



Het hartwoelen en de beïnvloeding ervan door eenige geneesmiddelen : een experimenteele studie

<https://hdl.handle.net/1874/321134>

Aug. 192, 1935

**HET HARTWOELEN EN DE
BEÏNVLOEDING ERVAN DOOR
EENIGE GENEESMIDDELEN
(EEN EXPERIMENTEELE STUDIE)**

K. VAN DONGEN

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

HET HARTWOELEN EN DE BEÏNVLOEDING
ERVAN DOOR EENIGE GENEESMIDDELEN

(EEN EXPERIMENTEELE STUDIE)

Diss. Utrecht 1935

HET HARTWOELEN EN DE
BEÏNVLOEDING ERVAN
DOOR EENIGE GENEESMIDDELEN
(EEN EXPERIMENTEELE STUDIE)

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. C. W. VOLLGRAFF, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 12 NOVEMBER 1935, DES NAMID-
DAGS TE 4 UUR

DOOR

KAREL VAN DONGEN,
ARTS,

GEBOREN TE TJOEKIR-DJOMBANG (JAVA).

N.V. DRUKKERIJ P. DEN BOER - UTRECHT



THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
1155 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

ACADEMIC QUALIFICATION

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
1155 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637

1960

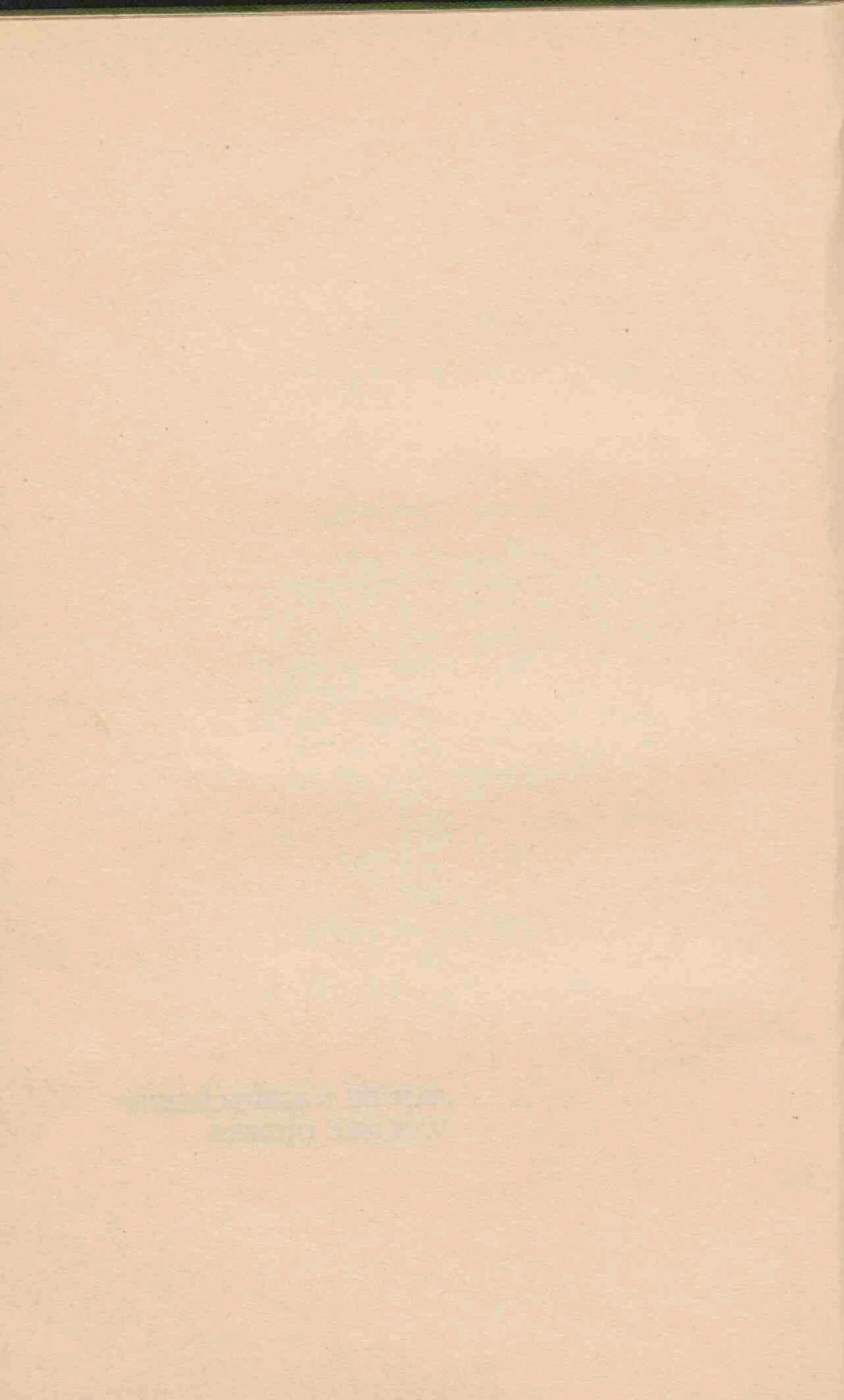
1960

1960

1960

1960

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN OUDERS!



De goede gewoonte volgend, in het voorwoord van zijn proefschrift den dank neer te schrijven voor het genoten onderwijs aan de Universiteit, begin ook ik hier mijn erkentelijkheid te betuigen aan mijn Leermeesters in de Medische en Natuurwetenschappelijke Faculteiten, voor hetgeen zij door hun onderwijs (sommigen ook daarbuiten) voor mij zijn geweest.

Daar ik het echter nog waag 19 jaar na het behalen van mijn artsdiploma een proefschrift te schrijven, zal dit voorwoord een eenigszins ander karakter verkrijgen dan gewoonlijk het geval is, want de meesten mijner leermeesters behooren niet meer tot de levenden. Van hen kan ik alleen de nagedachtenis eeren. Enkelen wil ik echter afzonderlijk herdenken.

In de eerste plaats Prof. T a l m a, die zoovelen, en ook mij de liefde voor de inwendige en experimenteele geneeskunde bijbracht; human mensch en kritisch denker, als hij was, wars van alle traditie, conventie en schoolsheid, trachtte hij steeds, ook in het schijnbaar eenvoudigste geval, het onopgeloste probleem te laten zien; hij was iemand, die zijn leerlingen op hun levensweg meer meegaf dan enkel college- of clinicwysheid en voor dat meerdere kan men niet dankbaar genoeg zijn.

Vervolgens Prof. K o u w e r, die door de hooge opvatting van zijn taak, als docent zijn leerlingen op zijn gebied zóó wist te vormen, dat zij later in de praktijk met de grootste dankbaarheid aan die vorming terugdachten.

Dan Prof. Z w a a r d e m a k e r, de fijne geest, steeds hulpvaardig en bereid uit zijn groote kennis en ervaring mee te deelen, bij wien ik het voorrecht had eenigen tijd in zijn laboratorium te mogen werken in de hartphysiologie.

Ten slotte Prof. M a g n u s, die mijn eerste schreden op het gebied van de Pharmacologie leidde; mijn dank gaat

vooral uit naar hetgeen ik van hem leerde in den tijd in zijn laboratorium doorgebracht met de experimenteele studie der morphine-gewenning; de geest en de geestdrift, die in zijn werkomgeving heerschte, zal men niet licht vergeten.

Van de thans nog levenden onder mijn leermeesters dank ik vooral U, Hooggeleerde Van den Broek voor uw bereidwilligheid in voorkomende gevallen mij met Uw raad en hulp bij te staan op het gebied der Praehistorie en Anthropologie.

Mijn dank voor hetgeen U, Hooggeachte Promotor, Hooggeleerde Bijlsma voor mij bent geweest, is van zeer bijzonderen aard; de wijze waarop U mij terzijde stond is boven allen lof verheven; U hebt mij niet alleen met raad en daad geholpen, maar U hebt daarenboven alles in het werk gesteld, de proefnemingen in den mij ten dienste staanden tijd zoo goed mogelijk te laten verlopen; wanneer ik daarbij vermeld de alleraangenaamste sfeer, die in Uw laboratorium heerscht, dan wordt het begrijpelijk, dat het werken daar voor mij een buitengewoon genoeg geweest is.

Dan rest mij nog een woord van erkentelijkheid voor de gelegenheid, ook na mijn promotie onderzoekingen in Uw laboratorium te mogen verrichten.

Die sfeer, waarover ik sprak, weet U bovendien op de andere werkers in het laboratorium over te brengen. Zoo is mijn dank aan Uw medewerkers van dergelijke soort; in de eerste plaats aan U beiden, Zeergeleerde Le Heux en De Kleyn, voor Uw hulp en belangstelling bij mijn werk; in de tweede plaats aan het geheele technische personeel, in het bijzonder aan de Heeren Imhof en Heesbeen, aan den eerste wegens zijn uiterst nauwkeurige verzorging van het instrumenteele gedeelte, aan den tweede wegens zijn nooit verflauwende en aangename assistentie bij het overige gedeelte der proeven; in de derde plaats aan Mej. Geesink voor het persklaar maken van dit proefschrift.

Ten slotte nog een woord van hartelijke dank aan U, Zeergeleerde Noest voor Uw raadgevingen bij het bestudeeren der electrocardiogrammen.

INHOUD

	Blz.
HOOFDSTUK I.	
Het mechanisme van het hartwoelen	1
HOOFDSTUK II.	
De invloed van de extracardiale zenuwen op het woelen	10
HOOFDSTUK III.	
De werking van eenige geneesmiddelen op het hart- woelen	19
HOOFDSTUK IV.	
Hoe moet de werking van luminal, rauwolfine en gravitol op het hartwoelen worden verklaard? . . .	28
Samenvatting	50
Literatuurlijst	52

HET HARTWOELLEN EN DE BEINVLOEDING ERVAN DOOR EENIGE GENEESMIDDELEN.

Motto:

Das bloße Anblicken einer Sache kann uns nicht fördern. Jedes Ansehen geht über in ein Betrachten, jedes Betrachten in ein Sinnen, jeder Sinnen in ein Verknüpfen, und so kann man sagen, dasz wir schon bei jedem aufmerksamen Blick in die Welt theoretisieren. (Goethe).

HOOFDSTUK I.

Het mechanisme van het hartwoellen.

In 1906 wezen *Cushny* en *Edmunds* ¹⁾ erop, dat de arhythmie, verkregen door faradische prikkeling der atria in het experiment, en die van de toenmaals door *Mackenzie* met „nodal rhythm” betitelde afwijking bij den mensch, een treffende gelijkenis vertoonden. *Mackenzie*opperde toen al het vermoeden, dat de kleine golfjes in de venapols (vooral duidelijk zichtbaar tijdens langere pauzes tusschen de ventrikelcontracties) de uitdrukking zouden zijn van het atriumwoellen.

In 1909 bewezen zoowel *Rothberger* en *Winterberg* ²⁾ te Weenen als *Lewis* ³⁾ te Londen met behulp van de electrocardiographie de identiteit van beide arhythmieën. In latere jaren hebben deze onderzoekers erop gewezen, dat die gelijkheid toch niet volkomen is: het faradisch woellen kan n.l. een veel grootere frequentie hebben dan het clinische; als echter de prikkeling ophoudt, woelt het atrium nog eenigen tijd na en dit nawoellen wordt door *Lewis* ⁴⁾ met het clinische gelijk gesteld.

Het woelen der ventrikels is uit den aard der zaak bij den mensch zeer weinig onderzocht, daar meestal in weinige oogenblikken na het optreden ervan de dood intreedt. Toch is het mogelijk geweest in een aantal gevallen bij het stervende hart deze afwijking vast te stellen en ook hier valt de groote overeenstemming op van deze electrocardiogrammen met die, welke afkomstig zijn van experimenten, waarbij het woelen door faradisatie werd teweeggebracht. 5), 6).

Dat het woelen van atrium en ventrikel in wezen identiek zijn, daarop heeft vooral Winterberg gewezen. 7), 8).

Gewin 9) verdedigde in 1906 in zijn bij Zwaaardemaker bewerkt proefschrift de meening, dat de stroomwarmte en niet het veranderde chemisme van de hartspier het woelen veroorzaakt moest hebben. Deze onderzoeker wees er toen al op, dat voor het optreden van het woelen er verschillen moesten bestaan in prikkelbaarheid en geleidingsvermogen in verschillende hartspierbundels.

Wat de oudere meeningen betreft omtrent het woelen, verwijs ik naar de uitgebreide literatuurlijsten in de werken van De Boer 10), Lewis 4), Wenckebach en Winterberg 11) en naar Winterberg's artikel in Bethe's handboek 8).

De directe oorzaak van het woelen is onbekend; wel kennen we een aantal omstandigheden, die de neiging er toe vergrooten. De anatomische veranderingen, die in en om den sinusknop gevonden worden (infiltraties, sklerose, athophie, vervetting, bloeding, perivasculaire ontsteking, atheromateuse veranderingen) verklaren niet veel, want er zijn zeker evenveel negatieve bevindingen.

Verschillende stoffen, zooals digitalis, muscarine, physostigmine, adrenaline, chloroform in kleine

hoeveelheid, schildklierhormoon, verhoogen de neiging tot woelen; aanleiding kunnen dan zijn: inspanning, emoties, meteorisme (dit laatste vooral bij paroxysmaal woelen) en dan: extrasystolie. Van belang is, dat het woelende hart niet normaal op zenuwvloedend reageert. Het woelen kan de oorzaak zijn van insufficiënte circulatie en vandaar ook de enorme verbeteringen na regularisatie van het rythme.

