contractiehoogte was echter slechts de helft van de aanvankelijke grootte. Na 5 minuten stilstand per lysin.

NEGATIEF.

D.7. 5-9-1928. 6 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na 6½ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. Voorkamer klopte door.

D.8. 5-9-1928. 6 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na 5¼ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. Voorkamer klopte door.
N.B. Voor deze doorstrooming werd de vloeistof uit D.7 nogmaals gebruikt.

D.29. 28-9-1928. 10 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer lytisch na 6¼ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. Voorkamer klopte door.

D.30. 28-9-1928. 10 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer lytisch na 7 minuten. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. Voorkamer klopte door.
N.B. Voor deze doorstrooming werd de vloeistof uit D.29. nogmaals benut.

D.36. 3-10-1928. 10 pt. per 100 c.c.
I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer lytisch na 4½ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet.

Onze slotclonclusie uit § I. A. wordt hiermede dus weer bevestigd. Het aantal positieve gevallen, waarbij een voldoende hoeveelheid automatine gebruikt werd is nu tot 18 gestegen.

§ 2. NIET BESTRAALDE EXTRACTEN: „AUTOMATINOGEEN".

In hoofdstuk I blz. 20 mocht ik er reeds op wijzen, dat normaliter in onbestraalde extracten ook reeds automatine voorkomt, en het was dus niet uitgesloten, dat wanneer ik de concentratie maar hoog genoeg nam, ook hier het door kaliumlooze RINGER LOCKE tot stilstand gebrachte hart zou herleven. De hooge doseering zou echter ook door mogelijk toxische eigenschappen een bezwaar kunnen zijn, zoodat ik ook lagere doses geprobeerd heb en wel:

D.11 26 pt. per 100 c.c. enkele minimale contracties.
D.12 26 pt. per 100 c.c. negatief.
D.18 24 pt. per 100 c.c. negatief.
D.19 16 pt. per 100 c.c. negatief.

In fig. 6 beeld ik de eerstgenoemde doorstrooming D.11. af.



Fig. 6. D.11. Onbestraald extract: automatinogeen. Herleving van het door kalium- en automatineverarming tot stilstand gebrachte hart gelukt hier niet. Het hart kreeg achtereenvolgens normale RINGER LOCKE met 300 mgr. KCl per liter — RINGER LOCKE zonder KCl en RINGER LOCKE zonder KCl, maar met 26 pt. onbestraald extract per 100 c.c. Op massage volgt nog een zwak effect.

Nog hoogere doseering leek niet wenschelijk, omdat dan een nog grootere, en dan zeker door zuurstofgebrek, storende contractie der coronairvaten te vreezen was. Dit verschijnsel zal ik later nog in een nieuw hoofdstuk ter sprake brengen.

Het kaliumgehalte, dat weer werd gecontroleerd, was niet verhoogd, dat wil zeggen maximaal bevatten onze automatine oplossingen 5 mgr. per liter.

Het verschil tusschen bestraald en onbestraald komt dus hier veel duidelijker aan het licht dan ooit het geval geweest is bij koudbloedige dieren, n.l. bestraalde extracten — automatine — zijn in bijna 100% der gevallen werkzaam; onbestraalde extracten — automatinogeen — praktisch geheel onwerkzaam.

Een korte beschrijving van bovengenoemde vier proeven laat ik hier volgen:
Methode: Deze is geheel gelijk aan die onder § I. A. De extracten zijn hier natuurlijk niet bestraald.

NEGATIEF.

D.11. 11-9-1928. 26 pt. per 100 c.c. Figuur 6.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na $7^3/_4$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Er werden spontaan slechts enkele kleine kamercontracties geregistreerd, terwijl de voorkamer bleef voortkloppen. Op massage trad nog een continu weinig frequent kloppen op; de contracties waren zeer klein: $^1/_5$ van de oorspronkelijke grootte.

D.12. 11-9-1928. 26 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. De voorkamer bleef echter voortkloppen. Door het losschieten van de serre-fine kon geen tijdsopgaaf verstrekt worden.

D.18. 18-9-1928. 24 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer critisch na $5^1/_4$ minuut. Voorkamer klopte door.
III. Herleving van de kamer volgde niet. Na 3 minuten eenmaal een zeer kleine contractie. De voorkamer bleef echter voortkloppen.

D.19. 18-9-1928. 16 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.
II. Stilstand van de kamer per lysin na $6^3/_4$ minuut. Voorkamer bleef voortkloppen.
III. Herleving van de kamer volgde niet. De voorkamer bleef echter voortkloppen.
N.B. Voor deze doorstrooming werd de vloeistof uit D.18., na verdunning op 16 pt. per 100 c.c, nogmaals gebruikt.

Ook hier blijkt weer bij nadere bestudeering van deze korte protocollen, dat zooals reeds boven vermeld van een herleving der kamer geen sprake was; de voorkamer is echter steeds blijven voortkloppen. Op 't eind van dit hoofdstuk wil ik nader op het verschillend gedrag van kamer en voorkamer terugkomen.

§ 3. ZWAK BESTRAALDE EXTRACTEN.

Door toevallige omstandigheden had ik ook de beschikking over zwak bestraalde oplossingen. De onbestraalde extracten die n.l. voor D.11 en D.12 onder B vermeld gebruikt waren en die zich practisch onwerkzaam hadden getoond, werden gedurende een nacht bestraald. De vloeistofkolom bereikte hier in het bestralingsvat een dikte van 5 c.M., omdat zij voor de genoemde perfusie reeds waren verdund. De β stralen zullen dus alleen in de bovenste 1—2 c.M. hun werkzaamheid hebben kunnen ontvouwen en de hoeveelheid automatine zal, hoewel toegenomen, toch nog niet maximaal zijn.

De resultaten waren in vereenstemming met deze verwachting, n.l. wij kregen herstel, hoe wel zwak:

D.13 21 pt. per 100 c.c. zwak positief.
D.14 13 pt. per 100 c.c. zwak positief.

Van D.14 geef ik in fig. 7 een afbeelding.

Het kaliumgehalte bedroeg als gewoonlijk na afloop niet meer dan 5 mgr. per liter.

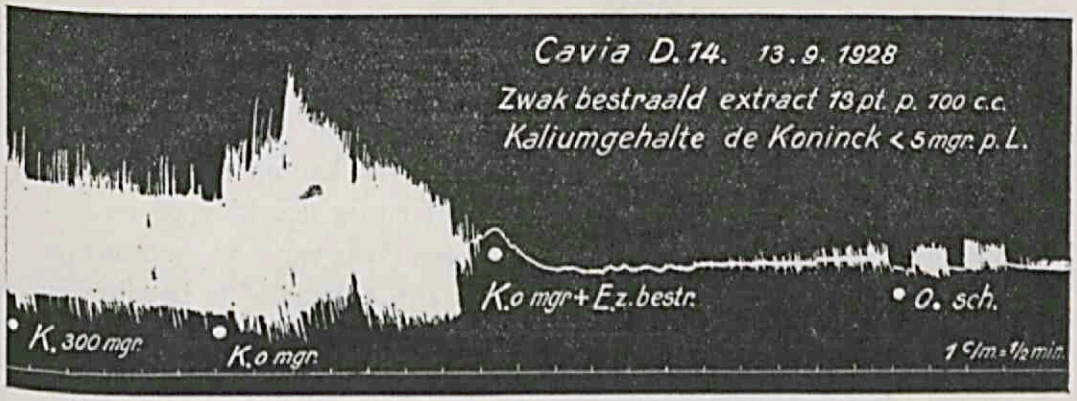


Fig. 7. D.14. Zwak bestraald extract. Zwakke herleving van het door kalium- en automatineverarming tot stilstand gebrachte hart. Het hart kreeg achtereenvolgens normale RINGER LOCKE vloeistof met 300 mgr. KCl per liter — RINGER LOCKE zonder KCl en RINGER LOCKE zonder KCl, maar met 13 pt. zwak bestraald extract per 100 c.c. Bij O. sch. overschenken der opgevangen automatine vloeistof voor hernieuwde doorstrooming.

Deze laatste harten vertoonden de volgende bijzonderheden.

Methode: Deze is geheel gelijk aan die onder § I. A.

ZWAK POSITIEF.

D.13. 13-9-1928. 21 pt. per 100 c.c.

I. Goed kloppen.

II. Stilstand van de kamer critisch. Voorkamer klopte door. Wegens losschieten van de serre-fine tijd niet nader aan te geven.

III. Herleving van de kamer, na ongeveer $^1/_2$ minuut, was slechts zwak. De contracties waren klein, verspreid in groepen. Voorkamer klopte door. Na 9 minuten proef gestaakt.

D.14. 13-9-1928. 13 pt. per 100 c.c. Figuur 7.

I. Goed kloppen.

II. Stilstand van de kamer lytisch na $3^1/_2$ minuut. Voorkamer klopte door.

III. Herleving van de kamer, na ongeveer 3 minuten, was slechts zwak; de contracties waren klein, verspreid en in groepen. Voorkamer klopte door. Na 7 minuten proef gestaakt.

Bij de bestudeering van alle protocollen blijkt zeer duidelijk, dat ik niet uitgegaan ben van een geheel tot stilstand gebracht hart. Alleen de kamer werd door het uitwasschen van kalium en automatine tot stilstand gebracht. De voorkamer bleef rustig doorkloppen en had blijkbaar, zooals onder meer in D.7, aan een dosis van 6 pt. automatine per 100 c.c. nog langen tijd genoeg om zijn automatie te handhaven. Kaliumlooze RINGER LOCKE zonder automatine geeft echter ook na korten tijd onverbiddelijken stilstand van de voorkamer.

In al de gevallen, waarin de kamer na toevoeging van automatine zijn werkzaamheid hervat, is er in den waren zin des woords niet sprake van herleving, maar van herstel der geleiding in den bundel van HIS. Wij hebben hier dus een dromotroop effect voor ons en inderdaad blijkt uit de onderzoekingen, welke ik in hoofdstuk VI heb besproken, dat de automatine ook een uitgesproken invloed uitoefent op de dromotropie en wel bij juiste hoeveelheid in positieven zin.

Men zou wellicht naar aanleiding van deze proeven de vraag kunnen stellen:

„Mag men, waar het hier alleen ging om dromotrope invloeden, nu nog den naam automatine handhaven?"

De proefnemingen van ZWAARDEMAKER bij het aalhart lieten het stilzetten van kamer èn voorkamer wel toe. Bij het aalhart is er dus wel degelijk sprake van een herleving van de hartautomatie. Bij het zoogdierhart is men daartoe echter niet in staat. Wij zouden het ons, mede naar aanleiding van de proeven van DEMOOR en HABERLANDT, als volgt kunnen voorstellen:

De automatine hoopt zich in het specifieke hartspierweefsel op —

in den bundel van His in betrekkelijk geringe hoeveelheid — in den sinus (en atrioventriculair?) knoop in veel grootere hoeveelheid.

Hierin moet men dan ook de oorzaak zoeken, dat uit den sinusknoop zoo gemakkelijk een werkzaam extract kon worden bereid, en dat de „SINUS RINGER" van HABERLANDT zooveel werkzamer was, dan zijn „BASIS RINGER".

Gaat men met kaliumlooze RINGER-LOCKE uitwasschen, dan geraakt allereerst in den bundel van HIS de hoeveelheid automatine beneden de voor de functie vereischte drempelwaarde. De geleiding is daarmede opgeheven en de kamer staat stil.

Om den sinus- (en atrioventriculair?) knoop het zwijgen op te leggen moet men wegens de grootere hoeveelheid aanwezige automatine langer uitwasschen. Het na stilstand opnieuw toedienen van automatine geeft dan wel weer ontwaken van den sinus knoop i.c. de voorkamer, maar herstel van de geleiding in den bundel van HIS laat zich nu niet meer bewerken.

Hierin wil ik de verklaring zien voor het schijnbaar afwijkend gedrag van het zoogdierhart en heb ik tevens antwoord gegeven op enkele vragen, waarop ik op den Physiologendag 1928 te Groningen nog het antwoord schuldig moest blijven (61. p. 753).

Nog enkele punten vragen onze aandacht. In de eerste plaats het kaliumgehalte, dat hoewel laag, misschien toch nog van invloed is geweest; in de tweede plaats de debalanceering, die door het uitwasschen van het kalium optreedt.

Wanneer het kaliumgehalte maar laag blijft, is men zeker dat het geen invloed uitoefent op het herstel der automatie. Dit moge blijken uit de volgende waarnemingen.

1° In de verdunningsproef onder § I. B. D.24 t/m D.28 liep het kaliumgehalte door de herhaalde doorstroomingen op tot 20 mgr. per liter. De automatine dosis verminderden wij door een weinig te verdunnen. Het hart stond tenslotte stil (D.27 en D.28).

2° De proeven D.74 en D.75 uit het volgende hoofdstuk wezen

uit, dat een vermindering der kaliumdoses tot 100 mgr. per liter, het hart doet stilstaan na 12—16 minuten.

Waar ik soms nog minimale doses 4—5 mgr. kalium per liter in mijn automatine vloeistoffen heb, daar kan ik dus na het bovenvermelde zeker zijn, dat kalium practisch geen rol voor het herstel der automatie gespeeld kan hebben.

De vraag kan gesteld worden: „Is het totaal wegnemen van het kalium, waardoor een debalanceeren der normale ionen verhoudingen bewerkt wordt, niet zoo onphysiologisch, dat de experimenteele uitkomsten van het onderzoek naar de automatie eigenschappen van een dergelijk hart met groote kritiek aanvaard dienen te worden?"

In het volgende hoodstuk heb ik daarom getracht de balanceering, zij het op lager niveau, te handhaven, door zoowel de hoeveelheid kalium als calciumchloride van de RINGER LOCKE vloeistof te verminderen.

HOOFDSTUK IV.

HET OP AUTOMATINE KLOPPENDE „KALIUMARME" HART BIJ „LAAG GEBALANCEERDE VOEDINGSVLOEISTOF"

De vraag aan het slot van het vorige hoofdstuk opgeworpen, bracht ons er toe het kaliumarme hart mede onder de experimenten op te nemen.

Het gewone hart bleef daarom voorloopig buiten beschouwing, omdat, als wij verschil in werking tusschen bestraalde en onbestraalde extracten wilden aantoonen, wij genoodzaakt zijn de straling in de perfusie vloeistof en in het weefsel i.c. het kalium, zooveel mogelijk te elimineeren.

De moeilijkheid bestaat echter, dat het hart op kaliumonttrekking, zooals wij dat in het vorige hoofdstuk beschreven, met geleidingsstoornissen, extra-systolen, groepvormingen en inotropie veranderingen reageert.

Is dit te ontgaan?

De mogelijkheid bestond, dat de snelle uittocht der diffusibele K. ionen door den plotselingen val van 300 op 0 mgr. KCl per liter RINGER LOCKE de oorzaak was voor de waargenomen verschijnselen, en het dus wellicht, via den weg van meer geleidelijke uitwassching gelukken zou steeds een rustig kloppend hart zonder geleidingsstoornissen enz. te verkrijgen.

In D.66 heb ik dit trachten te verwezenlijken door het hart achtereenvolgens te doorstroomen met:

I. RINGER LOCKE per liter 300 mgr. KCl
II. RINGER LOCKE per liter 150 mgr. KCl.
III. RINGER LOCKE per liter 75 mgr. KCl.

De eerste overgang (I op II) wordt redelijk goed verdragen, de tweede (II op III) vertoont echter direct de door JANNINK en FEENSTRA (71) beschreven caracteristica. (Zie blz. 32 en 33).

Het blijkt dus wel, dat rustig kloppen langs dezen weg niet verkregen kan worden, tenzij wellicht de overgangen veel kleiner gemaakt worden, bijvoorbeeld van 300 op 200, van 200 op 150, van 150 op 125 mgr. enz., dat wil zeggen, tenzij wij het hart steeds ruime gelegenheid geven zich op de nieuwe balanceering in te stellen. Niet alleen, dat een dergelijke weg zich met ons perfusie apparaat moeilijk laat bewandelen, maar tenslotte krijgen wij een hart, waarin zooals vanzelf spreekt de positie van het calcium tegenover het kalium een overwaardige is geworden.

Uit de fundamenteel geworden onderzoekingen van J. LOEB (72)

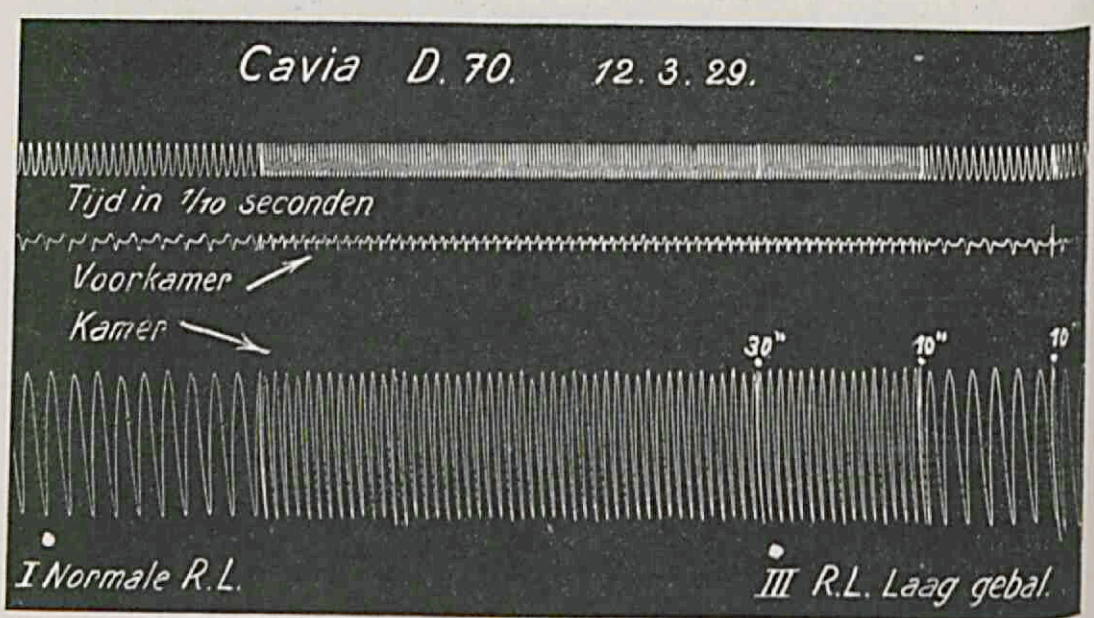


Fig. 8. D.70. Overgang van I. normale RINGER LOCKE met 300 mgr. KCl en 240 mgr. $CaCl_2$ per liter, op III, laag gebalanceerde RINGER LOCKE vloeistof met 100 mgr. KCl en 120 mgr. $CaCl_2$ per liter, wordt goed verdragen.

volgt overduidelijk, dat wij tegelijk met het kalium ook het calcium dienen te verminderen.

Ik probeerde nu dan ook in D.67, 68, 69 en 70 achtereenvolgens den overgang op de volgende vloeistoffen:

I. RINGER LOCKE per liter 240 mgr. $CaCl_2$ 300 mgr. KCl.
II. RINGER LOCKE per liter 180 „ „ 200 „ „
III. RINGER LOCKE per liter 120 „ „ 100 „ „

Ik verkreeg hiermede meestal gunstige resultaten en heb daarom niet verder gezocht of een andere verhouding tusschen Ca en K een nog meer ideaal evenwicht zou kunnen leveren. Figuur 8 geeft van D.70 een duidelijk beeld; zelfs overgangen van I op III en omgekeerd werden voortreffelijk verdragen.

Door „laagbalanceering" heb ik dus de beschikking gekregen over een, hoewel kaliumarm, toch goed kloppend hart.

