

CALCIUM EN MYOGENE
HARTEIGENSCHAPPEN

CALCIUM EN MYOGENE HARTEIGENSCHAPPEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DEN RECTORMAGNIFICUS
DR. A. J. P. VAN DEN BROEK, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, VOLGENS HET BESLUIT VAN DEN
SENAAT DER UNIVERSITEIT TE VER-
DEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP
DINSDAG 29 APRIL 1924, DES
NAMIDDAGS TE 5 UUR, DOOR
ADRIAAN VAN DER WILLIGEN
GEBOREN TE VELD (G.)

AAN MIJNE VROUW
EN
AAN MIJNE OUDERS

Bij het voltooien van mijn proefschrift is het mij een behoefte, U hoogleeraren en Lectoren in de geneeskundig en philosophische faculteit der Universiteit te Utrecht, dank te zeggen, voor het van U genoten onderwijs.

In de eerste plaats geldt deze dank U, Hooggeleerde Zwaardemaker, Hooggeachte Promotor. De groote steun, die Gij mij verleende, en de bereidwilligheid, waarmede Gij mij geholpen hebt, de moeilijkheden te overwinnen, verbonden aan het bewerken van een proefschrift naast het uitoefenen van practijk, hebben mij zeer aan U verplicht.

Door de hulp en den aangenamen omgang met de assistenten, is het werken op het Physiologisch Laboratorium mij steeds een groot genoegen geweest.

Ook U, Zeergeleerde Fabius dank ik voor de leersame jaren die ik als assistent in het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem mocht doorbrengen.

Den tijd, dat ik lid was van het Utrechtsch Studenten Corps zal ik nooit vergeten. Moge het Corps nog langen tijd, onder leiding van Rector en Senatus Veteranorum, de plaats in het studenten leven blijven innemen, welke het toekomt.

I. INLEIDING.

Bij de proeven, welke SIDNEY RINGER nam om een vloeistof te vinden, die het kikkerhart in staat stelt buiten het lichaam voort te kloppen, bleek spoedig, dat de calciumzouten daarin een belangrijke rol spelen. Lukte het hem aanvankelijk een hart te doen voortkloppen met een oplossing van keukenzout en kaliumchloride in leidingwater ¹⁾, bij latere proeven met gedistilleerd water slaagde hij niet. Het bleek, dat de calciumzouten in het leidingwater noodzakelijk waren om de contracties duidelijk te doen zijn ²⁾. Daarom voegde hij een calciumzout aan de zuivere stoffen toe.

Ook over de rol, welke het calciumzout vervult, kreeg S. RINGER eenig inzicht. Wanneer hij een gewone keukenzoutoplossing van 0.75% nam, hield het hart spoedig op te kloppen. Voegde hij wat calciumzout toe, dan werd de hartswerking wel beter, doch lang duurde het kloppen niet. Spoedig trad eenige tonus op. Toevoeging van kaliumchloride deed de toestand beter worden, en het hart klopte op de met keukenzout, kaliumchloride en calciumchloride samengestelde vloeistof uren door. S. RINGER besloot, dat calcium een rol voor de contractiliteit speelt. Doch naast deze rol voor de contractiliteit merkte S. RINGER op, dat calcium nog een andere werking had. Hij vond, dat in een goede doorstromingsvloeistof het kalium- en het calciumzout in een bepaalde verhouding aanwezig moeten zijn ⁴⁾. Hiermee was hij de eerste, die wees op de balanceering der zouten in de doorstromingsvloeistof, een kwestie, die later de aandacht

¹⁾ S. RINGER, Journal of Physiology vol. 3 p 380, 1880-82.

²⁾ S. RINGER, Journal of Physiology vol. 4 p 29, 1883.

³⁾ S. RINGER, Journal of Physiology vol. 4 p 222, 1883.

⁴⁾ S. RINGER, Journal of Physiology vol. 5 p 247, 1884.

van veel onderzoekers heeft gehad. Een verklaring van deze feiten gaf RINGER niet.

BIEDERMANN ¹⁾ had in 1880 reeds gevonden, dat een kikvorschspier in een zuivere 0.7% NaCl oplossing rythmische contracties vertoont.

LOEB ²⁾ toonde aan, dat toevoeging van een kleine hoeveelheid van een ander zout, bijv. calciumchloride, deze trekkingen doet ophouden. LOEB zag hierin een soort balanceering en deze vondst was aanleiding voor hem om verdere onderzoekingen in die richting te doen.

Het lukte hem Funduluseieren zich te laten ontwikkelen in zuiver gedistilleerd water ³⁾. Wanneer hij aan het gedistilleerd water keukenzout toevoegde, dan werd de vloeistof giftig voor de eieren. Voegde hij calciumchloride toe, dan konden de eieren blijven leven en na toevoeging van kaliumchloride ontwikkelden zij zich zelfs tot visschen.

LOEB meende, dat de giftige werking van het keukenzout tegengewerkt wordt door calcium- en kaliumchloride en noemde deze tegenwerking een ontgiftig ⁴⁾.

Wanneer de zouten in een zoodanige verhouding voorkomen, dat er geen giftige werking optreedt, sprak hij van physiologisch geaequibreerde oplossingen. Het bleek hem, dat de anionen geen overwegenden invloed op de balanceering uitoefenen ⁵⁾.

LOEB's verklaring voor dit balanceeringsverschijnsel, waarvoor hij de formule

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + (\text{Mg})}$$

opstelde, was deze: Hij dacht, dat de antagonistische werking

¹⁾ W. W. BIEDERMANN, Sitzungsbericht der Wiener Academie LXXXII III Abt. 1880.

²⁾ J. LOEB, Festschrift A. Fick. Braunschweig, F. Vieweg 1899 p. 101.

³⁾ J. LOEB, American Journal of Physiology 3 p. 327 en 383, 1900.

⁴⁾ J. LOEB, Biochem. Zeitschr. Bd. 11 p. 83, 1906.

J. LOEB, Amer. Journ. of Physiol. vol. 3 p. 383, 1900.

⁵⁾ J. LOEB, Biochem. Zeitschr. Bd. 39 p. 194, 1912.

der kationen daarin bestaat, dat zij in de goede verhouding aangewend, de oppervlaktelaag van de cellen in den juiste graad ondoorgankelijk maakt, terwijl deze in de niet gebalanceerde zoutoplossingen te zeer permeabel wordt.

De in het celbinnenste indringende ionen zouden dan de vergiftigingsverschijnselen veroorzaken ¹⁾.

Het verschijnsel, door BIEDERMANN beschreven, was aanleiding tot proefnemingen van VERZAR en SZANYI ²⁾ over de antagonistische werking. Bekend was, dat kaliumchloride de fibrillaire trekkingen, die in een dwarsgestreepte spier ontstaan, wanneer deze in een 0.7 % keukenzoutoplossing gelegd wordt, doet ophouden. VERZAR en SZANYI zagen nu, dat ook uranylmetaat deze eigenschap bezit. Evenals bij kaliumchloride zagen zij, dat de fibrillaire trekkingen terug komen, wanneer de spier wederom in de eenvoudige 0.7% keukenzoutoplossing gelegd wordt. De inwerking van het uranylmetaat mocht dan echter niet te lang plaats gehad hebben. Ook HgCl₂ en formaldehyde bleken de fibrillaire trekkingen te kunnen doen ophouden. Wanneer de spier echter daarna weer in 0.7 % keukenzoutoplossing gelegd wordt, keeren de trekkingen niet weer.

Daar de overeenkomst in werking van deze stoffen, evenals van uranylmetaat bestaat in eiwit neerslaan, meenden de onderzoekers, dat deze eigenschap degene is, waar het hier op aan komt. Hiervoor waren nog meer argumenten: De hoeveelheid uranylmetaat, die noodig is, om het kaliumchloride in deze functie te vervangen, is niet aequiradioactief, doch aequimoleculair. Bovendien zagen zij de fibrillaire trekkingen bij emanatie voortduren.

De werking van het uranylmetaat is dus blijkbaar een chemische. De antagonistische werking van het kaliumchloride berust volgens hunne onderzoekingen op een ondoorgankelijk maken van de oppervlakte laag van het protoplasma.

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

²⁾ F. VERZAR und W. SZANYI, Biochem. Zeitschr. Bd. 132, 1922, p. 53.

BOTTAZZI ¹⁾ was de eerste, die een verklaring gaf van de beteekenis, welke aan de verschillende weefselbestanddeelen voor de contractiliteit toekomt.

Hij wees op de belangrijke rol, die het sarcoplasma hiervoor speelt. Hij vestigde de aandacht op het feit, dat spierorganen met automatie veel sarcoplasma hebben, terwijl meer gedifferentieerde vormen van spierweefsel, die enkel onder invloed van het zenuwstelsel kunnen contraheeren, geen automatie vertoonen en ook slechts zeer weinig sarcoplasma bezitten. Hij meent, dat de functie van overbrenging van de prikkels in spierorganen alleen in het sarcoplasma zetelt.

BOTTAZZI's onderzoekingen waren de aanleiding tot een onderzoek van GUNZBURG ²⁾ over de viscositeit van vocht, dat uit kikkerspieren geperst was. Hij zag, dat de concentratie der zouten, waarmede hij dit vocht in aanraking bracht grooten invloed op de viscositeit heeft. Hij meent, dat de viscositeit van het sarcoplasma een belangrijke rol speelt voor het onderhouden der contractiliteit, welke een der uitingen van goede balanceering is, naast het verzekeren van de automatie. Een andere verklaring van de balanceering is van NEUSCHLOSS ³⁾. Hij zoekt verband tusschen de oppervlaktespanning en electrolytenwerking en meent het fysiologisch ionenantagonisme colloidchemisch te kunnen verklaren. Bij zijn proeven vond hij tusschen het door hem aangetoonde colloidchemische ionenantagonisme en het fysiologische ionenantagonisme een vergaande overeenkomst. Eenvoudige oplossingen van chloriden van Na, K, Mg, Ca, Al verhoogden de oppervlaktespanning tot een zekere concentratie; bij hoogere concentratie daalt zij wederom. Nam hij daarentegen een mengsel der zouten, dan nam de oppervlaktespanning af en bij een bepaalde verhouding was de verlaging tot een minimum beperkt. Bij gebalanceerde op-

¹⁾ P. BOTTAZZI, Journ. of Physiol. vol. 21 p. 21, 1897.

²⁾ J. GUNZBURG, Arch. neerl. de Physiol. t. 4 p. 233, 1920.

³⁾ S. M. NEUSCHLOSS, Pflügers Archiv. Bd. 181 p. 17, 1920.

lossingen der zouten, zou de oppervlaktespanning dus gelijk blijven.

R. HÖBER ¹⁾ heeft weer een andere verklaring, die eveneens colloidchemisch is. Hij nam proeven over de contractiliteit bij overmaat van kaliumchloride. Hij zag hierbij, dat de opheffing der contractiliteit door overmaat van kaliumchloride veroorzaakt, door een groot aantal meerwaardige kationen (Mg, Mn, Co, Ni), hersteld kan worden, wanneer er nog een zekere hoeveelheid calciumchloride aanwezig is. Wanneer het hart echter door calcium-gebrek zijn contractiliteit verloren heeft, kan het slechts door strontium- of bariumzouten weer tot contractie gebracht worden. Hij meent hieruit 2 functies van het calciumzout te kunnen onderscheiden. Vooreerst wordt door het calciumgebrek door kaliumovermaat een algemeene verandering in de celcolloiden teweeggebracht, welke door zeer verschillende meerwaardige kationen weer hersteld kan worden, 2e ontstaat door calciumgebrek een losser maken van het verband op een bepaalde plaats n.l. daar, waar zenuw en spier of prikkelsysteem en spier samenkomen. Deze laatste verandering kan alleen door strontium- of bariumzouten hersteld worden.

Hij onderscheidt dus voor de calciumwerking twee functies: een colloidchemische voor de balanceering en een specifieke voor de geleiding in de synapsis.

BURRIDGE ²⁾ ging na, welken invloed vermeerdering der alkaliteit van de doorstromingsvloeistof had op de contracties van het hart bij verschillende calciumdosis. Hij vond, dat bij calciumarme doorstroming vermeerdering van de alkaliteit der doorstromingsvloeistof een vergroting der contractie gaf. Vooral ook bij het hypodynamisch hart heeft vermeerdering der alkaliteit grooten invloed. Hij vindt dus, dat vermeerdering van het alkaligehalte de werking van het calcium gunstig beïnvloedt.

¹⁾ R. HÖBER, Pflügers Archiv Bd. 182 p. 104, 113, 1920.

²⁾ W. BURRIDGE, Journ. of Physiol. vol. 55 p. 11, 114, 1921.

FEENSTRA ¹⁾ kon zich door de verklaringen in de litteratuur over de balanceering niet bevredigd achten.

Hij heeft de verschillende factoren, die voor een goede balanceering noodig zijn, bestudeerd en de verschillende zouthoeveelheden bepaald, die met elkaar in evenwicht zijn. Hij vond, dat er een balanceeringszone bestaat, welke vrij groote variatie in de hoeveelheid der zouten toelaat. De waardigheid der ionen is van ondergeschikte beteekenis.

Voor radiumemanatie, dat in de vloeistof niet in ionenvorm, maar als gas opgelost aanwezig is, kon hij geen balanceering aantoonen.