De belangrijkste zienswijzen omtrent het wezen van het woelen zal ik thans in het kort aangeven.

Rothberger en Winterberg¹²⁾,¹³⁾, zijn van meening, dat een zeer frequente heterotopie prikkelvorming het essentieele is van het woelen; die prikkel kan van één centrum of van meerdere centra uitgaan; het is dus een tachysystolie, die mogelijk gemaakt wordt door sterke verkorting van de refractaire periode en deze kan ontstaan o.a. door faradisatie, door geneesmiddelen, die de vaguseinden prikkelen. Het aantal golven in het electrocardiogram is de maat voor de frequentie van den prikkel; de regelmatigheid en gelijkmatigheid pleiten voor één prikkelcentrum als oorsprongsplaats. Extrasystolie, polygeminie, tachycardie, fladderen, woelen, zijn alle verschijnselen van eenzelfden oorsprong, alleen verschillend in prikkel frequentie. Bij het fladderen is iedere contractie nog herkenbaar; bij het woelen zijn er tot onherkenbaar toe verzwakte zeer snelle contracties, die als optisch verschijnsel geven: „ein tausendfaches Zittern und Vibrieren, ein unaufhörliches sich Heben und Senken kleiner und kleinster Muskelteilchen“¹¹⁾. Vagus-prikkeling verhoogt de frequentie en verkort de refractaire periode.

De heterotopie prikkels staan sterk onder invloed van het zenuwstelsel. Deze onderzoekers konden woelen opwekken door gelijktijdige prikkeling van

vagi en accelerantes bij honden. Zij verklaren op deze wijze ook de plotselinge dood bij menschen door emoties, angst, schrik; en hiermede stemt overeen de waarneming van Friedenthal¹⁴⁾, die plotselinge dood bij katten zag na woede aanvallen en ook bij een leeuw in gevangenschap, die na in woede aan de tralies gerukt te hebben, plotseling dood bleef.

Het eenige bezwaar tegen deze theorie is het aannemen van één heterotoop prikkelcentrum, c.q. eenige dier centra.

Naast deze voorstelling staan andere, die als gemeenschappelijke basis hebben de zienswijze, dat het doelen veroorzaakt wordt door een of andere kringbeweging (circus movement).

De Boer¹⁰⁾ vond, dat bij het ontbloede kikkerhart door één inductieslag direct na de refractaire periode kamerwoelen kon teweeggebracht worden, wanneer het hart in zekere mate van slechte „metabole toestand” verkeert, d.i. gedurende een bepaalden tijd na het verbloeden. Voor en na deze toestand, dus bij een nog te goede of te slechte „metabole toestand” gelukt dit niet. Direct na de refractaire periode wordt een prikkel langzaam en slecht voortgeleid, daar hij telkens stoot op nog refractaire vezels; zoo blijft de prikkel „hortend en stootend” voortgaan door telkens te kunnen overgaan op niet meer refractaire vezels en kan zoo blijven rondgaan, tenzij hij doodloopt op geheel refractair gebied. Het woelen is volgens dezen onderzoeker een reeks gedeeltelijke contracties, teweeggebracht door een ruksgewijs rondlopende prikkel. Het atriumwoelen berust op hetzelfde verschijnsel. Alleen bij verkorte refractaire periode en langzamer geleiding is een en ander mogelijk.

De bezwaren, die tegen deze voorstelling ingebracht kunnen worden zijn o.a.: 1^o. het electrocardio-

gram geeft de ruksgewijze voortplanting niet aan, integendeel, de oscillaties zijn zeer uniform; 2^o. het is niet bewezen, dat een in contractie verkeerend stuk prikkels uitzendt en dit is noodig om de golf te laten voortgaan; Rothberger vooral wees hierop, echter meent De Boer het bewijs ervan voldoende geleverd te hebben; 3^o. wil de prikkel „hortend en stootend” voortgaan, dan moet hij zich niet in alle richtingen kunnen voortplanten, maar voorkeuringen hebben; dit nu is een voorstelling, die echter niet bewezen is; 4^o. wat wordt bedoeld met slechte „metabole toestand”? niet te goed, niet te slecht, zegt De Boer. Is het de stofwisselings-toestand na de systole, of de algemeene voedingstoestand van het hart? Aan dit laatste is men geneigd te denken, als men let op De Boer's uitlating, dat het woelen vooral optreedt bij „surménage” b.v. mitralisstenose ¹⁵). Maar daarentegen is in de kliniek voldoende vastgesteld, dat men het evengoed kan vinden bij „klinisch volledig gesunde Menschen” (Wenckebach) ¹¹), waarbij dus die metabole toestand zoo slecht niet kan zijn, en waar de vaststelling van het syndroom min of meer toevallig is; zoowel Mackenzie ¹⁶) als Wenckebach ¹⁷) hadden al lang vastgesteld, dat bij het atriumwoelen van een hartzwakte in een of andere vorm geen sprake behoeft te zijn (zie b.v. Mackenzie's beroemd geworden geval van een smid, die nog 10 jaar na het begin van zijn atriumwoelen zijn voorhamer zwaaide).

Lewis ⁴) leidde de actiestroomen van verschillende punten van het atrium bij honden af en kon op deze wijze den loop van de prikkels volgen. Hij komt tot het besluit, dat bij fladderen de prikkel een ringbaan doorloopt om de groote venae heen; van deze centrale baan uit kunnen „off shoots” gaan in alle richtingen en zoo kan van uit één dezer centrifugale

impulsen tijdelijk een wijdere baan doorloopen worden. In het algemeen is de baan constant. Bij het woelen nu heeft hij de baan niet nagegaan, maar hij komt op grond van bovenstaande gegevens tot de veronderstelling, (die dus strikt genomen niet bewezen is) dat hierbij de ringbaan niet constant is, maar onregelmatig en variabel, al is de baan zelf korter; de prikkel komt niet steeds in hetzelfde punt terug, vandaar de onregelmatiger oscillaties; ook de centrifugale impulsen zijn onregelmatiger en komen uit meer verspreid liggende punten.

Voor het in stand blijven van de kringbeweging zijn van belang: de lengte van de baan, de voortgeleiding en de refractaire periode. Alleen als de kop van de golf steeds niet-meer refractaire vezels aantreft, kan de kringloop voortgaan. De beweging loopt dood, als de kop van de golf op refractair gebied stuit, dus bij verlengde refractaire periode of bij versnelde geleiding. Van den toestand van de spiervezels hangt dus het blijven rondloopen af en door deze op een of andere wijze te veranderen, kan aan het rondloopen een einde gemaakt worden. Fladderen en woelen gaan geleidelijk in elkaar over via de „impure flutter“; alleen de frequentie van den prikkel is hier het verschil.

(Goede schematische voorstellingen van een en ander zijn behalve in de werken van Lewis⁴⁾ en Winterberg⁸⁾ ook te vinden in Boekelman's¹⁸⁾ *Physische Diagnostiek*, 3e druk, fig. 190, 191, 195, 196).

Lewis vermeldt verder nog uitdrukkelijk, dat vagusprikkeling de refractaire periode van het atrium verkort (tot op $\frac{1}{5}$), zoodat hierdoor fladderen in woelen kan overgaan; zoo moet ook verklaard worden de werking van digitalis bij fladderen, dat daardoor in woelen verandert. De vagus beïnvloedt het geleidingsvermogen in het atrium

niet. Vagusprikkeling kan woelen laten ophouden door de refractaire periode nog meer te verkorten; de golf kan met grooter snelheid voortgaan, de kop van de golf haalt den staart in, „the closing of the gap” is hiermede geschied.

Nu zijn echter de banen, waarin de prikkels verlopen geen anatomisch gesloten geheel en er is in ieder geval open verbinding met de overige spiervezels van het atrium. Rothberger en Winterberg merken op ¹³⁾, ¹¹⁾, dat van de „offshoots” in de verdere atriummassa electrisch niets bemerkt wordt, en Mackenzie ¹⁹⁾ zegt zeer terecht, dat die banen iets hypothetisch zijn en schijnen te verlopen in „structures, that have, so far, not been recognized in the auricle” en hij voegt er kritisch waarschuwend aan toe: „If the view is established that there is this „circusrhythm”, there is wanted an explanation of how it comes about. Those who accept it, seem to think that the discovery of the fact explains the fact. What is wanted is a knowledge of how it comes about, and what are the structures involved in its production”. En inderdaad, hier is het zwakke punt in deze kringbewegingstheorieën.

Dit is ook naar voren gebracht door Scherf ²⁰⁾, die de streek waarover de centrale golf moest loopen, afbond of afklemde, maar geen verandering hierbij kon zien tot stand komen in het woelen. Bramsen Katz ²¹⁾ scheidden de twee woelende atria of ventrikels, en het gevolg was niet, dat één helft ophield met woelen, maar beide helften woelden door; dit is zeker niet pleitend voor een kringbeweging.

Daarbij kan er ook volgens Wiggers ²²⁾ niets specifiek aangetoond worden in electrocardiogrammen van zulk een kringbaan of van eventueel ontstane dochterbanen. De kringbaan stelt voorop een toestand van éénrichtingsblok; wanneer dit kan

optreden, blijft tot nu toe uiterst vaag. Ook deze schrijver pleit voor identiteit van extrasystolie, tachycardie, fladderen en woelen en oppert de mogelijkheid dat stoornissen in de bloedvoorziening van sommige hartdeelen verantwoordelijk kunnen zijn voor het optreden dezer arhythmieën, een meening, die ook al door Carter, Andrus en Dieuaide²³⁾ verdedigd is, op grond van onderzoekingen waarbij bleek dat veranderingen van de P_H en wel stijgingen ervan, tot ektopische rhythmien kunnen aanleiding geven en deze veranderingen zijn volgens deze onderzoekers afhankelijk van locale circulatiestoornissen; van den duur dezer stoornissen hangt de graad der ektopie af.

Zoowel De Boer als Lewis bespreken de werking van chinidine in verband hiermede; het is bekend, dat deze stof het fladderen en woelen kan doen ophouden; het verlengt de refractaire periode en verlangzaamt de geleiding; het eerste zal de gaping trachten te dichten, het tweede te vergrooten. Alleen door aan te nemen, dat de ééne werking de andere in intensiteit overtreft, is het therapeutisch effect te verklaren (zie ook bij Polak²⁴⁾). Het middel wordt door De Boer een „therapeutisch paradoxon” genoemd. Het is mi., niet te ontkennen, dat in deze verklaring iets gewrongens zit. De Boer maakt bezwaar om chinidine na normaliseering van het rythme verder te gebruiken, omdat de „metabole” toestand erdoor slechter wordt en dus het woelen zou bevorderen. Praktisch blijkt dit niet het geval te zijn, daar bij neiging tot recidief deze gevallen bij voortgezet chinidinegebruik goed blijven en na ophouden der medicatie weer in de arhythmie vervallen (zie o.a. Wenckebach¹¹⁾). Waar chinidine niet helpt, redt De Boer zich uit de impasse door te beweren, dat de kringbeweging wel opgehouden heeft te bestaan, maar door iedere

sinusimpuls door de slechte metabole toestand opnieuw ontstaat.

Overzien we deze meeningen, dan blijkt, dat vastgesteld zijn de volgende feiten:

Frequente kunstmatige prikkels geven verkorte refractaire periode en leiden afhankelijk van den tijd in de hartrevolutie waarin ze optreden en van hun frequentie, tot: extrasystolie, polygeminie, tachycardie, fladderen, woelen.

Vagusprikkeling verkort de refractaire periode van het atrium.

Bij stijgende frequentie wordt de diastole steeds korter.

Het is mogelijk, dat er een kringbeweging bestaat.

In de kliniek zijn alle overgangen bekend van extrasystolie tot woelen; dit laatste is dan de hoogste trap „Systolenherabsetzung” bij uiterste frequenties van prikkels en is het equivalent van faradiseeren. (W e n c k e b a c h ¹¹).

Motto:

Le grand principe expérimental est le doute, le doute philosophique, qui laisse à l'esprit sa liberté et son initiative.
(Claude Bernard).

HOOFDSTUK II.

De invloed van de extracardiale zenuwen op het woelen.

In het Pharmacologisch Instituut te Weenen hebben Braun en Samet²⁵⁾ de verschillen bestudeerd van het woelen van het kattenhart met intacte en doorgesneden vagi en accelerantes. Zij brachten de dieren in aethernarcose, pasten kunstmatige ademhaling toe, openden de thorax, en prikkelden met een inductieklos de atria. Na operatieve uitschakeling der vagi en accelerantes vonden zij de neiging tot woelen sterk verlaagd, hetgeen niet het geval bleek te zijn als óf alleen vagi óf alleen accelerantes doorgesneden waren. De onderzoekers wijzen op de overeenstemming met Rothberger en Winterberg's meening dat gelijktijdige prikkeling van deze zenuwen gemakkelijk woelen geeft. (vgl. ook plotselinge doodsgevallen door emoties, schrik, angst).

Na verwijdering van het cerebrum bleek de resistentie tegen woelen ook zeer groot te zijn. Zij gaan dan verder den invloed na van een aantal geneesmiddelen op het woelen en knopen daaraan nog beschouwingen vast, waarop ik later bij de bespreking dezer geneesmiddelen nader zal ingaan.