Mijn eerste vraag was nu: hoelang houdt het hart het op de laagst gebalanceerde vloeistof i.c. bovengenoemde vloeistof III uit. In de daarvoor opzettelijk toegepaste doorvloeiingen D.74 en D.75 bleek, dat beide harten ruim 10 minuten regelmatig klopten. Een periode met geleidingsstoornissen enz., volgde en tenslotte trad stilstand van de kamer per lysin op en wel:

D.74 — 10 minuten regelmatig kloppen;
$2^1/_2$ minuut onregelmatig kloppen; stilstand per lysin.
D.75 — $10^1/_2$ minuut regelmatig kloppen;
$5^1/_2$ minuut onregelmatig kloppen; stilstand per lysin.

Op een dergelijk hart nam ik nu mijne experimenten en wel zoo, dat de extractperfusie begon, nadat het hart eerst gedurende 4 minuten was uitgewasschen met laaggebalanceerde RINGER LOCKE vloeistof:

I. RINGER LOCKE per liter 240 mgr. $CaCl_2$ 300 mgr. KCl
II. RINGER LOCKE per liter 120 mgr. „ 80 „ „
III. RINGER LOCKE per liter 150 mgr. „ 80 „ „
+ 6 pt. extract per 100 c.c.

Ik had mij in D.77 en 78 genoodzaakt gezien de hoeveelheid $CaCl_2$ in III tot 150 mgr. per liter op te voeren, omdat in verschillende experimenten gebleken was, dat de kracht van het hart door de calcium vermindering zoo afneemt, dat het niet meer instaat is den wijzer over het beroete papier van het kymographion te verplaatsen en de curve ons dus stilstand zou melden, terwijl het hart in werkelijkheid nog voortklopt. Zooals ook uit de bovenstaande opgaaf blijkt, liet de hoeveelheid KCl zich nog zonder bezwaar met 20 mgr. van 100 op 80 mgr. verminderen.

De volgende resultaten kan ik vermelden:

I. Zonder extract.

D.74. 15-3-1929. Op laag gebalanceerde voedingsvloeistof II gebracht, klopte het hart gedurende **12½ minuut.** In de laatste 2½ minuut vertoonden zich geleidingsstoornissen, extrasystolen enz., daarna stilstand van de kamer per lysin. Voorkamer klopte nog door.

D.75. 15-3-1929. Op laag gebalanceerde voedingsvloeistof II gebracht, klopte het hart gedurende **16 minuten.** In de laatste 5½ minuut vertoonden zich geleidingsstoornissen, extrasystolen, enz., daarna stilstand van de kamer per lysin. Voorkamer klopte nog door.

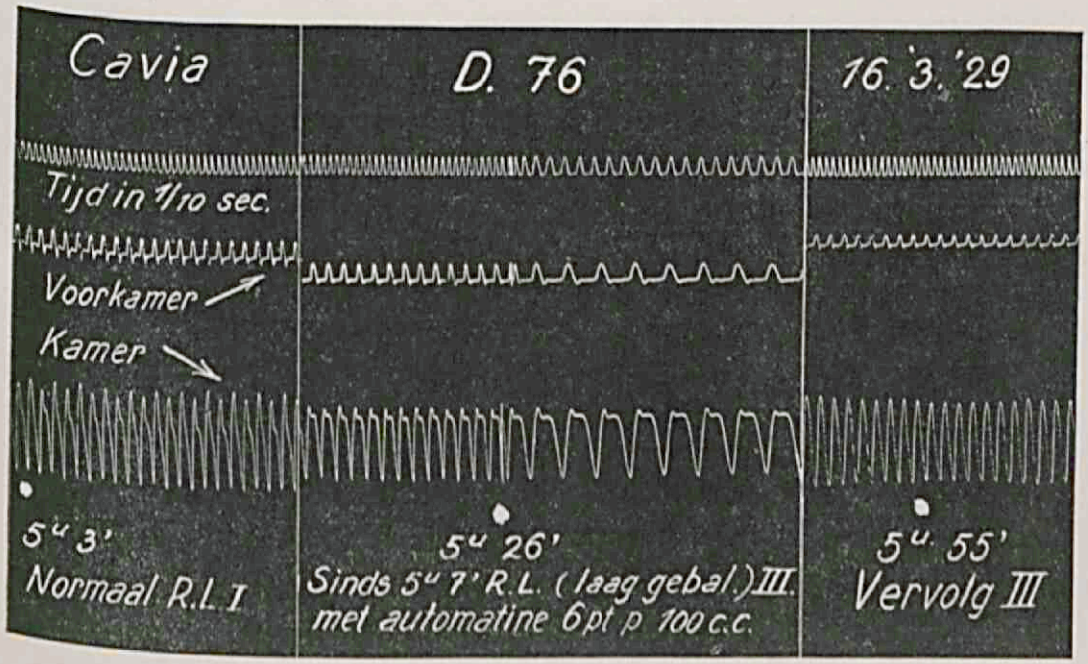
II. Met onbestraald extract.

D.78. 27-3-1929. Op laag gebalanceerde voedingsvloeistof III gebracht, waaraan 6 pt. onbestraald extract — hoofdzakelijk automatinogeen — per 100 c.c. was toegevoegd, klopte het hart nog **27 minuten.** Er traden geleidingsstoornissen, extrasystolen, groepvorming en pulsus alternans op. Stilstand van de kamer critisch. Voorkamer klopte nog flauwtjes door.

III. Met bestraald extract.

D.76. 16-3-1929. Figuur 9.

Op laag gebalanceerde voedingsvloeistof III gebracht. waaraan 6 pt. bestraald extract — automatine — per 100 c.c. was toegevoegd, klopte het hart nog zeer fraai gedurende **1 uur en 2 minuten.** Er traden geen geleidingsstoornissen, extrasystolen, enz. op. Stilstand van de kamer lytisch. Voorkamer klopte mooi regelmatig door. Figuur 9 geeft enkele gedeelten uit de gemaakte curve van D.76.



a b c

Fig. 9. D.76 **a.** 5 uur 3 minuten fraai kloppen op normale RINGER LOCKE met 300 mgr. KCl en 240 mgr. $CaCl_2$ per liter; **b.** 5 uur 26 minuten fraai kloppen sinds 5 uur 7 minuten op laag gebalanceerde RINGER LOCKE met 100 mgr. KCl en 120 mgr. $CaCl_2$ per liter benevens 6 pt. bestraald extract — automatine — per 100 c.c.; **c.** idem te 5 uur 55 minuten.

D.77. 27-3-1929. Op laag gebalanceerde voedingsvloeistof III gebracht, waaraan 6 pt. bestraald extract — automatine — per 100 c.c. was toegevoegd, klopte het hart nog zeer fraai gedurende **1 uur.** Er traden geen geleidingsstoornissen, extrasystolen, enz. op. Stilstand van de kamer lytisch. Voorkamer klopte mooi regelmatig door.

N.B. De extracten van D.77 en 78 waren door halveering uit één portie extract verkregen en tegelijkertijd klaar gemaakt. Het benoodigde kalium als stralend agens is aan de perfusie vloeistoffen natuurlijk eerst vlak voor de doorstrooming toegevoegd.

De werkzaamheid van de straling is ook hier weer niet te ontkennen. Het onbestraalde extract liet het hart 27 minuten bovendien nog weinig fraai voortkloppen. Met de bestraalde extracten kreeg ik gedurende ruim een uur zeer regelmatig kloppen. Daar staat tegenover, dat, wanneer het hart in het geheel geen extract krijgt toegevoerd, het gemiddeld 10 minuten blijft kloppen, wanneer men ook zooals in D.76, 77 en 78 een uitwaschperiode van 4 minuten aftrekt.

Resumeerende kan ik dus zeggen, dat het laaggebalanceerde hart zich als volgt gedraagt:

op automatine-R. L. (laag gebal.) 60 min. fraai kloppen.
op automatinogeen-R. L. (laag gebal.) 27 min. slecht kloppen.
op R. L. (laag gebalanceerd) 10 min. slecht kloppen.

Onbestraald extract blijkt dus niet geheel zonder werking.

Dit laat zich verklaren:

1° uit het normaliter aanwezig zijn van automatine naast automatinogeen.

2° uit het, zij het ook in verminderde mate, aanwezig zijn van de kaliumstraling. Hier zij intusschen nogmaals opgemerkt, dat het kalium eerst vlak voor het gebruik werd toegevoegd, zoodat haar uitwerking niet bijster groot kan zijn geweest, al zal zij ook niet hebben ontbroken.

HOOFDSTUK V.

HET OP AUTOMATINE KLOPPENDE „KALIUMLOOZE" HART BIJ MET CAESIUM GEBALANCEERDE VOEDINGSVLOEISTOF.

Het vorige hoofdstuk bracht ons de eerste bevestiging voor de werking der bestraling, zooals wij die in talrijke experimenten, in hoofdstuk III beschreven, hadden kunnen aantoonen.

Hier wil ik trachten nog een tweede bewijs te leveren. Zou het wellicht mogelijk zijn het kalium weg te nemen en toch tegelijkertijd goed te balanceeren?

Uit de onderzoekingen van SMITS (73) en VAN DISHOECK (74) in het Utrechtsch Physiologisch Laboratorium was reeds lang bekend, dat caesium, atoomgewicht 132,81, een element, dat in chemisch opzicht nauw aan kalium verwant is, hiervoor in aanmerking zou kunnen komen.

Het handels caesium is radioactief. Ik had echter de beschikking over een destijds door SMITS gezuiverd praeparaat (73, hoofdst. V. p. 36 e.v.) dat nog slechts $^1/_{50}$ van de reeds zwakke kalium radioactiviteit bezat.

Caesium had zich ook reeds als een voortreffelijk tonolyticum (74, § 4, p. 24.) leeren kennen, zoodat ik ook mijn calcium dosis op het oude niveau zou kunnen handhaven en ook op deze wijze een niet radioactieve en tevens goed gebalanceerde voedingsvloeistof zou kunnen krijgen. Allereerst moest nu worden nagegaan of caesium ook voor het caviahart een even onschadelijke stof was, als SMITS (73) en VAN DISHOECK (74) voor het kikkerhart gevonden hadden.

VAN DISHOECK geeft aan, dat wij het in aequimoleculaire hoeveelheid

in onze RINGER LOCKE vloeistof moeten gebruiken. Gaat men uit van de meest voor het zoogdierhart gebruikte hoeveelheid (75), te weten 420 mgr. KCl per liter, dan is dus $\frac{168.5}{74.6} \times 420 = 950$ mgr. CsCl per liter noodig. Gaat men uit van mijn dosis: 300 mgr. KCl per liter, dan is 675 mgr. CsCl per liter noodig.

Zoo probeerde ik allereerst 700 mgr. per liter, wat mij echter in D.80 weinig fraaie resultaten gaf. In de volgende doorstrooming D.81 heb ik daarom naar de juiste doseering gezocht. Deze kon hooger of lager liggen.

Ik had daarom RINGER LOCKE met resp. 960, 500 en 250 mgr. CsCl per liter klaar, (of wel: $^1/_1$, $^1/_2$ en $^1/_4$ aequimoleculaire hoeveelheden CsCl) en doorstroomde in D.81 achtereenvogens met:

I.	RINGER LOCKE per liter	300 mgr. KCl.	
II.	RINGER LOCKE „ „		960 mgr. CsCl.
III.	RINGER LOCKE „ „	300 mgr. KCl.	
IV.	RINGER LOCKE. „ „		500 mgr. CsCl.
V.	RINGER LOCKE „ „		960 mgr. CsCl.
VI.	RINGER LOCKE „ „	300 mgr. KCl.	
VII.	RINGER LOCKE „ „		250 mgr. CsCl.
VIII.	RINGER LOCKE „ „		500 mgr. CsCl.
IX.	RINGER LOCKE „ „		400 mgr. CsCl.

Met 960 mgr. kreeg ik slechte resultaten [1]), 500 mgr. voldeed zeer goed, terwijl ook 250 mgr. CsCl per liter zeer redelijk verdragen wordt. Ik besloot daarom in de volgende proeven uit te gaan van 400 mgr. CsCl per liter, een hoeveelheid, welke zich nog op dit zelfde hart als zeer voortreffelijk bewees.

Wat mij wel het meest bij deze doorstrooming getroffen heeft, is,

1) Dat deze dosis, welke toch aequimoleculair was, niet voldeed, vindt wellicht verklaring in een iets te grooten osmotischen druk. Het is n.l. bij 960 mgr. CsCl gewenscht het NaCl in de RINGER LOCKE vloeistof tot 8.5 gr. per liter terug te brengen.

dat als het ware spelenderwijs van de eene op de andere vloeistof kan worden overgegaan; alle worden voortreffelijk verdragen wanneer een doorstrooming met RINGER LOCKE 300 mgr. KCl telkens wordt tusschengeschakeld. De doorstrooming met CsCl kan natuurlijk nooit te lang worden voortgezet, omdat wegens het ontbreken der radioactiviteit de automatie na zekeren tijd n.l. 4—5 minuten zal verdwijnen.

In D.81 heb ik al direct beproefd, of het mogelijk was, het hart op de laatst gebruikte dosis — 400 mgr. CsCl per liter kloppende te houden, wanneer geregeld door middel van inspuiten automatine werd toegevoegd. Het hart bleef inderdaad doorkloppen.

Nu ik dit eenmaal had vastgesteld, was de wijze van experimenteeren duidelijk. Het hart werd eerst weer met gewone RINGER LOCKE vloeistof doorstroomd. Nadat het zich hierop had ingesteld, werd de RINGER LOCKE zonder kalium, doch met caesium chloride toegelaten. Het radioactieve kalium wordt dan langzamerhand uitgespoeld en vervangen door het niet radioactieve caesium; maar niet alleen het kalium, ook de automatine wordt uitgewasschen. Om nu bij caesium, dat dus niet zooals kalium door straling in staat is automatine te vormen, de automatie te handhaven, werd geregeld extract door inspuiten toegevoerd.

Het uitwasschen van automatine heeft, zooals uitvoerig aan het eind van hoofdstuk III werd uiteengezet ten gevolge, dat allereerst de bundel van HIS zijn functie zal neerleggen. Als eerste waarschuwende symptomen zullen wij dan geleidingsstoornissen en extrasystolen moeten zien optreden. Dit was inderdaad het geval en steeds voor mij de indicatie om weer een „automatine-injectie" te geven, waarop de geleidingsstoornissn prompt verdwenen.

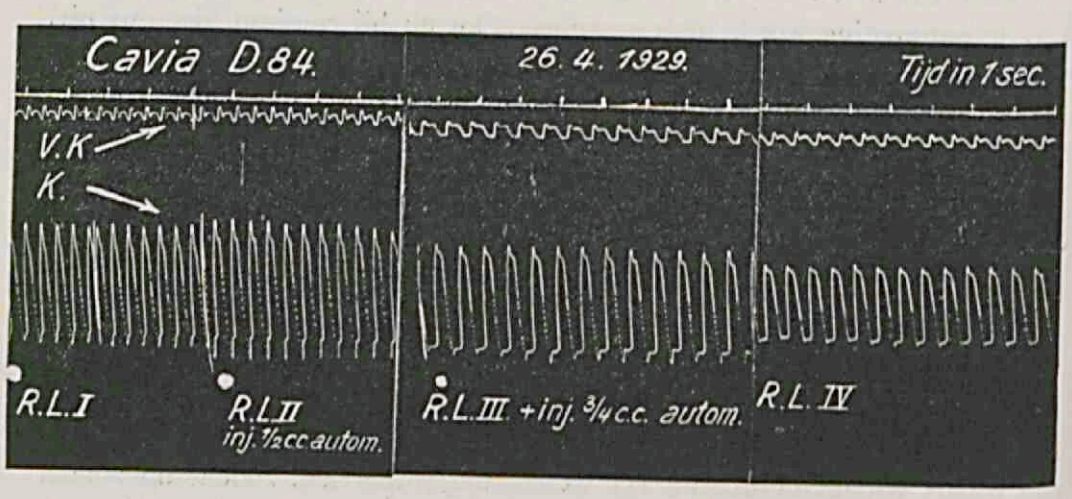
Na een periode van ongeveer 7 minuten is het diffusibele kalium, zooals wij uit hoofdstuk III weten, uitgewasschen, zoodat nu zonder bezwaar met 100 c.c. caesium chloride RINGER LOCKE, waarin 6 pt. extract zijn opgenomen, permanent kan worden doorstroomd. Deze dosis bleek uit het optreden van geleidingsstoornissen en extrasystolen te laag, waarom deze door middel van inspuiten op 8 pt. per 100 c.c. gebracht werd. Deze hoeveelheid was juist goed, dus:

I. Ringer Locke per liter 300 mgr. KCl
II. Ringer Locke „ „ 400 mgr. CsCl — gedurende 7 minuten. Geregeld inspuiten van het extract.
III. Ringer Locke „ „ 400 mgr. CsCl + 6 pt. per 100 c.c. extract. Geregeld inspuiten van het extract.
VI. Ringer Locke „ „ 400 mgr. CsCl + 8 pt. per 100 c.c. extract.

Ik verkreeg hiermede de volgende resultaten:

I. Bestraald extract, automatine:

D.84. I. Goed kloppen.
26-4-1929. II. Overgang op II was voortreffelijk. Het hart kreeg
fig. 10 nu op bovengenoemde indicatie automatine door inspuiting toegevoerd en wel $^1/_2$-$^1/_2$-$^3/_4$-1-$^3/_4$ c.c. (1 c.c. = $^2/_5$ pt. automatine), in totaal dus $3^1/_2$ c.c. of ± $1^1/_2$ pt. over 7 minuten verdeeld.



a. b. c.

Fig. 10. D.84. **a.** Overgang van I, normale Ringer Locke met 300 mgr. KCl, op II, Ringer Locke met 400 mgr. CsCl per liter. Tegelijkertijd inspuiten van $^1/_2$ c.c. = $^1/_5$ pt. automatine. **b.** 5 minuten later kloppen op III, Ringer Locke met 400 mgr. CsCl per liter met injectie van ¾ c.c. automatine. **c.** 12 minuten later kloppen op IV, Ringer Locke met 400 mgr. CsCl per liter en 8 pt. bestraald extract — automatine — per 100 c.c.

III. Dan kwam de doorstrooming aan de beurt met de caesium RINGER LOCKE, waaraan bereids 6 pt. per 100 c.c. zijn toegevoegd. Deze was nog te laag, want op de bekende indicatie moesten nog $^3/_4$-$^3/_4$-1-$^3/_4$-1 c.c. in de eerste 8 minuten worden ingespo-
IV. ten, waarna de doorstrooming met caesium RINGER LOCKE met 8 pt. per 100 c.c. een aanvang nam. *Hierop kon ik het hart gedurende 42 minuten rustig laten voortkloppen.* In totaal heeft dus het „rarioactiefvrije caesiumhart" *met automatine gedurende 57 (7 + 8 + 42) minuten voortreffelijk geklopt.* Fig. 10 geeft enkele gedeelten uit de gemaakte curven van D.84.