Voor de verklaring van de ionenbalanceering geeft FEENSTRA zich ook rekenschap, van wat er zich in het grensvlak protoplasma-weefselvloeistof afspeelt. Hij vormde zich een nieuwe theorie, waarbij hij de oplossingsspanning van NERNST op den voorgrond bracht. Volgens zijn theorie moeten voor een goede balanceering de in het grensvlak protoplasma-vloeistof opgehoopte Na-, K-, U-, Th-, Sr-atomen, welke daar vastgehouden worden, in oplossingsevenwicht zijn met het omspoelende electrolyt.

Dit electrisch evenwicht moet voor alle kationen gelijk zijn.

PIETROWSKY ²⁾ heeft onderzoekingen gedaan over den aard van het proces, dat optreedt wanneer het calcium aan de Ringersche vloeistof onttrokken is. Hij ging na, welken invloed verschillende doorstromingsvloeistoffen hadden op agar. Hij ging de zwelling na, welke ontstond, wanneer agarplaatjes met deze vloeistoffen in aanraking komen. Hij vond, dat agar in calciumvrije Ringersche vloeistof sterker opzwelt dan in normale Ringer. Hij meent, dat calcium een zwellingremmende werking heeft. Daar agar de stof bleek te zijn, die zich het meest overeenkomstig de dierlijke weefsels gedraagt, denkt PIETROWSKY dat de verschijnselen, die ontstaan bij doorstromen met calciumvrije vloeistof ook het

¹⁾ T. P. FEENSTRA, Diss. Utrecht 1921.

²⁾ G. PIETROWSKY, Archiv. f. Exp. Pathol. und Pharmakalogie, Bd. 83, S. 300, 1920.

gevolg zijn van het tot zwelling komen der oppervlakte.

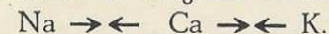
PIETROWSKY wilde deze zwelling tegengaan door een verhoogden osmotischen druk. Hiertoe gebruikte hij rietsuiker. Hij kon met de calciumloze vloeistof, waaraan rietsuiker toegevoegd was, de contracties zien voortduren en vond dat voor ieder kikvorschhart een bepaalde verschillende rietsuikerconcentratie noodig was. Een 3-5% oplossing van rietsuiker in een calciumloze Ringersche vloeistof was meestal voldoende om het hart te doen voortkloppen. Dezelfde werking kon PIETROWSKY verkrijgen door andere stoffen aan de calciumloze vloeistof toe te voegen, welke door hun adsorptie aan de oppervlakte praecipitatie en verharding teweeg brengen, bijv. digitalisglucoside, methylviolet en gif van gasphlegmone.

PIETROWSKY besluit uit deze onderzoekingen, dat de zwelling der oppervlakte der vezels de oorzaak van de verschijnselen bij calciumloze doorstroming is.

Ook COUZY en NOYONS ¹⁾ komen tot de conclusie, dat bij den stilstand door calciumloze doorstroming veranderingen aan de oppervlakte der cellen ontstaan. Zij zagen, dat het hart, dat stilstaat door calciumgebrek, weer begint te kloppen, wanneer men de doorstroming staakt. Zij meenden dat te verklaren, doordat de ontkalkende werking van de doorstromingsvloeistof ophoudt en er diffusie van calciumionen plaats vindt, waardoor weer calcium aan de oppervlakte komt.

Ook zij onderscheiden voor kalium en calcium twee functies:

1. voor het kalium voor de automatie en irritabiliteit en voor calcium voor contractiliteit en tonus.
2. antagonistische werkingen van de ionen, de balanceering, welke zij uitdrukken in de volgende formule:



Naast de algemeene colloidchemische werkingen hebben de verschillende zouten dus nog andere specifieke functies, waar-

¹⁾ R. C. COUZY et A. K. M. NOYONS, Archiv. internat. de Physiol. vol. XX 1922-23.

voor zij in de vloeistof aanwezig moeten zijn. Trouwens S. RINGER zelf merkte reeds op, dat strontium het calcium in deze specifieke functie kan vervangen, wat later door veel onderzoekers is bevestigd. Ook barium schijnt dit eenigermate te kunnen doen. HÖBER vermeldt het en DETMAR ¹⁾ zag ook harten uren pulseeren met RINGERSche vloeistof waaraan naast calciumchloride bariumchloride aanwezig was en zelfs een enkele maal zag hij, dat het hart goed klopte bij doorstroming met een vloeistof, waaraan in plaats van calciumchloride 250 mgr. bariumchloride was toegevoegd.

Behalve de plaats in dezelfde inotrope reeks, is het gemeenschappelijke in Ca, Sr, Ba nog onbekend. Opmerkelijk is het verder, dat geen schrijver tot dusverre de mogelijkheid van vervanging van calcium door magnesium of beryllium heeft aangetoond.

Op welke eigenschap van calcium deze specifieke werking berust, is nog onbekend en hierdoor is zij op het oogenblik niet te scheiden van de algemeene balanceering. Substitutie door een stof, welke de specifieke eigenschappen wel heeft, zonder aan de balanceering deel te nemen, is niet door te voeren, daar zulk een stof nimmer gevonden is.

Van de verschillende eigenschappen, die het calciumion vertoont, zal de beteekenis voor de kracht door STEYNS worden nagegaan, terwijl ik in dit proefschrift den invloed zal trachten uiteen te zetten, welke calcium heeft op de frequentie, ventrikelelektrogram, hefhoogte van de hartpunt en actuele reactie van het hart.

II. DE INVLOED VAN CALCIUM OP DE FREQUENTIE.

Over den invloed van calcium op de frequentie heeft RUTKEWITZ ²⁾ in 1909 onderzoekingen gedaan. Hij ging

¹⁾ H. C. A. DETMAR, Diss. Utrecht 1919.

²⁾ RUTKEWITZ PFLÜGER's Archiv Bd. 129 S. 487 1909.

den invloed na, welke de calciumconcentratie in de doorstromingsvloeistof op de frequentie van het kattenhart had. Hij vond, dat de frequentie tusschen de concentraties van 50-100 mgr. toeneemt; bij overgang op 200 mgr. daalt zij wat, terwijl deze daling bij 1 gram zeer aanmerkelijk wordt. Men heeft dus recht om van een breed optimum hoeveelheid calcium tusschen 100 en 200 mgr te spreken.

Deze onderzoekingen werden door F. B. HOFMANN ¹⁾ bevestigd, die bij konijnenharten ook een optimum voor de frequentie en kracht van calciumwerking vond. Dit optimum was over het algemeen echter hooger dan het optimum van RUTKEWITZ. In de proeven van HOFMANN was het optimum bij 300 mgr calciumchloride per L. bereikt en het strekte zich ongeveer uit tot 500 mgr. Ging hij hooger, dan werd de hartsfrequentie onregelmatig. Toch was HOFMANN niet overtuigd, dat calcium grooten invloed op de frequentie uitoefent, want hij zegt aan het einde van zijn onderzoek, dat hij de bepaling van het optimum voor de calciumwerking slechts als een voorloopig resultaat wil beschouwen, dat misschien later bij nader onderzoek voor een andere opvatting moet wijken.

LANGENDORFF en HUNCK ²⁾ bestudeerden ook de calciumwerking op het hart en speciaal den invloed van calcium op de frequentie bij het kikvorschhart. Zij vonden, dat het calciumgehalte der doorstromingsvloeistof geen invloed op de frequentie uitoefent.

De rol van calcium voor de frequentie werd op andere wijze nagegaan door J. J. BOUCKAART, J. P. BOUCKAART en A. K. M. NOYONS ³⁾ Zij toonden aan, dat een hart, dat op een calciumloze vloeistof stilstaat, weer begint te kloppen, wanneer de temperatuur verlaagd is tot -2° C. De frequentie

¹⁾ F. B. HOFMANN, Zeitschr. f. Biol. Bd 66 S. 316, 1915.

²⁾ O. LANGENDORFF und WERNER HUECK, PFLÜGER's Archiv. Bd 96 p. 473, 1903.

³⁾ J. J. BOUCKAERT, J. P. BOUCKAERT, A. K. M. NOYONS, Archiv. int. de Physiol. vol. 19 p. 162-182, 1922.

van deze contracties is gelijk aan de frequentie van een hart, dat bij deze temperatuur met calciumhoudende vloeistof wordt doorstroomd.

De hoogte der contracties is echter aanzienlijk minder dan bij doorstroming met calciumhoudende RINGERSche vloeistof bij die temperatuur. Zij achten de betekenis van calcium voor de frequentie niet groot, althans verre achterstaand bij die van het kalium. Het calcium uit zich vooral in de hoogte der contractie.

MINES ¹⁾ zag in zijn proefnemingen, dat bij verwisseling van calciumhoudende met calciumloze vloeistof de frequentie van het kikvorschhart aanvankelijk groter werd, terwijl JOLLES ²⁾ hierbij juist een afname der frequentie zag. Dit verschil kan door allerlei bijkomstige invloeden tot stand zijn gekomen. Uit de onderzoeken van ZEEHUISEN en J. B. ZWAARDEMAKER ³⁾ is gebleken, dat naast de temperatuur de kaliumdosis een grooten invloed op de frequentie uitoefent. Daar voor dit element een optimumdosis voorkomt, kan ieder onderzoeker aan een andere kant van het optimum gewerkt hebben.

Dat de temperatuur een grooten invloed op de frequentie der hartcontracties uitoefent, was al gedurende langen tijd bekend.

Terwijl KNOWLTON en STARLING ⁴⁾ als resultaat van hun onderzoeken besluiten, dat de frequentie in directe verhouding tot de temperatuur stijgt of daalt, zijn SNIJDER ⁵⁾ en anderen tot een andere conclusie gekomen. SNIJDER ging na hoeveel de frequentie vermindert of vermeerdert bij een temperatuurswisseling van 10° C. Voor bijna alle in dit opzicht bewerkte onderzoeken aan harten der meest ver-

¹⁾ G. R. MINES, Journ. of Physiol. vol. 46 p. 188, 1913.

²⁾ W. H. JOLLES, Diss. Utrecht 1917.

³⁾ J. B. ZWAARDEMAKER, Diss. Utrecht 1922.

⁴⁾ T. P. KNOWLTON and E. H. STARLING, Journ. of Physiol. vol. 44, p. 206, 1912.

⁵⁾ C. D. SNIJDER, Zeitschr. f. Allgem. Physiol. Bd. 14, S. 263, 1912.
C. D. SNIJDER, Zeitschr. f. Allgem. Physiol. Bd. 15 S. 72 1913.

schillende diersoorten blijkt de frequentie der hartcontracties, overeenkomstig de wet van VAN t' HOFF bij chemische reacties, voor een temperatuurstoename van 10° C 2—3 maal te vermeederen. Slechts bij zeer lage en zeer hoge temperaturen bestaan afwijkingen hiervan.

CLARK ¹⁾ vond gelijk SNIJDER, dat de temperatuur de frequentie sterk beïnvloedt, hij vond echter in deze vermeederen noch de verhouding welke SNIJDER tusschen temperatuur en frequentie vond, noch de verhouding welke KNOWLTON en STARLING vonden.

Zooals reeds werd vermeld vonden ZEEHUISEN en J. B. ZWAARDEMAKER ²⁾, dat naast de temperatuur de kaliumhoeveelheid een grooten invloed op de frequentie heeft. In zijn conclusie zegt J. B. ZWAARDEMAKER „De frequentie wordt behalve door de temperatuur ook door de werkzame hoeveelheid stralen beheerscht. Zij neemt met het aangroeien dezer laatste tot een zeker optimum toe, om daarna te dalen.”

Hetzelfde vond hij voor uraan.

Voor de proefnemingen over den invloed van calcium op de frequentie gebruikte ik kikvorschharten. Het dier werd op de gebruikelijke wijze gedood, en het hart bloot gelegd. Een knipje werd in den sinus venosus gegeven, waardoor heen met een fijne schaar het septum atriorum vernield werd. De met RINGERSche vloeistof gevulde KRONECKERSche canule werd nu door de opening ingevoerd, en voortgeschoven tot in het lumen van den ventrikel, waarna een ligatuur ter hoogte van de atrioventriculair grens de canule bevestigde. Het hart werd tenslotte van het omringende weefsel losgeknipt.

Doorstroomd werd met een vloeistof van de volgende samenstelling:

aqua destillata	1000
NaCl	6.5 gr.
CaCl ₂	250 mgr.
NaHCO ₃	200 „

¹⁾ A. J. CLARK, Journ. of Physiol. vol. 54 p. 280, 1920.

²⁾ loc. cit.

waaraan de benodigde hoeveelheid kaliumchloride of ander radioactief zout werd toegevoegd. De calciumlooze vloeistof werd uit dezelfde bestanddeelen samengesteld, alleen werd het calcium er uitgelaten.

Bij de bereiding der doorstromingsvloeistof loste ik eerst het NaHCO_3 op, vervolgens het calciumchloride, en daarna het keukenzout. Steeds werden chemisch zuivere stoffen gebruikt.

De H-ionen concentratie van deze vloeistof wisselde tusschen pH 7 en pH 8. Dit werd door middel van neutraalrood voortdurend gecontroleerd. Wanneer de H-ionenconcentratie grooter werd, werd door toevoeging van natriumcarbonaat wederom de goede concentratie verkregen.