De boven aangehaalde proeven heb ik overgedaan en volgde deze techniek: de katten werden gedecebreerd om den invloed van narcose te ontgaan, er werd kunstmatige ademhaling toegepast,

het dier verwarmd, de thorax geopend en met een inductieklos, waarvan de primaireklos werd aangesloten aan een transformator, die de gemeentestroom ~ 125 V. omzette in ~ 5 V., de atria geprikkeld. Langzaam werd de secundaire klos naar de primaire toegeschoven. We zien dan op een gegeven afstand extrasystolae optreden, schuiven we de klossen nog dichter naar elkaar toe, dan volgt tachycardie, c.q. fladderen en nog verder schuivende verandert plotseling het beeld en zien we bij de kat vrijwel steeds gelijktijdig atria en ventrikels woelen. Na 5 sec. werd dan snel de secundaire klos teruggeschoven en kon eventueel nawoelen geobserveerd worden.

In een reeks proeven van 10 met intacte zenuwen en 10 met doorgesneden vagi en verwoeste ganglia stellata, werd nagegaan hoe vaak het woelen kon opgewekt worden, voordat de exitus letalis door blijvend nawoelen intrad en ook bij welke klosafstand het woelen begon.

De volgende tabellen geven de uitkomsten dezer proeven:

	Klosafstand	Dood na x maal woelen	Atrium (tijdens doorwoelen v/d ventr.) na x min. regelmatig.	
Vagus + sympath. intact. Woelprikkel 5 sec.	17 cm.	1	3	} Woelen gemiddeld bij klosafstand 13.7
	9	1	2	
	15	1	1	
	13	2	1	} Exitus na gemiddeld 2.1 x woelen.
	15	1	3	
	11	3	1	
	12	5	3	
	15	5	2	} Atrium na gemiddeld 1.9 min. weer regel- matig.
	17	1	2	
	13	1	1	

	Klosafstand	Dood na x maal woelen.	Atrium (tijdens doorwoelen v/d ventr.) na x min. regelmatig.	
Vagus + sympath. doorgesneden. Woelprikkel 5 sec.	13	3	1	} Woelen gemiddeld bij klosafstand 13.9
	11	2	1.5	
	15	20	1	
	15	2	0.5	} Exitus na gemiddeld 9.3 x woelen.
	17	7	1.5	
	15	12	0.5	
	9	10	1	} Atrium na gemiddeld 1.1 min. weer regel- matig.
	15	20	2	
	15	8	1.5	
	14	9	0.5	

Wanneer de ventrikel zich weer herstelde, volgde het normale rythme steeds na een postundulatorische pauze; in dit geval werd steeds minstens 5 minuten gewacht, voordat een volgende prikkel werd toegediend, om op deze wijze het hart voldoende zich te laten herstellen en de circulatie zoo veel mogelijk goed te houden. Uit deze tabellen blijkt, dat de elektrische prikkelsterkte, die woelen geeft, niet afhankelijk is van het al of niet intact zijn der extracardiale zenuwen. Voorts: dat bij niet-intacte zenuwen het hart zeer veel resistenter is tegen het woelen.

Bij deze en ook bij alle volgende proeven bleek, dat als de ventrikel een maal doorwoelde, het atrium zich na eenige minuten herstelde en weer regelmatig ging kloppen; de tijd waarna dit gebeurde is korter, als de extracardiale zenuwen niet intact zijn.

Bij doorwoelende ventrikel werd bij deze en alle volgende proeven nog de prikkelsterkte gemeten, die daarna het atrium weer tot woelen kon brengen; deze bleek dezelfde, als in de tabellen was vermeld en die dus ventrikelwoelen gegeven had. Bij

deze proeven bleek dit hernieuwde atrium woelen 4—8 maal mogelijk te zijn, daarna stond het atrium stil; **doorwoelen tot volkomen stilstand**, zooals de ventrikel deed, zag ik bij het **atrium nooit**.

Vervolgens werd de vraag gesteld, of die resistentie tegen het woelen wellicht afhankelijk was van het niet-intact zijn van alleen vagi of alleen accelerantes.

Bij katten werd daarom in twee reeksen van 5 proeven dit op soortgelijke wijze als boven is beschreven, nagegaan. Het resultaat vindt men in onderstaande tabellen:

	Klosafstand	Dood na x maal woelen.	Atr. na x min. regelmatig.	
Vagus intact.	15 13	1	6	} Woelen gemiddeld bij klosafstand 13.6 Exitus na gem. 1.2 x woelen. Atr. regelm. na gem. 2.5 min.
Symp. doorgesneden.		1	2	
Woelpr. 5 sec.	13	1	1.5	
	12	2	1	
	15	1	2	
Vagus doorgesneden.	15 15	1	2	} Woelen bij gem. klos- afstand 13.8 Exitus na gemiddeld 1 x woelen. Atr. regelm. na gem. 2.3 min.
Symp. intact.		1	3	
Woelpr. 5 sec.	12	1	4	
	14	1	1	
	13	1	1.5	

Uit deze tabellen volgt, dat de aanwezigheid van **of vagi of accelerantes alléén niet voldoende** is om **vermeerderde resistentie tegen woelen** te veroorzaken.

Geeft nu de aanwezigheid van één dier zenuwen daartoe aanleiding, of is het noodig, dat alle in hun functie belemmerd worden om deze verhoogde resistentie te geven?

Dit is nagegaan in 4 reeksen van 3 proeven bij katten, waarbij resp. rechter of linker vagus, rech-

ter of linker ganglion stellatum intact bleven. De resultaten geef ik thans weer:

	Klosafstand	Dood na x maal woelen.	Atr. regelm. na x min.	
Alleen r. vagus intact. Woelpr. 5 sec.	15	1	4	} Woelen bij gem. klos- afstand 13.3 Exitus na gem. 1 x woelen. Atr. regelm. na gem. 2.5 min.
	13	1	2	
	12	1	1.5	
Alleen l. vagus intact. Woelpr. 5 sec.	15	1	2	} Woelen bij gem. klos- afstand 12.3 Exitus na gem. 1½ x woelen. Atr. regelm. na gem. 1.7 min.
	12	2	1.5	
	10	1	1.5	
Alleen r. gangl. stell. intact. Woelpr. 5 sec.	14	2	2.5	} Woelen bij gem. klos- afstand 13.7 Exitus na gem. 1½ x woelen. Atr. regelm. na gem. 1.8 min.
	12	1	1.5	
	15	1	1.5	
Alleen l. gangl. stell. intact. Woelpr. 5 sec.	12	1	1.5	} Woelen bij gem. klos- afstand 12.3 Exitus na gem. 1½ x woelen. Atr. regelm. na gem. 1.8 min.
	13	2	1.5	
	15	1	2.5	

Uit deze tabellen volgt, dat doorsnijden van 3 der 4 zenuwen, welke ook, geen grooter weerstand tegen woelen geeft.

Uit de laatste 2 tabellen volgt ook, dat de tijd, die het atrium noodig heeft om bij doorwoelende ventrikel regelmatig te worden, bij aanwezigheid van één of meer der genoemde zenuwen langer is, dan bij niet intact zijn van alle hartzenuwen.

Het overheerschen bij al deze feiten van linker of rechter zenuwen heb ik niet kunnen vaststellen.

Alleen dus wanneer beide vagi en beide accelerantes niet meer functioneeren, krijgen we de grootere weerstand tegen woelen.

Ten slotte is bij een 5-tal honden nagegaan, of in het algemeen daar hetzelfde te vinden was; de methodiek was dezelfde als bij de katten. De uitkomsten zijn in onderstaande tabel samengevat:

	Klosafstand atr. woelen.	Klosafst. ventr. woelen.	Dood na x maal woelen.	Atr. na x min. regelm.
Vagi + symp. intact.	15	12	1 x	4.
Vagi intact, symp. doorgesneden	20	15	1 x	3
Vagi doorgesneden, symp. intact.	14	10	1 x	4
Vagi + symp. doorgesneden	15	10	4 x	1
Vagi + symp. doorgesneden	20	12	4 x	1.5

Evenals bij de katten werd de woel prikkel 5 sec. toegediend; de proevenreeks is klein, maar geeft toch een zeer duidelijk beeld; ook hier de zeer veel grotere resistentie tegen woelen bij buiten functie stellen van alle extracardiale zenuwen; ook hier de kortere tijd, die het atrium dan noodig heeft om bij doorwoelende ventrikel weer regelmatig te worden.

Hier is een duidelijk onderscheid in de prikkelsterkte, die atrium- en ventrikelwoelen geeft; het atrium woelt eerder, maar herstelt zich ook sneller en dit laatste was ook bij de katten het geval, waarbij in die prikkelsterkte geen noemenswaard verschil werd gevonden. Dat dit onderscheid toe te schrijven is aan het verschil in geleidingssysteem van beide hartkamers lijkt mij wel waarschijnlijk.

Evenals bij de katten, was het weer regelmatig geworden atrium steeds bij de in de tabel opgegeven afstand weer tot woelen te krijgen, resp. 3, 4, 3, 5 en 7 maal, voordat het geheel stil bleef staan.

Een soortgelijke proevenreeks werd bij konijnen

gedaan; het is bekend, dat deze dieren een zeer geringe vagustonus hebben; de methodiek was dezelfde als bij de katten; twee reeksen van 6 proeven, de een met intacte, de andere met niet-intacte zenuwen gaven de volgende uitkomsten:

	Klosafst. atr. woelen	Klosafst. ventr. woelen	Exitus na x ml. woelen	Atr. regelm. na x min.	Atr. nog x maal aan het woelen te brengen.	
Zenuwen intact.	22	12	1	1	7	Atr. woelt bij gem. klosafst. 19.
	15	12	1	1.5	6	
Woelpr. 5 sec.	20	15	6	0.5	4	13.
	20	12	3	0.5	4	Exitus na gem. 5 x woelen.
	16	11	2	1.5	3	Atr. na gem. 1 min. regelm.
	20	15	17	1	4	Atr. kan nog gem. 4.7 x nawoelen.
Zenuwen niet-intact.	20	16	1	0.5	8	Atr. woelt bij gem. klosafst. 19.3.
	23	16	9	1.5	5	
Woelpr. 5 sec.	20	12	2	1.5	5	13.3.
	14	10	2	1	6	Exitus na gem. 5.2 x woelen.
	19	13	1	1	4	Atr. na gem. 1.2 min. regelm.
	20	13	16	1.5	3	Atr. kan nog gem. 5.2 x nawoelen.

Wanneer het atrium na doorwoelen van de ventrikel weer tot woelen te brengen was, gebeurde dat steeds weer op de in de tabel aangegeven klosafstand.

Bij het konijn is een duidelijk verschil in prikkelsterkte waar te nemen, die noodig is om atrium en ventrikel tot woelen te brengen; ook hier woelt het atrium eerder, herstelt zich echter sneller.

Van een verschil in resistentie tegen woelen afhankelijk van al of niet-intacte extracardiale zenuwen was daarentegen bij konijnen niets te bemerken.

De tabellen laten duidelijk zien, hoe groot in elke groep de individueele verschillen hier nog kunnen zijn.

Bij 2 katten heb ik nu nog getracht na te gaan of de verhoogde woelresistentie bij deze dieren ook te verkrijgen was, als vagi en accelerantes niet chirurgisch, maar medicamenteus uitgeschakeld werden; daartoe kregen de dieren 1 mg. per Kg. atropine voor verlamming der vagi en $\frac{1}{2}$ mg. per Kg. ergotamine voor verlamming van den sympathicus, beide intraveneus. Overigens was de methode dezelfde. Bij deze 2 dieren kon de ventrikel resp. 14 en 12 maal woelen, eer de dood intrad, een bevestiging dus van de boven vermelde conclusie.

Ik kan dus op grond van mijn proefreeksen Braun en Samet's conclusie voor kat en hond onderschrijven; voor konijnen gaat ze niet op. De genoemde publicatie geeft mij echter nog aanleiding tot de volgende opmerkingen:

1e. De genoemde onderzoekers vermelden, dat als de ventrikel doorwoelt, menig keer door hartmassage de normale slag weer was op te wekken, als de massage minstens 5 minuten werd toegepast en alleen dan, als het hart nog een zekeren tonus bezit. Wat met dit laatste bij het ventrikelwoelen bedoeld wordt, is mij niet duidelijk. Van hartmassage heb ik bij doorwoelen der ventrikels nooit enig succes gezien.

2e. Verder vermelden deze onderzoekers, dat door wegnahme der ganglia stellata al wat grooter resistentie tegen ventrikelwoelen kon verkregen worden, en dat het linker ganglion grooter invloed

had dan het rechter; deze beide conclusies heb ik niet kunnen bevestigen.

3e. Na uitschakeling van het cerebrum zou een zeer groote, soms absolute woelresistentie optreden; mijn proeven, die alle met gedecerebreerde dieren werden gedaan, toonen duidelijk genoeg aan, dat dit niet juist is.

4e. Bij cerebrumlooze dieren zou bij een prikkeling der ventrikels, welke woelen opwekt, vaak longoedeem optreden, dat bij herstel van den normalen slag zou verdwijnen; bij narcosedieren zou dit niet voorkomen; ik heb bij mijn proeven door deze prikkeling nooit een geval van longoedeem gezien.

5e. Dat er bij het woelen periphere + centrale invloeden werkzaam zijn, is wel duidelijk; om nu op grond hiervan een woelreflex, die via hersenstam of via schors loopt, aan te nemen, lijkt mij wel wat voorbarig; de reflex zou beïnvloed kunnen worden door den toestand van het hart zelf. Bij de bespreking van de werking van luminal op het woelen kom ik op dit punt nog terug.

Motto:

Il ne faut croire à nos observations, à nos théories
que sous bénéfice d'inventaire experimental.

(Claude Bernard).

HOOFDSTUK III.

De werking van eenige geneesmiddelen op het hartwoelen.