II. Onbestraald extract, automatinogeen.

D.85. I. Goed kloppen.
26-4-1929. II. Overgang op II was voortreffelijk. Het hart kreeg nu op bovengenoemde indicatie onbestraald extract door inspuiting toegevoerd en wel $^3/_4$-1-1-1-$^3/_4$ c.c. (1 c.c. = $^2/_5$ pt. extract). Alleen de twee eerste injecties waren nog in staat de geleidingsstoornissen en extrasystolen tot verdwijnen te brengen. Bij de volgende lukte dit niet meer, hoewel er na elke inspuiting toch nog verbetering optrad. Na 7 minuten kwam juist als in D.84 de doorstrooming met
III. Caesium RINGER LOCKE, waaraan 6 pt. per 100 c.c. extract zijn toegevoegd, aan de beurt. Inspuiten hielp ook hier niet meer. Geleidingsstoornissen, extrasystolen en pulsus alternans bleven tot den stilstand, die na 9 minuten optrad, bestaan. In totaal heeft dus het „radioactiefvrije caesiumhart" *met onbestraald extract gedurende 16 (7 + 9) minuten weinig fraai geklopt.*

N.B. De extracten in D.84 en 85 waren door halveering uit één extract portie verkregen en tegelijkertijd klaar gemaakt.

De werkzaamheid van de straling was hier nog weer duidelijker, dan in het vorige hoofdstuk, zooals bij nauwkeurig vergelijken der proeven te verwachten was. Het onbestraalde extract liet het hart 16 minuten bovendien nog weinig fraai voortkloppen. Met de bestraalde extracten kreeg ik bijna gedurende een vol uur regelmatig kloppen. Daar staat tegenover, dat, wanneer het hart in het geheel geen extract krijgt, het gemiddeld nog $5^1/_3$ minuut blijft kloppen, zooals de waarnemingen uit hoofdstuk III leeren.

Resumeerende kan ik dus zeggen, dat het met caesium gebalanceerde hart zich als volgt gedraagt:

op automatine-RINGER LOCKE (Cs balanc.)	57 minuten fraai kloppen.
op automatinogeen-RINGER LOCKE (Cs. balanc.)	16 minuten slecht kloppen.
op RINGER LOCKE (caesium balanceering)	$5^1/_3$ minuut slecht kloppen.

Onbestraald extract blijkt dus niet geheel zonder werking, wat zich verklaren laat uit normaliter aanwezig zijn van automatine naast automatinogeen.

Verder is hier nog een interessant feit te vermelden:

Het gebalanceerde hart kan blijkbaar met minder automatine eenheden toe, dan het ongebalanceerde, n.l.:

8 pt. per 100 c.c. voor het gebalanceerde hart.

12 pt. per 100 c.c. voor het ongebalanceerde hart.

Wij zijn er dus voor de tweede maal langs een anderen weg in geslaagd het merkwaardige feit te bevestigen, dat β stralen onze extracten op typische wijze activeeren — een activeering, welke wij normaliter aan het lichaamskalium willen toekennen.

Nu wij aldus duidelijk de werking der automatiestof hebben leeren kennen, spreekt het wel vanzelf, dat thans aan de orde komt:

Wat gebeurt er, wanneer het extract zoowel bestraald als onbestraald aan het op normale RINGER LOCKE vloeistof kloppende hart wordt aan-

geboden? Welke werking ontvouwt het dus bij volledige aanwezigheid van kalium? Tevens heb ik hier gelegenheid gevonden om de werkzaamheid van de waarschijnlijk aanverwante stoffen (48 en 49) het histamine en het vitamine B van JANSEN en DONATH (47) na te gaan.

HOOFDSTUK VI.

HET TOEVOEGEN VAN AUTOMATINE AAN HET HART KLOPPEND OP NORMALE RINGER LOCKE VLOEISTOF.

De in dit hoofdstuk gevolgde techniek is reeds nader in hoofdstuk II onder D. aangegeven: aan het hart werden door inspuiting via de zijbuis van het perfusietoestel wisselende hoeveelheden bestraald of onbestraald extract toegevoerd.

Allereerst zeer vermeldenswaard is het feit, *dat zich hier nimmer bij volledige aanwezigheid van kalium eenig verschil in werkzaamheid tusschen bestraalde en onbestraalde extracten liet vaststellen.*

Later kom ik nog op dit hoogst interessante feit terug. We komen thans eerst tot de verschijnselen, die zich na inspuiten voordoen.

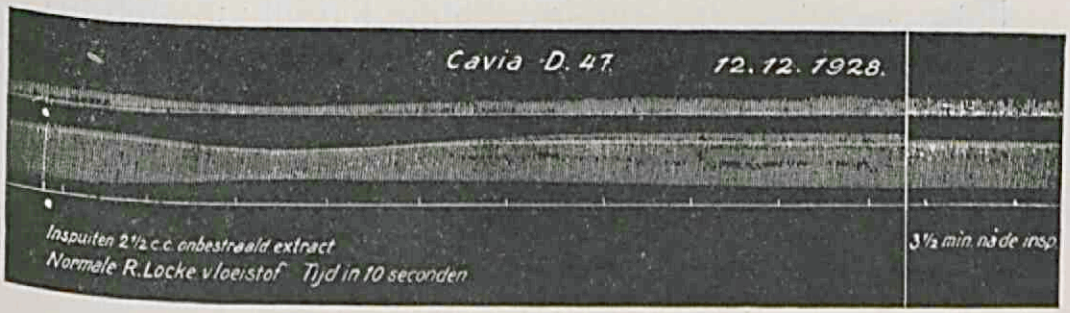
De effecten, die met onbestraalde of bestraalde extracten in D.41, 42, 43, 47 en 48 werden waargenomen, lieten zich verdeelen als invloeden op:

I. de chronotropie
II. de tonotropie
III. de inotropie
IV. de dromotropie
V. de coronair doorstrooming
VI. de reguleering in zijn geheel.

Onze extracten nu bevatten, zooals ik in een der volgende hoofdstukken vermeld heb, slechts sporen kalium en calcium. Wij kunnen dus de gevonden veranderingen in de fundamenteele harteigenschappen, waar ook geen P_h veranderingen door onze extracten werden bewerkt, alléén toeschrijven aan het automatine.

De waarden, welke ik hieronder vermeld heb, zijn grootendeels verkregen door uitmeting van een 20-malige vergrooting der curven. Ik bediende mij hiervoor van episcopische projectie; 1 c.M. kwam dan overeen met $^1/_{50}$ seconde.

Van D.47 geef ik in fig. 11 een afbeelding van het gevolg eener inspuiting van $2^1/_2$ c.c. onbestraald extract. Het kymographion liet ik voor deze afbeelding speciaal langzaam loopen.

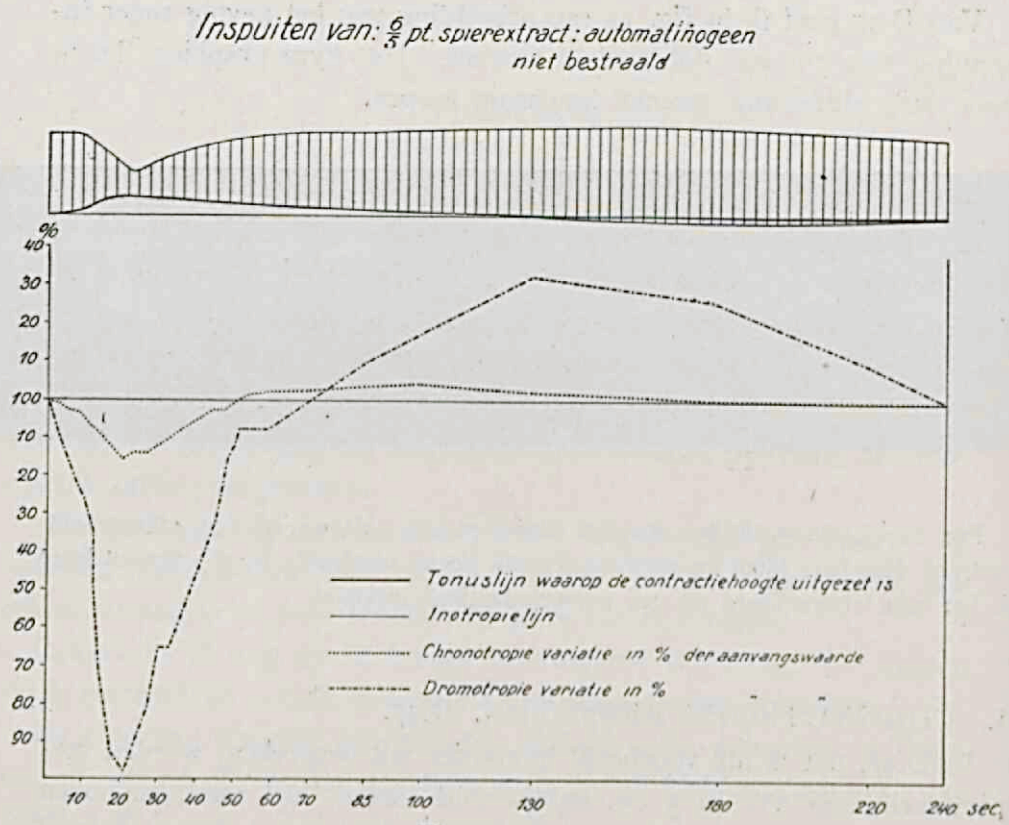


a. b.

Fig. 11. D.47. **a.** Effect van het inspuiten van $2^1/_2$ c.c. of 1 pt. onbestraald extract. Het hart klopt op normale RINGER LOCKE vloeistof. **b.** $3^1/_2$ minuut later is het hart teruggekeerd tot den oorspronkelijken toestand.

I. CHRONOTROPE EFFECTEN. D.47.

In D.47, dat ik als voorbeeld hieronder wil bespreken, werden respectievelijk 2—$2^1/_2$ en 3 c.c. onbestraald extract met tusschenpoozen van 7 min. toegevoerd. Per c.c. RINGER LOCKE waren $^2/_5$ pt. extract aanwezig. Het hart kreeg dus achtereenvolgens $^4/_5$ pt. — 1 pt. — $^6/_5$ pt. In tabel I en fig. 12 heb ik de frequentieveranderingen weergegeven. Ik vermeld er den duur van elke hartperiode in duizendste seconden, 3, 6, enz. seconden nà het inspuiten van het extract. Men ziet, dat er in het begin een negatieve chronotropie optreedt en dat daarbij de minimum frequentie naar gelang van de dosis na 12 tot 21 seconden bereikt wordt; na ongeveer 48 seconden telt men weer de aanvangsfrequentie. De positieve chronotropie houdt echter nog aan, zoodat tenslotte een flinke frequentievermeerdering kan geconstateerd worden. Ik kon dus besluiten, dat op een korte voorbijgaande negatief- een lange positief-chronotrope phase volgt. Het normale rythme keert na 180 seconden terug



Figuur 12.

Tevens valt op, dat de frequentie blijkbaar mede bepaald wordt door de hoeveelheid automatine, die aanwezig is en dat juiste doseering[1]) van automatine de frequentie tot een zeker bij de temperatuur behoorend maximum doet toenemen. De aanvangsfrequentie van 198 steeg tot 224 slagen per minuut, terwijl voorbijgaande frequenties van 235 slagen per minuut werden genoteerd [2]).

[1]) Overmaat en geringe hoeveelheid automatine geven beide een minder groote frequentie van den hartslag.

[2]) De normale polsfrequentie van de cavia bedraagt 132—288 per minuut. HARRINGTON: Amer. Journ. of Physiol. 1898, Bd. 1, p. 384. BUCHANAN: Science progress 1910, Juli, p. 68, geeft zelfs als gemiddelde 300 slagen per minuut (gec. bij R. TIGERSTEDT, Physiol. des Kreislaufes Bd. II, 1921, S. 277).

ZWAARDEMAKER en ZEEHUISEN wezen trouwens nog kort geleden in gelijken zin op het verband tusschen automatine dosis en hartfrequentie. (76).

II. TONOTROPE EFFECTEN. D.47.

Op injectie van het extract volgt allereerst een uitgesproken positieve tonotropie, welke zooals fig. 11 en 12 aangeeft, 3 seconden na het bereiken der sterkste negatieve chronotropie zijn maximum bereikt. De tonus keert daarna zeer geleidelijk tot zijn oude waarde, welke na 130 seconden bereikt wordt, terug. Hij wordt daarna gevolgd door een, zij het zeer geringe, negatieve tonotropie, waarvan de grootste waarde bij ongeveer 180 seconden ligt; na 220 seconden is de tonus weer tot zijn uitgangswaarde teruggekeerd. Zie fig. 11 en 12.

III. INOTROPE EFFECTEN. D.47.

Aanvankelijk reageert het hart op het extract met een zeer duidelijke negatieve inotropie, waarvan het hoogtepunt in overeenstemming met de dosis na 18—24 sec. samenvalt met dat der positieve tonotropie. Hierbij aansluitend krijgen wij een terugkeeren tot de oorspronkelijke waarde, welke na 51—60 sec. wordt teruggevonden. Nu volgt een stadium van aanmerkelijk positieve inotropie, waarvan het maximum tusschen 130 en 180 sec. na den aanvang ligt. De normale waarde wordt ook weer na 220 sec. bereikt. Zie fig. 11 en 12.

IV. DROMOTROPE EFFECTEN. D.47.

De geleidingstijd voor de voortplanting der prikkelingstoestanden van voorkamer naar kamer werd bepaald door het meten van den afstand der voetpunten van de beide contracties van uit synchrone punten. LEWIS en GILDER (77) geven als grootte bij den mensch 0.13—0.16 seconden. Bij den cavia vond ik als gemiddelde voor het geisoleerde hart 0.063 seconden. In tabel I en fig. 12 heb ik ook de gevonden waarden voor dit a—v interval naast den tijd per hartperiode opgegeven.

Het blijkt dat automatine in den aanvang sterk negatief dromotroop werkt. Het maximum hiervan valt weer zoo ongeveer samen met dat der negatieve chrono- en inotropie en dat der positieve tonotropie. Tegelijk met het terugkeeren van de normale chrono- en inotropie is ook weer de geleidingstijd normaal geworden.

Hieraan sluit zich dan echter nog een *beduidende* positieve dromotropie aan. Haar maximum valt ongeveer samen met dat der positieve chrono- en inotropie.

Eerst na ongeveer 4 minuten is het hart met alle genoemde fundamenteele eigenschappen geheel tot zijn oorspronkelijken toestand teruggekeerd. Zie fig. 12.

V. CORONAIR DOORSTROOMING.

In tegenstelling met vroeger in hoofdstuk III besproken proeven treedt nu vaatverwijding op. Ik wil deze in een der volgende hoofdstukken aan een uitgebreide bespreking onderwerpen.

VI. REGULEERENDE EFFECTEN.

In een aantal gevallen kon ik de restaureerende werking van het extract vaststellen, wanneer dit gegeven werd aan een hart met geleidingsstoornissen. De aanvankelijke geleidingsstoornissen van D.41 en 47 bleken namelijk te verdwijnen, nadat het hart éénmaal automatine had gehad.

HABERLANDT (5) spreekt in deze gevallen van „rythmisieren" der hartswerking.

In D.84 heb ik van dit ervaringsfeit dankbaar gebruik gemaakt en voor den aanvang van het eigenlijke experiment de geleidingsstoornis opgeheven door inspuiten van automatine.

Hoewel ik hier niet nader over het gedrag van de voorkamer gesproken heb, zoo zij volledigheidshalve vermeld, dat de voorkamer in chrono-, tono- en inotropie parallel met de kamer varieert.

Dat inderdaad bij doorstroomnig met normale RINGER LOCKE vloei-

stof geen verschil in werkzaamheid tusschen bestraald en onbestraald extract bestaat, moge blijken uit een onderlinge vergelijking der tabellen I en II. Ook de ino- en tonotropie gaven volkomen hetzelfde beeld.

Wanneer men fig. 11 en 12 nader beziet, dan blijkt, dat de hartswerking na inspuiten van automatine gekenmerkt is door een drietal perioden, te weten:

I. periode met 1° negatieve chrono-, dromo- en inotropie;
2° positieve tonotropie [1]).

II. periode waarin 1° chrono-, dromo- en inotropie tot hun oorspronkelijke waarden terugkeeren en
2° een nog zeer matige tonusverhooging blijft.

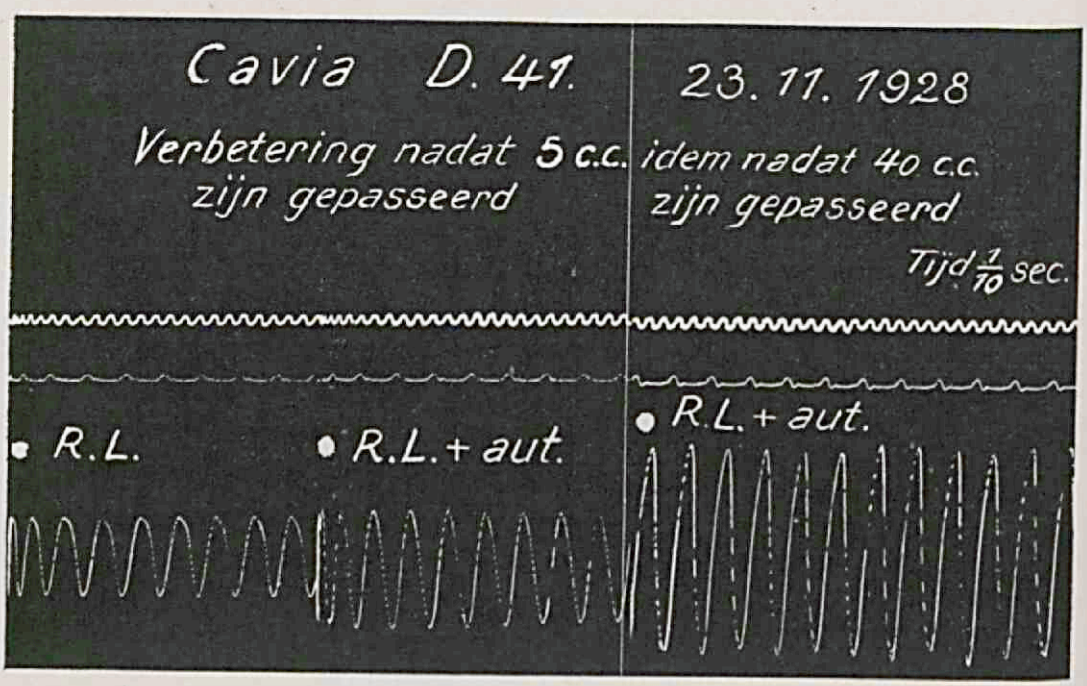
III. periode met 1° nog redelijke positieve chrono-, dromo- en inotropie, terwijl
2° de tonus tenslotte iets geringer is geworden.

Het was nu de vraag of dit „voordeelige" stadium permanent te verkrijgen was, wanneer wij aan de normale RINGER LOCKE een weinig automatine toevoegden. Dit bleek inderdaad in D.41 na toevoeging van 3 à 4 pt. extract per 100 c.c. RINGER LOCKE, het geval. Het hart vertoonde na een lange perfusie een frequentie van 220 slagen in de minuut, redelijken tonus, geringe hefhoogte en een a—v interval van 0.049 seconde.

Na toevoeging van automatine in bovengenoemde hoeveelheid verkreeg ik een verhoogde frequentie namelijk 238 slagen per minuut, geringe tonusvermindering, verdubbeling der hefhoogte, terwijl het a—v interval tot 0,029 seconde werd teruggebracht.

Opvallend is zeker de zeer sterke invloed op de dromotropie. Tot tweemaal toe bleek dit effect reversibel. Fig. 13 geeft ons een indruk van deze verbetering.

[1]) De hier opgenoemde verschijnselen zijn ongetwijfeld overmaatsymptomen. Zij dragen een toxisch karakter. Geeft men bijvoorbeeld de dubbele dosis, dan krijgt men totalen hartstilstand, waaruit het hart dikwijls niet meer ontwaakt.



a. **b.**

Fig. 13. D.41. Effect van de verbetering van den hartslag door toevoeging van 3 à 4 pt. automatine per 100 c.c. RINGER LOCKE vloeistof: **a.** nadat 5 c.c. het hart zijn gepasseerd; **b.** nadat 40 c.c. het hart zijn gepasseerd.