De vloeistof bevond zich in drie flesschen van Mariotte van 1 L. inhoud. Deze mondden door middel van buizen, waarin zich een kraan bevond in een gemeenschappelijk stuk uit, welk stuk in verbinding stond met de Kroneckersche canule, waarop de ventrikel bevestigd was. De druk werd zoo geregeld, dat de vloeistof het hart binnenstroomde onder een druk van ± 6 c.M. water. De vloeistof werd steeds van zuurstof voorzien door de lucht, welke door de vloeistof in de flesch borrelde.

De flesschen werden altijd vooraf zeer zorgvuldig en langdurig gereinigd, om zoo min mogelijk met het kalium of het calcium uit het glas te maken te hebben.

Daar gebleken is, dat de temperatuur grooten invloed op de frequentie uitoefent, werd de temperatuur van de doorstromingsvloeistof bij deze proeven constant gehouden, door de vloeistof voor zij het hart naderde door een dunne spiraal te laten vloeien, die gedompeld was in juist uit de waterleiding komend en in zachte strooming gehouden water.

De mechanische contracties werden geregistreerd door middel van de suspensiemethode. De hefboom schreef de uitslagen op een kymographion met beroeten cylinder.

Steeds werd begonnen de kaliumdosis te bepalen, waarop het hart regelmatig bleef voortkloppen. In de proeven, zelfs

in enkele die ik in de maand Augustus 1922 nam, bedroeg deze 200—500 mgr. KCL per Liter. Klopte het hart gedurende een half uur regelmatig op deze dosis, dan werd met de experimenten begonnen.

Eerst werd nagegaan, wat er gebeurde met de frequentie bij den overgang van calciumhoudende op calciumlooze vloeistof bij verschillende kaliumdosis. Daartoe werd eerst de frequentie bepaald van de contracties van het hart, dat op kaliumhoudende RINGERSche vloeistof klopte. Vervolgens werd de doorstromingsvloeistof veranderd in kaliumhoudende calciumlooze RINGER.

De frequentie werd nu geteld in de verschillende tijdperken vanaf het moment van omzetting op de calciumlooze vloeistof tot er zichtbare stilstand der contracties optreedt. Was de stilstand opgetreden, dan werd snel wederom calciumhoudende vloeistof toegevoerd, waarna de contracties spoedig terugkeerden, aanvankelijk klein, regelmatig grooter wordend, zoodat zij spoedig wederom de oorspronkelijke grootte hebben. Bij hooge calciumdosis heeft dit herstel vlugger plaats dan bij lage calciumdosis.

Daarna werd de kaliumdosis verhoogd en een volgende bepaling gedaan. Steeds werd er minstens 5 minuten gewacht voor een volgende bepaling werd gedaan.

De verandering in frequentie, welke ontstaat bij verandering van calciumhoudende in calciumlooze doorstroming is niet steeds dezelfde. Meestal treedt een vermindering der frequentie op. Een vermeerdering zag ik slechts in enkele gevallen bij lage kaliumdosis.

Vervolgens werd hetzelfde experiment gedaan met een RINGERSche vloeistof, waaraan in plaats van kaliumchloride een æquiradioactieve hoeveelheid uraniumzout was toegevoegd. Hierbij bestond de moeilijkheid, dat de dosis uranyl nitraat zich niet in zulke ruime grenzen laat variëren als het kaliumchloride, daar het in hooge dosis vergiftig werkt. Bovendien treedt veel eerder tonus op.

Begonnen werd weer de minimumdosis uranyl nitraat te

Datum	Hoev. Kcl.	250 mgr. ca cl ₂ .	Ca.loos		Datum	Hoev. Kcl.	250 mgr. ca cl ₂ .	Ca.loos	
16 Aug.	300	11-12	12-9	—	17 Aug. I	200	14-15	15-15	+
	400	10-12	12-11-10	=		300	17-18	18-19	+
	450	13-11-9	8-9-10	—		400	19-20	19-20	=
	500	10-10	9-9-8	—		500	19-20	20-20	=
	550	9 10	10-9-8-7	—		550	16	14-12	—
	600	9-8	7-6-4	—					
	650	9-8	8-5	—					
Datum	Hoev. Kcl.	ca cl ₂ 150 mgr.	Ca.loos		Datum	Hoev. Kcl.	250 mgr. ca cl ₂ .	Ca.loos	
17 Aug. II	250	19-19	19-16	—	21 Aug.	200	14 14	14-12	—
	300	19	18-18	—		300	12-13-14	13-13	=
	350	19-18	16	—		400	12-13-14	14-13	=
	400	17-18	15	—		500	11-12-13	12-13-11	—

Tabel 1. Overgang calciumhoudende—calciumlooze vloeistof. Vermindering der frequentie —, vermeerdering +, gelijke frequentie =.

zoeken, die aan de kaliumlooze RINGERSche vloeistof moet worden toegevoegd, teneinde regelmatig kloppen te onderhouden. Vervolgens werd met calciumlooze vloeistof doorstroomd nadat eerst de frequentie was geteld.

Datum	Hoev. Uzout.	CaCl ₂ 250 mgr.	Ca.loos		Datum	Uzout. 100	CaCl ₂	Ca.loos	
17 Aug. III	5	23-20	20-19	—	18 Aug.	10	12-13	13-12-10	—
	10	16-15	14	—		20	16-13	9-8	—
	15	13	10	—		25	18-19	16	—
						30	13-12	12-13-14	=
						40	12-13	8-7-8	—

Tabel 2. Overgang calciumhoudende-calciumlooze vloeistof bij uranyl-nitraathoudende vloeistof.

Bij dezen overgang trad ook een vermindering der frequentie op.

Vervolgens werd de frequentie bepaald bij constant kaliumgehalte en wisselende calciumdosis. Hierbij werd uitgegaan van een calciumdosis, waarbij de contracties nog juist regelmatig waren. Vervolgens werd $\pm$ iedere 5 minuten het calciumgehalte verhoogd. De frequentie werd na iedere verhooging geteld.

De resultaten ziet men in de tabel 3.

Men ziet uit deze cijfers, dat er een zone bestaat bij welk calciumgehalte de frequentie het grootst is. Beneden en boven deze zone daalt de frequentie steeds. Wij kunnen dus van een optimum-zone van calciumwerking spreken. Deze zone is bij een bepaalde kaliumhoeveelheid vrij breed. Wordt het calciumgehalte te groot dan treden soms groepen op. In andere proeven kan deze stoornis dikwijls door een hogere kaliumdosis worden bestreden. Ook bij een lage calciumhoeveelheid zag ik wel eens groepen van contracties optreden.

De optimumzone voor calciumwerking verplaatst zich met de kaliumhoeveelheid. Zoo was op 24 Aug. bij eenzelfde hart het optimum gevonden tusschen 200 mgr. en 450 mgr. calciumchloride per Liter bij 200 mgr. KCl.

Datum	Hoev. KCL	200 mgr.	300 mgr.	400 mgr.	500 mgr.	500 mgr.	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750	800	850	900	950	1000	1050	1100
24 Aug.																											
21 Aug.																											
24 Aug.																											
25 Aug.																											
28 Aug.																											
21 Aug.																											

Tabel 3. Constante hoeveelheid kaliumchloride, wisselende hoeveelheid calciumchloride.

terwijl bij hetzelfde hart daarna bij doorstrooming met 400 mgr. KCl het optimum tusschen 450 mgr. en 750 mgr. calciumchloride gevonden werd. Ook de keerpunten, die de optimale zone begrenzen verschuiven, wanneer men de kaliumdosis wijzigt. Het is in het bijzonder dit laatste verschijnsel, dat men gewoonlijk als balanceering beschrijft.

Bij de proeven met de alpha-stralen bestond de moeilijkheid, dat bij de hoogere calciumdosis zeer spoedig een sterke tonus optreedt, waardoor nauwelijks contracties zijn waar te nemen, en de doorstrooming van het hart zeer slecht wordt. Bij de proeven, die slaagden, kon ik een optimum-zone voor de calciumwerking waarnemen.

Datum		25	50	75	100	125	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375
21 Aug.	1 mgr. ion.				7		14		14		13		7	tonus		
18 Oct.	1 mgr. ur. nitr.	13	16	13	19		14									
19 Oct.	6 mgr. ur. nitr.			17		17	18		18		14		13		12	

Tabel 4. Constante hoeveelheid α -stralen, wisselende hoeveelheid calcium-chloride.

III. DE BETEKENIS VAN CALCIUM VOOR HET VENTRIKELELECTROGRAM.

De eerste proeven, waarbij de elektrische verschijnselen in verband met calcium bestudeerd werden, zijn door LOCKE en ROSENHEIM¹⁾ gedaan. Zij zagen bij konijnenharten na eenige tijd doorstrooming met calciumlooze vloeistof, dat de spontane actiestroom in het hart bleef bestaan, terwijl de hartslag minimaal geworden was. Zij konden den stroom met de capillairelectrometer volgen.

Later met den snaargalvanometer zijn vele onderzoeken

¹⁾ F. S. LOCKE and O. ROSENHEIM. Journ. of Physiol. vol. 36 p. 205, 1907 — 1908.

in deze richting gedaan, en MINES¹⁾ was de eerste, die den invloed van de onttrekking van calcium aan de RINGERSche vloeistof op het electrocardiogram naging. Hij zag bij harten welke met kaliumhoudende RINGERSche vloeistof doorstroomd werden, dat na calciumonttrekking aan de doorstroomingsvloeistof de contracties snel kleiner worden, zoodat zij na verloop van eenige minuten niet meer zichtbaar zijn. Desniettegenstaande duurde het e.k.g. soms nog uren voort, terwijl de mechanische contracties onzichtbaar waren.

JOLLES²⁾ heeft in zijn proefschrift de onderzoeken van MINES herhaald en uitgebreid. Ook hij zag, dat na doorstrooming met calciumlooze vloeistof de contracties van het kikvorschenhart snel kleiner worden, en in enkele minuten onzichtbaar zijn. Ook met de loupe kon hij geen contracties of bewegingen aan het hart meer waarnemen. JOLLES vestigde ook de aandacht op de veranderingen, welke in het electrocardiogram optreden. Hij kon ook waarnemen, dat terwijl de mechanische contracties na calciumlooze doorstrooming snel kleiner worden, het electrocardiogram aanvankelijk volledi blijft doorgaan. Hij vond als veranderingen in het electrocardiogram der met calciumlooze vloeistof doorstroomde harten een verlenging van den afstand tusschen de toppen P en R en een kleiner worden van alle uitslagen. De T-top keerde vaak van richting om. Deze onderzoeken waren geheel in overeenstemming met de oudere vondsten van FANO en FAYOD³⁾, NOYONS⁴⁾, DE MEYER⁵⁾, AUG. HOFMANN⁶⁾, die een onafhankelijkheid van mechanische en elektrische verschijnselen meenden te moeten aannemen. Dit standpunt werd door EINTHOVEN⁷⁾ met medewerking van HUGEN-

¹⁾ G. R. MINES. Journal. of Physiol. vol. 46, 1913.

²⁾ W. H. JOLLES, Diss. Utrecht 1917.

³⁾ FANO et FAYOD. Arch. ital. de Biol. t 9 p. 143, 1888.

⁴⁾ A. K. M. NOYONS Diss. Utrecht 1908. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht 5e R. X p. 208, 1909, 5e R. XI p. 192, 1910.

⁵⁾ J. DE MEIJER. Arch. int. de Physiol. 1908 Vol. VI p. 257, 1910 Vol. X p. 100.

⁶⁾ AUG. HOFMANN, Pflügers Archiv Bd. 133 p. 552, 1910.

⁷⁾ W. EINTHOVEN en F. W. N. HUGENHOLTZ. Arch. néerl. de Physiol. t. V p. 174, 1921.

HOLTZ en ARBEITER bestreden. Waar MINES en JOLLES geen contracties van het met calciumlooze RINGERSche vloeistof doorstroomde hart meer zagen, kon ARBEITER ¹⁾ dank zij de fijne techniek, waarbij hij de wrijving tot een minimum had beperkt (snaarschrijver) en mede door het wegnemen van inwendigen druk nog zeer kleine bewegingen van het hart registreren, welke zeer lang voortduurden.

Hij nam proeven bij kikkerharten, waarbij hij doorstroomde door een canule, welke in de vena cava inferior gebonden was. De bulbus aortae werd geopend door een knipje, waardoor de vloeistof kon wegvloeien. De sinus liet hij intact, daar gebleken was, dat de pulsaties van den ventrikel minder lang voortduurden, wanneer de sinus was vernield. De doorstroomingsvloeistof was uit chemisch zuivere zouten samengesteld. Ook ARBEITER zag na doorstromen met calciumlooze vloeistof, dat de contracties spoedig kleiner worden. Hij zegt dan ook: „De hoogte der toppen nam in den aanvang der calciumonttrekking steeds vrij snel af. Na een doorstroomingstijd van 1 tot 5 minuten, waren de uitslagen der hartcontracties gedaald tot een tiende of een twintigste van hun oorspronkelijke grootte. Voor krachtige hartcontracties bleek de aanwezigheid van calcium noodzakelijk te zijn. De kleinere, met het oog niet of nauwelijks zichtbare samentrekkingen der hartspier, duurden ook zonder calcium-toevoer langen tijd door”. Zoo zag ARBEITER soms nog na dagenlange calciumlooze vloeistof-doorstrooming kleine contracties regelmatig plaats hebben.