Braun en Samet hebben in de reeds vermelde studie ²⁵⁾ en ook in in een vroeger verschenen publicatie ²⁶⁾ den invloed nagegaan van een paar geneesmiddelen op het woelen; vooreerst van nitroglycerine, waarvan zij vonden, dat het de neiging tot woelen verminderde; nitroglycerine is een prophylacticum tegen woelen volgens deze onderzoekers en zij redeneeren aldus: bij coronairvernauwing is er groot gevaar voor woelen en vele agina pectorislijders sterven aan ventrikelwoelen; nitroglycerine is een vaatverwijder, ook van de coronairvaten en door deze werking gaat het 't woelen tegen; of dit een werking is op de hartspier of op de hartzenuwen, kunnen deze onderzoekers niet aangeven.

Verder gingen zij den invloed na van luminal, dat zij intraveneus of intraërterieel gaven, 20—30 mg. per Kg. in 20 % oplossing; het geeft bloedsdrukdaaling en een zeer verhoogde resistentie tegen woelen. Nu is luminal volgens Pick een hersenstamhypnoticum; het gaat woelen ook tegen en deze feiten gecombineerd met de resultaten in het vorige hoofdstuk vermeld, heeft aan Pick's medewerkers de theorie gegeven over een woelreflex, die via hersenstam of via schors verloopt. Nu heeft Bijlisma ²⁷⁾ aangetoond, dat de bewijsgronden van

Pick alles behalve vast staan; ook de studie van Bertrand en Thierry ²⁸⁾ over evipanvergiftiging geeft resultaten, die met Pick's meening niet overeenstemmen; en zoo is dan ook de bewering van een woelreflex op zijn minst genomen aan twijfel onderhevig. Daarenboven heeft Meyboom ²⁹⁾, wat de nitroglycerine betreft, de uitkomsten van Braun en Samet voor het geïsoleerde kikkerhart niet kunnen bevestigen.

Ik heb daarom nagegaan of luminal de resistentie tegen elektrische woelprikkels kan vergrooten, en wel allereerst bij 4 konijnen, waarbij de methodiek werd toegepast, die in het vorige hoofdstuk is beschreven; vagi en accelerantes werden intact gelaten. Eerst werd de prikkelsterkte bepaald, die atrium en ventrikel tot woelen bracht, en de duur van nawoelen bepaald; daarna werd hetzelfde gedaan na toediening van luminal Na, dat intraveneus werd gegeven. Het bleek, dat 25 mg. per Kg. noodig was om een effect te verkrijgen. Stijgen der dosis daarna bracht geen noemenswaarde verhooging der resistentie teweeg; lager dosis had geen uitwerking.

De volgende tabellen geven de uitkomsten dezer proeven weer:

Konijn.	Klosafst. atr. woelen.	Atr. woelt x min. na.	Klosafst. ventr. woelen.	Ventr. woelt x min. na.	
I. Normaal:	17	± 0.5 min.	15	± 0.5 min.	} Woel- prikkel 5 sec.
Luminal:	10	niet.	7	niet.	
II. N.:	20	± 0.5 min.	12	± 1 min.	
Lum.:	10	niet.	5	paar sec.	
III. N.:	20	± 2 min.	16	± 1.5 min.	
Lum.:	12	niet.	9	paar sec.	
IV. N.:	22	± 0.5 min.	14	± 0.5 min.	
Lum.:	12	niet.	7	niet.	

Uit deze tabel blijkt, dat de prikkel, die atrium en ventrikel tot woelen kan brengen, zeer belangrijk sterker moet genomen worden na luminal; van beide wordt het nawoelen bijna geheel of geheel opgeheven erdoor.

Een soortgelijke reeks proeven werd bij katten gedaan volgens dezelfde methodiek; daar bij deze dieren atrium en ventrikel vrijwel bij dezelfde prikkelsterkte gaan woelen, is alleen het resultaat van ventrikel woelen vermeld. Om zooveel mogelijk kans te hebben, dat niet na eenmaal prikkelen het hart door blijft woelen, werden vagi en ganglia stellata buiten werking gesteld. Hierbij kon dan tevens worden vastgesteld of de werking afhankelijk was van het functioneeren der extracardiale zenuwen.

De volgende tabel geeft de uitkomsten van deze proeven weer.

Kat.	Klosafst. ventr. woelen.	Nawoelen.	
I. Normaal:	19	± 1 min.	} Woelprikkel 5 sec.
Luminal:	7	niet.	
II. N.:	15	± 1.5 min.	
Lum.:	7	niet.	
III. N.:	13	± 0.5 min.	
Lum.:	5	niet.	
IV. N.:	18	± 1.5 min.	
Lum.:	10	paar sec.	

Ook hier bleek 25 mg. per Kg. luminal-Na intraveneus de werkzame dosis te zijn, dus vrijwel gelijk aan die, welke Braun en Samet aangaven; geringer dosis werkte in 't geheel niet, hooger dosis gaf geen noemenswaardige verandering meer.

De toenemende resistentie tegen elektrische woel-prikkels is dus ook hier aanwezig, evenals het (vrij-

wel) **verdwijnen** van het **nawoelen**. Tevens blijkt, dat voor dit effect het **intact zijn** van **vagi en acceleratorantes niet noodig** is. Het is dus **onnoodig** ter **verklaring** van **deze werking** van **luminal** een **reflex** aan te nemen, gelijk **B r a u n** en **S a m e t** doen.

Toen luminal zulk een gunstige werking bleek te bezitten op het hartwoelen, heb ik nagegaan of ook **andere barbituurzuurpraeparaten** een dergelijke werking bezaten. Op dezelfde wijze is nagegaan de werking van:

Veronal-Na = diaethylbarbituurzuur Na

Dial = diallylbarbituurzuur Na

Somnifeen = diaethylaminozouten van diaethyl- + allylisopropylbarbituurzuur.

Pernocton = butyl-bromallylbarbituurzuur Na.

Evipan Na = methyl-cyclohexenylmethylbarbituurzuur Na.

Met elk dezer stoffen zijn bij konijnen en katten onder dezelfde voorwaarden telkens 2 proeven gedaan. Van eenige **werking** op het **hartwoelen** kon **niets** bespeurd worden; de prikkel, die eenmaal woelen gegeven had, gaf het ook na toediening van 25,50, zelfs 100 mg. per Kg. dezer stoffen. Nu is luminal = phenylaethylbarbituurzuur; het is de eenige stof uit deze reeks, die een **phenylgroep** bevat. Ik heb toen nog nagegaan of wellicht die phenylgroep verantwoordelijk gesteld kon worden voor de werking. Ik gaf toen in analogie met de vorige proevenreeks **antipyrine** = phenyldimethylpyrazolon en **pyramidon** = dimethylaminoantipyrine, telkens bij 2 katten en 2 konijnen. Van eenige **werking** van hoeveelheden van 25—100 mg. per Kg. op het hartwoelen kon ook hier **niets bespeurd** worden.

Hetzelfde kon ook gezegd worden van de **nitroglycerine** ($\frac{1}{4}$ —1 mg. per Kg.), waarvan bij konijnen en katten in 4 proeven **geen enkel effect** op het

woelen kon worden waargenomen. Dit bevestigt dus de waarnemingen, die Meyerboom bij het geïsoleerde kikkerhart gedaan heeft, voor het zoogdierenhart en is dus in strijd met Braun en Samet's conclusie.

Wanneer Pick dan ook in het door hem opnieuw bewerkte gedeelte van Meyer-Gottlieb's Pharmacologie ³⁰⁾ op blz. 391 zegt: „Auch Nitroglyzerin Behandlung vermag die Flimmerresistenz der Katzenherzen zu erhöhen. Diese Flimmerresistenz bzw. Erholungsfähigkeit des Katzenherzens wird nach Groszhirnausschaltung, Enthirnung, Ausschaltung der Herznerven und Luminalhypnose des Hirnstamms erhöht“, dan is m.i. behoudens het gezegde over de hartenuwen, de rest van hetgeen in deze zinnen wordt beweerd, niet bewezen.

Vervolgens werd nagegaan of ook rauwolfine invloed had op het hartwoelen. Deze stof is het eerst onderzocht door Nierstrasz ³¹⁾ (in zijn bij Zwaardemaker bewerkt proefschrift (1907)), welke bij het kikkerhart in hoofdzaak vond een vermindering van frequentie en geleiding. In 1934 heeft Hartog ³²⁾ de werking op het zoogdierenhart nagegaan bij gedecerebreerde katten, waarbij het electrocardiogram opgenomen werd.

Hij vond, dat hoeveelheden van 2 mg. per Kg. intraveneus verlangzaming en verandering van het QRS complex gaven, berustend op veranderde geleiding in den ventrikel; 5 mg. per Kg. gaf verlenning van de A-V geleiding, 8 mg. per Kg. en meer blok en woelen van atrium en (of) ventrikel. Doorsnijding der vagi had geen invloed. In een latere studie heeft Hartog ³³⁾ ook nog bij het geïsoleerde kikkerhart gevonden, dat de resistentie tegen

electrische woelprikkels na toediening van rauwolfine belangrijk stijgt.

Volgens dezelfde methodiek, die voor de luminal beschreven is, heb ik bij konijnen en katten in 4 gevallen voor ieder, dit voor het zoogdierenhart nagegaan. De uitkomsten zijn in de volgende tabellen samengevat:

Konijn.	Klosafst. atr. woelen.	Nawoelen.	Klosafst. Ventr. woelt	Nawoelen.	
I. Normaal:	19	0.5 min.	15	1 min.	} Woel- prikkel 5 sec.
Rauwolfine:	13	—	10	paar sec.	
II. N.:	16	0.5 min.	13	1 min.	
Rauw.:	11	—	5	paar sec.	
III. N.:	20	0.25 min.	16	0.5 min.	
Rauw.:	12	paar sec.	9	paar sec.	
IV. N.:	18	0.5 min.	15	0.5 min.	
Rauw.:	14	paar sec.	10	paar sec.	

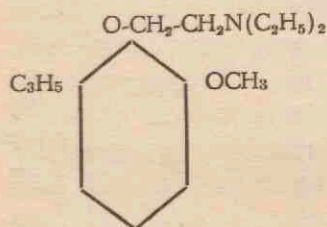
Kat.	Klosafst. ventr. woelen.	Nawoelen.		
I. Normaal:	15	0.5 min.	} Vagi doorgesneden gangl. stell. verwoest	
Rauwolfine:	10	—		
II. N.:	20	0.25 min.		
Rauw.:	14	—		
III. N.:	17	0.25 min.		} Woel- prikkel 5 sec.
Rauw.:	11	paar sec.		
IV. N.:	17	0.5 min.		
Rauw.:	10	paar sec.		

Bij deze proeven bleek dat $\frac{1}{4}$ mg. per Kg. intraveneus bij konijnen en katten onwerkzaam, $\frac{1}{2}$ mg. per Kg. de **minimaal werkzame dosis** was. Verhooging dezer dosis tot 2 mg. per Kg. gaf geen verder resultaat; de sterkte der prikkels, die woelen opwek-

ten, bleef na deze hoogere doses gelijk aan die, welke bij $\frac{1}{2}$ mg. per Kg. moesten worden aangewend.

Uit deze proeven blijkt, dat rauwolfine de resistentie tegen electriche woelprikkels belangrijk kan verhoogen, en dat het nawoelen geheel of bijna geheel verdwijnt. De proeven op katten bewijzen dat de extracardiale zenuwen voor deze werking onnoodig zijn.

Ten slotte is nog op dezelfde wijze nagegaan de werking van gravitol, waarvan de pharmacologie bestudeerd is door Jackson³⁴) en door Käer en Barkan³⁵).



Ik zal hier alleen ingaan op de werkingen op hart en bloedsomloop. Wat den bloedsdruk betreft, hiervan vermelden Käer en Barkan een snel voorbijgaande

daling na intraveneuse toediening van 0.1 mg. per Kg.; soms gaat aan deze daling een vluchtige stijging vooraf. Jackson vermeldt dat de bloedsdruk ongeveer gelijk blijft. Deze onderzoeker heeft de werking op het hart uitvoeriger nagegaan en vermeldt dat 2—3 mg. per Kg. intraveneus bij honden een afname van de frequentie geeft en A-V blok; het is een directe werking op de hartspier. Atropine heeft geen invloed erop; wel wordt het tegengegaan door Barium; omgekeerd wordt de Barwerking (extrasystolie) teniet gedaan door gravitol. Adrenaline gaat de gravitol-werking niet tegen; groote doses gravitol verhinderen de bloedsdrukverhoogende werking van adrenaline niet, maar verhinderen wel het woelen door faradische prikkels. Bij extrasystolie, tachycardie zou er aanwijzing bestaan dit middel te gebruiken. Wat het geïsoleer-

de kikkerhart betreft, heeft M e y b o o m ²⁹⁾ de het woelen tegengaande werking ook vastgesteld.