Het gelukt dus werkelijk de in de bovengenoemde IIIe periode gevonden eigenaardigheden door toevoeging van een weinig extract permanent te handhaven. **Wij hebben hier dus de typische automatine eigenschappen voor ons: positieve chrono-, dromo- en inotropie, geringe negatieve tonotropie.**

Een nadere vraag zou nog zijn: Wat gebeurt er, wanneer bij volledig aanwezig blijven van kalium toch de voor een kaliumloos hart benoodigde dosis, i.c. minstens 12 pt. automatine per 100 c.c. werd gegeven? Ik had reeds dergelijke proeven uitgevoerd, zonder nog op de hoogte te zijn van het verband tusschen den aard der vloeistof en de hoeveelheid automatine, zooals tabel VI in hoofdstuk IX aangeeft. Ik had

toen weinig fraaie resultaten, welke mij volkomen onverklaarbaar leken, geboekt. Nu echter kan men uit tabel VI concludeeren, dat een teveel de oorzaak der waargenomen verschijnselen geweest moet zijn. D.51, waarbij een doorstrooming met gewone RINGER LOCKE gevolgd werd door een, waaraan per 100 c.c. 12 pt. automatine was toegevoegd, is daarvan een voorbeeld. Vrijwel direct na den aanvang ontstond een geleidingsstoornis, waarbij op twee voorkamercontracties steeds één kamercontractie volgde.

Trouwens ook van andere zijde is dit waargenomen. IONESCO en TEITEL BERNARD, welke proeven namen met de substances actives schrijven (35, p. 274):

„Les concentrations plus fortes provoquent des phénomènes toxiques: bradycardie, alternance, bloc aurico-ventriculaire, apparition de groupes et même arrêt complet du coeur".

Tabel I, kolom IV wijst uit, dat het hart op inspuiten van $^6/_5$ pt. reageert met een negatieve dromotropie van 98.4%.

In D.51, met 12 pt. per 100 c.c. of volgens tabel VI met 3 à 4 maal de benoodigde hoeveelheid, moet dan ook in de sterke negatieve dromotropie de oorzaak gezocht worden voor het 2 : 1 rythme.

Toen ik in D.51 na de doorstrooming met bovengenoemde automatine RINGER LOCKE aan het hierdoor met automatine oververzadigde hart weer gewone RINGER LOCKE gaf, nam ik na eenigen tijd weer zeer fraai kloppen waar. Inderdaad was toen na uitwasschen van het teveel aan automatine het hier boven beschreven „voordeelige" stadium der boven nader aangegeven IIIe periode verkregen, dat ik bij D.41 als typisch voor de automatine beschreef: positieve chrono-, dromo- en inotropie, geringe negatieve tonotropie. In D.52, op gelijke wijze als D.51 behandeld, was het vooral de toxische negatieve chronotropie, die zich handhaafde.

Ik mag dit hoofdstuk niet besluiten, zonder dat ik nog uitvoerig ROTHLIN'S proeven met zijn miltextract „Lienin" (42) op het geiso-

leerde konijnen- en kattenhart vermeld heb. (Zie vooral afbeeldingen 5, 6a en c, S. 116 en 118 l. c.):

„Der Einflusz des Lienins auf die Herztätigkeit beim künstlich durchströmten Säugetierherzen ist in erster Linie dadurch gekennzeignet, dasz der Herzmuskel eine Tonuserhöhung erfährt, die Schlagfrequenz sowie die Hubhöhe der Herzkontraktionen herabgesetzt wird (bovengenoemde Ie periode).

Die zwei letzteren Erscheinungen sind von flüchtigem Charakter, denn schon nach Verlauf von ca 10 Sekunden (ik vond ca 15 seconden) wird die anfängliche Schlagfrequenz sowie Hubhöhe der Kontractionen wieder erreicht (bovengenoemde IIe periode) und nun werden diese beiden letzteren Eigenschaften der Herztätigkeit gleichzeitig und gleichsinnig beeinfluszt. Die Schlagfrequenz wird gesteigert und die Hubhöhe verstärkt (bovengenoemde IIIe periode)".

„Ich habe ferner nachgewiesen, dasz Lienin auch auf das schlechtschlagende Säugetierherz einen günstigen Einflusz ausübt, indem sogar ein stillstehendes Herz zu neuer regelmässiger Herztätigkeit angeregt werden kann".

„Wird Lienin bei einem Herzen mit unregelmäsziger arythmischer Herztätigkeit appliziert, so kann ein regelmäsziger Herzrythmus erzielt werden (bovengenoemde reguleerende effecten onder VI)".

Het lijkt wel, ook wanneer ik zijn curven met de mijne vergelijk of ROTHLIN mijn proeven heeft willen beschrijven en de conclusie ligt voor de hand, dat misschien het Lienin van ROTHLIN zou kunnen overeenkomen met de automatiestof van ZWAARDEMAKER. Waar ZWAARDEMAKER geen orgaan specifiteit voor de vind- of aanmaakplaats aanneemt, daar zou dus de milt ook heel goed automatine kunnen leveren.

ROTHLIN zelf echter merkt omtrent den aard zijner stof op, dat het heel goed mogelijk is, dat β imidazolylaethylamine (histamine) het werkzame bestanddeel van zijn Lienin is, omdat zij in hun physiologische werkzaamheid op het hart zoo veel op elkaar gelijken.

In het volgende hoofdstuk wil ik daarom het resultaat vermelden van een onderzoek met histamine.

Bij nadere beschouwing van de hier verder volgende tabellen ziet men inderdaad, dat er geen verschil in werkzaamheid bestaat tusschen bestraald en onbestraald extract, wanneer men dit inspuit bij volledige aanwezigheid van kalium; dat wil zeggen, wanneer men het toedient aan een hart, dat klopt op normale RINGER LOCKE vloeistof.

Het bestraalde extract in tabel II geeft op overtuigende wijze waarden van dezelfde orde, als de gelijke hoeveelheid onbestraald extract in tabel I kolom II. Dat de chronotropie nogal afwijkt laat zich verklaren uit het opvoeren der frequentie door de automatine, zooals ik dat onder chronotrope effecten beschreef. Kolom III van tabel I geeft dan ook meer overeenstemmende waarden. Het hart van D.41 had namelijk reeds $2^1/_2$ c.c. bestraald extract gehad, en bezat dus reeds zijn maximum frequentie voor de hierbij vereischte doseering van automatine.

TABEL I. D.47.

Inspuiten van niet-bestraald extract.

	I	II		III				IV			
	a.t	a.v%	b.t	b.v%	a.t	a.v%	b.t	b.v%	a.t	a.v%	b.t	b.v%
Begin	63[1])	0.0	303[1])	0.0	63	0.0	276	0.0	63	0.0	267	0.0
3	68	— 7.9	307	—1.3	68	— 7.9	280	— 1.5	68	— 7.9	270	— 1.1
6	73	—15.9	311	—2.6	68	— 7.9	283	— 2.5	73	—15.9	274	— 2.6
9	83	—31.7	328	—8.2	73	—15.9	291	— 5.4	78	—23,8	278	— 4.1
12	89	—41.3	333	—9.9	78	—23.8	300	— 8.7	83	—31.7	284	— 8.3
15	83	—31.7	328	—9.2	89	—41.3	317	—14.5	109	—73.0	294	—10.1
18	83	—31.7	328	—8.2	104	—65.1	311	—12.7	120	—90.5	306	—14.6
21	78	—23.8	322	—6 3	104	—65.1	311	—12.7	125	—98.4	309	—15.4
24	73	—15.4	322	—6.3	99	—57.1	306	—10.9	120	—90.5	306	—14.6
27	68	— 7.9	322	—6.3	99	—57.1	300	— 8.7	115	—82.5	306	—14.6
30	68	— 7.9	319	—5.3	99	—57.1	294	— 6.5	104	—65.1	300	—12.4
33	68	— 7.9	317	—4.6	94	—49.2	289	— 4.7	104	—65 1	294	—10.1
36	68	— 7.9	317	—4.6	89	—41.3	289	— 4.7	99	—57.1	289	— 8.3
39	63	0.0	317	—4.6	83	—31.7	283	— 2.5	94	—49.2	283	— 5.9
42	63	0.0	311	—2.6	78	—23.8	278	— 0.7	89	—41.3	278	— 4.1
45	63	0.0	306	—1.0	73	—15.9	276	0.0	83	—31.7	276	— 3.4
48	57	+ 9.5	303	0.0	68	— 7.9	272	+ 1.5	73	—15.9	272	— 1.9
51	57	+ 9.5	300	0.0	63	0.0	272	+ 1.5	68	— 7.9	267	0.0
54	57	+ 9.5	294	+ 2 9	57	+ 9.5	267	+ 3 3	68	— 7.9	264	+ 1.1
60	57	+ 9.5	294	+ 2.9	52	+ 17.5	267	+ 3.3	68	— 7.9	261	+ 2.2
70	52	+ 17.5	294	+ 2.9	47	+ 25.4	267	+ 3.3	63	0.0	261	+ 2.2
85	52	+ 17.5	289	+ 4.6	47	+ 25.4	261	+ 5.4	57	+ 9.5	258	+ 3.4
100	52	+ 17.5	283	+ 6.3	42	+ 33.3	256	+ 7.2	52	+ 17.5	256	+ 4.1
130	52	+ 17.5	280	+ 7.8	47	+ 25.4	261	+ 5.4	42	+ 33.3	261	+ 2.2
180	57	+ 9.5	276	+ 8.4	52	+ 17.5	267	+ 3.3	47	+ 25.4	267	+ 0.0
220	63	0.0	276	+ 8.9	57	+ 9.5	267	+ 3.3	57	+ 9.5	267	0.0
240	63	0.0	276	+ 8.9	63	0.0	267	+ 3.3	63	0.0	267	0.0

Kolom I: tijd in seconden verloopen na de inspuiting.

Kolom II: inspuiten $^4/_5$ pt. extract.

Kolom III: inspuiten $^1/_1$ pt. extract 7 minuten later.

Kolom IV: inspuiten $^6/_5$ pt. extract weer 7 minuten later.

Onder letter a.t.: a—v interval in duizendste seconden.

Onder letter a.v.%: dromotropievariatie in % der aanvangswaarde.

Onder letter b.t.: hartperiode in duizendste seconden.

Onder letter b.v.%: chronotropievariatie in % der aanvangswaarde.

[1]) De aanvangswaarden van het a—v interval en de hartperiode zijn zeer wisselend. Men vergelijke met tabellen II, V en VI en de noot onder op bladz. 68.

TABEL II. D.41.

Inspuiten bestraald extract.

I	II			
	a.t	a.v%	b.t	b.v%
Begin	35	0.0	270	0.0
3	35	0.0	273	— 1.1
6	38	— 8.6	279	— 3.3
9	42	—20.0	294	— 8.9
12	42	—20.0	306	—13.3
15	45	—28.6	309	—14.4
18	49	—40.0	309	—14.4
21	49	—40.0	303	—12.2
24	45	—28.6	297	—10.0
27	42	—20.0	291	— 7.7
30	42	—20.0	285	— 5.5
33	42	—20.0	282	— 4.4
36	38	— 8.6	279	— 3.3
39	38	— 8.6	276	— 2.2
42	38	— 8.7	273	— 1.1
45	35	0.0	273	— 1.1
48	35	0.0	270	0.0
51	32	+ 8.6	267	+ 1.1
54	32	+ 8.6	267	+ 1.1
60	32	+ 8.6	264	+ 2.2
70	28	+20.0	261	+ 3.3
85	28	+20.0	261	+ 3.3
100	32	+ 8.6	258	+ 4.4
130	32	+ 8.6	261	+ 3.3
180	35	0.0	264	+ 2.2
220	35	0.0	270	0.0
240	35	0.0	270	0.0

Kolom I: tijd in seconden verloopen na de inspuiting.
Kolom II: inspuiten $^4/_5$ pt. bestraald extract.
Onder letter a.t.: a—v interval in duizendste seconden.
Onder letter a.v.%: dromotropie variatie in % der uitgangswaarde.
Onder letter b.t.: hartperiode in duizendste seconden.
Onder letter b.v.%: chronotropie variatie in % der uitgangswaarde.

HOOFDSTUK VII.

HET TOEVOEGEN VAN HISTAMINE AAN HET HART KLOPPEND OP NORMALE RINGER LOCKE VLOEISTOF.

In dit hoofdstuk werd volkomen denzelfden weg bewandeld, als ik in het vorige hoofdstuk vermeldde. Bestraling bleek toen, wanneer kalium volledig aanwezig is, geen effect te geven. Histamine werd daarom hier alleen onbestraald benut [1]).

De effecten, die met histamine in D.48, 52, 64, 65 en 67 werden verkregen, lieten zich geheel analoog met die door automatine bekomen indeelen als invloeden op:

I. de chronotropie
II. de tonotropie
III. de inotropie
IV. de dromotropie
V. de coronair doorstrooming
VI. de reguleering in zijn geheel.

Van D.48 geef ik in fig. 14 een afbeelding van het gevolg eener inspuiting van $^1/_7$ mgr. onbestraald histamine [2]).

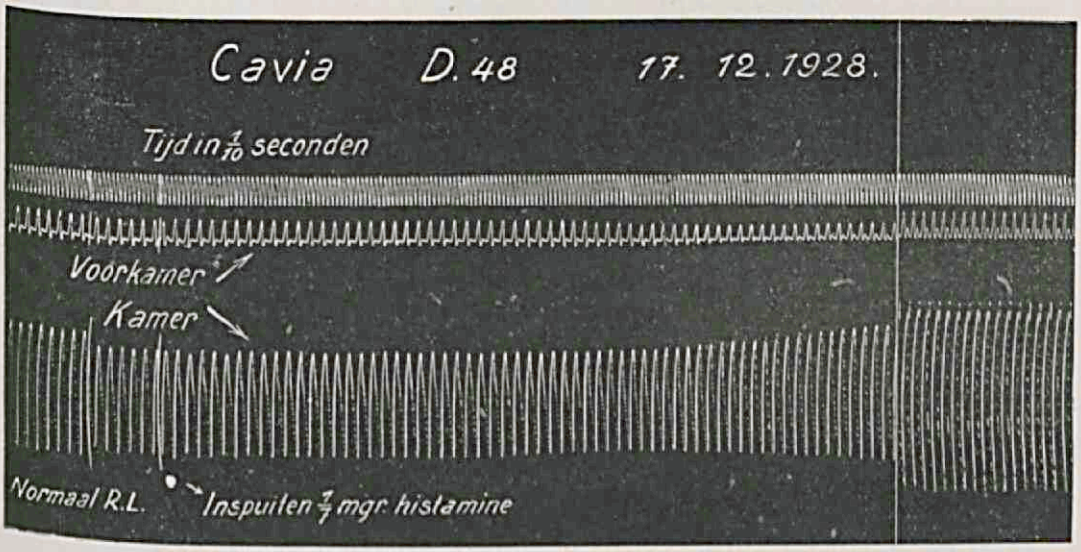
I. CHRONOTROPE EFFECTEN D.48.

In D.48, dat ik hier als voorbeeld zal behandelen, werd aan het hart 2 c.c. = $^1/_5$ mgr. Imido = $^1/_7$ mgr. histamine toegevoegd. In tabel III

---

[1]) Herlevingsproeven met bestraald histamine, aangeboden aan het door kaliumverarming tot stilstand gebrachte hart, zijn door mij niet genomen.

[2]) Als histamine praeparaat gebruikte ik het „Imido" la Roche dat per 1 c.c. ampule 1 mgr. histamine chloride bevat. Dit werd, alvorens in te spuiten 10 maal met RINGER LOCKE verdund.



a. b.

Fig. 14. D.48. **a.** Effect van het inspuiten van $^1/_7$ mgr. histamine. Het hart klopt op normale RINGER LOCKE vloeistof. **b.** Aanzienlijke verbetering 2 minuten na de inspuiting.

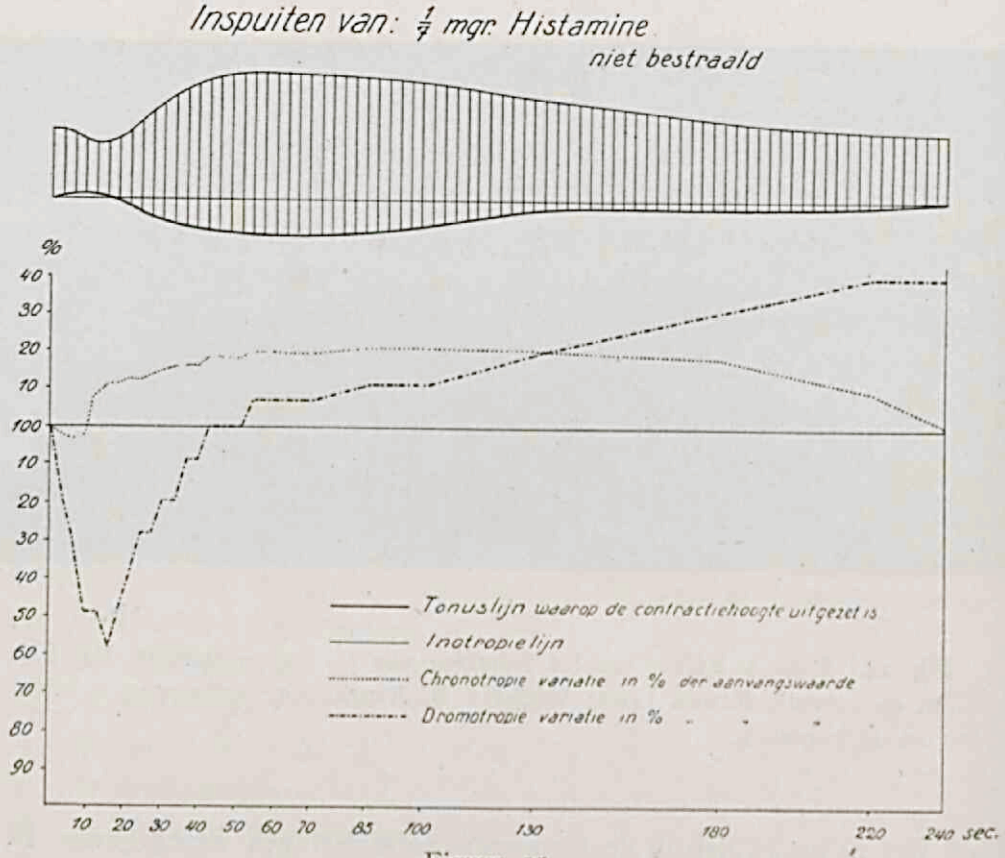
en fig. 14 en 15 heb ik de frequentie veranderingen weergegeven. Ik vermeld er weer den duur van elke hartperiode in duizendste seconden 3,6, enz. seconden na het inspuiten van histamine.

Men ziet, dat er in het begin een zeer kort durende negatieve chronotropie optreedt en dat daarbij de minimum frequentie na 6 seconden optreedt. Reeds na 10 seconden is de aanvangswaarde weer bereikt. Een periode van aanmerkelijke frequentievermeerdering volgt nu. Saamgevat: op een zeer korte periode van zwak negatieve chronotropie volgt een lange flinke positief-chronotrope phase.

Het normale rythme keert eerst na 5 minuten terug.