Werd tegelijk met het calcium het NaHCO_3 aan de doorstroomingsvloeistof onttrokken, dan trad spoedig hartstilstand op (b.v. na 5 minuten al, op zijn langst duurde het $1\frac{1}{2}$ uur voordat er stilstand optrad).

ARBEITER zag, dat het electrocardiogram bij deze onderzoekingen, steeds afnam, wanneer het mechanogram kleiner werd. Om de gecompliceerde vormen van electrocardiogrammen, waaraan duidelijk een Q, R, S groep en een lang-

¹⁾ W. C. A. ARBEITER. Arch. néerl. de Physiol. T. V. p. 185, 1921

zamere T-top waren te onderscheiden, te ontgaan, kwetste ARBEITER de hartpunt. Door de ter gekwetste plaatse optredende sterke negativiteit wordt het electrocardiogram veel eenvoudiger, ja zelfs kan tenslotte een monophasische stroomschommeling optreden. Deze demarcatieverschijnselen duurden echter niet lang, bij verse harten een half uur, bij harten waar reeds te voren langdurig mee geëxperimenteerd was, was hun invloed slechts gedurende 5 minuten merkbaar. Voor iedere nieuwe bepaling, wanneer het experiment zich tenminste over langeren tijd uitstrekte, werd de hartpunt weer gelaedeerd.

Van dit eenvoudige electrocardiogram zag ARBEITER, dat de grootte steeds af- of toenam met de grootte der mechanische contracties. Bestond er af en toe een onevenredigheid, dan werd deze veroorzaakt door de wrijving, die de doorstroomingsvloeistof in de hartsholte moest overwinnen. Het hart bezat dan niet meer de kracht de vloeistof uit te pompen. Wanneer hij door ruime incisies de kamer opende, bleek een hart, dat stilstond of slechts zeer zwak contraheerde, krachtiger pulsaties te vertoonen, waardoor de evenredigheid tusschen mechanogram en electrocardiogram hersteld was.

In vele gevallen zag ARBEITER een evenredigheid in de vermeerdering of vermindering der uitslagen,

Wanneer de mechanische en elektrische verschijnselen zeer klein geworden zijn, zag hij bij weder toedienen van calcium, dat de mechanische en elektrische verschijnselen soms ophielden, om eerst onregelmatig, soms groepen vormend, later meestal binnen 40 sec. — 8 minuten regelmatig te beginnen, waarbij mechanisch en elektrisch verschijnsel beide in grootte toenemen.

Uit ARBEITER's onderzoek blijkt dus, dat, wanneer men alle wrijving en tegenkrachten wegneemt, men de contracties van het met calciumlooze oplossing doorstroomde hart nog zeer lang kan zien plaats hebben.

Op de physiologendag 28 December 1922 kon DE JONGH ¹⁾ een toestelletje demonstreeren (snaarmyograaf), waarbij nog

¹⁾ C. L. DE JONGH, Diss. Leiden 1923.

scherper de fijnste hartbewegingen photographisch konden worden geregistreerd.

Alle auteurs zijn het er echter over eens, dat de massale contracties bij calciumonthouding spoedig ophouden.

Zoo beschrijft ook HANSEN¹⁾, hoe de groote contracties bij calciumlooze vloeistof snel verdwijnen, maar de partieele contracties nog uren voortduren.

Hadden de vorige onderzoekers zich beperkt tot het onttrekken van calcium aan de doorstromingsvloeistof, LYONTOWITSCH²⁾ bestudeerde het electrocardiogram bij variatie der calciumdosis. Het bleek, dat de calciumhoeveelheid grooten invloed op de verschillende toppen in het electrocardiogram heeft en wel in dien zin, dat door stijging der calciumdosis de toppen P, R, S en T groter worden. Vooral de T-top wordt sterk door de calciumdosis beïnvloed. Hij merkte verder op, dat door vermindering der calciumdosis de duur van den R-top langer werd. JOLLES³⁾ bevestigde deze uitkomsten.

De jongste onderzoekingen van ZWAARDEMAKER⁴⁾ en

¹⁾ H. HANSEN, Zeitschr. f. Biol. Bd. 73 p. 191-204 1921.

²⁾ A. LEONTOWITSCH, PFLÜGER's, Archiv Bd. 147 p. 473, 1912.

³⁾ loc. cit.

⁴⁾ H. ZWAARDEMAKER, Erg. d. Physiol. Asher und Spiro Bd. XIX p. 327, 1921.

H. ZWAARDEMAKER, Arch. int. de Physiol. vol. XVIII p. 282, 1921.

H. ZWAARDEMAKER, Journ. of Physiol. vol. LV Nos 1 en 2 p. 33 1921.

W. H. LEVEND, Diss. Utrecht 1921.

E. H. JANNINK, Diss. Utrecht 1921.

H. ZWAARDEMAKER, Versl. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam Zitting 23 Dec. 1921.

H. ZWAARDEMAKER, PFLÜGER's, Archiv Bd. 193 H. 3/4, 1922.

K. T. A. HALBERTSMA, Diss. Utrecht 1922.

H. ZWAARDEMAKER, Versl. Kon. Akad. van Wetensch. zitting 24 Juni 1922.

H. ZWAARDEMAKER, Klin. Wochenschr. 1 Jahrg. No. 11 p. 535 en no. 12 p. 594, 1922.

J. P. SLOOFF, Diss. Utrecht 1922.

H. DE RAAD, Diss. Utrecht 1922.

H. ZWAARDEMAKER, Biochem. Zeitschr. Bd. 132 H. 1/3 p. 95, 1922.

H. ZWAARDEMAKER, The Journ. of Pharmacol. and exp. Therapeutics vol. XXI No. 2, 1923.

G. J. VAN DEN BOVENKAMP, Diss. Utrecht 1923.

H. ZWAARDEMAKER, Communication faite à l'occasion du 75me Anniversaire de la fondation de la Société de Biologie 1923.

JOH. N. VOORSTAD, Diss. Utrecht 1923.

zijn leerlingen omtrent de automatie der hartspier, toonden aan, dat radioactieve straling een groote factor is voor het behoud der automatie. Verschillende van zijn uitkomsten zijn aan de hand van de gangbare voorstellingen van de ionenbalanceering niet te verklaren. Zichtbare contracties zijn niet meer mogelijk, terwijl de ionenbalanceering ernstig gewijzigd is. In het met calciumlooze vloeistof doorstroomde hart is deze balanceering volledig verbroken, en het is dus van belang te weten of de wetten der radiophysiologie ook voor zulk een hart, dat geen massale contracties meer te zien geeft, gelden.

Daartoe werden verschillende proeven genomen in het tijdstip Januari-November 1922. De harten werden opgebonden en doorstroomd als in Hoofdstuk II werd beschreven. Het mechanogram werd geregistreerd door middel van een serrefine, die aan den punt van het hart bevestigd was, welke een hefboom in beweging bracht, die een schaduw wierp op het gevoelig papier, waarop ook terzelfder tijd het electrocardiogram van den ventrikel werd vastgelegd.

Dit werd opgenomen door een klein model EDELMANN snaargalvanometer met parmanente magneet. Deze snaargalvanometer was opgesteld op een optische bank, welke op een steenen plaat rustte, welke loodrecht in de muur was gemetseld. Het dichtste bij de muur bevond zich de lichtbron, een kleine booglamp van 4—5 Amp. Het licht uit de lamp ging eerst door 2 lenzen, vervolgens door een filter met pikrinezuuroplossing, passeerde de snaargalvanometer, waarna het door een microscoop met ZEISS objectief A en projectieoculair 4, op het registreertoestel kwam. Dit registreertoestel bestond uit een uurwerk, dat met regelmatige snelheid het gevoelige bromide papier langs een spleet voortbewoog. In het kastje concentreerde een horizontaal geplaatste cylinderlens ten overvloede het licht. Het belichte stuk papier werd in een lichtdicht kastje opgevangen en kon door een snijinrichting worden afgesneden. De afstand van de spleet tot den snaargalvanometer bedroeg 1 Meter.

De stroom werd van het hart afgeleid door 2 electroden, geplaatst op de punt van het hart en op de basis. Meestal gebruikte ik de onpolariseerbare electroden van NOYONS ¹⁾, ook wel meer eenvoudiger vormen van onpolariseerbare electroden.

De weerstand van den snaar bedroeg 10.000 Ohm.

De tijd werd geregistreerd door een electrisch tijdsignaal van 0,5 sec. Op deze wijze werden electrocardiogram, mechano-gram, en tijd met zoo min mogelijk vertraging vastgelegd.

Begonnen werd bij ieder experiment te bepalen hoeveel kaliumchloride aan de standaardvloeistof moest worden toegevoegd, teneinde het hart regelmatig te doen voortkloppen. Als eisch voor goed kloppen werd gesteld, dat het hart minstens 20 minuten regelmatig bleef kloppen. De hoeveelheid kaliumchloride bedroeg in de verschillende proeven 10—400 mgr. per Liter.

Daarbij viel op te merken, dat in afwijking van wat meestal plaats heeft, in de wintermaanden waarin ik experimenteerde dikwijls een dosis voldoende was, die beneden de normale dosis van 100—200 mgr. bleef, welke meestal geschikt wordt geacht om het hart te doen voortkloppen. Een soortgelijk verschijnsel, het overwegen van lage doseeringen had zich ook in den winter van 1920 voorgedaan.

De calciumchloride-dosis in de doorstroomingsvloeistof wisselde van 125 mgr. — 225 mgr. calciumchloride, waarbij op te merken viel, dat bij een hoogere kaliumdosis meestal een hoogere calciumdosis vereischt was, een reeds lang bekend feit (verg. S. DE BOER ²⁾).

Was eenmaal de geschikte doorstroomingsvloeistof gevonden, dan werd de calciumlooze vloeistof toegevoerd. Bij dezen overgang is het volgende waar te nemen: De mechanische contracties worden spoedig kleiner, en na korter of langer tijd zijn er geen contracties meer zichtbaar, staat het hart in diastole stil, als een opgeblazen zakje. Bij mechanische prikkeling contraheert

¹⁾ A. K. M. NOYONS. Zeitschr. f. biol. Methodik. u. Technik Bd. 1 p. 265 1908/09.

²⁾ S. DE BOER. Arch. néerl. de Physiol. t. 2 p. 352, 1918

Datum	Hoeveelheid kaliumchloride p. L.	Tijd van opname na omzetting op in Blin	Hoogte mechano-gram in m.M.		Frequentie per minuut		Hoogte v.d.R. top in m.M.		Breedte R. top in m.M./sec.		Hoogte v.d.T. top in m.M.		Breedte T. top in m.M./sec.		Duur van het electr. verschijnsel							
			Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos	Ca Cl ₂	ca.loos				
22 Feb.	10 mgr.	5	45	3.5	2	0	15	20	24	4	4	1/0.5	1/0.5	1/0.5	5	3.5	2	4.5/1.5	3.5/1	3.5/1	8/2.5	5.5/2
5 Feb.	10 mgr.		45	4	0		14	21		6	5	4/2	4/2	2/1	2.5	0.5		3/1.5	2/1	2/1	8/2.5	7/2.5
7 Feb.	12.5 mgr.		60	2.5	0.2		10	15		1	1	0.5/0.25	0.5/0.25	3/1.5	2.5	1		5.5/2	3/1.5	3/1.5	8/2.5	7/2.5
10 Nov. I	100 mgr.	5	15	6	1	0	15	15	15	2	2	0.5/0.25	0.5/0.25	1/0.5	4	1.5	1.5	5/1.5	4/1.5	3/1	7/2.5	5/1.5
11 Nov. II	100 mgr.	1.5	15	5.5	1.5	0	15	17	17	5	5	1/0.5	1/0.5	2/1	5	2.5	0.5	6.5/2	3.5/1.25	2/1	8/2.5	6/2
11 Nov. III	100 mgr.	5	10	4	1	0	17	18	18	4	5	3/1	3/1	3/1	10	3	0.5	4.5/1.5	4/1.5	2/1	8/2.5	6.5/2
11 Nov. I	200 mgr.	0.5		16	2		14	14		3	3	3.5/1.25	4/1.5	1.5/1	30	6		5/1.5	1.5/1		8.5/2.5	6.5/2

Tabel 5.

het hart niet. Het electrogram is dan nog duidelijk aanwezig.

De tijd, welke verloopt tusschen het begin der doorstrooming met calciumlooze vloeistof en het onzichtbaar worden der contracties wisselt wel eens. Hoe beter het hart doorstroomd wordt, des te sneller treedt de zichtbare stilstand op.

Nu werd nagegaan welke veranderingen in het electrocardiogram optreden. Dit geschiedde op verschillende tijdstippen, wisselend van 1—60 minuten na zichtbaren stilstand.