De **minimaal werkzame dosis** bleek voor katten en konijnen te bedragen $\frac{1}{2}$ mg. per Kg. intraveneus; $\frac{1}{4}$ mg. per Kg. bleek onwerkzaam te zijn; hoeveelheden van 1—2 mg. per Kg. hadden, wat het woelen betreft, geen beter resultaat. De resultaten van 4 proeven bij katten, 4 bij konijnen vindt men in onderstaande tabellen:

Konijn.	Klosafst. atr. woelen.	Nawoelen.	Klosafst. ventr. woelen	Nawoelen.	
I. Normaal:	17	$\frac{1}{4}$ min.	15	$\frac{1}{4}$ min.	} Woel- prikkel 5 sec.
Gravitol:	10	—	9	—	
II. N.:	18	3 min.	15	2 min.	
Gr.:	10	—	7	—	
III. N.:	21	2 min.	17	1.5 min.	
Gr.:	11	—	8	—	
IV. N.:	19	1 min.	16	$\frac{1}{2}$ min.	
Gr.:	10	—	8	—	

Kat.	Klosafst. ventr. woelen	Nawoelen.	
I. Normaal:	20	$\frac{1}{4}$ min.	} Vagi doorgesneden gangl. stell. verwoest. Woel- prikkel 5 sec.
Gravitol:	9	—	
II. N.:	18	$\frac{1}{2}$ min.	
Gr.:	5	—	
III. N.:	17	1 min.	
Gr.:	7	—	
IV. N.:	16	1 min.	
Gr.:	5	—	

Uit deze tabellen volgt, dat gravitol een krachtige beschuttende werking heeft tegen electriche woelprikkels en dat het nawoelen in alle gevallen werd opgeheven. De proeven op katten bewijzen

weer, dat voor deze werking het functioneeren der extracardiale zenuwen geen vereischte is.

Het resultaat van deze proevenreeks is dus, dat van de onderzochte geneesmiddelen alleen **luminal**, **rauwolfine** en **gravitol** een **beschuttende werking** hebben tegen **electriche woelprikkels** en tegen het **nawoelen**.

Nog een paar opmerkingen wil ik hieraan toevoegen:

1e. Wanneer één dezer stoffen toegediend was, bleek dat het **aantal keeren**, dat **woelen** kon **opgewekt** worden, voordat het hart zijn werking staakte **zeer groot** was, gewoonlijk groter dan 15, bij **gravitol** groter dan 20, wanneer telkens het hart gedurende eenige minuten (3—5) gelegenheid gegeven was zich te herstellen. Het uithoudingsvermogen van het hart tegen deze prikkels was dus ook flink verhoogd.

2e. Het **maximale effect** werd na **luminal** en **rauwolfine** reeds na ± 5 minuten bereikt, na **gravitol** na ± 10 minuten.

3e. De **krachtigste werking** had **gravitol**, dan **volgde luminal**, dan **rauwolfine**. Dit volgt niet alleen uit de verschillen in prikkelsterkte, maar ook uit het verdwijnen van nawoelen, dat bij **gravitol** in alle gevallen optrad. Bij **gravitol** kon ik menigmaal opmerken, dat indien de klossen tot 1 minuut volledig over elkaar geschoven werden, zoodat atria en ventrikels woelden, dit woelen oogenblikkelijk zonder eenig nawoelen verdween, zoodra de stroom verbroken werd of de klossen uit elkaar geschoven werden; het hart vervolgde dan na de postundulatorische pauze op krachtige wijze zijn normale rhythmische werkzaamheid.

Motto:

L'expérimentateur pose des questions à la nature; mais dès qu'elle parle il doit se taire; il doit constater ce qu'elle répond, l'écouter jusqu'au bout, et, dans tous les cas, se soumettre à ses décisions.

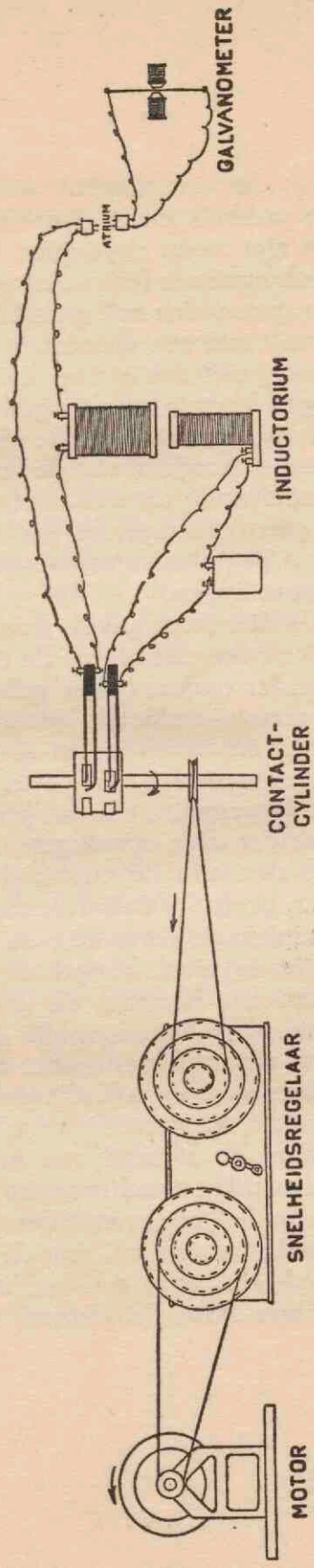
(Claude Bernard).

HOOFDSTUK IV.

Hoe moet de werking van luminal, rauwolfine en gravitol op het hartwoelen worden verklaard?

Welke voorstelling omtrent het woelen men ook den voorkeur zou willen geven, alle leggen den nadruk op het feit, dat het verschijnsel alleen mogelijk wordt gemaakt door verandering in de geleiding of in de refractaire periode van de hartspier, of in beide. Het lag dus voor de hand thans na te gaan, welken invloed de drie werkzame stoffen op deze eigenschappen zouden uitoefenen.

De gebruikte methodiek was de volgende: een motortje (Saja motor) wordt via een snelheidsregelaar verbonden met een roteerenden commutator; de contactschijfjes op den cylinder ervan zijn zóó aangebracht, dat de openingsstroom den prikkel geeft bij het roteeren; de cylinder is eenerzijds via een accumulator verbonden met de primaire klos van een inductorium, anderzijds met de secundaire klos; deze en de cylinder zijn verbonden met de electrode, welke met een dun draadje door het epicardium zoo dicht mogelijk bij den sinusknoop wordt vastgemaakt. Een tweede electrode wordt aangebracht aan het uiterste puntje van het linker hartoor en deze met den snaargalvanometer van Einthoven verbonden. Bijgaande figuur geeft schematisch een en ander weer.



Op deze wijze is het mogelijk via de sinuselectrode het hart prikkels toe te dienen, afwijkend in frequentie van zijn eigen rhythmus. Geven we nu prikkels in iets langzamer tempo, en maken het tempoverschil niet groot, dan zal, gesteld dat de eerste prikkel samenvalt met een spontanen slag, een volgende prikkel nog niet een extrasystole geven, want de spier is nog refractair, een volgende echter wel. We vinden zoo de kortst mogelijke afstand van een spontane- en een extrasystole en de langst mogelijke afstand van een systole tot de kunstmatige prikkel, die nog juist geen extrasystole geeft en hiermede zijn de waarden gegeven, waartusschen de refractaire periode moet liggen.

Als voorbeeld diene een geval, waarvan fig. 1 en 2 afkomstig zijn. Men ziet hierop de tijd in $\frac{1}{50}$ sec. aangegeven, verder onderaan een gebroken lijn, die geschreven is door een signaal, dat met den roterenden cylinder verbonden is, en aangeeft de frequentie van den kunstmatigen prikkel; bij het dalen der lijn wordt de primaire stroom gesloten, bij het stijgen geopend; dat deze openingsstroom den prikkel geeft, is te zien aan de curve, die synchroom een topje te zien geeft. We zien verder een atrium- en ventrikelcomplex; de vorm hiervan is anders dan we gewend zijn te zien, aangezien de afleiding plaats vindt aan het hartoor; de grootste uitslag wordt geregistreerd op het oogenblik dat de atriumcontractie plaats vindt en wel op het oogenblik, dat de prikkelingstoestand de afleidings-electrode passeert; ongeveer 0,06 sec. later zien we het ventrikelcomplex optreden; de afstand van het stijgen der gebroken lijn of van het synchrone topje in de curve tot het begin van het atriumcomplex geeft aan de geleidingstijd in het atrium nl. van de electrode bij den sinus naar de electrode aan het linker hartoor; deze bedraagt hier 30σ ; de afstand van ditzelfde

topje tot het begin van het ventrikelcomplex geeft aan de A-V geleidingstijd, welke in dit geval 90σ bedraagt.

Tevoren was nagegaan, dat de contacten op den roteerenden cylinder met voldoende regelmaat waren aangebracht; inderdaad was dit zoo, want grooter afwijking dan 10σ werd niet gevonden.

In fig. 1 is te zien de kortste afstand uit deze curve tusschen een spontane en een extra-systole, nl. 210σ ; na dezen tijd is dus de refractaire periode voorbij; fig. 2 geeft de langste afstand uit de curve tusschen een spontane systole en een kunstmatigen prikkel, die nog geen extra-systole veroorzaakt nl. 160σ ; de geleidingstijd door het atrium bedraagt 30σ ; na $160 + 30 = 190 \sigma$ was dus de refractaire periode nog niet voorbij; de waarde ervan ligt dus tusschen 190 en 210σ .

Op deze wijze zijn alle bepalingen, waarvan in dit hoofdstuk sprake zal zijn, verricht.

Het proefdier werd gedecerebreerd, kreeg kunstmatige ademhaling en verwarming, de vagi werden doorgesneden, de thorax, daarna het pericardium geopend, alles op dezelfde wijze, als bij de proeven in de vorige hoofdstukken vermeld is; zooals reeds werd medegedeeld werd de prikkelelectrode aangelegd zoo dicht mogelijk bij den sinusknop, de andere, die met den snaargalvanometer werd verbonden, van de uiterste punt van het linker hartoor.

Wanneer de bepalingen waren verricht, werd het dier geëlectrocuteerd door den stroom van het gemeentenet te laten gaan door electrodes in oesophagus en anus; de tijd werd nagegaan, die noodig bleek het hart hierdoor blijvend te laten woelen. Aldus werd nog achteraf een contrôle verkregen op den invloed, die geneesmiddelen in de toegediende dosis bij hetzelfde dier op het woelen in positieven of negatieven zin hadden gehad.

Het was te verwachten, dat het hart van een aldus voor de proef klaargemaakt proefdier gedurende deze proef zou achteruit gaan. Allereerst werd daarom nagegaan hoeveel deze achteruitgang zou bedragen buiten invloed van eenig geneesmiddel om, tijdens de duur van de proef, welke gewoonlijk 1—1½ uur bedroeg.

Van 5 dezer proeven op konijnen is in de onderstaande tabellen het resultaat te vinden:

Refr. per. begin proef.	Refr. per. eind proef.	Toename ged. proef.
130—140 σ	150—160 σ	15 %
140—160 σ	170—180 σ	16.5 %
135—140 σ	155—160 σ	14.5 %
150—160 σ	165—170 σ	8.5 %
110—130 σ	130—140 σ	12.5 %

Uit deze reeks blijkt, dat aan toename in refractaire periode gedurende proeven, die, ruim genomen, onder 20 % valt, geen beteekenis mag worden toegekend. Wat de geleidingstijd in het atrium betref, kreeg ik de volgende uitkomsten:

Atr. gel. begin proef.	Atr. gel. eind proef.	Toename ged. proef.
30 σ	30 σ	0
40 σ	40 σ	0
30 σ	30 σ	0
30 σ	30 σ	0
40 σ	40 σ	0

De geleidingstijd in het atrium veranderde dus gedurende deze proeven niet.

De A-V geleidingstijden gedroegen zich, zooals de volgende tabel aangeeft:

A-V-gel. tijd begin proef.	A-V-gel. tijd eind proef.	Toename.
90 σ	90 σ	0
100 σ	110 σ	10 %
90 σ	100 σ	11 %
100 σ	100 σ	0
90 σ	90 σ	0

Uit deze tabel volgt, dat aan een toename van de A-V-geleidingstijd van 10 σ = 10—11% geen waarde mag worden toegekend.

Verder bleek bij deze proeven, dat bij de electrocutie de konijnenventrikel na 5—10 sec. bleef doorwoelen.

Vervolgens werd met deze methode nagegaan, welke uitkomsten een geneesmiddel zou geven, waarvan de invloed op geleiding en refractaire periode bekend waren; hiervoor werd **chinidine** gekozen, dat zooals bekend is, het hartwoelen krachtig kan tegengaan, en waarvan de werking met andere methodiek uitvoerig was nagegaan door A. J. Boekelman³⁶); het verlengt en refractaire periode en geleiding, een feit, dat bij de verklaring van de opheffing van het woelen moeilijkheden geeft, zooals ik in het eerste hoofdstuk al heb aangestipt.

In 2 proeven op konijnen bleek, dat de minimaal werkzame dosis was 5 mg. per Kg. Doses van 10 en 15 mg. per Kg. bleken hier geen grooter effect te hebben dan 5 mg. per Kg. De resultaten van deze proeven vermelden onderstaande tabellen:

Refr. per. begin.	Refr. per. eind.	Toename.
110—120 σ	170—180 σ	52 %
130—140 σ	210—220 σ	59 %

Atr. gel. begin.	Atr. gel. eind.	Toename.	A-V-gel. begin.	A-V-gel. eind.	Toename.
20 σ	40 σ	100 %	80 σ	120 σ	50 %
20 σ	40 σ	100 %	100 σ	150 σ	50 %

Hieruit blijkt, dat met deze methode de bekende eigenschappen van de chinidine duidelijk zijn aan te toonen en dat de verschillen ver uitgaan boven die, welke aan achteruitgang van het proefdier geweten moeten worden. Om den ventrikel door electrocutie blijvend tot woelen te brengen bleken 45 en 90 sec. noodig te zijn bij deze twee proeven.