II. TONOTROPE EFFECTEN. D.48.

Op injectie van histamine volgt eerst een geringe positieve tonotropie welke, zooals fig. 14 en 15 aangeeft, evenals bij automatine 3 seconden



Figuur 15.

na het bereiken der sterkste negatieve chronotropie zijn maximum heeft. Reeds na 15 seconden is de aanvangstonus weer bereikt en volgt er een langdurig stadium van negatieve tonotropie, welke tusschen 60 en 85 seconden na het begin zijn maximum heeft: na 4 minuten is de oorspronkelijke waarde weer aanwezig. Zie fig. 15.

III. INOTROPE EFFECTEN. D.48.

Aanvankelijk reageert het hart op histamine met een geringe negatieve inotrope, waarvan het hoogtepunt bij 12 seconden na den aanvang ligt. Na 18 seconden is de oorspronkelijke contractiehoogte weer aanwezig, en er volgt nu een langdurige positief-inotrope phase, waarvan

het maximum bij 60—85 seconden na het inspuiten ligt. Na 3 minuten is de oude waarde teruggevonden. Zie fig. 15.

IV. DROMOTROPE EFFECTEN. D.48.

Ook op den geleidingstijd blijkt histamine een uitgesproken invloed te bezitten. Het negatieve maximum ligt bij 15 seconden na het inspuiten; 27 seconden later is weer de oorspronkelijke waarde bereikt.

Hieraan sluit zich echter een langdurige positief-dromotrope phase aan, waarvan het maximum bij 220—240 seconden na het begin ligt. Eerst dan keert deze tot de vroegere waarde terug. Hiervoor moeten echter 8 à 10 minuten sinds de inspuiting verloopen zijn. Zie fig. 15.

V. CORONAIR DOORSTROOMING.

Deze is in het algemeen vergroot. In hoofdstuk X zullen we deze aan de orde stellen.

VI. REGULEERENDE EFFECTEN.

Een in D.52 bestaande geleidingsstoornis verdween, nadat het hart een maal histamine had gehad. Aan het eind der perfusie in D.48 ging de kamer, terwijl het hart alleen RINGER LOCKE vloeistof kreeg, stilstaan. Na histamine zag ik weer hernieuwd fraai kloppen.

Hoewel ik niet nader over het gedrag van de voorkamer gesproken heb, zoo zij volledigheidshalve vermeld, dat de voorkamer in chronotono- en inotropie parallel met de kamer varieert.

Wanneer men fig. 15 nader beziet, dan blijkt, dat de hartwerking zich niet zoo fraai als bij het automatine in een drietal perioden laat verdeelen.

Wel kan men zeggen, nadat de eerste „overmaat symptomen" zijn verdreven, dat als meest kenmerkende eigenschappen van het histamine tenslotte naar voren komen:

1° positieve chrono-dromo en inotropie,

2° negatieve tonotropie.

De positieve dromotropie is hiervan wel het sterkst.

Verschillende onderzoekers als DALE en LAIDLOW (36), EINIS (38), BERESIN (78), ROTHLIN (42) en GUNN (39) komen niet tot gelijkluidende resultaten. Grootendeels is dit terug te brengen tot een gebruiken van verschillende concentraties.

EINIS vond bij den kikvorsch:

„1. Frequenz Abnahme durch Hemmung der Reizbildung.

2. Gruppenbildung und Stillstände" (38, S. 116.).

Zijn zwakste dosis was echter 1 : 100.000; ook ROTHLIN gebruikt te groote doses.

BERESIN heeft bij het kikvorschhart geheel met het zoogdierhart overeenkomende resultaten kunnen vinden, als hij de doses laag nam n.l.: 1 : 10 millioen.

GUNN vond voor het konijn als dosis 1 : 1 millioen; voor de kat 1 : 5 millioen. (Er bevond zich geen glucose in zijn perfusievloeistof.).

EINIS (l.c. S. 100.) vermeldt verder:

„Bemerkenswert ist, dasz auf der Höhe der Wirkung öfters Extrasystolen auftraten". „Zweimal konnten wir Ventrikelstillstand feststellen, während der Vorhof noch weiterschlug". „Im Verlaufe eines Versuchs konnten wir feststellen, dasz eine Ueberleitungsstörung entstand, auf zwei Vorhofcontractionen folgte je eine Ventrikelcontraction. Schlieszlich versagte die Kammer vollständig, während der Vorhof weiterschlug".

„Diese eben beschriebenen Wirkungen treten ein, wenn man 0.5 ccm. einer 1 ‰ igen Lösung (½ mgr. Histamin) injiziert".

GUNN beschrijft ook hart-block bij hooge concentratie (39, p. 328.) en ik zelf kon dit een enkele maal ook waarnemen; een andere maal vond ik fibrilleeren.

Thans gelukt het gemakkelijk hiervoor een verklaring te geven.

De reeds aanzienlijke variatie in de dromotropie, welke ik in tabel III en fig. 15 vermeld heb, zullen bij grootere dosis nog sterker zijn. EINIS vermeldt b.v. bij het konijn een frequentievermeerdering van 84 op 254 slagen per minuut na ½ mgr. histamine. Hieruit laat zich het ontstaan van 1 : 2 rythme in de negatief dromotrope phase gemakkelijk

verklaren. Dat verder kamer fibrilleeren kan optreden in de positief dromotrope periode, wanneer vrijwel de vertraging in de atrioventriculairknoop tot nihil is teruggebracht, ligt nu ook voor de hand.

Verder blijkt EINIS bij verschillende temperaturen gewerkt te hebben: onder meer bij 38° en 40° C. (38, fig. 5 en 6).

GUNN (39, p. 330) zegt hiervan:

„DALE and others have remarked upon the variations, in susceptibility to histamine, of individuals of the same species. One fact, which may bear on this, is that in the perfused heart the quantitative response to a given concentration varies with the temperature of the perfusing solution. For example, a rabbit's heart was successively perfused with 1 : 75.000 at temperatures of 33°, 37° and 39°. After each histamine perfusion the heart beats were restored to normal with LOCKE's solution before perfusion with histamine at the higher temperature. The progressive increase in the responce of both hearts and coronary vessels with the rise in temperature was striking".

Dit is wel een heel gewoon verschijnsel, maar het mag hier zeker nog wel herhaald worden, omdat ook daardoor niet overeenstemmende resultaten verklaarbaar worden.

ROTHLIN (42, S. 119), legt op een langdurige tonusverhooging een zekeren nadruk. Deze blijkt ook uit zijn fig. 6b. (l. c. S. 119). Een nadere verklaring kan ik hiervoor niet geven.

GUNN (39, p. 323), vermeldt ook tonusvermeerdering. Uit zijn curven blijkt echter, dat hij daarmede de voorbijgaande positieve tonotropie bedoelt.

De negatieve tonotropie spreekt even duidelijk als bij mij uit zijn figuren 1, 2 en vooral 3.

Nog een zeer interessant experiment verrichtte EINIS. Hij heeft het histamine-effect nagegaan bij het geisoleerde konijnenhart, dat met door hirudine onstolbaar gemaakt bloed gevoed werd, en vond

toen met gelijke hoeveelheden belangrijk minder effect dan bij het met RINGER LOCKE gevoede hart:

„Woher es kommt, dasz mit RINGER Lösung durchspülte Herzen so viel intensiver auf die Injektion des β Imidazoläthylamine reagieren, als die mit Blut gespeisten, läszt sich einstweilen nicht sicher entscheiden" (38, S. 116).

Ik ben geneigd hier aan te knoopen aan hetgeen ik in de inleiding schreef over de onderzoekingen van MALMÉJAC (57 en 58). In het met bloed gevoede hart zou geen „LOEWI-stof" na vagus prikkeling vrij komen. Ik wees er toen op, dat ook de mogelijkheid bestond, dat het bloed evenals in het geval van FREY en KRAUTS „Kreislaufhormon (27) inactief makende eigenschappen kan bezitten. Voor histamine lijkt dit nu ook waarschijnlijk en voor automatine moet ik het ook aannemen. In een der volgende hoofdstukken wil ik daarom dit merkwaardige vraagstuk nog nader onder de oogen zien.

TABEL III. D.48.

Inspuiten niet-bestraald histaminechloride.

	I		II	
	a.t.	a.v. %	b.t.	b.v. %
Begin	45	0.0	233	0.0
3	54	—20.0	236	— 1.9
6	58	—29.0	240	— 2.7
9	67	—48.4	236	— 1.9
12	67	—48.9	216	+ 8.2
15	71	—57.8	209	+11.7
18	67	—48.9	209	+11.7
21	62	—37.8	207	+12.8
24	58	—29.0	207	+12.8
27	58	—29.0	204	+14.4
30	54	—20.0	202	+15.5
33	54	—20.0	200	+16.7
36	49	— 8.8	200	+16.7
39	49	— 8.8	200	+16.7
42	45	0.0	197	+18.7
45	45	0.0	197	+18.7
48	45	0.0	197	+18.7
51	45	0.0	194	+20.3
54	42	+ 6.7	194	+20.3
60	42	+ 6.7	194	+20.3
70	42	+ 6.7	191	+21.4
85	40	+11.1	191	+21.4
100	40	+11.1	191	+21.4
130	36	+20.0	191	+21.4
180	31	+31.0	200	+16.7
220	27	+40.0	213	+ 9.7
240	27	+40.0	230	+ 1.2

Kolom I : tijd in seconden verloopen na de inspuiting.
Kolom II : inspuiten $^1/_7$ mgr. histamine.
onder letter a.t.: a—v interval in duizendste seconden.
onder letter a.v. % : dromotropie variatie in % der aanvangswaarde.
onder letter b.t.: hartperiode in duizendste seconden.
onder letter b.v. % : chronotropie variatie in % der aanvangswaarde.

HOOFDSTUK VIII.

HET TOEVOEGEN VAN VITAMINE B AAN HET HART KLOPPEND OP NORMALE RINGER LOCKE VLOEISTOF.

In de inleiding vermeldde ik reeds, dat ZWAARDEMAKER met het door JANSEN en DONATH (47) geisoleerde vitamine B. de voor automatine karakteristieke bestralingsresultaten verkregen had (48). Dit was daarom voor mij de aanleiding om ook met deze stof eenige experimenten te doen. Ik volgde weer den zelfden weg door inspuiten, als in de vorige hoofdstukken met automatine en histamine. Hier heb ik evenwel ook den invloed der bestraling nagegaan, doch ook hier vond ik het reeds voor automatine bekende feit terug, dat zich nimmer bij volledige aanwezigheid van kalium eenig verschil in werkzaamheid liet vaststellen.

De effecten, die met onbestraald of bestraald vitamine B in D.44^{I}, 44^{II}, 45 en 46 werden waargenomen, lieten zich verdeelen als invloeden op:

I. de chronotropie
II. de tonotropie
III. de inotropie
IV. de dromotropie
V. de coronairdoorstrooming
VI. de reguleering in zijn geheel.

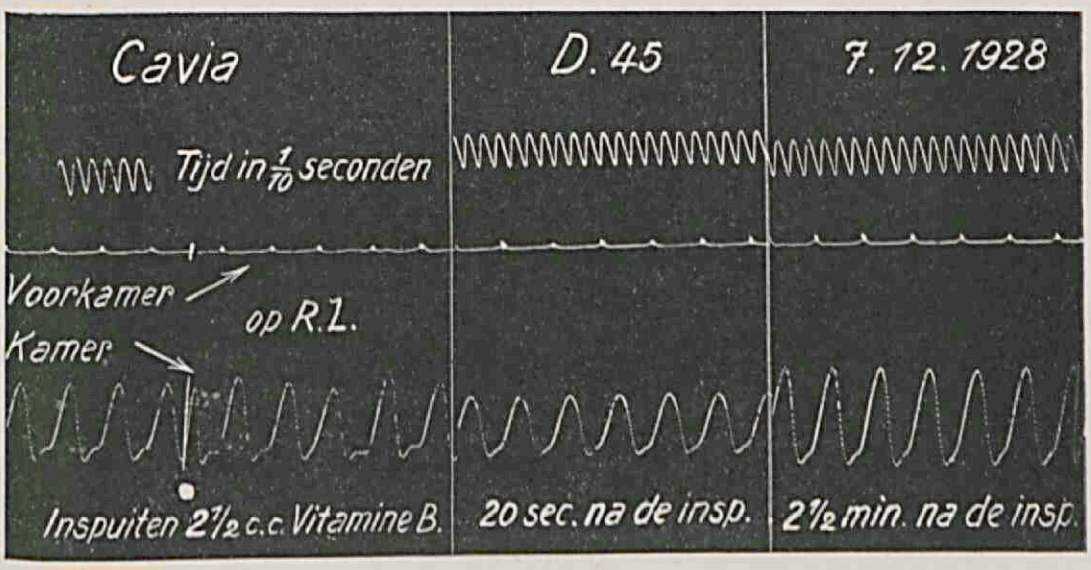
Als vitamine B stonden mij ter beschikking de door het geneeskundig laboratorium te Weltevreden N.O.I. vervaardigde anti-beri-beri vitamine tabletten; 30 tabletten werden met 200 c.c. 96% alcohol gedurende 45 minuten in de schudmachine geschud.

Volgens mondelinge mededeeling van Prof. JANSEN aan Prof. ZWAARDEMAKER lost dan ongeveer van de per tablet aanwezige $^1/_4$ mgr., $^1/_{20}$ mgr. vitamine B. in

den alcohol op, zoodat de 200 c.c. alcohol, door centrifugeeren verzameld, ongeveer 1,5 mgr. vitamine B bevat. Bij 70° C. wordt nu ingedampt en de indamprest, welke slechts sporen van kalium en calcium bevat, in 60 c.c. vloeistof opgenomen; per c.c. is dus het extract uit een $^1/_2$ tablet aanwezig.

Bij de tabletextractie gaan natuurlijk ook een gedeelte der geadsorbeerde nevenstoffen mede. Ook de vitamine B ampullen van het Geneeskundig Laboratorium bevatten naast 1 mgr. vitamine B nog 5 mgr. onbekende stoffen. Het blijft dus mogelijk, dat deze in de hieronder vermelde resultaten een rol gespeeld hebben.

Van D.45 geef ik in fig. 16 een afbeelding van het gevolg eener inspuiting van $2^1/_2$ c.c. onbestraald vitamine B.



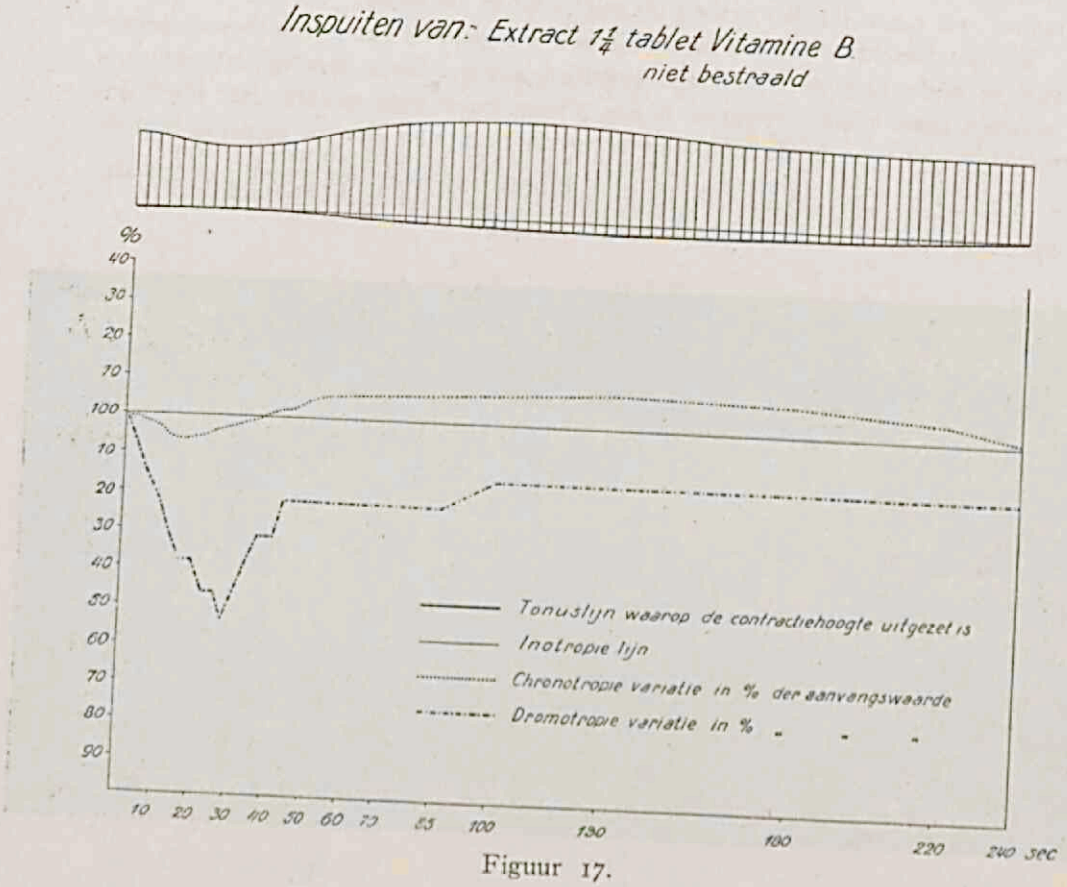
a. **b.** **c.**

Fig. 16. D.45. **a.** Effect van het inspuiten van $2^1/_2$ c.c. vitamine B (extract uit $^5/_4$ tablet). Het hart klopt op normale RINGER LOCKE vloeistof. **b.** 20 seconden na de inspuiting. **c.** $2^1/_2$ minuut na de inspuiting.

I. CHRONOTROPE EFFECTEN. D.45.

In D.45, dat ik hier als voorbeeld behandelen wil, werden respectievelijk 2—$1^1/_2$ en $2^1/_2$ c.c. ingespoten. Het hart kreeg dus achtereenvolgens het extract uit 1—$^3/_4$—$^5/_4$ tablet vitamine B. In tabel IV en fig. 16 en 17 heb ik de frequentieveranderingen weergegeven. Ik vermeld

er weer 3, 6, enz. seconden na het inspuiten den duur van elke hartperiode in duizendste seconden.



Figuur 17.

Men ziet, dat er in het begin een negatieve chronotropie optreedt en dat daarbij de minimum frequentie naar gelang van de dosis na 9 tot 15 seconden bereikt wordt; na ongeveer 36 seconden telt men weer de aanvangsfrequentie. De positieve chronotropie duurt echter nog voort, zoodat tenslotte nog een redelijke frequentievermeerdering kan geconstateerd worden. Ik kreeg bijna geheel overeenkomstige waarden als met $^4/_5$ pt. automatine (tabel I, kolom II).

Wel keert tenslotte het normale rythme weer terug, maar dan volgt

toch nog weer een negatieve phase, zoodat, zooals tabel IV aangeeft, de tijdsduur der hartperiode bij den aanvang van de derde inspuiting van 0.313 tot 0.346 seconden is opgeloopen of de frequentie van 192 tot 173 slagen per minuut is gedaald. Als nader bewijs zij nog vermeld, dat ik dit verschijnsel in alle curven heb kunnen terugvinden.

II. TONOTROPE EFFECTEN. D.45.

Invloed op de tonotropie is bijna geheel afwezig. Alleen is van 45 tot 180 seconden na den aanvang een zeer geringe negatieve tonotropie aantoonbaar, zooals ook fig. 16 en 17 uitwijzen.

III. INOTROPE EFFECTEN. D.45.

Aanvankelijk reageert het hart op vitamine met een zeer duidelijke negatieve inotropie, waarvan het hoogtepunt ± 21 seconden na den aanvang ligt. De oorspronkelijke waarde wordt na 51 seconden weer bereikt. Er volgt nu een stadium van matige positieve inotropie met een maximum bij 100 seconden. Tenslotte keert de aanvangswaarde weer terug. Zie fig. 17.