Bij de electrocardiogrammen van met calciumlooze vloeistof doorstroomde harten zien we de volgende veranderingen optreden: De R-top blijft wat hoogte betreft vrijwel gelijk; een enkele maal zag ik ook de R-top in de hoogte afnemen (zie tabel 5). De breedte van de R-top neemt in sommige gevallen toe, gelijk LEONTOWITSCH ook opmerkte. Dit zou dus wijzen op een minder snelle voortgeleiding in de spier bij

	Hoogte mechano- gram in m.M.	Afname mechano- gram in %	Hoogte R top in m.M.	Afname R top in %	Hoogte T top in m.M.	Afname T top in %
6 Nov. I met CaCl_2 .	12		3		24	
na 44 sec. ca.looze	7	42	3		10	58
na 1 min. ca.looze	2.5	80			8	67
10 Nov. III met CaCl_2 .	4		4.5		10	
na 5 min. ca.looze	1.5	62	4.5		4.5	55
na 10 min. ca.looze	0.5	87	5.5		1	90
6 Nov. III met CaCl_2 .	12		6		38	
na 1.5 min. ca.looze	1.5	87	6		7.5	81
10 Nov. II met CaCl_2 .	5		4		5	
na 5 min. ca.looze	2.5	50	4		8	40
na 10 min. ca.looze	0	100	4		0	100
8 Nov. met CaCl_2 .	10		4		8	
na 2 min. 4 sec. ca looze	4	60	4		4.5	44
na 2 min. 36 sec. ca.looze	3	70	3.5	12	2.5	69
10 Nov. I met CaCl_2 .	7		1.5		4.5	
na 5 min. ca.looze	1	86	1.5		1	78

Tabel 6.

calciumgebrek. Ook JOLLES vond bij zijn proeven met calciumlooze vloeistof een verlenging van den afstand tusschen de toppen P en R, wat dus zou wijzen op een minder snelle voortgeleiding van den prikkel van het atrium naar den ventrikel. De T-top neemt in het electrocardiogram der door calciumgebrek stilstaande harten, aanzienlijk in hoogte af, evenredig aan de vermindering in grootte der mechanische uitslagen, gelijk uit de tabel 6 blijkt.

De breedte van den T-top is kleiner geworden. De richting van den T-top blijft onveranderd. De duur van het geheele electrisch verschijnsel is verminderd.

In een geval zag ik, dat na $1\frac{3}{4}$ uur doorstroomen met calciumlooze vloeistof de automatie verloren ging, nadat eerst eenige stormachtige, electrische schokken waren waargenomen, die niet op het gewone electrocardiogram geleken.

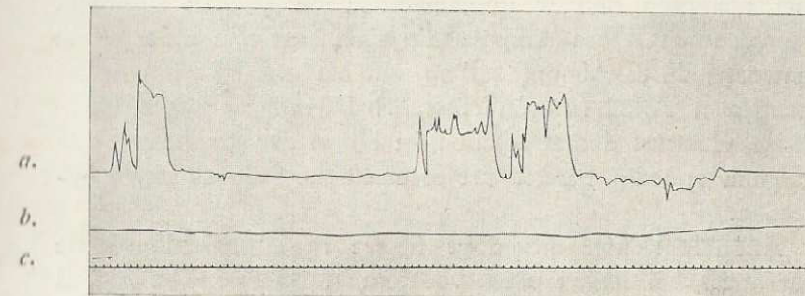


Fig. 1. Groote electrische schommelingen bij afsterven van het hart.

- a. electrocardiogram.
- b. mechanogram.
- c. tijdsein.

13 April 1922. Het hart wordt door KRONECKERSche canule doorstroomd met RINGERSche vloeistof welke 100 mgr. KCl per Liter bevat. Het hart klopt regelmatig gedurende ± 30 minuten. Daarom wordt met de opname begonnen. Opname 1; tijdens omzetting op calciumlooze RINGERSche vloeistof. Opname 2: na 20 minuten doorstrooming met calciumlooze vloeistof, mechanische contracties zijn kleiner geworden,

electrocardiogram goed zichtbaar. Opname 3: mechanische stilstand na 35 minuten, ook electrocardiogram houdt op; waardoor deze stilstand veroorzaakt wordt, is niet duidelijk. Na ± 1 min. stilstand begint het hart weer spontaan te kloppen (kleine contracties). Opname 4: na 45 minuten zijn de contracties van het hart bijna onzichtbaar, electrocardiogram nog duidelijk aanwezig. Na $1\frac{3}{4}$ uur zie ik plotseling groote bewegingen van de snaar, zoodat ik dadelijk ga opnemen.

Opname 5: na $1\frac{3}{4}$ uur. Enkele groote stormachtige electrische schokken, met stilstand van mechanisch verschijnsel. Na dit verschijnsel bestaat volledig stilstand van mechanisch en electrisch verschijnsel. Omzetting op calciumhoudende vloeistof kan geen herstel der functie meer brengen.

Blijkbaar zijn de groote electrische verschijnselen die hier geregistreerd werden, verschijnselen gelijk aan die, welke JOLLES ¹⁾ beschreven heeft bij een hart, dat aan groote temperatuurswisselingen was blootgesteld geweest. Hij noemt het de electrische doodstrijd van het hart. De oorzaak van het afsterven heb ik in mijn geval niet kunnen opsporen. Aan groote temperatuurswisseling is het hart niet blootgesteld geweest; de calciumonthouding kan het moeilijk zijn geweest aangezien ARBEITER en HANSEN dagen lang met calciumlooze vloeistof doorstroomden en bij weder toedienen van calcium spoedig herstel der mechanische functies zagen optreden.

ARBEITER kon dus door fijnere registratie-techniek de pulsaties veel langer zien voortduren, wat nog bevorderd werd door zijn experimenten met het geheele hart, terwijl mijn proefnemingen met den geïsoleerden ventrikel gedaan werden.

De resultaten van de electrocardiogrammen, die ARBEITER verkreeg, zijn niet goed te vergelijken met de resultaten door mij in dit onderzoek gevonden. Teneinde eenvoudige electrocardiogrammen te verkrijgen laedde ARBEITER de hartpunt, waardoor hij bij verse harten gedurende een half uur electrocardiogrammen verkreeg, die een monophasische

¹⁾ Loc. cit.

stroomschommeling weergaven. Daar bij deze wijze van opnemen de grootste negatieve stroom, die er ontstaat, wordt opgenomen, is een vergelijking met mijn resultaten, waarbij ik wel een afzonderlijke R- en T-top bestudeerde niet goed mogelijk.

De lichte kwetsing der hartpunt, die ik veroorzaakte door het haakje, waarmee gesuspenderd werd, kon gedurende den langen duur der experimenten, geen invloed meer doen gelden.

De werking van het kaliumchloride op de automatie berust op beta-straling, welke straling van het kalium in 1906 door CAMPBELL en WOOD ontdekt was. Sinds S. RINGER was bekend, dat rubidium de functie van kalium kan overnemen. Hiervoor was de beta-straling ook bekend geworden door de onderzoekingen van CAMPBELL en WOOD. Later bleek, dat caesium tot zekere hoogte ook het kalium kan vervangen.

Het was echter zeer bezwaarlijk het caesium volkomen zuiver te verkrijgen.

W. E. RINGER ¹⁾ vond voor handelspraeparaten met een daartoe opzettelijk geconstrueerd apparaat, een zeer lage en breede ionisatiekamer en een gevoelige quadrantelectrometer, dat een lichte radioactiviteit voorhanden is; zuiverde hij ze echter, dan werd deze radioactiviteit tot een minimum beperkt. ja verdween een enkele maal geheel. De jongste onderzoekingen van SMITS ²⁾ stelden vast, dat de biologische werking ongeveer op en neer gaat met de mate van verontreiniging met het door RINGER gevonden radio actieve bestanddeel.

Behalve door de hier genoemde beta-stralers is het kalium te vervangen door alpha-stralers. Bij de onderzoekingen hierover gedaan in het Physiologisch Laboratorium te Utrecht sinds 1916 werden als alpha-stralen afgeevende stoffen gebezigd: uranium, thorium, radium, radiumemanatie, ionium. De hoeveelheden hiervan waren niet æquimoleculair maar onderling aquiradioactief.

¹⁾ W. E. RINGER, Arch. neerl. de Physiol. Livre jubilaire H. ZWAAR-DEMAKER, T. 7 p. 431, 1922.

²⁾ E. SMITS, Diss. Utrecht 1923.

Groote verschillen in uitwerking, wat automatie betreft, werden bij goede doseering niet gevonden.

Het verschil tusschen de zware metalen en de lichtere in chemisch karakter bleef echter niet geheel zonder gevolg. Zoo ontstond bij de zware metalen eerder een toestand van tonus. Deze is niet afhankelijk van de radioactiviteit.

Bij zulke alpha-doorstromingen wordt de gewone hoeveelheid calcium in zijn toniseerende werking niet opgewogen door de tonolytische werking van kalium of rubidiumchloride gelijk in de normale oplossingen van RINGER.

Om de uitkomst van zulk een gemis aan tonolyse op het spoor te komen, heb ik proeven gedaan met RINGERSCHE vloeistof, waarin het kaliumchloride vervangen was door uranylmetaat, thoriummetaat of ioniumthoriumhydroxyde. De dosis van deze laatste stoffen werd steeds bepaald, nadat een geschikte kaliumdosis gevonden was. FEENSTRA ¹⁾ onderzocht de verhouding, welke in goed geschikte vloeistoffen moet bestaan, tusschen de dosis uranylmetaat in een uraanhoudende en de dosis kaliumchloride van een normale RINGERSCHE vloeistof. Hij vond, dat bij normale winterharten de vereischte hoeveelheid uranylmetaat $\frac{1}{4}$ bedraagt van de vereischte kaliumdosis. Dit bleek echter wel wat hoog; SLOOFF ²⁾ vond bij zijn proefnemingen met zomerharten de verhouding 1 tot 10. Meestal nam ik deze verhouding ook. FEENSTRA vond de verhouding thoriummetaat-kaliumchloride voor winterharten 1 tot 2. Voor de winterharten, waarmee ik proeven met thoriummetaat nam, kon ik de oude verhouding handhaven. Bij ioniumthoriumhydroxyde nam ik de verhouding gelijk LEVEND ³⁾ bepaald had, nl. $\frac{1}{100}$ van de kaliumdosis. De uranylmetaat-dosis, welke ik aan de kaliumlooze RINGERSCHE vloeistof toevoegde, wisselde van 1-10 mgr., de thoriummetaat-dosis van 40-50 mgr., terwijl van

¹⁾ T. P. FEENSTRA, l. c.

²⁾ J. P. SLOOFF, Diss. Utrecht 1922.

³⁾ W. H. LEVEND, Diss. Utrecht 1921.

ioniumthoriumhydroxyde 0.5-1 mgr. noodig was, om het hart goed te doen kloppen.

Bij den overgang van calciumhoudende op calciumlooze vloeistof, valt bij de alpha-stralers wederom een snel kleiner worden der mechanische contracties waar te nemen, zoodat zij na 5 minuten geheel onzichtbaar worden.

Tevens valt hierbij waar te nemen, den grooten invloed, welken calcium ook op den tonus heeft, die onder den invloed van zware metalen is ontstaan. Bij doorstroming met calciumlooze vloeistof verdwijnt steeds de tonus, wanneer deze na doorstroming met den alpha-straler ontstond. Hieraan was het ook toe te schrijven, dat bij een experiment op 8 Aug. 1922 het volgende geschiedde:

8 Aug. Het hart wordt doorstroomd met RINGERSCHE vloeistof met 200 mgr. kaliumchloride per L, het klopt hierop regelmatig gedurende $\pm$ 20 minuten. Het wordt daarna omgezet op kalilooze RINGERSCHE vloeistof, waaraan 1 mgr. ioniumthoriumhydroxyde is toegevoegd. Bij de wisseling der doorstromingsvloeistoffen treedt geen paradoxon op. Nadat het 20 minuten hierop geklopt heeft, waarbij langzamerhand tonus ontstaan is en daardoor de contracties kleiner geworden zijn, wordt het op calciumlooze vloeistof met 1 mgr. ioniumthoriumhydroxyde gezet. Het gevolg is, dat de tonus vermindert, waardoor de contracties aanvankelijk groter worden. Langzamerhand worden zij weer kleiner en na 15 minuten doorstroming met calciumlooze vloeistof zijn er geen mechanische contracties meer zichtbaar. Na 20 minuten wordt de calciumhoudende vloeistof met ionium weer toegevoerd, waarna de contracties weer optreden, doch tevens weer tonus ontstaat.

Bij de harten, welke met alpha-stralers doorstroomd worden, kan men ook waarnemen, dat het electrocardiogram bij calciumonthouding aanvankelijk doorgaat, terwijl de mechanische contracties onzichtbaar zijn.

Wat nu den vorm der electrocardiogrammen betreft, vergelijking van het beta- en alpha-electrocardiogram gelijk SLOOFF ¹⁾ in zijn proefschrift deed, heb ik niet opzettelijk

¹⁾ J. P. SLOOFF l. c.

gedaan, daar het niet het doel van dit onderzoek was. SLOOFF vond:

1e. dat bij de alpha-stralers de R-top klein werd, en langzamerhand van richting omkeerde, vervolgens groter werd.

2e. dat T de oorspronkelijke richting bleef behouden.

3e. dat de afstand van het voetpunt van den R-top, tot het hoopgtepunt van den T-top toeneemt.

4e. dat de duur van het electrisch verschijnsel toeneemt, en dat over het algemeen het electrocardiogram eenvoudiger van vorm wordt en na eenigen tijd een diphasische stroomschommeling optreedt, die zelfs in een monophasische kan overgaan met negatieve richting.

Deze bevindingen van Slooff kan ik bevestigen.