Nu werd de invloed van **luminal** nagegaan. Het resultaat van 4 proeven op konijnen geeft de volgende tabel:

Refr. per. begin.	Refr. per. 25 mg. p. Kg.	Toename.	Refr. per. 40 mg. p. Kg.	Toename.
150—160 σ	190—200 σ	27 %	230—240 σ	54 %
150—160 σ	180—190 σ	20 %	220—230 σ	45 %
120—130 σ	160—170 σ	32 %	180—190 σ	48 %
115—130 σ	155—170 σ	33 %	180—190 σ	58 %

De toename der refractaire periode bleek dus bij de **minimaalwerkzame dosis** te liggen tusschen 20 en 33 %, bij 40 mg. per Kg. tusschen 45 en 58 %. Doses onder 25 mg. per Kg. gaven geen effect; dit is in overeenstemming met de gegevens uit het vorige

hoofdstuk. De geleidingstijd van het atrium bleek in alle proeven gelijk te zijn gebleven, de A-V-geleiding eveneens; de eerste was steeds 30 σ , de tweede 90—100 σ .

Luminal verlengt dus de refractaire periode belangrijk, heeft geen invloed op den geleidingstijd.

Deze uitkomst verklaart de werking op het woe-len volgens de bestaande voorstellingen daarom-trent goed.

Met electrocutie waren resp. 100, 60, 70 en 75 sec. noodig, om den ventrikel blijvend te laten woe-len. Het atrium woelde eenige sec. na, sloeg dan regelmatig of stond geheel stil.

Thans kwam de rauwolfine aan de beurt. Het resultaat van 4 proeven op konijnen was, dat bij doses van $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$ en 2 mg. per Kg. nòch in de refractaire periode, nòch in den geleidingstijd eenige verandering kon gevonden worden.

De refractaire periodes bedroegen aan het begin en eind der proeven resp.:

100—110 σ	100—120 σ
135—150 σ	140—150 σ
90—100 σ	100—110 σ
105—120 σ	110—130 σ

Deze verschillen liggen geheel binnen de normale foutengrenzen en kunnen door achteruitgang van het proefdier volkomen worden verklaard. De geleidingstijden waren:

A-V-gel.		A-V-gel.	
begin.	eind.	begin.	eind.
20 σ	20 σ	90 σ	90 σ
20 σ	20 σ	90 σ	100 σ
20 σ	20 σ	90 σ	90 σ
30 σ	30 σ	90 σ	100 σ

De verschillen zijn hier op dezelfde wijze te verklaren. De tijden, die met electrocutie noodig waren den ventrikel blijvend te laten woelen, waren 30, 45, 60 en 60 sec. Het atrium woelde nog 5—10 sec. na, klopte daarna regelmatig of stond stil.

Dit laatste was weer in overeenstemming met de uitkomsten in het vorige hoofdstuk vermeld.

Het onverwachte in deze proeven is dus, dat we hier een stof voor ons hebben, die duidelijk de resistentie tegen woelen verhoogt, echter in deze dosis geen invloed heeft op geleidingstijd en refractaire periode, een combinatie van feiten, die niet in overeenstemming blijkt te zijn met eenige voorstelling over het woelen.

Met spanning werden daarom de resultaten afgewacht van de 4 proeven op konijnen met **gravitol**; achtereenvolgens werd de invloed nagegaan van inspuiting van $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$ en 2 mg. per Kg.; en ook hier bleek **geenerlei invloed op refractaire periode en geleidingstijd** te bestaan. De waarden der refractaire periodes aan het begin en einde der proeven bedroegen:

155—160 σ	155—160 σ
110—130 σ	120—140 σ
130—140 σ	130—140 σ
135—150 σ	140—150 σ

De geleidingstijden in atrium bedroegen steeds in deze proeven 20 σ , de A-V-geleidingstijd waren respectievelijk:

110 σ	120 σ
90 σ	90 σ
90 σ	100 σ
100 σ	110 σ

Al deze verschillen kunnen weer geheel door achteruitgang van het proefdier worden verklaard.

Wij hebben hier dus een tweede stof aangetroffen, die in de toegediende doses **op refractaire periode en geleiding geen invloed** uitoefent en **toch woelen tegengaat**. Ik heb al in het vorige hoofdstuk opgemerkt, dat gravitol zelfs zeer krachtig de resistentie tegen woelprikkels verhoogt en de tijden voor electrocutie bevestigen dit; deze bedroegen in deze 4 proeven resp.: 60, 100, 150 en 110 sec. Het atrium woelde niet na, klopte direct weer regelmatig.

Wanneer een stof het woelen tegengaat c.q. opheft, is dit feit dus niet verklaard met het vinden van een werking van die stof op geleiding of refractaire periode; de werking op deze twee grootheden kan hoogstens secundair zijn. En nu is het na kennisneming van deze feiten ook de vraag, hoe moet de werking dan wèl verklaard worden, niet alleen van rauwolfine en gravitol, maar ook van chinidine en luminal?

In verband hiermede was het van belang of er een stof gevonden kon worden, die in omgekeerde richting de gevestigde voorstelling ook onwaarschijnlijk kon maken, n.l. is er een stof, die woelen niet tegen gaat en toch op refractaire periode en (of) geleiding invloed uitoefent? Kon zulk een stof gevonden worden, dan moest daarmee de verklaring van het tegengaan van woelen via werking op geleiding en (of) refractaire periode geheel verlaten worden.

Allereerst werd de reeks barbituurzuurpraeparaten onderzocht, die in het vorige hoofdstuk zijn vermeld en die geen invloed bleken te hebben op het woelen (veronal, dial, somnifeen, pernocton, evipan. Met elk dezer stoffen werden 2 proeven gedaan; geen van alle bleek invloed te hebben op geleiding of refractaire periode; de kleine verschillen vielen alle binnen de grenzen, die door achteruitgang van het proefdier verklaard konden worden.

Ook de nitroglycerine bleek geen invloed uit te oefenen hierop. De electrocutietijden na toediening van deze stoffen vielen alle binnen 10 sec. bij deze konijnen.

Wat de electrocutie aangaat, wil ik nog opmerken, dat na het toedienen dezer stoffen het atrium na doorwoelen van den ventrikel steeds na $\frac{1}{2}$ —1 min. normaal ging kloppen; dit in overeenstemming met de gegevens uit het 2e hoofdstuk.

Meer kans van slagen zouden waarschijnlijk de digitalislichamen geven, te meer daar de verlangzaamde A-V-geleiding hiervan reeds lang bekend en therapeutisch gebruikt wordt; maar hoe is de werking op het atrium? Lewis⁴⁾ vermeldt hiervan (blz. 360): „acting directly upon the mammalian auricle it appears to prolong the refractory period and when the muscle is responding rapidly, slows conduction.” Hij voegt er aan toe: „these two actions conflict; in the case of the fibrillating auricle the usual slight acceleration may be attributed to the vagal effect preponderating;” dezelfde moeilijkheid dus als bij het verklaren van de werking van chinidine op het woelen. Afgaande op de soortgelijke werking als chinidine zou men ook hier werking op het woelen mogen verwachten, hetgeen echter niet het geval is.

In 3 proeven op katten werd nu de invloed nagegaan op geleiding en refractaire periode na inloop van $\frac{1}{3}$ en van $\frac{1}{2}$ van de letale dosis **strophanthine** (l.d. = 0.1 mg. per Kg.) De resultaten zijn de volgende:

Refr. per. begin.	Refr. per. $\frac{1}{3}$ Id.	Toename.	Refr. per. $\frac{1}{2}$ Id.	Toename.
140—150 σ	190—200 σ	34,5 %	220—240 σ	62 %
150—160 σ	190—200 σ	27 %	220—230 σ	47 %
130—140 σ	160—170 σ	23 %	200—210 σ	54 %

Vervolgens:

Atr. gel. begin.	Atr. gel. $\frac{1}{2}$ ld.	Toename.	Atr. gel. $\frac{1}{2}$ ld.	Toename.
30 σ	40 σ	0	40 σ	33 %
30 σ	30 σ	33 %	50 σ	66 %
30 σ	30 σ	0	40 σ	33 %

A-V-gel. begin.	A-V-gel. $\frac{1}{2}$ ld.	Toename.	A-V-gel. $\frac{1}{2}$ ld.	Toename.
90 σ	110 σ	22 %	120 σ	33 %
100 σ	110 σ	10 %	130 σ	33 %
100 σ	120 σ	20 %	160 σ	60 %

De strophanthine verlengt dus èn geleiding in het atrium èn A-V-geleiding, verlengt ook de refractaire periode, gaat de elektrische woelprikkel niet tegen; de electrocutietijden waren bij alle 3 dieren 10 sec.; het atrium woelde nog $\frac{3}{4}$ —1 min. na; het nawoelen werd dus evenmin verkort of opgeheven.

Nu we dus hier in strophanthine een stof gevonden hebben, die woelen niet tegengaat, echter wel op refractaire periode en geleiding werkt, en juist in denzelfden zin als chinidine, aan den anderen kant in gravitol en rauwolfine twee stoffen gevonden zijn, die beide woelen tegengaan en niet op refractaire periode en geleiding werken, moeten we de voorstelling, dat geneesmiddelen, die woelen tegengaan werken via een dezer twee grootheden, laten vervallen.

De oplossing moest in andere richting worden gezocht; echter in welke?

Eèn reeks feiten was hier wel richtinggevend, nl. dat stoffen, die heterotope prikkelvorming bevorderen, ten slotte ook woelen kunnen veroorza-

ken, bv. adrenaline, ephedrine, Ba, Ca, nicotine, digitalis. Het was dus denkbaar, dat in de heterotopie het essentieele lag van het woelen; er is nu getracht met enkele dezer stoffen heterotopieën op te wekken en electrocardiographisch vast te leggen en daarna de werking van alle bovengenoemde stoffen daarop te onderzoeken.

Er moest een keuze gedaan worden en ik heb ten slotte op 3 manieren heterotope rhythmten opgewekt:

1e. door **Bariumzouten**; deze geven bij zoogdieren verhoogden bloedsdruk, langzamer pols en een verhoogde prikkelbaarheid van de tertiaire prikkelcentra, zoodat reeksen extrasystolen kunnen ontstaan ³⁰⁾, ³⁷⁾. In het bijzonder is deze werking door **Rothberger** en **Winterberg** ³⁸⁾ bestudeerd; het voorbijgaande van de werking maakt het zeer geschikt voor deze soort proeven; de dosis die bij katten noodig was om deze heterotopieën op te wekken was 5 mg. BaCl₂ per Kg. (in 5 % opl.) intraveneus, bij konijnen 2 mg. per Kg. intraveneus.

2e. door **adrenaline**; dit geeft frequenter pols, bloedsdrukverhoging en krachtiger hartcontracties; door de bloedsdrukverhoging krijgen we vagusprikkeling, zoodat in 't begin de pols verlangzaamd kan zijn; daalt de bloedsdruk weer, dan krijgt de versnelling weer vrij spel ³⁷⁾. Verder krijgen we behalve de prikkeling van primaire, ook die van secundaire en tertiaire prikkelcentra, zoodat het door de laatste tot extra-systolie, tachycardie en woelen kan komen. ³⁸⁾. We krijgen dus hier verhoging zoowel van nomotope als heterotope prikkelvorming. De vluchtigheid der werking (de duur is \pm 5 min.) maakt ook deze stof voor deze experimenten geschikt. **Hoff** en **Nahum** ³⁹⁾ zagen na intraveneuse injectie van 0.1—0.2 mg. per Kg. bij honden de abnorme rhythmten optreden en deze werden electrocardiographisch vastgelegd;

voor katten bleek deze dosis 0.2 mg. per Kg. te zijn; bij konijnen paste ik adrenaline niet toe wegens het groote gevaar voor longoedeem hierdoor bij deze dieren.

3e. door eerst de helft van de letale dosis **strophanthine** intraveneus in physiologische zoutoplossing te laten inloopen, daarna intraveneus **ephedrine** in te spuiten; *Seevers* en *Meeke* ⁴⁰⁾ kregen op deze wijze bij honden langdurige arhythmieën, die eerst na $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ uur verdwenen; bij katten heb ik dit herhaald en kunnen bevestigen, alleen moet de dosis ephedrine hooger genomen worden dan bij honden, nl. 20 mg. per Kg. en kon een langer duur dan $\frac{1}{2}$ uur niet bereikt worden. Toch is dit al aanzienlijk langer dan de heterotope rhythmten na adrenaline of bariumzouten, die resp. ± 5 tot ± 10 min. duren.

Strophanthine en ephedrine prikkelen zoowel vagus als sympathicus; de schrijvers verklaren die arhythmie dan ook door het verbroken zijn van de normale balanceering in tonus van vagi en accelerantes.

Bij al deze proeven werden de dieren in lichte aether-narcose gebracht, één electrode in den oesophagus, één in den anus aangebracht en zoo het electrocardiogram afgeleid; de extracardiale zenuwen bleven intact. Bij konijnen werd eerst de werking van BaCl_2 (2 mg. per Kg. in 5 % opl.) nagegaan; als de reactie voorbij was, werd één der te onderzoeken stoffen ingespoten, en eenige minuten later weer BaCl_2 gegeven en dan nagegaan, of de heterotopie al of niet terugkwam; zoo werd de invloed van gravitol, rauwolfine, luminal ieder 2 x nagegaan, nitroglycerine en de andere genoemde barbituurzuurderivaten ieder eenmaal; verder chini-dine éénmaal. Bij katten werd hetzelfde gedaan voor adrenaline 0.2 mg. per Kg. en BaCl_2 5 mg.

per Kg. en daarna de werking nagegaan der genoemde stoffen en wel van gravitol, luminal, rauwolfine ieder 3 x, nitroglycerine 2 x, ieder der overige barbituurzuurderivaten 1 x en ter aanvulling chinidine 1 x.