IV. DROMOTROPE EFFECTEN. D.45.

Deze zijn zeer interessant en vooral fig. 17 geeft ons daarvan een duidelijk beeld. Ook in den aanvang neemt men hier een zeer uitgesproken negatieve dromotropie waar. Deze keert echter niet meer, zooals bij automatine of histamine tot de norm terug om daarna door een uitgesproken sterke positieve phase te worden gevolgd. Integendeel, er blijft altijd een rest negatieve dromotropie, die zich eerst door minuten lang uitspoelen met RINGER LOCKE tot verdwijnen laat brengen.

V. CORONAIR DOORSTROOMING.

Deze is in het algemeen vergroot. In een der volgende hoofdstukken wordt deze uitgebreid besproken.

VI. REGULEERENDE EFFECTEN.

Deze zijn veel minder fraai dan bij automatine en histamine. Men

kan wel van verbetering spreken, doch algeheele opheffing van geleidingsstoornissen gelukt zelden.

Hoewel ik hier niet nader over het gedrag van de voorkamer spreek, zoo zij volledigheidshalve vermeld, dat de voorkamer in chrono-tono- en inotropie parallel met de kamer varieert.

Wanneer men de figuren 16 en 17 nader beziet, dan blijkt, dat de hartswerking zich niet zoo fraai in een drietal perioden laat verdeelen.

Als de caracteristica der B vitamine werking, waarbij natuurlijk geextraheerde nevenstoffen een rol gespeeld kunnen hebben, zou ik tenslotte naar voren willen brengen:

1° **geringe positieve inotropie;**
2° **matige negatieve chronotropie;**
3° **flinke negatieve dromotropie.**

Het loont zeer zeker de moeite om hier wat uitgebreider bij het beri-berihart stil te staan, temeer waar betrekkelijk kort geleden twee Nederlandsche publicaties namelijk van AALSMEER en WENCKEBACH (79) en van MEBIUS (80) hierover zijn verschenen. De eerste legt bovendien verband tusschen ZWAARDEMAKER'S onderzoekingen over het onderhouden der hartautomatie met vitamine B (48) en de genezing van het beri-berihart na vitamine B toediening. WENCKEBACH zegt n.l.:

„Er zijn nog andere redenen het hier behandelde onderwerp niet uit het oog te verliezen. Het schijnt een brug te slaan tusschen het wetenschappelijke onderzoek aan het ziekbed en het proefondervindelijk werk over in den laatsten tijd sterk op den voorgrond tredende problemen, namelijk die der z.g.n. „harthormonen" en „automatinen". Het feit, dat het organisme zelf stoffen voortbrengt, die een experimenteel tot stilstand gebracht hart tot het leven kunnen terugroepen, en de automatische verrichtingen schijnen te herstellen, heeft er toe geleid zulke stoffen, zij het ook rijkelijk voorbarig voor de behandeling van hartlijders aan te bevelen.

De tijd is daarvoor zeker nog niet gekomen, maar toch wijst het voorbeeld van het beri-beri hart erop, dat tenminste in enkele misschien niet eens zoo heel zeldzame aandoeningen de herleving van een reeds verloren gewaand hart tot de mogelijkheden behoort. Van groot belang is ook de mededeeling van ZWAARDEMAKER in de Januari-vergadering der Kon. Akademie v. Wetenschappen. Het door hem bestraalde vitamine B, dat vermoed wordt identiek te zijn met het histamine, hetwelk volgens voor eenige dagen in Weenen vermelde onderzoekingen ook in verschillende harthormonen schijnt voor te komen, is dezelfde stof, die ook in de zwaarste gevallen van beri-beri het hart nog kan redden (79, blz. 2371)." Van de beri-beri schrijven AALSMEER en WENCKEBACH verder:

„De pols is steeds volkomen regelmatig, aequaal, vrij vol, groot, weinig gespannen, gelijkt het meest op den pols bij koorts, is *versneld* en labiel". (79, blz. 2346).

„Slechts één bijzonderheid was aan het electrocardiogram op te merken; wij vonden n.l. bijna altijd naast verschijnselen, die op een overwicht van het rechterhart wezen, *een verkorting van den geleidingstijd*, gemeten aan het P—Q of R interval, m.a.w. een snellere prikkelgeleiding *niettegenstaande de dikwijls sterk verhoogde frequentie*. Er bestond zelfs een zeker parallelisme tusschen den ernst der hartafwijking en de snelheid der geleiding. In één en het zelfde geval neemt bij de beterschap die snelheid af en het voorkamer-kamer-interval keert tot normale waarden terug". (79, blz. 2353).

Als twee typische kenmerken van het beri-beri hart vinden zij dus onder meer polsversnelling en verkorting van het a—v interval.

De gunstige resultaten bij de behandeling der beri-beri met dit vitamine B vinden dus mede steun in de door mij gevonden effecten, welke vitamine B op het geisoleerde caviahart uitoefent, n.l.:

1° matige negatieve chronotropie,
2° flinke negatieve dromotropie,

waarvan vooral de laatste eigenschap ons het meest treft.

Ik zou hier kunnen eindigen, ware het niet, dat WENCKEBACH, in verband met het automatievraagstuk nog enkele voor ons zeker belangrijke opmerkingen maakt, en er ons aan herinnert, dat de kaliumonttrekking, die wij zoo veelvuldig hebben toegepast, niet straffeloos geschieden kan. Hij schrijft:

„Het beri-beri hart is echter ook een leerzaam voorbeeld voor verder en diepgaand onderzoek; het herinnert ons niet ontijdig aan deze ééne in de hormoonliteratuur naar het schijnt wel eens vergeten waarheid, dat niet ieder stilstaand hart zijn automatische levensfunctie heeft stopgezet. Het automatisme kan soms ongestoord verder gaan, zich echter ten gevolg van geleidingsstoornissen of zooals hier door het opzwellen der spiervezels [1]), dus door een eigenlijk mechanische stoornis, niet in een voor ons zichtbaren vorm uiten. De toegevoegde werkzame stof mag in zulke gevallen dus niet als „automatine" beschouwd worden: wat in het hart gebeurt is niet een opwekken uit den doodslaap maar het van zijn banden bevrijden van een geketende." (79, blz. 2371).

WENCKEBACH heeft hier ongetwijfeld gedacht aan hetgeen hij eenige bladzijden tevoren schreef (blz. 2368):

„Bij dit zoeken (naar de verklaring van de verschijnselen van het beri-beri hart) werden wij misschien op den juisten weg gebracht door de merkwaardige uitkomsten van het door AALSMEER verrichte electrocardiographische onderzoek, namelijk het ontbreken van iedere storing van rythmus, prikkelgeleiding en vorm van het electrocardiogram en het voorhanden zijn van een verkorten geleidingstijd. Door ENGELMANN werd voor vele jaren medegedeeld, dat de hartspier, niet anders als de skeletspier (BIEDERMANN), in water gebracht opzwelt en haar verkortingsvermogen verliest, terwijl prikkelbaarheid en geleidingsvermogen onveranderd voortbestaan. DE BOER wees er later op, dat de opzwelling zelf de verdere verkorting van het hart *mechanisch* verhindert, maar het electrocardiogram daarbij volkomen normaal blijft. Ook van andere zijde (ZONDEK, LUSANNA, KRAUS, SKRAMLIF) en voor andere vormen

[1]) Zie voor het hartspieroedeem bij beri-beri vooral MEBIUS (80).

van waterophooping in de spiervezels (ontbreken der K-ionen) werd dit verschijnsel vastgesteld".

Dat kaliumonttrekking oedeem geeft wisten wij onder meer uit de onderzoekingen van GUNZBURG (81) reeds lang. Ik zelf heb het ook verscheidene malen kunnen vaststellen bij het doorstroomen van kikvorschen met kaliumlooze RINGERsche vloeistof, zooals oorspronkelijk gebruikelijk bij de automatinebereiding (zie aldaar 3e opmerking). In 3 uur tijds was er algemeene hydrops. Er is dan ook geen enkele reden om niet te veronderstellen, dat het kaliumlooze hart uit de in hoofdstuk III beschreven proeven wat oedemateus is geworden. Na een uitwaschtijd van 4 à 7 minuten zal het overigens nog geen aanzienlijken graad bereikt hebben; macroscopisch kon ik daaromtrent althans niets waarnemen.

WENCKEBACH meent nu blijkbaar, dat de automatine zich niet kan uiten, doordat het oedeem het verlies der contractiliteit bewerkstelligd heeft. De automatie zou echter volgens WENCKEBACH nog ongerept aanwezig blijken te zijn, zoodra het lukken zou het oedeem weg te werken, waarvoor hij in overeenstemming met vitamine B bij het oedemateuze beri-beri hart, de automatine wil aansprakelijk stellen.

Met deze zienswijze kan ik mij om verschillende redenen moeilijk vereenigen, want is het oedeem wel zoo sterk, dat de contractiliteit er geheel door verloren is gegaan? Als wij het fraai kloppen zien van het ook door WENCKEBACH als voorbeeld aangehaalde kaliumlooze hart, tot nieuwe activiteit gebracht door uitwendige radiumbestraling (2), dan is twijfel aan het grootendeels verloren gaan der contraciliteit zeer gerechtvaardigd. In de tweede plaats, en dit lijkt mij een nog veel sterker argument, reageert het door kaliumonttrekking tot stilstand gebrachte hart op elke mechanische prikkeling met een fraaie contractie. De contractiliteit is dus geenszins verloren gegaan. Eerder zou ik mij kunnen indenken, dat door het oedeem van het nodale weefsel de automatiecentra tijdelijk buiten functie werden gesteld. Doch ook deze verklaring kan niet geheel voldoen, waar DE BOER vermeldt, dat het electrocardiogram blijft.

Door WENCKEBACH's hypothese worden verder ook de in hoofdstuk III verkregen merkwaardige tegenstellingen — 100 % en 0 % herleving op respectievelijk bestraalde en niet bestraalde extracten — allerminst verklaard, terwijl ook de bestralingsverschillen uit hoofdstuk IV en V, en voorts de uitkomsten met uitwendige radium en mesothoriumbestraling (2) of met kathodestralen nog op een nadere verklaring blijven wachten.

Hoewel het microscopisch aantoonen van een gering oedeem bijna niet mogelijk is, zoo wil ik toch niet ontkennen, dat secundair inderdaad ook het opheffen van het oedeem, zooals WENCKEBACH zich dat denkt, een rol gespeeld kan hebben voor het herstel der automatie. In zooverre zou het feit, dat het kaliumlooze hart meer automatine noodig heeft (tabel V) hierin ook een verklaring kunnen vinden. Ik moet dit vraagstuk echter, hoe interessant ook overigens, hier verder laten rusten.

TABEL IV. D.45.

Inspuiten niet-bestraald vitamine B.

I	II				III	IV			
	a.t.	a.v. %	b.t.	b v. %		a.t.	a.v. %	b.t.	b.v. %
Begin	52	0.0	313	0 0		68	0.0	346	0.0
3	57	— 9.6	317	—1.6		73	— 7.4	348	—0.6
6	57	— 9.6	324	3.6		78	—14.7	352	—1.7
9	63	—21.0	326	—4.2		83	—22.1	359	—3 5
12	68	—30.6	326	—4.2		89	—31.0	367	—5.8
15	73	—40.3	324	—3.6		94	—38.4	374	—7.5
18	78	—50.0	322	—2.6		94	—38.4	367	—5.8
21	73	—40.3	320	—2.1		99	—45.7	363	—4.6
24	73	—40.3	317	—1.6		99	—45.7	359	—3 5
27	73	—40.3	315	—1.0		104	—53.0	357	—2.4
30	73	—40.3	315	—1.0		99	—45.7	352	—1.7
33	73	—40.3	313	0.0		94	—38.4	348	—0.6
36	73	—40.3	313	0.0		89	—31.0	346	0.0
39	73	—40.3	313	0.0		89	—31.0	343	+1.2
42	68	—30.6	309	+1.0		83	—22 1	341	+1.7
45	68	—30.6	309	+1.0		83	—22.1	339	+2.3
48	68	—30.6	309	+1.0		83	—22.1	335	+4.1
51	68	—30.6	309	+1.0		83	—22.1	330	+5.2
54	68	—30.6	309	+1.0		83	—22.1	330	+5.2
60	63	—21.0	309	+1,0		83	—22.1	326	+6.4
70	63	—21.0	305	+2.6		83	—22.1	326	+6.4
85	63	—21.0	305	+2.6		83	—22 1	324	+7.0
100	63	—21 0	305	+2.6		78	—14.7	322	+8.1
130	63	21.0	305	+2.6		78	—14.7	315	+9.3
180	63	—21 0	309	+1.0		78	—14.7	322	+8 1
220	63	—21.0	309	+1.0		78	—14.7	330	+5.2
240	63	—21.0	313	0.0		78	—14.7	343	+1.2

Kolom I: tijd in seconden verloopen na de inspuiting.
Kolom II: inspuiten 1 tablet vitamine B extract.
Kolom III: „ 3/4 „ „ „ „ 7 minuten later.
Kolom IV: „ 5/4 „ „ „ „ weer 7 minuten later.
Onder letter a.t.: a-v interval in duizendste seconden.
Onder letter a.v. %: dromotropievariatie in % der aanvangswaarde.
Onder letter b.t.: hartperiode in duizendste seconden.
Onder letter b.v. %: chronotropievariatie in % der aanvangswaarde.

HOOFDSTUK IX.

DE QUANTITATIEVE VERHOUDINGEN BIJ AUTOMATINE IN RINGER EN BLOED.

I. AUTOMATINE IN RINGER-LOCKE VLOEISTOF.

In hoofdstuk VI vermeldde ik reeds, dat bij volledige aanwezigheid van kalium het bestraald en onbestraald extract volkomen gelijk werkten. In tabel V heb ik daarom het verband tusschen kalium hoeveelheid en bestraling, zooals dat uit de hoofdstukken III tot en met VI volgt, bijeen gebracht:

TABEL V.

Verband tusschen kalium hoeveelheid en bestraling.

Hoofdstuk	Kaliumgehalte p. liter	Aard der vloeistof	Tijdsduur en aard van het kloppen op vloeistof met extract	
			Bestraald	Onbestraald
III	0 mgr.	Ongebalanceerd	fraai: 130 min.	0 min.
V	0 „	Gebal. m. $CaCl_2$	fraai: 57 min.	slecht: 16 min.
IV	80 „	laag gebal. m. KCl	fraai: 60 min.	slecht: 27 min.
VI	300 „	gebal. m. KCl	fraai gedurende onbepaalden tijd	

Er blijkt hier wel een duidelijk verband tusschen de aanwezige hoeveelheid kalium en het bestralingseffect, n.l. dat dit laatste meer en meer verloren gaat, naarmate kalium in grootere hoeveelheid aanwezig is; een resultaat volkomen in overeenstemming met de opvatting, dat kalium de straling levert, welke de automatine uit de moederstof in vrijheid stelt.

Er is echter ook een verband tusschen het milieu, waarin wij het hart stellen en de benoodigde hoeveelheid automatine.

Het hart, dat de meest ideale zoutoplossing krijgt, heeft het minst automatine noodig, zooals onderstaande tabel VI ons uitwijst; of ook: het zou bij de meest ideale voedingsvloeistof beter instaat kunnen zijn om zijn eigen automatine voorraad vast te houden.

TABEL VI.

Verband tusschen vloeistof milieu en hoeveelheid automatine.

Hoofdstuk	Vloeistofperfusie	Benoodigde automatine
III	Kaliumlooze RINGER LOCKE	12 pt. p. 100 c.c.
V	Kaliumlooze R. L. m. 400 mgr. CsCl p. liter	8 pt. p. 100 c.c.
IV	R. L. m. 80 mgr. KCl p. liter	6 pt. p. 100 c.c.
VI	R. L. m. 300 mgr. KCl p. liter	3 à 4 pt. p. 100 c c.

Men kan deze tabel echter ook zoo interpreteeren, dat de toevoeging van kalium, zooals in de proeven uit de hoofdstukken IV en VI gedaan is, tengevolge heeft gehad, dat het hart uit eigen automatinogeen voorraad automatine ging bereiden. In ieder geval moet dit proces bij de bovengenoemde resultaten een rol gespeeld hebben.

Afdoende is deze verklaring echter geenszins, want normaliter blijft ook na lang uitwasschen altijd nog 50 à 60 % van het oorspronkelijk aanwezige kalium achter. Deze hoeveelheid blijkt echter niet over voldoende stralingskracht te beschikken om het hart te redden, zelfs wanneer het overmaat onbestraald extract krijgt aangeboden. Mijns inziens wijst dit laatste feit er zelfs op, dat het hart voor zijn automatine voorraad veel meer op het bloed, dan op zichzelf is aangewezen, met andere woorden dat het hart ook de hulp van het circuleerende en het op andere plaats in het lichaam bevindende kalium noodig heeft.

Hoe het zij, het lijkt in ieder geval niet onwaarschijnlijk, dat onder normale omstandigheden het hart veel minder automatiestof van noode

heeft. De vraag, die ik mij gesteld heb, was deze: kan ik eventueel iets te weten komen omtrent de hoeveelheid automatine in bloed?

Daarover nu in het hieronder volgende gedeelte.

II. AUTOMATINE IN BLOED.

Bij de automatine bereiding uit bloed (7, S. 369.) ging ZWAARDEMAKER met ARONS uit van het bloed van 3 kikvorschen, hetwelk zij opvingen in 75 c.c. kaliumlooze RINGER. Naar schatting is hierbij 5 à 6 c.c. bloed. Daarna werd gecentrifugeerd om de bloedlichaampjes, welke veel kalium bevatten, te verwijderen. Op de bekende wijze door middel van adsorbeeren en extraheeren, waarbij ongetwijfeld veel verloren gaat, werd nu vervolgens het automatine en automatinogeen verzameld. *Zonder* bestraling getoetst op het tot stilstand gebrachte aalhart konden zij reeds resultaten boeken, hoewel veel minder fraai dan na bestraling, n.l.:

één volledig negatief
één zwak positief
één duidelijk positief-10 uur regelmatig kloppen (l. c. S. 370.).

Het onbestraalde extract bevat dus blijkbaar reeds een aanzienlijke hoeveelheid automatine.

Hoe zijn nu quantitatief de verhoudingen?

1°. Er is een flink verlies bij de bereiding;

2°. De hoeveelheid automatine, welke oorspronkelijk in 5 à 6 c.c. bloed was opgelost, wordt sterk verdund en in 40 c.c. opgenomen. (Verdunning 7 à 8 maal).

3°. Uit tabel VI blijkt duidelijk, dat het kaliumlooze hart, waarmee bovengenoemde experimenten genomen werden, zooveel meer automatine noodig heeft dan meer „normale harten".

4°. Dit kaliumlooze hart kan alleen voor het herstel zijner automatie het reeds in het bloed-extract aanwezige automatine en geen automatinogeen benut hebben.

Wanneer men al deze punten in rekening brengt, komt men tot de conclusie, dat in bloed ± 10 maal zooveel aanwezig is, als in de RINGER, die voor ontwaken van het kaliumlooze hart noodig is.

Nu wijst tabel VI uit, dat deze ontwakingshoeveelheid nog altijd 3 maal zoo groot is, als de hoeveelheid, welke een hart noodig heeft, dat op normale RINGER LOCKE klopt. Werd dus de in bloed aanwezige hoeveelheid automatine toegevoegd aan normale RINGER LOCKE, dat een hart voedde, dan kan men zeker zijn, dat dit hart oogenblikkelijk zou worden beschadigd.