Voor al de diphasische vorm trad enkele malen op bij mijn proefnemingen en gaf dan groote moeilijkheden, daar er een T-top niet aan te onderscheiden was (fig. 2).

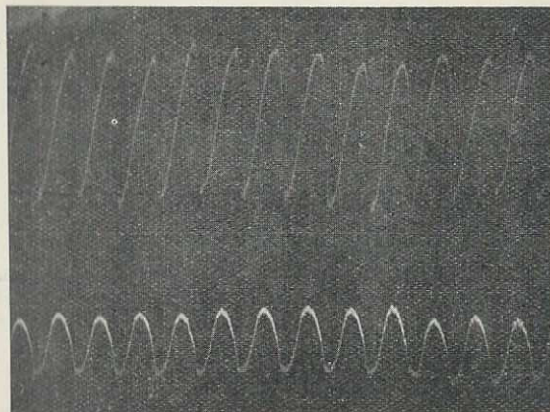


Fig. 2a. Hart doorstroomd met 40 mgr. Thoriumnitrat bevattende RINGERsche vloeistof. Van rechts naar links te lezen:

onderste lijn: mechanogram.

bovenste lijn: electrisch verschijnsel.

Over het algemeen treedt de mechanische massale stilstand

na calciumloze vloeistofdoorstroming ook vrij snel op, soms al binnen 5 minuten. Een enkele maal duurt het langer, in zeldzame gevallen een uur. Dit ontmoet men, wanneer door sterkeren tonus de doorstroming zeer slecht geworden is en dus in de lacunen de vloeistof niet of ternauwernood wordt vernieuwd. De harten staan, evenals bij de met beta-stralers doorstroomde, in diastole stil, en zijn door mechanische prikkels niet tot contractie te brengen.

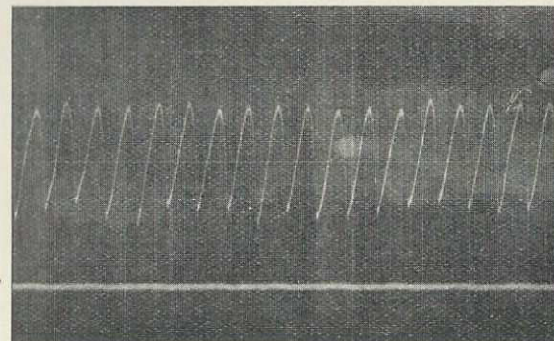


Fig. 2b. Na 5 minuten doorstroming met calciumloze RINGERsche vloeistof.

De wijzigingen in het electrocardiogram bestaan uit een kleiner en smaller worden van den T-top. R neemt meestal ook iets in hoogte af. De R-top blijft dezelfde breedte behouden, terwijl de duur van het electrisch verschijnsel kleiner wordt. (Tabel 7).

Een paradoxon I in het electrogram bij harten, die stilstonden op calciumloze vloeistof, kon ik tweemaal registreren.

In de litteratuur der bioradioactiviteit ¹⁾ is men gewoon met dezen term den stilstand aan te duiden, dien men verkrijgt, wanneer men de vloeistof, die een beta-straler bevat, vervangt door een vloeistof, waarin zich een alpha-straler bevindt en om-

¹⁾ H. ZWAARDEMAKER. Le paradoxon radiophysiologique. Arch. neerl. de Physiol. t. 5 p. 285, 1921.

gekeerd. Aangezien men bij zulke overgangen door een toestand heen moet, waarin de beide soorten van straling gelijktijdig aanwezig zijn, is de meest plausibele verklaring van het verschijnsel een gebrek aan radioactieve straling door onderling antagonisme. Een zuiver bewijs voor het antagonisme vormt het paradoxon echter niet, daar een voorbijgaande, plotseling optredende stilstand van het hart op tal van andere wijzen kan worden verkregen.

De theorie van het radioantagonisme moet daarom andere bewijsgronden inroepen, die zij dan ook vindt in de radio-physiologische evenwichten ¹⁾.

Bij mijn proeven bestond al stilstand van de mechanische contracties, zoodat in gevallen van paradoxon alleen de stilstand van het electrisch verschijnsel richtsnoer ter beoordeeling kon zijn.

31 Juli 1922.

Hart klopt op Ringersche vloeistof met 40 mgr. thoriumnitraat per L. Nadat het 30 minuten regelmatig geklopt heeft wordt op calciumlooze vloeistof omgezet (opname 1). Na 4 minuten is er mechanische stilstand opname 2). Vervolgens omzetting op calciumlooze vloeistof met 600 mgr. KCl per L. Onmiddellijk treedt electrische stilstand op (fig. 3) opname 3). De mechanische stilstand duurt door. De electriche stilstand

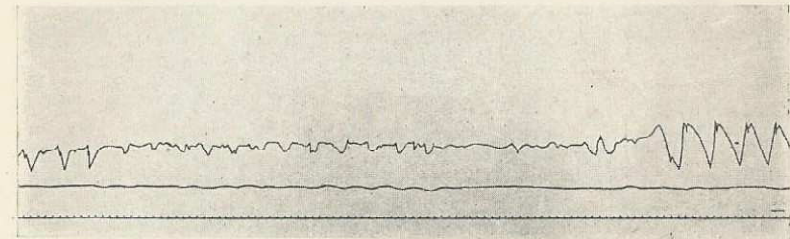


Fig. 3: bovenste lijn electrocardiogram,
middelste lijn mechanogram.
onderste lijn tijdsein. 0.5 sec.

duurt $\pm \frac{1}{2}$ minuut, waarna kleine contracties optreden, die dadelijk een geheel ander karakter hebben dan de oorspronkelijke diphasische electrocardiogrammen, die door het thoriumnitraat geleverd worden.

¹⁾ H. ZWAARDEMAKER. De radioactieve evenwichten. Ned. Tijdschr. v. Gen. I p. 600-602, 1921.

Datum	Hoeveelheid alpha- bestanddeel	Tijd van opname na omzetting op calciumlooze vloeistof in min.	Hoogte mechanisch gram in m.M.		Frequentie per minuut		Hoogte v.d. R. top in m.M.		Breedte R. top in m.M./sec.		Hoogte v.d. T. top in m.M.		Breedte T. top in m.M./sec.		Duur van het electr. verschijnsel	
			Ca Cl ₂	ca. loos	Ca Cl ₂	ca. loos	Ca Cl ₂	ca. loos	Ca Cl ₂	ca. loos	Ca Cl ₂	ca. loos	Ca Cl ₂	ca. loos	Ca Cl ₂	ca. loos
27 Febr.	1 mgr. uranyl-nitraat	7	1.5	0	10	20	11	7	5/1.5	4/1.25	2.5	0.5	5/1.75	1/0.5	11.5/3.75	6/2
3 April	5 mgr. uranyl-nitraat	75	8	3	9	15	5	5	2.5/1	2.5/1	11	6.5	12/3.5	7/2	14.5/4.5	8.5/3
15 Mei	10 mgr. uranyl-nitraat	35	11	3	12	11	7.5	5	7.5/2.5	5.5/2	4.5	1	9/3	4/1.25	5.5/2	4.5/1.75
1 Meiart	5 mgr. uranyl-nitraat	5	1.5	0	12	30					2.5	1.5	5.5/2	4/1.25	5.5/2	4/1.25
31 Juli	40 mgr. thorium-nitraat	5	4.5	0	20	25	3	1	3/1	3/1	1	0	4/1.25	0	7/2	3/1
31 Juli	1 mgr. ionium-thorium hydroxyde	5	4	0.5	18	20	11	8	6.5/2	6.5/2					6.5/2	6.5/2

Tabel 7.

Bij de nu ontstane electrocardiogrammen is weer duidelijk een R- en een T-top aanwezig. De kleine uitslagen van de snaar, worden langzamerhand wat grooter, zoodat na ± 1 min. weer een flink electrocardiogram aanwezig is.

De tweede maal zag ik een electrisch paradoxon bij een mechanisch stilstaand hart bij den overgang van 15 mgr. uranylnitrat bevattende calciumlooze vloeistof op 200 mgr. KCl bevattende calciumlooze vloeistof.

6 Nov. 1922.

Het hart klopt regelmatig op 200 mgr. KCl. Er zijn al 2 experimenten mee gedaan (met kaliumhoudende Ringersche vloeistof). Na ± 15 min. omzetting op calciumlooze vloeistof met 200 mgr. KCl. De mechanische contracties worden binnen 2 minuten onzichtbaar. Het electrocardiogram blijft doorgaan (opname 1).

Daarna omzetting op calciumlooze vloeistof, welke 15 mgr. uranylnitrat per l. bevat; er treedt geen paradoxon op, de mechanische stilstand duurt voort. (opname 2). Na 7 minuten wordt van uraan weer op 200 mgr. KCl houdende vloeistof omgezet. Hierbij treedt wel een paradoxon op. (opname afgebeeld in fig. 4).

Er treedt een stilstand in het electrisch verschijnsel op ± 50 sec., dan komt er een electrocardiogram, waarna $\frac{1}{2}$ min. rust optreedt, na welken stilstand het electrisch verschijnsel weer geregeld doorgaat. De electrocardiogrammen na dit paradoxon zijn geheel gelijk van karakter als voor de omzetting op kaliumchloride.

In het eerste geval werd het beta-electrocardiogram spoedig zichtbaar, in het tweede niet. Slooff vond in de analoge gevallen, ook door hem waargenomen, na vervanging van de alpha-stralers door het beta stralen uitzendende kalium nog vrij lang den invloed van den alpha-straler in het electrocardiogram terug. Hij meent, dat door verhooging van de kaliumdosis het beta-electrocardiogram eerder terugkomt. Dat in het eerste geval van paradoxon in calciumloozen toestand het beta-electrocardiogram zoo spoedig zichtbaar werd, was misschien te danken aan de groote kaliumhoeveelheid (600 mgr.), die plotseling toegevoerd werd.

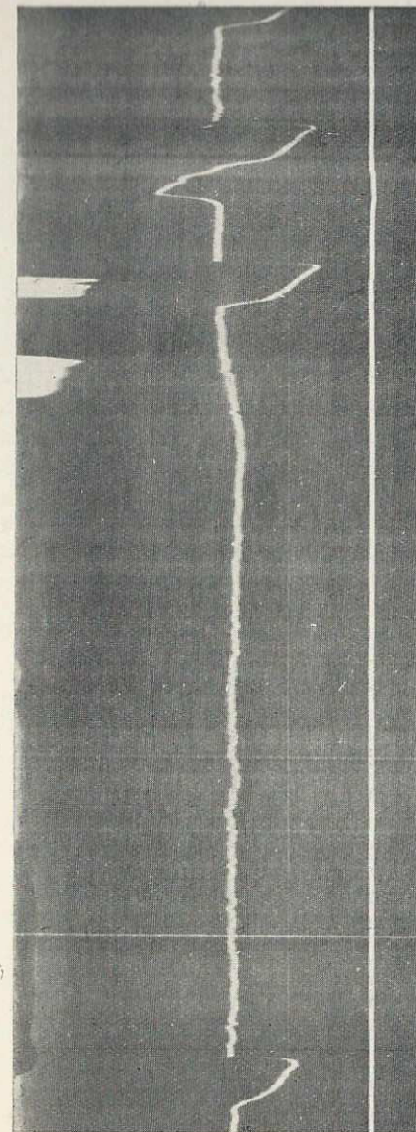


Fig. 4. Overgang 15 mgr. uranylnitrat op 200 mgr. KCl. bij calciumlooze vloeistof.
bovenste lijn electrocardiogram.
onderste lijn mechanogram.

Lezen van rechts naar links.

IV. CALCIUM EN DE ACTUEELE REACTIE VAN HET HART.

LOCKE en ROSENHEIM¹⁾ deden in 1907 een onderzoek bij het konijnenhart naar het verbruik van dextrose. Zij doorstroomden een konijnenhart met een doorstroomingsvloeistof, waaraan 0.25 % dextrose was toegevoegd en bepaalden de hoeveelheid dextrose, die na de doorstrooming nog in de vloeistof aanwezig was, zoodat zij uit het verschil het dextroseverbruik leerden kennen. Daarna lieten zij het calcium uit de doorstroomingsvloeistof weg; zij zagen dan, dat het hart spoedig ophield te kloppen en in diastole stilstond. Daarna voegden zij dextrose aan de calciumlooze vloeistof toe, en bepaalden wederom het dextrose-verbruik. Zij zagen tot hun verwondering, dat dit verbruik, ondanks de mechanische stilstand ongeveer hetzelfde bleef. Wanneer zij echter behalve calcium- ook kaliumchloride uit de vloeistof weglieten, nam het dextrose-verbruik belangrijk af. Zij zagen een vermindering van 5—10 centigram bij doorstrooming van het stilstaande hart gedurende 8—9 uur, tegen 12—17 centigram bij het functioneerende hart.

Zij concludeerden uit deze proeven, dat ondanks het calciumgebrek toch een chemisch proces in de hartspier plaats had, waaraan kalium deelnam. Zij dachten, dat calcium noodzakelijk was voor de omzetting van chemische energie in mechanische energie, terwijl kalium noodig is voor de chemische processen in verband met de automatie. Dit komt wel uit met de tegenwoordige opvatting, dat de spiercontractie uit 2 van elkaar onafhankelijke processen bestaat,

- 1e. de chemische ontwikkeling van spanningsenergie,
- 2e. de omzetting van deze energie in mechanischen arbeid.