Bij de heterotopie door strophanthine-ephedrine werd na het optreden ervan \pm 15 min. gewacht en daarna de te onderzoeken stof ingespoten en nagegaan, in hoeveel tijd de arhythmie verdween, of bleef bestaan; met ieder der genoemde stoffen werd 1 proef gedaan.

Luminal, rauwolfine, gravitol en chinidine werden steeds ingespoten in de minimaal werkzame dosis, welke woelen tegen ging; de overige barbituurzuurpraeparaten 25—50 mgr. per Kg., nitroglycerine $\frac{1}{4}$ —1 mg. per Kg.

Welke der drie methoden men ook aanwendt, steeds krijgt men dezelfde soorten abnorme rhythmien: geleidingsstoornissen, extrasystolie, polygeminie, tachycardie, fladderen, woelen; de laatste twee zag ik echter bij de strophanthine-ephedrine methode niet optreden.

Aan de hand van eenige voorbeelden kan ik de heteropieën het beste de rij laten passeeren; allereerst **na adrenaline toediening**; Fig. 3 geeft een normaal kattenelectrocardiogram, fig. 4 geeft heteropieën van verschillenden oorsprong te zien, optredend 2 minuten na adrenaline-injectie; kort na de injectie verdwijnt steeds de P, door de vagus-prikkeling, zooals ook reeds door S a m a n ⁴¹⁾ is aangetoond; fig. 5 laat atriumwoelen zien, 4 min. na de adrenaline-injectie; fig. 6 geeft een zeer eigenaardig beeld te zien, dat vaak optreedt, in dit geval 3 minuten na adrenaline-injectie, en dat m.i. niet anders verklaard kan worden dan door het op te vatten als atriumwoelen met vele, vaak verwrongen QRS-complexen; fig. 7 is afkomstig van een op-

name 6 minuten na adrenaline-injectie en vertoont volledige blokkade tusschen atrium en ventrikel.

Fig. 8 vertoont een regelmatig electrocardiogram met flink vergroote T-top en is afkomstig van hetzelfde geval van fig. 4, 5, 6, echter is nu gravitol vooraf gegeven, daarna adrenaline; zooals men ziet, is behalve die vergroote T-top geen enkele heterotopie aanwezig.

Fig. 9 is weer een normaal kattenelectrocardiogram; fig. 10 is van hetzelfde geval, 3 minuten na luminal-injectie; behalve een trager rythme is er geen verschil te zien; daarna is adrenaline ingespoten en 3 min. later fig. 11 opgenomen; men ziet ook hier geen heterotopie.

Als tegenhanger geef ik nu in fig. 12 een katten-electrocardiogram na pernocton; behalve een negatieve T zijn hier geen bijzonderheden op te merken; fig. 13 is het beeld 4 min. na adrenaline, dat hierna gegeven werd, en dat in wezen hetzelfde is als fig. 6.

Enkele sprekende voorbeelden van arhythmie na $BaCl_2$ toediening bij katten mogen nu volgen.

Fig. 14 is een normaal Ecg. van een kat; fig. 15 is opgenomen 3 minuten na $BaCl_2$ injectie; de P-toppen zijn hier verdwenen (soortgelijk als na adrenaline); fig. 16 is 4 minuten na de injectie opgenomen en vertoont heterotope slagen van verschillende oorsprong.

Fig. 17 is weer een normale opname, waarna gravitol is gegeven; 2 min. na de injectie gaf het beeld van fig. 18 iets kleinere P-toppen, maar overigens normaal; 2 minuten later is $BaCl_2$ ingespoten (fig. 19); de P-toppen zijn nog kleiner, maar het beeld blijft verder normaal; 4 minuten daarna is het beeld nog normaal en blijft dit (fig. 20), zelfs de P-toppen zijn weer in oorspronkelijke grootte aanwezig.

Fig. 21 geeft een voorbeeld van Tawara-rythme

1 minuut na BaCl_2 -injectie; 5 minuten daarna krijgen we de curve van fig. 22 met intraventriculaire geleidingsstoornissen erbij; ook het beeld dat fig. 6 en 13 geven vinden we na Ba terug. (fig. 23).

Fig. 24 geeft weer een normale curve; in dit geval is nitroglycerine ingespoten en 3 min. daarna werd fig. 25 opgenomen; van arhythmie geen sprake; daarna is BaCl_2 gegeven en 3 min. later werd fig. 26 verkregen, waarin heterotopieën en intraventriculaire geleidingsstoornissen te zien zijn.

Fig. 27 en 28 geven fladderen en woelen te zien, resp. 5 en 6 min. na BaCl_2 -injectie, terwijl vooraf veronal-Na was toegediend.

Bij konijnen zijn na BaCl_2 dergelijke beelden waargenomen; daarvan geven de volgende figuren eenige voorbeelden.

Fig. 29 is een normaal electrocardiogram van een konijn; daarna is dial toegediend en 4 minuten later werd fig. 40 verkregen, waarin de verlangzaming en negatieve T-top duidelijk te zien zijn; daarna is BaCl_2 gegeven en 3 minuten hierna fig. 31 opgenomen; heterotopieën van verschillende oorsprong zijn nu opgetreden; fig. 32 is een opname 2 minuten na fig. 31 verkregen, en toont den overgang van deze heterotopieën in woelen van atrium en ventrikel; dit ventrikelwoelen duurde ongeveer 1 minuut en ging weer over in verschillende heterotopie rhythmien (fig. 33); 3 minuten later was het beeld weer normaal geworden (fig. 34). Even wil ik er nog op wijzen, dat de curve van het kamerwoelen volkomen overeenkomt met die van kamerwoelen door electrocutie verkregen: (fig. 35).

Fig. 36 is weer een normale opname; 3 minuten na toediening van gravitol is fig. 37 verkregen, waarin de verlangzaming te zien is en een ander QRS-complex, echter geen heterotopie; 5 minuten na het inspuiten van BaCl_2 na de gravitol kregen

we Fig. 38, die ook geen heterotopie vertoont, doch alleen verlangzaamde A-V-geleiding.

Ten slotte nog eenige voorbeelden van heterotopieën verkregen met de strophanthine-ephedrine-methode.

Fig. 39 geeft een normaal katten-electrocardiogram; fig. 40 is opgenomen 5 minuten na inloop van $\frac{1}{2}$ letale dosis strophanthine; fig. 41 geeft het beeld 10 minuten na de ephedrine, die na de strophanthine werd toegediend en waarin heterotopieën van verschillenden oorsprong te zien zijn, evenals in fig. 42 en 43, die resp. 2 en 3 min. na fig. 41 zijn verkregen; fig. 44, welke 1 minuut na fig. 43 is verkregen, vertoont een beeld, dat doet denken aan een overgang naar ventrikelwoelen; daarna is rauwolfine ingespoten en 1 minuut daarna is het rhythme weer volkomen normaal (fig. 45).

De aandachtige lezer zal na deze voorbeelden al ongeveer het resultaat dezer proevenreeks kunnen opmaken; het komt neer op het volgende:

Alle heterotopieën, door adrenaline en $BaCl_2$ uitgelokt konden voorkomen worden door gravitol, luminal en rauwolfine (en chinidine); de andere barbituurzuurderivaten en nitroglycerine voorkwamen ze niet; de langerdurende heterotopieën, door strophanthine-ephedrine teweeggebracht, werden door gravitol, luminal en rauwolfine binnen 1 minuut opgeheven, door nitroglycerine en de andere barbituurzuurderivaten niet.

Zoals door de voorbeelden is aangetoond, zijn ook hier experimenteel alle overgangen te zien van de eenvoudige extrasystole tot woelen toe; er is in het eerste hoofdstuk al opgemerkt, dat klinisch hetzelfde bekend is.

Al deze heterotope rhythmen worden op dezelfde wijze door de onderzochte geneesmiddelen beïnvloed, hetzij in positieven of in negatieven zin. Het

ligt dus voor de hand in de **heterotopie** het **wezenlijke** te zien bij het **woelen** van atria of ventrikels.

Dit wordt des te waarschijnlijker, daar eveneens aangetoond is, dat de werking van twee dier geneesmiddelen (gravitol en rauwolfine) niet in overeenstemming te brengen is met een kringbewegings-theorie. Wanneer een **stof** dus **woelen** opheft, **geschiedt** dit **primair** door het **opheffen** der **heterotopie**; dit **kan** **eventueel** **secundair** **ondersteund** worden door een **werking** op de **refractaire** **periode** of **geleiding**.

Het is dus vooral de **prikkelbaarheid**, en hier van **heterotope centra**, die als eigenschap van het hart afzonderlijk naar voren komt en die door de gravitol, luminal, rauwolfine en chinidine verminderd wordt. Dit blijkt ook nog hieruit, dat bij de proeven met deze geneesmiddelen, die in het 3e hoofdstuk vermeld zijn, niet alleen de drempelwaarde van den woelprikkel belangrijk steeg, maar ook die welke extrasystolie, c..q tachycardie gaf.

Wat de **luminal** betreft geeft de volgende tabel dit weer voor de proeven op blz. 20 en 21 vermeld:

Konijn.

	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	
Vóór luminal.	27	23	20	15	Na luminal.
	29	25	23	16	
	25	23	21	17	
	28	25	20	16	

Voor de reeks op blz. 21 vermeld zijn deze tabellen de volgende:

Kat.

	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	
Vóór luminal.	25	22	17	12	Nā luminal.
	27	20	17	11	
	25	17	15	10	
	29	25	21	13	

Voor de **rauwolfine** proeven, die in de tabellen van blz. 24 zijn samengevat, zijn deze getallen de volgende:

Konijn.

	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	
Vóór rauwol- fine.	24	21	20	16	Nā rauwol- fine.
	25	19	18	15	
	29	23	21	15	
	26	21	20	17	

Kat.

	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	
Vóór rauwol- fine.	20	17	16	14	Nā rauwol- fine.
	27	23	23	18	
	25	20	18	14	
	27	21	19	14	

Ten slotte zijn deze getallen voor de proeven met **gravitol**, op blz. 26 vermeld, als volgt:

Konijn.

	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	Klosafst. extr.-syst.	Klosafst. tachyc.	
Vóór gravitol.	22	20	15	13	Nà gravitol.
	23	20	16	13	
	29	24	18	14	
	25	22	17	13	

Kat.

Vóór gravitol.	25	22	16	12	Nà gravitol.
	24	20	13	9	
	23	20	14	10	
	23	19	12	8	

Uit al deze tabellen volgt dus, dat de (electrische) prikkelbaarheid, **extra-systolie** c.q. **tachycardie**, (evenals het woelen) door **gravitol**, **luminal** en **rauwolfine** belangrijk werd **verlaagd**; nitroglycerine en de andere barbituurzuurderivaten gaven nimmer deze verschillen te zien; de verlaging voor chinidine bewees **B o e k e l m a n** („eerste effect”) ³⁶). Deze feiten stemmen goed overeen met de voorstelling, welke hierboven over het woelen werd gegeven, zijnde in wezen een tot de hoogste graden opgevoerde prikkelbaarheid van lagere centra.

De voorstelling, die ik hier op grond van mijn proeven van het woelen heb gegeven, sluit zich het beste aan bij de theorie van Rothberger en Winterberg, echter niet bij die van De Boer en van Lewis.

In het eerste hoofdstuk vermeldde ik reeds, dat Wiggers van meening is, dat heterotopieën kunnen optreden door stoornissen in de bloedsvoorziening van sommige hartdeelen; daarbij hebben Carter, Andrus en Diewaide gezien, dat heterotope rhythmien optreden bij stijging der P^H , en wel: hoe langer deze verandering duurt en hoe grooter ze is (binnen zekere grenzen natuurlijk), des te frequenter heterotopie treedt er op en deze veranderingen in P^H zijn volgens deze onderzoekers afhankelijk van locale stoornissen in de bloedsvoorziening. Toestanden dus, die tot locale circulatie-stoornissen aanleiding kunnen geven in de hartspier kunnen, desnoods bij overigens gezonde hartspier, tot heterotopie leiden, dus ten slotte ook tot woelen.

Nader onderzoek zal hieromtrent meer feitelijke gegevens moeten verschaffen.

De resultaten betreffende den invloed der extracardiale zenuwen op het woelen wijzen op een verband van heterotopie en zenuwstelsel, en ook dit is aannemelijk, daar de samenhang ervan met nerveuse en psychische toestanden bekend is (vooral van de extra-systolie), zoowel in experiment als kliniek 11, 12, 13, 14, 17.

SAMENVATTING.

Wanneer we deze proeven overzien, kunnen we in het kort de resultaten als volgt samenvatten:

Het hartwoelen treedt bij katten en honden eerder op wanneer alle extracardiale zenuwen functioneeren, dan wanneer deze zenuwen alle uitgeschakeld zijn; in deze laatste omstandigheden is ook het nawoelen korter.

Het is onverschillig of dit buiten werking stellen chirurgisch of medicamenteus plaats heeft.

Bij konijnen is van deze verschillen niets te bespeuren. Bij deze dieren en bij honden woelt het atrium eerder dan de ventrikel, maar herstelt zich ook eerder.

Gravitol, luminal en rauwolfine gaan het woelen in hooge mate tegen; proeven op katten met niet-intacte extracardiale zenuwen bewezen, dat voor deze werking deze zenuwen niet intact behoeven te zijn; een „woelreflex” aan te nemen in den zin van Braun en Samet is onnoodig. Ook het nawoelen werd door deze drie stoffen bekort.