Men moet dus wel besluiten, dat automatine op nog onbekende wijze volkomen onschadelijk wordt gemaakt en op die wijze toch in groote overmaat in het bloed voorradig kan worden gehouden.

Op zichzelf is dit zeker geen bezwaar, want in de literatuur vind men daaromtrent meer vermeld. Ik wees er n.l. reeds op, dat FREY en KRAUT (27) voor hun Kreislauf-hormon een labielen inactivator in het bloed aannemen. Bij de onderzoekingen van MALMÉJAC (57 en 58) wees ik op de mogelijkheid, dat een dergelijk proces de oorzaak is geweest, dat hij de LOEWI-stoffen bij met bloed doorvloeide harten niet kon terug vinden. Daarnaast bericht nog EINIS, zooals ik in hoofdstuk VII vermeldde, dat harten, die met door hirudine onstolbaar gemaakt bloed gevoed werden, op histamine slechts weinig reactie vertoonen; zoodat ook bloed, wanneer men tenminste het hirudine mag uitsluiten, histamine min of meer onschadelijk blijkt te maken. Ik geloof dan ook, dat er geen bezwaar bestaat tegen de stelling, dat bloed automatine in groote hoeveelheid bevat.

HOOFDSTUK X.

DE CORONAIR CIRCULATIE.

In de inleiding besprak ik het gedrag van de verschillende stoffen in verband met mijn onderwerp. Wanneer wij nu hun werking op de bloedvaten nagaan, dan treft ons ook hier weer, hoe zij zich in menigerlei opzicht volkomen gelijk gedragen.

Zoo wordt door de meeste onderzoekers bloeddrukdalende werking van deze stoffen vermeld n.l. door:

Kémal Djénab en Mouchet (83) voor waterige en alcoholische extracten van den bundel His (substances actives: Demoor en Rylant).

Frey en Kraut (27) voor hun „Kreislaufhormon".

Barger, Best, Dale, Dudley, Laidlow en Thorpe (36) voor hun diverse orgaan extracten; de aanwezigheid van histamine en choline in de extracten zou hiervan de oorzaak zijn.

Stern en Rothlin (40) voor hun Lienin. Ook zij denken aan histamine, zooals ik reeds vermeldde.

Popielski (41) voor zijn vasodilatine.

Lucien Brouha (84) voor de verschillende aminozuren.

Haberlandt (5, Mitt. V. S. 478.), die vond, dat er vaatverwijding optrad, wanneer hij bij den kikvorsch aan de perfusievloeistof van een praeparaat naar Läwen Trendelenburg zijn „Herzhormon" toevoegde.

Alleen Zuelzer (23) bericht, dat zijn uit de lever bereid harthormon „Eutonon" den bloeddruk verhoogt.

De coronair arterien vertoonen in verband met bovengenoemde stoffen meestal vaatverwijding.

Boden en Neukirch (19) vonden met hun waterige en alcoholische runderhart extracten, dat de coronair doorstrooming toenam.

Zuelzer's (23) „Eutonon", dat den bloeddruk verhoogt, gaf toch verbetering der coronairdoorstrooming.

H. Fredericq (32) vermeldt, dat de talrijke aminozuren, waarmee hij gewerkt heeft, de coronairdoorstrooming eveneens doen toenemen.

Gunn (39), voortbouwende op het werk van de bovengenoemde Engelsche onderzoekers (36), brengt met nadruk naar voren, dat het niet onverschillig is met welk dier men experimenteert: het konijnenhart blijkt op histamine-injectie te reageeren met mindere, het kattenhart met meerdere doorgangkelijkheid der coronairvaten.

Het verwonderde mij dan ook niet, dat ik bij de proeven in hoofdstuk III beschreven, de doorstrooming bij de Langendorffsche opstelling zag verminderen.

In de allereerste plaats zij echter opgemerkt, dat zich hier in tegenstelling met de overige in hoofdstuk III vermelde resultaten, geen verschil in werkzaamheid liet vaststellen tusschen bestraalde en onbestraalde extracten. Onder *normale* omstandigheden echter geven beide — bestraalde zoowel als onbestraalde extracten — *geen* doorstroomingsvermindering. Wat was n.l. het geval?

Bij mijn proeven in hoofdstuk III werd het hart tenslotte doorvloeid met een Ringer Locke automatinevloeistof, waaraan het kalium ontbrak. Toen ik echter bij de proeven in hoofdstuk VI besproken, waarbij door middel van inspuiten telkens automatine wordt toegevoegd, aan het op normale Ringer Locke vloeistof kloppende hart, de doorstrooming controleerde, bleek deze, zooals bij de meeste onderzoekers boven vermeld, te zijn toegenomen.

In proeven met histamine en vitamine B kwam ik tot geheel overeenstemmende resultaten.

Blijkbaar is de afwezigheid van kalium of de overwaardig geworden positie van calcium de oorzaak, dat in hoofdstuk III de vaatverwijdende (ik heb niet nader nagegaan of de arteriën of wel de capillairen oorzaak zijn voor de grootere doorlaatbaarheid van het coronair systeem)

werking van automatine, vitamine B en histamine wordt omgekeerd tot een vernauwende. De debalanceering moet dus als oorzaak voor de omkeering hunner werkzaamheid worden aangenomen.

Wanneer deze verklaring juist is, konden wij bij de proeven in hoofdstuk V beschreven, waar met CsCl. een goede balanceering was bewerkstelligd, vaatverwijding verwachten. Inderdaad bleek dit het geval te zijn.

De volgende uitkomsten bevestigen nogmaals deze opvatting. Bij de proeven uit Hoofdstuk IV verminderde ik, zoowel het kalium, als het calcium en wel het eerste in sterkere mate dan het tweede.

Calcium moet dus ook hier nog in een, zij het geringe, overwaardige positie aanwezig zijn. Ik kon dus hier vermindering der coronairdoorstrooming op extract toediening verwachten. Ik heb dit ook kunnen constateeren.

Bij hier overigens niet nader besproken proeven, waarbij ik alleen het kalium chloride terug bracht op 150 m.G. en het calcium chloride op 240 m.G. p. L. constant hield, bleek de verwachte verminderde coronaircirculatie na extract toediening eveneens aanwezig te zijn.

De in dit hoofdstuk beschreven waarnemingen hebben er ons nogmaals aan herinnerd, dat de veelvuldig gebruikte methode der kalium onttrekking, die ook wij in het begin hebben toegepast, zijn bezwaren meebrengt, en in de hier beschreven gevallen zelfs oorzaak was, dat schijnbaar geheel tegenovergestelde resultaten verkregen werden.

Ten tweede worden wij naar aanleiding van het overzicht aan het begin van dit hoofdstuk er nogmaals toe gebracht aan te nemen, dat het actieve bestanddeel onzer automatinen wellicht in de aminozuren, mogelijkerwijs in het histamine en, (of,) in het choline is te zoeken. In een volgend hoofdstuk wil ik daarom trachten langs chemischen weg nog iets naders hieromtrent te weten te komen.

HOOFDSTUK XI.

EIGENSCHAPPEN DER AUTOMATINEN.

Arons (6, blz. 38) somt uitvoerig de eigenschappen der automatie stoffen, zoowel van de α en β automatine, als van de moederstof — automatinogeen — op. Zij zijn o.m.:

1. dialysabel
2. thermostabiel
3. ultrafiltreerbaar
4. oplosbaar in alcohol en water
5. onoplosbaar in aether
6. adsorbeerbaar aan talcum venetum
7. niet van invloed op de oppervlaktespanning
8. niet fluoresceerend
9. niet spectrometrisch aan te toonen
10. van geen invloed op het polarisatie vlak
11. niet ultra-microscopisch aantoonbaar
12. van geen invloed op het electrisch geleidingsvermogen.
13. van geen invloed op het diamagentisme.

Ik kon er aan toevoegen, dat zij aan het hart toegevoegd, vertoonen:

1. positieve chronotropie
2. positieve dromotropie
3. positieve inotropie
4. geringe negatieve tonotropie.

Daarnaast trachtte ik ook met chemisch onderzoek nog iets naders van onze extracten te weten te komen over:

1. Kaliumgehalte.

Het was zeker van belang na te gaan of het door mij bereide extract

niet te veel kalium bevatte dat onder meer chronotroop werkzaam geweest zou kunnen zijn. RIGLER (45) meent immers ook, dat dit steeds bij HABERLANDT het geval is geweest.

Zooals ik reeds vermeldde, werd het kaliumgehalte volgens de door BOWSER (63) verbeterde reactie van de KONINCK (64) bepaald. Het was altijd zeer laag. De automatine toevoeging aan onze perfusievloeistoffen had nooit een verhooging van het kaliumgehalte ten gevolge van meer dan 5 mgr K. of ± 10 mgr. KCl per liter. In de meeste gevallen liet het kalium zich zelfs in de op de juiste sterkte gebrachte kaliumlooze automatine RINGER LOCKE vloeistof in het geheel niet aantoonen.

2. Calciumgehalte.

In verband met de tono- en inotropie was het ook van belang om te weten of soms het calciumgehalte door toevoeging van onze extracten werd veranderd.

Het calciumgehalte werd bepaald volgens de methode van KRAMER en TISDALL (85).

Ook dit bleek weer zeer laag. Door extract toevoeging kon hoogstens een verhooging van 1,3 mgr. Ca of 4 mgr. $CaCl_2$ per liter bereikt worden. Ons zuiveringsproces, zooals wij dat in hoofdstuk I beschreven, is dus tevens een goede weg gebleken om het kalium en calcium uit de extracten te elimineeren.

3. Tyrosine.

Voor de bepaling van tyrosine gebruikte ik de reactie van FOLIN en DENIS (86), waarvan de gevoeligheid zeer groot is, namelijk 1 : 1.000.000. De reactie met onze geconcentreerde automatineoplossingen viel negatief uit.

4. Histamine.

Ik heb mij hiervoor bediend van de diazo-reactie van PAULY (87), hoewel ik zeer goed weet dat deze reactie alleen het bestaan van een imidazolkern aantoont en dat dus histidine, histamine, carnosine en vitamine B (47, p. 1400.) bijvoorbeeld alle deze reactie geven. Tyrosine, dat volgens HAMMERSTEN (88) ook in aanmerking kan komen,

mag na de mededeelingen onder punt 7 uitgesloten worden geacht, de gevoeligheid is hier zooveel geringer en staat voor histamine als 1 : 100.000 aangegeven. (88).

Ik heb deze colorimetrische bepaling gedaan, omdat de veelvuldige en nauwkeurige onderzoekingen van de reeds meermalen genoemde Engelsche onderzoekers (36) er ons als het ware toe noodzaakten. Ik vond dan ook een sterk positieve reactie, welke overeen kwam met een sterkte van 50 à 60 mgr. histamine bij 12 pt. extract per 100 c.c.

In hoofdstuk III mocht ik mededeelen dat voor goed herstel der automatie noodig waren 12 pt. per 100 c.c. een dosis 2 maal zoo groot als die voor het aalhart. Zeker is merkwaardig, dat de bovenvermelde dosis van 50 à 60 mgr. per 100 c.c. eveneens 2 maal zoo groot blijkt, als de hoeveelheid histamine welke ZWAARDEMAKER noodig had voor een goed herstel der automatie bij het kikvorschhart.

Een positief uitvallen der reactie van PAULY is overigens geen bijzonderheid. RIGLER heeft er met zijn medewerkers (43 en 45) o.a. herhaaldelijk op gewezen, dat hij histamine onder meer in HABERLANDT's Herzhormon vloeistof kon aantoonen. (Zie noot bladz. 8). In een van zijn laatste artikelen (89) deelt hij mede, dat het ook naar zijn meening het werkzame bestanddeel der „Substances actives" van DEMOOR en RYLANT uitmaakt.

Verder deelt ook ROTHLIN (42) mede, dat hij zijn Lienin waarschijnlijk identiek acht met histamine; daarnaast geeft ook ZUELZER's Eutonon (23) een positieve reactie van PAULY.

5. Choline.

Nog in een hunner laatste artikelen wijzen BEST, DALE, DUDLEY en THORPE (36, No. 3) erop, dat in hun extracten naast histamine ook choline in ruime hoeveelheid voorkomt. Het kwam er dus op aan er ook hier naar te zoeken.

Een zeer betrouwbare quantitatieve bepaling van choline is, zooals GUGGENHEIM en LÖFFLER (90) en FÜHNER (91) aangeven, alleen biologisch mogelijk door het eerst te veresteren. Acetylcholine werkt namelijk 100.000 maal sterker als choline zelf, zoodat het mogelijk is nog in

een verdunning van 1 : 1000 millioen de characteristieke verlammende werking op het geisoleerde kikkerhart te verkrijgen.

Deze weg bracht voor mij echter nog al veel moeilijkheden met zich mede, waarom ik volstaan heb met de bepaling volgens KAUFFMANN en VORLÄNDER (92), welke daarin bestaat, dat choline bij verhitten met vast alkali trimethylamine afsplitst. Dit laat zich gemakkelijk door zijn typische reuk herkennen aldus veroorloovend de opsporing van choline nog in een verdunning van 1 : 2 millioen.

Wanneer wij al het vrijgemaakte trimethylamine afkomstig achten van choline, dan was 20 à 30 mgr. choline per liter in onze normale automatine RINGER LOCKE vloeistof aanwezig. De mogelijkheid blijft echter bestaan, dat andere stoffen ook bijgedragen hebben tot het afsplitsen der trimethylamine.

6. Natrium cholaat of cholzuren.

Zooals ik reeds vermeldde, zien ASHER en zijn medewerkers (21) in de cholaten, die de lever aan het bloed zou afstaan, een humorale regeling van den hartslag. De galzure zouten vertoonen bij voorbeeld ook de positieve ino- en chronotropie en de adrenalinesensibilisatie, zooals DEMOOR's substances actives.

De reactie van PETTENKOFER met onze extracten uitgevoerd bleek echter negatief, hetwelk dus volkomen in overeenstemming is met de bevindingen van ARONS (6), die namelijk geen verandering in de oppervlaktespanning door automatinetoevoeging kon aantoonen; de aanwezigheid van cholaten of cholzuren was dus uitgesloten.

7. Tryptophaan.

Ik heb hier de colorimetrische bepaling volgens KRAUS (93) toegepast; 6 à 7 mgr. per liter is hiermede nog juist aantoonbaar. Zij viel voor onze geconcentreerde automatineoplossingen negatief uit.

8. Kreatinine.

Het was zeker waarschijnlijk, dat wij in onze extracten, die immers uit spieren gemaakt werden, kreatine en kreatinine vinden zouden. De methode van FOLIN-JAFFÉ (94) gaf mij hierbij betrekkelijk eenvoudig en snel een betrouwbare uitkomst. Ik vond, dat mijn normale automatine oplossing 3 mgr. kreatinine per liter bevatte.

Kreatinebepalingen moest ik achterwege laten, omdat zij veel moeilijker waren uit te voeren.

9. Arginine.

Voor arginine was sinds eenige jaren de reactie van SAKAGUCHI (95) bekend. Bij 1 : 1 millioen kreeg men nog duidelijke roodkleuring. Zoo bericht onder meer ZUELZER (23), dat Eutonon hier een positieve reactie geeft. Uit latere onderzoekingen van KUEN (96) is wel gebleken, dat hier vele moeilijkheden liggen.

Niet alleen, dat glycocyamine en α guanidine-boterzuur ook positief reageeren, maar ook zijn de gebruikte hoeveelheden reagens in het bijzonder het α naphtol en het kalium hypochloriet van groot belang voor het goed slagen der colorimetrische bepalingen.

Ik moet dus volstaan met te vermelden, dat de reactie positief uitviel.

10. Tenslotte kan ik nog vermelden, dat de reacties van MILLON, VOISENET, MÖRNER, de door HOPKINS en COLE gewijzigde reactie van ADAMKIEWICS, de biureet en xanthoproteine reacties alle negatief uitvielen.

Wanneer wij de gevonden feiten nader bezien, dan moeten wij wel tot de conclusie komen, dat van onze extracten alleen histamine en choline of mogelijk aanverwante stoffen de werkzame bestanddeelen uitmaken.

Voor het oogenblik blijft de vraag onopgelost, hoe wij ons dan onze automatine moeten denken. Is het een combinatie van deze twee? Spelen nog mogelijk aanverwante stoffen een rol?, enz. enz.

Voor ons is echter in de allereerste plaats niet de aard van de werkzame stof de hoofdzaak, maar het typische bestralingseffect, wat ik ook weer bij het zoogdierhart heb kunnen terug vinden.

HOOFDSTUK XII.

SAMENVATTING.

De normale functie van kalium zou daarin bestaan, dat het uit een moederstof: „automatinogeen", „automatine", dat onder meer de hartautomatie zou onderhouden, vrijmaakt [1]).

Automatine kan eerst werken, wanneer het in voldoende hoeveelheid in het specifieke hartspierweefsel aanwezig is.

De bundel van His bevat veel minder automatine dan de (atrioventriculair- en) sinusknoop. Dit heeft tengevolge dat bij uitwasschen met kaliumlooze Ringer Locke vloeistof door kalium en automatineverarming allereerst de bundel van His en later de hoogere centra hun functies opgeven. Eerst komt dus de kamer tot stilstand, later de voorkamer. [2]).

Wanneer men direct na den kamerstilstand, terwijl de voorkamer nog doorklopt, automatine toevoert, verkrijgt men herleven van de kamer, doordat de nieuwe aanvoer van automatine de geleiding in den bundel van His herstelt [2])

Geeft men eerst na den voorkamerstilstand automatine, dan verkrijgt men alléén herleven van de voorkamer. Automatine kan dan niet meer herstel van de geleiding in den bundel van His bewerken [2]).

De naam automatine kan dus ook door zijn werking op het zoogdierhart gehandhaafd blijven.

De benoodigde hoeveelheid automatine blijkt bij het caviahart twee maal zoo groot te zijn als bij het aalhart.

Onbestraald extract (dat naast overmaat van automatinogeen nog altijd een weinig automatine bevat) is door de bovengenoemde hoogere drempelwaarde, in tegenstelling met het hart van koudbloedige dieren, nimmer in staat bij het zoogdierhart de door uitwassching verloren gegane automatine terug te roepen.

Zwak bestraalde extracten oefenen dienovereenkomstig slechts een geringe werking uit.

Sterk bestraalde zijn in bijna 100% der gevallen krachtig werkzaam.

Geringe toevoeging van kalium (laag gebalanceerde voedingsvloeistof: hoofdstuk IV), doet door de kaliumstraling, welke automatine vormt, het groot verschil in werkzaamheid gedeeltelijk teniet.

Eerst volledige toevoeging van kalium (normale RINGER LOCKE vloeistof: hoofdstuk VI.) heft het verschil der bestraling geheel op.

Vervanging van kalium door niet radioactief caesium (caesium RINGER LOCKE vloeistof: hoofdstuk V.) doet het bestralingsverschil natuurlijk weer duidelijk op den voorgrond treden.

Als typische automatine-eigenschappen vond ik vermeerdering der coronair doorstrooming op gebalacanceerde- en vernauwing op ongebalanceerde voedingsvloeistof, voorts positieve chrono-, dromo- en inotropie, naast nog geringe negatieve tonotropie. Vooral de dromotrope invloed is zeer sterk, zoodat overmaat of daling onder de drempelwaarde zich kenbaar maken door het optreden van geleidingsstoornissen, en omgekeerd toevoeging van automatine in bepaalde gevallen in staat is om

geleidingsstoornissen op te heffen (reguleerende effecten, hoofdstuk VI).