Voor deze laatste functie zou het calcium een belangrijke rol spelen.

¹⁾ F. S. LOCKE en O. ROSENHEIM, Journ. of Physiol. Vol. 36 p. 205, 1907—1908.

MEYERHOF¹⁾ vond dat vlak na de excitatie en gedurende de contractie glycogeen gesplitst wordt in dextrose. Deze dextrose verandert in melkzuur. Gedurende de rustperiode van het hart verdwijnt het melkzuur, dat zoo gevormd is, geheel, $\frac{1}{5}$ deel wordt geoxydeerd tot CO_2 en H_2O en $\frac{4}{5}$ wordt weer vervormd tot glycogeen.

Met deze opvatting komt overeen, dat LOCKE en ROSENHEIM in de vloeistof, die het hart doorstroomd had, geen melkzuur konden aantoonen. Noch in de calciumlooze, noch in de calciumhoudende vloeistof vonden zij het.

DE BURGH DALY en CLARK²⁾ onderzochten de reactie van de vloeistof in het door calciumgebrek stilstaande hart. Daar de vloeistof dan in het hart stagneert, en de gevormde zuren niet afgevoerd worden, meenden zij, dat de zuurgraad hooger moest worden. Inderdaad konden zij met behulp van indicatoren aantoonen, dat in het door calciumgebrek stilstaande hart de vloeistof in 5 minuten een zuurgraad bereikte van pH 6—8.

Bij mijn verschillende proefnemingen heb ik op de reactie van het hart gelet. Dit kon geschieden, doordat aan de doorstroomingsvloeistof neutraalrood als indicator was toegevoegd. Wanneer een kikkerhart uit het kikkerlichaam genomen wordt en door de canule van KRONECKER wordt doorstroomd met RINGERSche vloeistof, waaraan geen neutraalrood is toegevoegd, dan wordt de kleur van het hart geel-witachtig. Meestal wordt echter doorstroomd met RINGERSche vloeistof, waaraan enkele druppels neutraalrood zijn toegevoegd als indicator. De RINGERSche vloeistof reageert alcalisch, gelijk de geel-oranje tint verraadt, die de vloeistof aanneemt. Voor een goede functioneering der hartspiercellen is deze alcalische reactie van groot belang, waarop o. a. door MINES is gewezen.

Doorstrooming met een vloeistof, waaraan neutraalrood is

¹⁾ O. MEIJERHOF, Pflügers Archiv. Bd. 188 1921 p. 114.

²⁾ J. DE BURGH DALY and A. J. CLARK, Journ. of Physiol. Vol. 54 p. 367, 1920—21.

toegevoegd, wijst uit, dat een gedeelte van het neutraalrood in de cellen wordt vastgehouden. Er heeft een vitale kleuring van het hart plaats. De vitale kleuring bestaat, volgens een definitie door V. MÖLLENDORFF ¹⁾ gegeven, uit een kleuring van weefsel en cellen in levenden toestand. Door deze vitale kleuring krijgen wij een inzicht over de reactie, welke in de weefsels bestaat. Het neutraalrood toch heeft bij alcalische reactie een geel-oranje tint, bij zure reactie een rooden tint. De kleur van een zonder neutraalrood doorstroomd hart is geel-witachtig. Deze kleur wordt na de toevoeging van het neutraalrood aan de doorstromingsvloeistof duidelijk rood. Blijkbaar bestaat er dus in het weefsel een zure reactie. Terwijl dus in de lacunen de doorstromingsvloeistof alcalisch is, heeft toch het omringende weefsel een zure reactie.

Het leek van belang na te gaan, of deze roode kleur ook bleef bestaan bij harten, welke door doorstroming met calciumlooze vloeistof tot mechanische stilstand gebracht waren. De vraag moet bevestigend worden beantwoord. Deze harten bleken bij doorstroming met calciumlooze vloeistof met neutraalrood de roode kleur te behouden.

Ook wanneer het hart eerst doorstroomd wordt met RINGERSche vloeistof zonder neutraalrood, neemt het wanneer het met calciumlooze vloeistof met neutraalrood doorstroomd wordt, de roode kleur aan, terwijl de zichtbare contracties ophouden. De zure reactie is tijdens de kloppingen aanwezig en blijft bij het tot rustkomen bestaan.

Daar het mogelijk kon worden geacht dat deze zure reactie afhankelijk was van koolzuur, dat in de vloeistof was opgelost, werd door een opening in de kurk van de flesch van MARIOTTE zuurstof door de vloeistof gevoerd, waardoor zij steeds rijkelijk met zuurstof verzadigd kon worden gehouden. Ook bij zulk een rijkelijke zuurstof toediening bleef de kleur van het hart rood, wanneer neutraalrood aan de doorstromingsvloeistof was toegevoegd, zoowel wanneer het hart

¹⁾ W. V. MÖLLENDORFF. Ergebnisse d. Pysiol. 18er Jahrgang 1920 S 141.

goed pulseerde bij calciumhoudende vloeistof, als wanneer het geen zichtbare contracties vertoonde bij calciumlooze doorstroming.

Ook bij harten, welke met RINGERSche vloeistof doorstroomd werden, waarin het kaliumchloride door alpha stralen uitzendende stoffen was vervangen, bleek de roode kleur, zoowel bij calciumhoudende als bij calciumlooze doorstroming, te ontstaan. Dit werd het geval gevonden:

- 1e bij uranium-harten
- 2e „ thorium-harten
- 3e „ ionium-harten
- 4e „ emanatie-harten.

V. CALCIUM EN HEFHOOGTE.

In 1908 deed SCHULTZ ¹⁾ proeven over de prikkelbaarheid van de hartspier en ging hierbij ook na, welken invloed de calciumhoeveelheid op de grootte der contractie had. Hij sneed daartoe het hart in reepjes, waartoe hij bij de basis, beginnend door den top naar den anderen kant der basis sneed, zodoende een reep verkrijgend, welken hij kon suspenderen.

Hij prikkelde dezen spierreep electrisch en ging de verschillende contractiehoogten na, welke na prikkeling ontstonden.

Wanneer hij de spier in calciumlooze vloeistof legde, zag hij dat de contractiliteit bij prikkeling snel afnam. Voegde hij aan de calciumlooze vloeistof een kleine dosis calciumchloride toe, 49 mgr. per L, dan was de contractie-hoogte na 17 minuten $2\times$ zoo groot geworden. Hij vond verder, dat de hoogte van contractie bij toevoeging van meer calciumchloride steeds toeneemt, tot zij bij een dosis van 800 — 1000 mgr. snel kleiner wordt. Dan ontstaat er bij prikkeling, ja zelfs zonder prikkeling, tonus.

De onderzoekingen van J. B. ZWAARDEMAKER ²⁾ toonden

¹⁾ W. H. SCHULTZ. Amer. Journ. of Physiol. vol. 22, 1908 p. 133.

²⁾ J. B. ZWAARDEMAKER, Loc cit.

aan, dat de kaliumhoeveelheid geen invloed heeft op de krachtsuiting. Blijkbaar is hierbij geen balanceering in het spel, of de grenzen hiervoor liggen zoo wijd, dat ze praktisch verwaarloosd kunnen worden. Het is daarom mogelijk bij de krachtsuiting van de hartpunt de calciumwerking als zoodanig te leeren kennen. Bij deze onderzoekingen moeten wij echter onderscheiden tusschen contractiliteit en kracht. De contractiliteit uit zich in den weg, dien de schrijfhefboom op het registreertoestel maakt, en kan bij geringe kracht nog zeer groot zijn. De verrichte arbeid van het hart zal voor een contractie zijn: $\text{weg} \times \text{kracht}$. Hierbij uit de weg zich in de hefhoogte. Daar STEYNS den invloed van calcium op de krachtsuiting nagaat, zal ik mij hier niet mee bezig houden en alleen nagaan, welken invloed de contractiliteit der hartpunt ondervindt door vermindering der calciumhoeveelheid.

Hiervoor is de hartpunt uitermate geschikt, want er komt normaliter geen automatie tot uiting, doch elektrische prikkelingen kunnen afzonderlijke, enkelvoudige contracties ten gevolge hebben.

Daar het bij deze proeven van belang gebleken was, de vloeistof steeds te kunnen ververschen, gebruikte ik evenals J. B. ZWAARDEMAKER een groot wijd bekertje. Hierin stroomde de vloeistof onder binnen, stroomde langs de hartpunt, en over den rand kon het overtollige vocht wegvloeien.

Hierbij heeft men het voordeel, dat steeds vloeistof langs de hartpunt stroomt, en deze daardoor eerder den invloed van veranderingen in de samenstelling der vloeistof zal ondergaan, dan wanneer de hartpunt in een stilstaande vloeistof is ondergedompeld.

De vloeistoffen, waarmee ik omspoelde, hadden een constant kaliumchloride gehalte, 100 mgr., daar volgens de onderzoekingen van J. B. ZWAARDEMAKER¹⁾ het kaliumgehalte

¹⁾ J. B. ZWAARDEMAKER, loc.cit.

op het vraagstuk, dat ons op dit oogenblik bezighoudt geen invloed heeft. Als calciumhoudende vloeistof gebruikte ik een vloeistof van de volgende samenstelling:

aqua destillata	1000	cc
kaliumchloride	100	mgr.
NaCl	6.5	gr.
NaHCO ₃	200	mgr.
CaCl ₂	250	mgr.

Moet zonder calcium worden geëxperimenteerd, dan wordt het calciumchloride eenvoudig weggelaten.

De beneden toevoerweg van het bekertje werd verstopt door een kurkje, waardoor een haakje was gestoken. Dit haakje diende, behalve om den hartpunt aan te bevestigen, bovendien als electrode. Als andere electrode diende een platinadraadje, dat aan de hartpunt bevestigd was en tevens diende om de schrijfhefboom in beweging te brengen. Deze schrijfhefboom schreef de contracties van de hartpunt op een kymographion. Steeds werd getracht de wrijving tusschen hefboom en kymographion zoo klein mogelijk te doen zijn, zoodat de contracties in volle grootte opgeschreven werden. Tijdens het experiment werd zooveel mogelijk de stand van den schrijfhefboom ten opzichte van het kymographion dezelfde gelaten.

De schrijfhefboom was geleidend verbonden met de secundaire klos van een slede van DU BOIS-REYMOND, met welke ook de andere electrode geleidend verbonden was. De stroom in de primaire keten werd geleverd door een accumulator (2 Volt). Met behulp van een polyrheotoomschijf van ENGELMANN, die door een uurwerk werd voortbewogen, kon de stroom telkens gedurende eenigen tijd gesloten worden. Ik liet steeds iedere 4 minuten 5 prikkels doorgaan met onderlinge tijdsruimten van 10 seconden. De prikkel elk op zich zelf duurde kort.

In de primaire keten was een prikkelsignaal opgenomen. De registratie geschiedde in roet.

Voor de proefnemingen gebruikte ik kikvorschhartpunten. Het hart werd op de gebruikelijke manier bloot gelegd en de hartpunt door een knipje, evenwijdig aan de basis afgeknipt van het overige van den ventrikel. Dit afgeknipte stuk mag niet te groot zijn, daar anders de automatie gewoon plaats heeft.

Begonnen werd bij deze experimenten de hartpunt te omspoelen met calciumhoudende vloeistof. De zwakste prikkel werd dan bepaald, waarbij nog een contractie plaats had. Deze rolafstand werd gedurende het experiment aangehouden. Hierbij viel nog op te merken, dat dadelijk na bevestiging der hartpunt aan het haakje de punt door prikkeling niet tot contractie was te brengen. Eerst na 5—15 minuten keert de prikkelbaarheid terug.

Was de minimum rolafstand bepaald, waarbij nog een contractie plaats had, dan werd de calciumlooze vloeistof toegevoerd of de calciumconcentratie werd verminderd door verdunning met calciumlooze vloeistof.

Bij omspoeling met calciumlooze vloeistof worden de con-

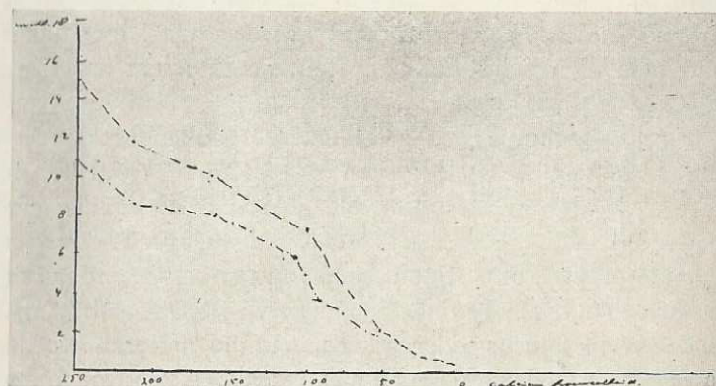


Fig. 5. Contractiehoogten der hartpunt in m.M. bij vermindering der calciumhoeveelheid.

— 15 November. abscis: calciumhoeveelheid in mgr.