Nitroglycerine, veronal, dial, sommifeen, pernocton, evipan bezaten deze werking niet.

In hoeveelheden, welke woelen tegengaan, verlengt luminal de refractaire periode, heeft geen invloed op de geleiding.

Gravitol en rauwolfine werken in die hoeveelheden op geen van deze beide eigenschappen.

Nitroglycerine en de andere barbituurzuurpreparaten werken evenmin op geleiding en refractaire periode; beide worden echter verlengd door strophanthine (evenals door chinidine).

Deze feiten dwingen ertoe, de theorie der kringbeweging bij het woelen te laten vallen.

Gravitol, luminal en rauwolfine heffen vlot heterotopieën op, teweeggebracht door adrenaline, $BaCl_2$ en door strophanthine-ephedrine; de andere barbituurzuurpraeparaten en nitroglycerine laten deze voortbestaan.

In de heterotopie ligt het wezenlijke van het woelen.

Gaat een stof woelen tegen, dan is de opheffing van de heterotopie primair, eventueele werking op geleiding en refractaire periode secundair.

Ook de prikkelbaarheid van lagere centra voor andere heterotopieën dan woelen wordt op dezelfde wijze door de genoemde stoffen beïnvloed.

Ten slotte zij nog gewezen op het verband van heterotopie en extracardiaal zenuwstelsel.

LITERATUUR.

1. Cushny en Edmunds.
Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation (Studies in pathology; Aberdeen, 1906).
2. Rothberger en Winterberg.
Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua (Wiener Kl. Wochenschr. 1909 blz. 839).
3. Th. Lewis.
Auricular fibrillation, a common clinical condition (Brit. Med. J. 1909. II. blz. 1528).
4. Th. Lewis.
The mechanism and graphic registration of the heart beat (1925).
5. W. Dressler.
Klinische Elektrokardiographie (1932).
6. W. Dressler.
Atlas der klinischen Elektrokardiographie (1933).
7. H. Winterberg.
Studien über Herzflimmern (Pflüger's Archiv, 1907. Bd. 117 blz. 223).
8. H. Winterberg.
Herzflimmern und Herzflattern (in het Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, uitgegeven door Bethe-v. Bergmann, Embden, Ellinger Bd. VII. 1. Blz. 663).
9. J. Gewin.
De woelbewegingen van het hart. (Diss. Utrecht 1906).
10. S. de Boer.
Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns (Ergebn. d. Physiol. 1923).
11. Wenckebach en Winterberg.
Die unregelmässige Herzthätigkeit. (1927).

12. Rothberger en Winterberg.
Ueber Vorhofflimmern und Vorhofflattern (Pflüger's
Archiv. 1915. Bd. 160. blz. 42).
13. Rothberger.
Neue Theorien über Flimmern und Flattern (Klin.
Wochenschr. 1923. blz. 1407).
14. Friedenthal.
Ueber reflektorischen Herztod bei Menschen und
Tieren (Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901, Abt. 31).
15. S. de Boer.
Over de werking van chinine bij boezemfibrilleeren
(Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1922. I. 7. blz. 642).
16. James Mackenzie.
Diseases of the Heart. 3e uitg. 1913.
17. Wenckebach.
Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische
Bedeutung (1914).
18. W. A. Boekelman.
Leerboek der Physische Diagnostiek (3e druk, 1926).
19. James Mackenzie.
Diseases of the heart (4e uit. 1925).
20. D. Scherf.
Versuche zur Theorie des Vorhofflatterns und Vor-
hofflimmerns (Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1928.
Bd. 61. blz. 30).
21. Brams en Katz:
American Heart Journal, 1931. Vol. 7. blz. 249.
22. C. J. Wiggers.
Physiology in Health and Disease, 1935. blz. 508.
23. E. P. Carter, E. C. Andrus en F. R. Dieuaide.
A consideration of the cardiac arrhythmias on the
basis of local circulatory changes (Arch. of int. Med.
1924. Vol. 34).
24. J. B. Polak.
Chinine en Chinidine bij hartziekten (uitg. Rijks.
Inst. v. Pharmacotherap. onderz. 1923).

25. L. Braun en B. Samet.
Studien über Herzkammerflimmern (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 159. blz. 54).
26. L. Braun en B. Samet.
id. id. (Wiener klin. Wochenschr. 1930, no. 7).
27. U. G. Bijlsma.
In „De behandeling der slapeloosheid”. (Uitg. Rijks Inst. v. Pharmacotherap. onderz. 1931).
28. I. Bertrand en F. Thierry.
Lésions du système nerveux central dans l'intoxication expérimentale par l'évipan sodique (C. R. Soc. de Biol. 1935. No. 23. blz. 837).
29. J. C. Meyboom.
Die flimmerwidrige Wirkung von Chinidin, Gravitool und Nitroglyzerin (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 163. Heft. 5. blz. 583. 1931).
30. Meyer-Gottlieb.
Experimentelle Pharmakologie 8e dr. 1933. blz. 391).
31. V. E. Nierstrasz.
Rauwolfine als hartgif. (Diss. Utrecht. 1907).
32. J. Hartog.
De werking van rauwolfine op het zoogdierhart. (Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 4 Aug. 1934).
(In Duitsche vertaling in: Acta Brevia Neerlandica Vol. IV. No. 5—6).
33. J. Hartog.
Die Wirkung von Rauwolfin auf das Herz. (Arch. intern. de Pharmac. et de thér. vol. 51. No. 1 blz. 10. 1935).
34. D. E. Jackson.
The pharmacological action of Diethyl-amino-ethyl-Ether of 2 methoxy 6 Allylphenol (J. of Pharmacol. and exp. Therap. 1930. Bd. 39. blz. 254).
35. E. Kär en G. Barkan.
Untersuchungen über Gravitool (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1933. Bd. 170. Heft 2—3. blz. 111).

36. A. J. Boekelman.
De werking van geneesmiddelen bij den voortdurend onregelmatigen pols. (Diss. Utrecht. 1925).
 37. E. Poulsson.
Lehrbuch der Pharmakologie (9e dr. 1930).
 38. Rothberger en Winterberg.
Ueber die exper. Erzeugung extra-systolischer ventri-
krik. Tachykardie (Pflüger's Arch. 1911. Bd. 142. blz.
461).
 39. H. E. Hoff en L. H. Nahum.
The role of adrenaline in the production of ventricu-
lar rhythms enz. (J. of Pharmacol. en exper. Therap.
Nov. '34. Vol. 52. No. 3. blz. 235).
 40. M. H. Seevers en W. J. Meek.
The cardiac irregularities produced by ephedrine after
digitalis (J. of Pharmacol. and exp. Therp. Maart '35.
Vol. 53. No. 3. Blz. 295).
 41. A. Samaan.
The effect of adrenaline, atropine and ether on the
heart rate of normal dogs and of animals deprived of
different parts of the autonomic nervous system.
Arch. intern. d. Pharmac. et de Thér. 15 Mrt. 1935.
Vol. 50. No. 1. blz. 101).
-

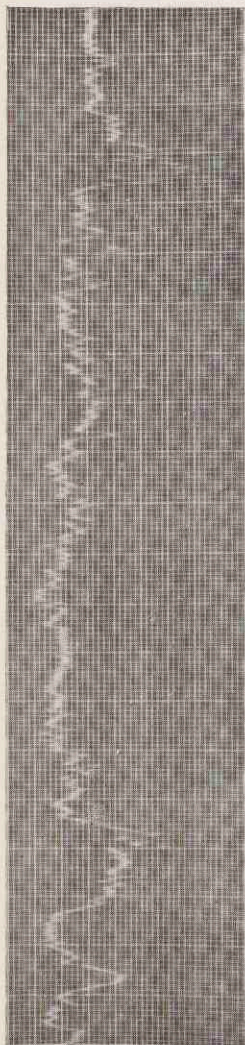


Fig. 13



Fig. 14

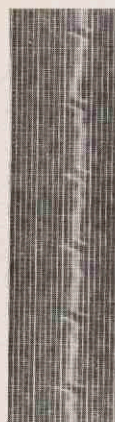


Fig. 15



Fig. 16



Fig. 17



Fig. 18



Fig. 19



Fig. 20

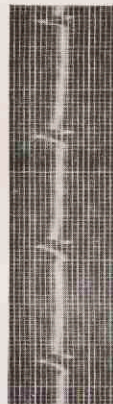


Fig. 21

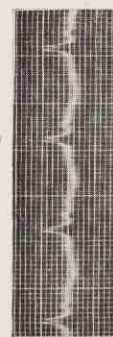


Fig. 22

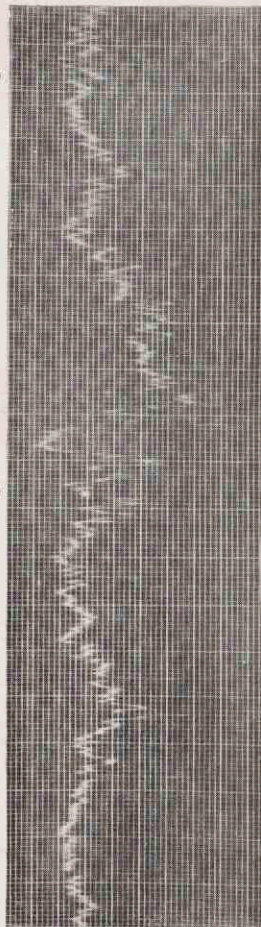


Fig. 23



Fig. 24



Fig. 25

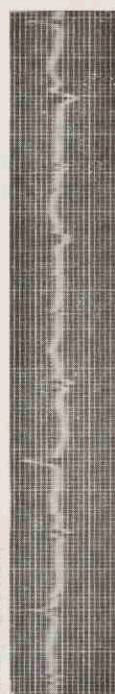


Fig. 26



Fig. 27



Fig. 28



Fig. 30



Fig. 31

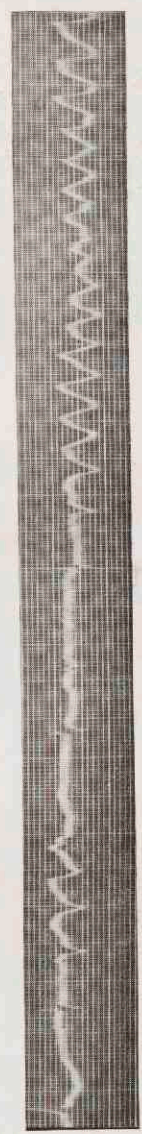


Fig. 32

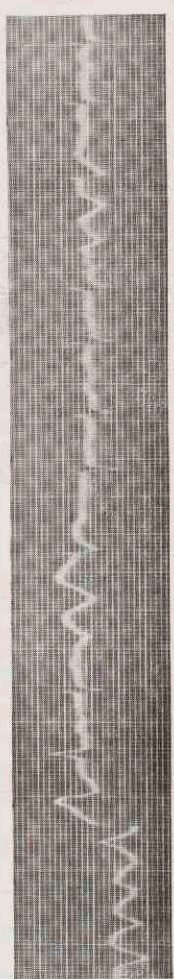


Fig. 33

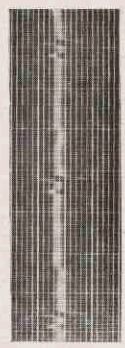


Fig. 34

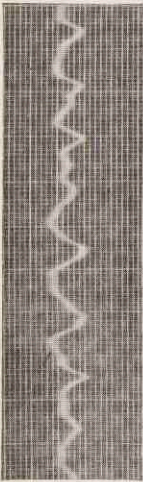


Fig. 35

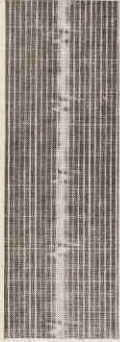


Fig. 36



Fig. 37



Fig. 38



Fig. 39

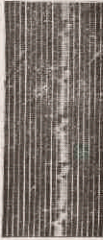


Fig. 40



Fig. 41



Fig. 42

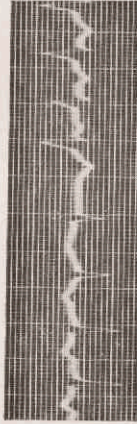


Fig. 43



Fig. 44



Fig. 45

STELLINGEN.

I.

Bij ongevallen door den electricchen stroom, waarbij bewusteloosheid optreedt, geve men, naast kunstmatige ademhaling, liefst intraveneus een stof, welke hartwoelen tegengaat en geen hypnoticum is, b.v. chinidine, gravitol.

II.

De verklaring van de werking van arsenicumpraeparaten op de tandpulpa kan hoogstens per analogie gegeven worden.

III.

Er bestaan primair maligne adamantinomen.

IV.

- a. Gewenning aan coffeïne is mogelijk.
- b. Coffeïne kan een kiemvergif zijn.

V.

Bij het tot stand komen der arhythmia respiratoria spelen de nervi vagi geen rol.

VI.

In de kleine circulatie zijn reflexen werkzaam, overeenkomend met de depressor- en sinus caroticusreflexen.

VII.

Vitamine A heeft geen specifiek genezende werking op eczema seborrhoicum infantum.

VIII.

Nicotine beïnvloedt de hartswerking van acetylcholine als zoodanig niet.

IX.

Smaakstoornissen na Röntgen- of Radiumbestralingen berusten op laesies der periphere zenuweinden.

X.

De conclusie van Leidler (Wiener klinische Wochenschrift 1935 No. 28), dat voor de horizontale draainystagmus de intacte medulla oblongata voldoende is, dat echter voor de calorische nystagmus meerdere deelen van het centraal zenuwstelsel noodig zijn, is voorbarig.