De rangschikking van de verschillende resultaten uit de hoofdstukken III tot en met VI geeft aanleiding tot de veronderstelling, dat het hart, onder de meest ideale omstandigheden gebracht, met veel minder automatine toe kan. Daarnaast lijkt de conclusie gerechtvaardigd, dat in bloed zeer veel automatine voorkomt. Deze overmaat kan, waarschijnlijk onschadelijk gemaakt door een nog onbekend inactiveeringsproces, zonder stoornis in voorraad worden gehouden.

Het chemisch onderzoek, mede gesteund door talrijke andere onderzoekingen en door proefnemingen met histamine en vitamine B. doet denken, dat automatine thuis hoort in de groep der stoffen met een imidazol kern. Evenwel is het niet uitgesloten, dat automatine uit meer dan een enkelvoudige stof bestaat en bijvoorbeeld choline wellicht mede een rol speelt, ja wellicht leveren een combinatie van histamine en choline of aanverwante stoffen normaliter het automatie effect [3]).

---

[1]) Westenbrink en Arons (07) zeggen hiervan in een juist verschenen artikel: „Selon cette hypothèse l'automatinogène n'est pas une combinaison chimique distincte de l'automatine, mais l'automatinogène est de l'automatine adsorbée par des substances colloidales (p. ex. des phosphatides). Par l'irradiation l'automatine est mise en liberté. (l.c. p. 405).

[2]) In het zoo juist genoemde artikel van Westenbrink en Arons (07) vind ik een langs geheel anderen weg verkregen bevestiging van deze hypothese. Zij vermelden, dat de hoeveelheden automatine in den sinusknoop, den bundel van His en het overige spierweefsel zich verhouden als: 13 : 4 : 1. „De 3 grammes du noeud de Keith-Flack nous obtîmes environ 10 unités (d'automatine), du faisceau de His + le noeud auriculo-ventriculaire + l'endocarde 1 unité par gramme et de la myocarde 1 unité par 4 grammes". (l.c. p. 402).

[3]) Westenbrink en Arons (07) besluiten in hun nog niet afgesloten chemisch onderzoek tot: L'ensemble des expériences décrites plus haut exclut aussi la possibilité que l'automatine soit identique à l'adrénaline ou à l'histamine (lc. p. 405).

Het beri-beri-hart is onder meer gekenmerkt door een positieve chronotropie en vooral een positieve dromotropie. Van belang voor de therapie der beri-beri is daarom, dat gevonden werd, dat het hart op toediening van vitamine B van JANSEN en DONATH reageert met een matige negatieve chronotropie, maar vooral met een zeer typische, door uitwasschen zeer moeilijk tot verdwijning te brengen negatieve dromotropie. De mogelijkheid bestaat echter, dat bijkomstige extractief stoffen deze werking hebben veroorzaakt.

LITERATUUR.

1. H. Zeehuisen u. G. M. Streef, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 215, S. 170.
2. H. Zwaardemaker, Ergebnisse der Physiol., 1921, Bd. 19, S. 326.
   " " " 1926, Bd. 25, S. 536.
3. H. Zwaardemaker, Kon. Akad. v. Wetensch. A'dam, 27 Nov. 1926.
4. J. Demoor, resp. J. Demoor, et P. Rijlant,
   Contr. I—XII. Soc. sc. méd. et nat. de Brux. 1922, Vol. jub. p. 571.
   Arch. intern. de physiol., 1923, Vol. 20, p. 29 et 446.
   " " " " 1923, Vol. 21, p. 113 et 438.
   " " " " 1924, Vol. 23, p. 121.
   " " " " 1926, Vol. 27, p. 1, 22 et 397.
   " " " " 1927, Vol. 29, p. 391.
   Archivio d. Sc. Biol., 1912, Vol. 12, p. 77.
   Bull. de l'acad. Royale de méd. de Belg., 15 Dec. 1928, p. 882
   P. Rylant, Arch. intern. de physiol., 1926, Vol. 26, p. 113.
   " " " " 1927, Vol. 28, p 225.
   L. Deloyers, " " " " 1928, Vol. 30, p. 163.
5. L. Haberlandt, Mitteil. I—XIV.
   Zeitschr. f. Biol., 1925, Bd. 82, S. 536.
   " " " 1925, Bd. 83, S. 53.
   " " " 1926, Bd. 84, S. 143.
   Pflüg Arch., 1926, Bd. 212, S. 587.
   " " Bd. 214, S. 471.
   " " 1927, Bd. 216, S. 778 u. 789.
   " " Bd. 218, S. 129.
   " " 1928, Bd. 219, S. 279.
   " " Bd. 220, S. 203.
   " " 1929, Bd. 221, S. 576.
   " " Bd. 222, S. 259.
   Zeitschr. f. Exp. Med., 1929, Bd. 68, S. 183.
   Pflüg. Arch., 1929, Bd. 222, S. 670.
6. Ph. Arons, Dissert. Utrecht, Juli 1927.
7. H. Zwaardemaker, Pflüg. Arch., 1927, Bd. 218, S. 354.

8. O. Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1884, Suppl. S. 47.
9. Th. W. Engelmann, Pflüg. Arch., 1896, Bd. 65, S. 142.
10. E. G. Martin, Amer. Journ. of Physiol., 1906, Vol. 16, p. 191.
11. G. Mansfeld u. A. v. Szent György, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 236.
12. G. Ganter, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 129, S. 151.
13. J. G. Mönckeberg, Ergebn. d. allg. Path., 1921, Bd. 19, Abt. 2, S. 448.
14. A. Martinet, Bull. de l'acad. de Méd. Paris, 3e Série, T. 85, p. 701.
La Presse méd., 22 Juni 1921, No. 51, p. 493.
15. L. Rénon, Bull. de l'acad. de Méd. Paris, 3e Série, T. 85, p. 707.
16. M. Ch. Fiessinger, Bull. de l'acad. de Méd. Paris, 3e Serie, T. 85, p. 708.
17. K. Fahrenkamp, Med. Klin., 1929, No. 9.
Klin. Beobacht. m. d. Herzhormonpraep. „Hormocardiol" v. Haberlandt.
18. H. Zwaardemaker, Med. Welt., 1929, No. 15.
19. E. Boden u. P. Neukirch, Verhandl. d. 34 Kongr. d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. Wiesbaden, 1922, S. 250.
20. T. Okuno, Berichte (ref.), 1928, Bd. 43, S. 684.
21. K. Takahashi, Bioch. Zeits., 1924, Bd. 149, S. 468.
W. Richardet „ „ 1925, Bd. 166, S. 317.
K. Beyeler „ „ 1926, Bd. 178, S. 251.
W. Hofmann, Zeits. f. Biol., 1928, Bd. 88, S. 119.
22. S. Matsuyama, Zeits. f. Biol., 1927, Bd. 86, S. 495.
23. G. Zuelzer, Med. Klin., 1927, No. 45, S. 1502.
24. I. Fischer, E. A. Müller u. G. Zuelzer, Med. Klin., 1928, No. 15, S. 571.
25. J. Pal, Med. Klin., 1928, No. 15, S. 576.
26. H. Winterberg, Med. Klin., 1928, No. 15, S. 577.
27. E. K. Frey u. H. Kraut, Zeits. f. Physiol. Chemie, 1926, Bd. 157, S. 32.
H. Kraut, E. K. Frey u. E. Bauer, Zeits, f. Physiol. Chemie, 1928, Bd. 175, S. 97.
E. K. Frey, u. H. Kraut, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 133, S. 1.
28. J. S. Abelous et E. Bardier, Journ. de Physiol. et de Path. Gén., 1909, Bd. 11. S. 34 et 777.
29. Fr. Kutscher u. A. Lohman, Pflüg. Arch, 1906, Bd. 114, S. 553.
30. F. Lussana, Arch. int. d. Physiol., 1910, Vol. IX, p. 393.
31. F. Lussana, Arch. di Fisiol., 1910, Vol. VIII, p. 467.
32. H. Frédéricq, Arch. int. d. Physiol., 1923, Vol. XX, p. 213.
33. E. Abderhalden u. E. Gellhorn, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 199, S. 320 u. 437.
„ „ 1924, Bd. 203, S. 42.
„ „ 1924, Bd. 206, S. 154.
34. Th. Jonnesco u. D. Jonescu, Zeits. f. d. ges. Exp. Med., 1926, Bd. 48, S. 516.

35. D. Ionesco et A. Teitel-Bernard, Arch. int. de Physiol., 1928, Vol. 30, p. 267.
36. H. H. Dale a. P. P. Laidlow, Journ. of Physiol., 1910, Vol. 41, p. 318.
G. Barger a. H. H. Dale, „ „ „ 1910, Vol. 41, p. 499.
C. H. Best, H. H. Dale, H. W. Dudley a. W. H. Thorpe „ „ „ 1926, Vol. 62, p. 397.
37. J. J. Abel a, S. Kubota, Journ. of Pharm. a. Exp. Ther. 1919, Vol. 13, p. 243.
38. W. Einis, Bioch. Zeits., 1913, Bd. 52, S. 96.
39. J. A. Gunn, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, Vol. 29, p. 325.
40. L. Stern et E. Rothlin, Journ. d. Physiol. et Path. gen., 1929, T. 18, p. 441 e. 753.
41. L. Popielski, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 128, S. 191.
42. E. Rothlin, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185, S. 111.
43. R. Rigler u. F. Tiemann, Klin. Wochens, 1928, Jhrg. 7, S. 553 u. 1137.
44. R. Rigler u. R. Singer, Pflüg. Arch., 1928, Bd. 220, S. 56.
45. R. Rigler, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 221, S. 509.
46. A. J. Clark, Journ. of Physiol., 1913, Vol. 47, p. 66.
47. B. C. P. Jansen a. W. F. Donath., Proceed. Royal Acad. A'dam, 1926, Vol. 29, p. 1390.
48. H. Zwaardemaker, Kon. Akad. v. Wetensch. A'dam, 26 Jan. 1928.
49. H. Zwaardemaker, Zeits. f. Kreislaufforsch., 1928, Jhrg. 20, S. 121.
50. O. Loewi, u. o. Mitteill., I—XII.
S. Navratil, W. R. Witanowski, Pflüg. Arch., 1921 Bd. 189, S. 239.
„ „ 1922, Bd. 193, S. 201.
„ „ 1924, Bd. 203, S. 408.
„ „ Bd. 204, S. 361 u. 629.
„ „ Bd. 206, S. 123 u. 135.
„ „ 1925, Bd. 208, S. 694.
„ „ Bd. 210, S. 550.
„ „ 1926, Bd. 214, S. 678 u. 689.
„ „ 1927, Bd. 217, S. 610.
51. F. Bottazzi, Arch. de Physiol. norm. e. path., 1896, Vol. 8, p. 882.
52. W. H. Howell, Amer. Journ. of Physiol., 1901, Vol. 6, p. 181.
„ „ „ 1905, Vol. 15, p. 280.
53. W. H. Howell a. W. W. Duke, Amer. Journ. of Physiol., 1908, Vol. 21, p. 51.
54. T. Yasutake, Zeits. f. Biol., 1925, Bd. 82, S. 605.
55. R. Brinkman u. J. v. d. Velde, Pflüg. Arch., 1925, Bd. 209, S. 383.
56. E. Atzler u. E. Müller, Pflüg. Arch., 1925, Bd. 207, S. 1.
57. A. Tournade, M. Chabrol et J. Malméjac, C. R. Soc. Biol., 1926, T. 95, p. 15—38.

58. J. Malméjac, Dissert. Algiers 1928.
59. F. Plattner, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 214, S. 112.
Zeits. f. Biol., 1925, Bd. 83, S. 544.
60. R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Bd. 75, S. 231.
61. J. H. v. Eldik, Ned. Tijds. v. Geneesk., 1929, jg. 73, I, No. 6, blz. 752.
62. H. G. K. Westenbrink en Ph. Arons, Ned. Tijds. v. Geneesk., 1929, jg. 73, I, no. 6, blz. 798.
63. Bowser, Journ. Amerc. Chem. Soc., 1910, p. 78.
„ „ „ „ 1911, p. 1567.
64. De Koninck, Zeits. f. anal. Chem., 1891, Bd. 20, S. 390.
65. C. H. Best, Journ. of Physiol., 1929, Vol. 67, p. 256.
66. E. J. Ewins, a. P. P. Laidlow, Journ. of Physiol., 1910, Vol. 41, p. 78.
67. Hare, Bioch. Journ., 1928, Vol. 22, p. 968.
68. W. D. Halliburton, Handb. of Physiol., 14e edit., S. 398.
69. M. Flack a. L. Hill, Textb. of Physiol., 1919, p. 265.
70. H. Zwaardemaker, Leerb. der Physiol., 1920, 2e druk, Dl. I.
71. E. H. Jannink en T. P. Feenstra, Ned. Tijds. v. Geneesk., 1920, jg. 64, II, No. 15, blz. 1406.
72. J. Loeb, Bioch. Zeits., 1911, Bd. 31, S. 460.
„ „ Bd. 32, S. 308.
„ „ Bd. 33, S. 480.
73. E. Smits, Dissert. Utrecht, Juni 1923.
74. H. A. E. v. Dishoeck, Dissert. Utrecht, Febr. 1927.
75. F. S. Locke a. O. Rosenheim, Journ. of Physiol., 1907, Vol. 36, p. 208.
76. H. Zwaardemaker u. H. Zeehuizen, Pflüg. Arch., 1928, Bd. 218, S. 568.
77. T. Lewis a. A. Gilder, Phil. trans. of the Royal Soc. of London, 1912, Ser. B., Vol. 202, p. 373.
78. W. J. Beresin, Russki Wratsch (Ref.), 1913, p. 1538.
79. W. C. Aalsmeer en K. F. Wenckebach, Ned. Tijds. v. Geneesk., 1928, jg. 72, I, No. 19, blz. 2340 en 2364.
80. J. Mebius, Ned. Tijds. v. Geneesk., 1928, jg. 72, II, No. 33, blz. 3985.
81. I. Gunzburg, Arch. Néerl. de Phys., 1917, T. 2, p. 364.
82. H. Zwaademaker en T. P. Feenstra, Proceed. Royal Acad. A'dam, 1925, Vol. 28, p. 650.
83. Kémal Djénab et A. Mouchet, Bull. de l'Acad. de Med., 3 Sér. 93, p. 60.
84. L. Brouha, Arch. intern. de Pyhsiol, 1926, Vol. 26, p. 167.
85. B. Kramer a. F. F. Tisdall, Journ. of Biol. Chem., 1921, Vol. 47, p. 475.
86. O. Folin a. W. Denis, Journ. of Biol. Chem., 1912, Vol. 12, p. 239.

87. H. Pauly, Zeits. f. Physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 508.
„ „ „ 1905, Bd. 44, S. 159
„ „ „ 1915, Bd. 94, S. 284.
88. O. Hammersten, Lehrb. d. Physiol. Chem., 1914, 8e Aufl. S. 149.
89. R. Rigler, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 222, S. 450.
90. M. Guggenheim und W. Löffler, Bioch. Zeits., 1916, Bd. 74, S. 208.
91. H. Fühner, Bioch. Zeits., 1916, Bd. 77, S. 408.
92. M. Kauffmann u. D. Vorländer, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., 1910, Bd. 43 S. 2735.
93. Kraus, Journ. of Biol. Chem., 1925, Vol. 63, p. 157.
94. O. Folin, Zeits. f. Physiol. Chem., 1904, Bd. 41, S. 223.
95. S. Sakaguchi, Journ. of Bioch., 1925, Bd. 5, p. 5 and 133.
96. F. M. Kuen, Bioch. Zeits., 1927, Bd. 187, S. 282.
97. H. K. G. Westenbrink et Ph. Arons. Archiv. Néerl. de Physiol., 1929, T. 14, p. 394.

J. 237

STELLINGEN.

I.

Er dienen wettelijke maatregelen te worden getroffen, waardoor het gemeente- of schoolbestuur gedwongen wordt, elke leerkracht, welke aan open tuberculose lijdt, of welke drager is van virulente bacillen, uit de school te weren. Daarnevens moet voor een goede pensioenregeling, respectievelijk voor een redelijke vergoeding tijdens een „beveiligingsverlof" worden zorg gedragen.

Tijds. v. Soc. Geneesk., 1926, blz. 2, 88 en 103.
Ned. Tijds. v. Geneesk., 1928, blz. 520 en 5640.

II.

Bij dragers van virulente diphtherie bacillen is plaatselijke behandeling met de hoogtezon aangewezen, wanneer met de gewone geneesmiddelen geen gunstig resultaat te verkrijgen is.

Ned. Tijds. v. Geneesk., 1929, blz. 1098.

III.

Bij hoogtezonbehandeling, die plaatselijk bactericide werking ten doel heeft, dient men zeker te zijn, dat de golflengte tusschen 2960 en 2100 ANGSTRÖM rijkelijk vertegenwoordigd is.

J. VAN BREEMEN, Leerb. d. Physis. Therap., 1929, blz. 158 e.v.

IV.

Wanneer den geneeskundige hulp gevraagd wordt voor een congenitaal luetisch kind, dient hij ook de ouders en hun overige kinderen op lues te onderzoeken en eventueel te behandelen.

Ned. Tijds. v. Geneesk., 1929, blz. 290.

V.

Het hedendaagsche cultuurleven bevat talrijke factoren, die oorzaak zijn, dat menig huwelijk ongewild kinderloos blijft.

Grenzfragen des Nerven und Seelenlebens, 1926, Heft 126.

VI.

Het geslachtshormon wordt niet door de cellen van SERTOLI, maar door de geslachtscellen zelf voortgebracht.

Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., 1921, Bd. 23, S. 1.

VII.

Bij de behandeling van myxoedeem geve men aan thyroxine den voorrang boven de talrijke schildklierpraeparaten. Dit geschiede echter steeds onder geregelde controle der basale stofwisseling.

VIII.

De mededeeling van SAKAGUCHI, dat alléén arginine glycocyamine en α guanidineboterzuur de naar hem genoemde reactie zouden geven, is onjuist.

Bioch. Zeitschr., 1927, Bd. 187, S. 283.

IX.

Een deel der gunstige resultaten, bij de behandeling der beri-beri met het vitamine B. van JANSEN en DONATH verkregen, is terug te voeren tot een chrono- en dromotropewerking op het hart.

Hoofdstuk VIII van dit proefschrift.

X.

Verstrekking van levertraan of vigantol aan de moeder kan met groote waarschijnlijkheid het uitbreken van rachitis bij de nakomelingschap verhinderen.

Ned. Tijds. v. Geneesk., 1928, blz. 680.
„ „ „ „ 1929, blz. 3997.

XI.

Het asociale gedrag van een patiënt mag geen indicatie zijn om een eenvoudige minder physiologische therapie den voorkeur te geven boven een meer volkomen doch kostbare en langdurige chirurgische behandeling.

XII.

De aanstaande arts dient in de gelegenheid te worden gesteld de mogelijkheden, die de behandeling en prophylaxis met vaccins en sera bieden, van nabij te volgen in een speciaal daarvoor ingerichte kliniek en polikliniek.

XIII.

De gunstige therapeutische resultaten, welke TITUS, CAVE, HUGHES en KEIL verkregen door behandeling van sterk anaemische ratten met een mengsel van Cu, Mn en Fe in de verhouding van 1 : 2 : 10, wettigen proefondervindelijke toepassing bij den zieken mensch.

Journ. of biol. chem., Bd. 80, p. 565.

XIV.

Het verdient geen aanbeveling om, zooals SCHINDLER en DRENKHAHN aanraden, bij puerperale sepsis uterus en tubae door middel van atropine onbewegelijk te maken.

Therap. Monatshefte., Febr. 1905, S. 57.
Arch. f. Gynaecolog., 1909, Bd. 87, S. 606.
Münch. Med. Wochenschr., 1928, No 45. S. 1925.