... 20 November. ordinaat: hefhoogte in m.M.

tracties spoedig kleiner. 't Verloop van de grootte der contracties ziet men in de graphiek. De cijfers hebben natuurlijk geen absolute waarde, alleen kunnen de contractiehoogten van hetzelfde hart onder dezelfde omstandigheden, doch bij verschillende calciumdosis vergeleken worden. Wij zien vrijwel evenwijdige lijnen, de contractiehoogte neemt regelmatig af, zoowel bij de hartpunten, waarbij de overgang door verdunning der vloeistof geleidelijk plaats vindt, als bij die hartpunten, waarbij plotseling de calciumhoudende vloeistof in calciumlooze veranderd wordt (fig. 5 en fig. 6),

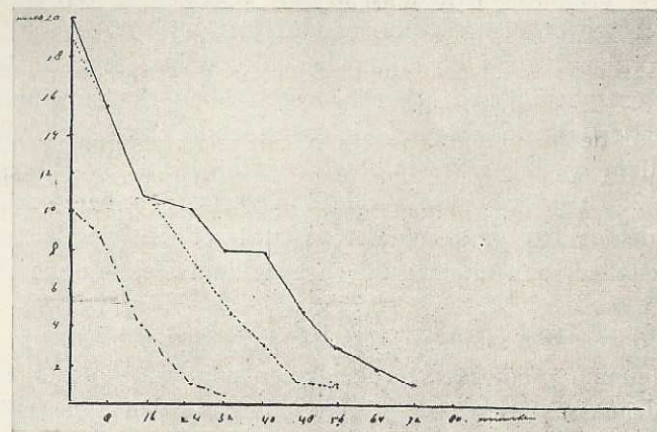


Fig. 6. Hefhoogte in m.M. na Ca.-onttrekking.

Abscis aantal minuten na begin der calciumlooze doorspoeling;
ordinaat hefhoogte in m.M.

— 27 Nov.

... 14 Nov.

- - - 10 Nov.

Gedurende het experiment kon ik voortdurend minimale contracties waarnemen bij de met calciumlooze vloeistof omspoelde hartpunten.

Wanneer de contractiehoogte minimaal geworden is, doet toevoeging van calciumchloride de contractiehoogte snel toenemen. Zoo ram 21 November 1922 de contractiehoogte,

die met calciumlooze vloeistof tot $\frac{1}{2}$ mM. gedaald was, na 20 minuten omspoelen met 300 mgr. calciumchloride houdende vloeistof tot 12 mM. toe. Zij bleef daarmee 8 mM. beneden de oorspronkelijke hoogte. Dit behoeft niet te verwonderen, het is een bezwaar, dat aan de methode verbonden is; daar er een open wondvlakte aan de hartpunt bestaat, worden, behalve calciumchloride ook andere stoffen uitgespoeld, waardoor spoedig hypodynamie optreedt. Uit het herstel der functie na toevoeging van calciumchloride blijkt, dat de geringe hefhoogte bij calciumlooze hartpunten niet te wijten is aan vermoeienis, maar in nauw verband moet staan met het geringe calciumgehalte der hartspier.

Vervolgens werd bij minimale contractiehoogte na calciumlooze omspoeling geprobeerd, welke stoffen calcium kunnen vervangen in de rol om de contractiliteit te herstellen. Strontium bleek hiertoe in staat, waarbij bleek, dat 400 mgr. SrCl_2 250 mgr. calciumchloride kon vervangen. Met bariumchloride gelukte het mij niet de contractiliteit der hartpunt te herstellen, ook magnesium en beryllium bleken ongeschikt te zijn.

Bij deze experimenten kwam tevens aan het licht, dat bij de minimum prikkelsterkte steeds een contractie plaats vond bij calciumlooze doorstrooming. Gedurende den duur mijner experimenten verminderde de irritabiliteit der hartpunt bij calciumlooze omspoeling dus niet.

Hoewel ook bij de kikvorschhartpunt iedere prikkel, indien deze voldoende sterk is, een maximale contractie te voorschijn roept, zien wij toch soms bij snel opeenvolgende prikkels een toenemen der contractiehoogten. Bij zulk een toename, welke trap van BOWDITCH genaamd wordt, ziet men bij op elkaar volgende gelijke prikkels de contractiehoogten groter worden tot een zeker maximum. Behalve bij de punt van het kikvorschhart is deze trap aangetoond bij het zoogdierenhart en bij het hart van *Raja clavata*. Deze trap ontstaat waarschijnlijk, doordat een voorafgaande prikkel het hart tot groter prestatie in staat stelt, wanneer het weer

geprikkel wordt. De prikkels moeten dan niet met te groote tusschenruimten plaats hebben. Volgens BOWDITCH ¹⁾ wordt bij het kikvorschhart de grootste hoogte van contractie bij een rythme van 1 prikkel iedere 4-5 seconden bereikt. Bij een hond is deze gunstigste pauze veel kleiner, nl. 1 seconde. Waar aan den eenen kant de pauze niet te groot mag zijn, geeft aan den anderen kant een lange pauze het hart gelegenheid zich goed te herstellen. Van deze twee tegenstrijdige factoren zal het afhangen of een trap van BOWDITCH verschijnt of niet. Bij een krachtig hart zal over het algemeen minder kans bestaan, dat een trap optreedt, daar zoo'n hart bij prikkeling dadelijk een contractie in volle grootte zal geven.

GUNZBURG ²⁾ heeft de omstandigheden, waaronder een trap van BOWDITCH optrad, ook bestudeerd. Hij bestudeerde de trap van BOWDITCH, welke bij prikkeling van den gastrocnemius van een kikvorsch ontstaat. Hij prikkelde deze spier elke 2 seconden. Hij zag dan, dat de ergogrammen snel groter werden en na ongeveer 10 prikkels hun volle grootte bezaten. Wanneer hij nu zuurstof door de flesch met doorstroomingsvloeistof leidde, dan zag hij, dat de ergogrammen een veel langere trap vertoonen, zoodat eerst na ± 150 contracties de volle contractiegrootte bereikt was.

FROHLICH ³⁾ had aangetoond, dat de trap eerder stijgt, wanneer de spier in CO_2 overmaat werkt.

De verklaring, die GUNZBURG voor dit verschijnsel geeft, is de volgende: wanneer de spier in rust is, bevat deze weinig melkzuur; dit melkzuur vormt zich bij zuurstofafwezigheid gedurende de contractie. De zuurstofrijke doorstroomingsvloeistof vermindert dus deze vorming van melkzuur. De invloed van de zuurstof op de trap zou dus ontstaan, doordat de volle concentratie van het melkzuur pas later bereikt

¹⁾ BOWDITCH, Ber. d. ges. Sächs. Ges. d. Wiss. math. phys. 1871
Geciteerd naar TIGERSTEDT, Physiologie des Kreislaufs.

²⁾ I GUNZBURG, Arch. neerl. de Physiol. T. II, livre jubilaire PEKELHARING 1918.

³⁾ FRÖHLICH, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1905 Bdv. p. 288.

wordt, waardoor pas na ± 150 contracties de grootste contracties verricht worden. De zure omgeving, welke FRÖHLICH deed ontstaan door CO_2 toevoeging zou bevorderlijk werken op de vorming van zuur, waardoor de snelle stijging der grootte der ergogrammen verklaard wordt.

In het begin der proef zag ik meestal geen trap ontstaan, waarschijnlijk, omdat het hart nog versch was en bij iederen prikkel een contractie in volle grootte gaf. Hoewel ik met vrij lange tusschenruimten prikkelde (10 seconden), zag ik vele malen in het verloop der experimenten een trap ontstaan. Deze bleek zoowel bij hartpunten, die met calciumlooze vloeistof onspoeld werden, als bij hartpunten, welke met calciumhoudende vloeistof onspoeld werden, voor te komen.

Wanneer een trap van BOWDITCH in het met calciumlooze vloeistof onspoelde hart optreedt, blijft deze bestaan, wanneer wederom de contracties door toevoeging van calcium groter geworden zijn.

Calcium en het electrogram van de hartpunt.

Teneinde na te gaan, of ook bij de minimale contractie van de hartpunt na calciumlooze onspoeling, toch een electrisch verschijnsel optreedt, werd getracht het electrogram van de hartpunt te registreren. Hiertoe was een zeer uitgebreide opstelling noodig. De hartpunt toch moet electrisch geprikkeld worden en onmiddellijk daarna moest de snaargalvanometer ingeschakeld worden. Dit nu werd bereikt door middel van de schijf van BERNSTEIN¹⁾.

Deze rheotoomschijf of differentieel-rheotoom bestaat uit een om de centrale as licht draaibaar rad, waarvan de zooveel mogelijk gelijkmatige beweging door een uurwerk of een kleine motor bewerkt wordt. Aan de peripherie van het rad bevinden zich drie geïsoleerde metaalpunten, waarvan een het prikkelcontact, de beide anderen de instelling van den snaargalvanometer bewerkstelligen.

¹⁾ BIEDERMANN, Electrophysiologie 1895 p. 315.

De eerste metaalpunt schuift bij iedere omwenteling over den bovenkant van een kwikdruppel en sluit hierbij den prikkelstroom.

De twee andere metaalpunten bevinden zich ongeveer diametraal tegenover het prikkelcontactpunt. Deze metaalpunten staan niet in geleidende verbinding met het metalen rad.

Zij zijn onderling in geleidende verbinding, en komen op een bepaald punt bij omdraaiing van de schijf juist met de uiteinden in de oppervlakte van twee geïsoleerde staalnapjes, waarin zich kwik bevindt. Deze staalnapjes zijn in de keten van den snaargalvanometer ingeschakeld. Het metalen puntje dat dient voor het prikkelcontact is verschuifbaar ten opzichte van het metalen rad. Zijn de metaalpunten precies diametraal tegenover elkaar geplaatst, dan zullen gelijktijdig de metaalpunten het kwik aanraken en zijn dus beide stroomketens gelijktijdig ingeschakeld. Verschuift men nu het prikkelpuntje ten opzichte van de schijf, dan kan men dit punt zoo stellen, dat de prikkelketen juist even voor de tweede stroomketen ingeschakeld wordt.

De hartpunt werd bij deze experimenten bevestigd in een trechtertje, waarin door een zijdelingsche opening een haakje stak. De vloeistof kwam onder in het trechtertje binnen en kon over den rand wegvloeien. De hartpunt werd aan het haakje bevestigd, en bovendien met een platinadraadje verbonden met den schrijfhefboom.

De prikkel werd gegeven door 2 electroden, de eene bestond uit het haakje, waaraan het hart bevestigd was, de andere bestond uit de platinadraad, waardoor de hartpunt gesuspendeerd was. Deze twee electroden stonden in geleidende verbinding met de slede van DU BOIS-REYMOND. Aan deze slede van DU BOIS REYMOND bevond zich een NEEFSCHÉ hamer.

De primaire stroom werd geleverd door een accumulator (2 Volt). Deze primaire stroom ging door de schijf van BERNSTEIN.

De stroom van de hartpunt werd afgeleid door 2 onpolariseerbare electroden, waarvan een op het bovenste puntje van de hartpunt was geplaatst; dit bleek beter dan de methode, die ik eerst gebruikte; n.l. de prikkelelectrode ook voor afleiding van het electrogram te gebruiken.

De stroom, die door den snaargalvanometer ging, moest eerst door de schijf van BERNSTEIN.

De schijf van BERNSTEIN werd in draaiende beweging gebracht door een motor van HELMHOLTZ.

Het metalen puntje van de schijf, dat het prikkelcontact gaf, werd nu zoo gesteld, dat vlak nadat de prikkel doorgegaan was, de andere metalen puntjes het kwik aanraakten, en de snaargalvanometer ingesteld werd. Wanneer de twee puntjes in het kwik waren, werd de schijf van BERNSTEIN door een helper vastgehouden, tot het electrisch verschijnsel afgelopen was. Daarna werd de schijf weer in draaiende beweging gebracht en kon een volgende opname gedaan worden.

In de primaire keten was een prikkelsignaal ingeschakeld.

Op verschillende plaatsen waren sleutels opgesteld, waarmee ik naar wensch den primairen, secundairen stroom en den snaargalvanometer kon uitschakelen.

De opstelling van den snaargalvanometer, de lamp en het registreertoestel was als in hoofdstuk III beschreven werd.

Voordat resultaten bereikt werden, had ik met veel moeilijkheden te kampen. Ten eerste moest de snelheid van de schijf van BERNSTEIN, en de onderlinge afstand der contacten juist zoo groot zijn, dat het electrisch verschijnsel nog opgenomen kon worden. Was de snelheid te groot, of de afstand tusschen de contacten te klein, dan was er kans, dat de prikkel door den snaargalvanometer ging en de snaar vernielde, wat in den beginne wel eens geschiedde. Vervolgens had ik grooten last met instelstroomen van den snaargalvanometer. Om deze te vermijden moest gezorgd worden, dat het kwik in de bakjes van de schijf van BERNSTEIN steeds van de geoxydeerde laag werd bevrijd. Verder werd een condensator in den keten van den snaargalvanometer geplaatst om de demarcatiestroomen op te heffen.

Wanneer er een opname gedaan werd, werd steeds eerst de vloeistof, die het hart omringde, verwijderd, daar anders het omringende vocht een al te groote nevensluiting geeft.

De hartpunt was op de gewone manier geprepareerd en in het vroeger beschreven trechtertje bevestigd.

Het eerste electrische verschijnsel, dat ik kon waarnemen, was bij een hartpunt, die onspoeld werd met RINGERSche vloeistof. De schijf van BERNSTEIN stond stil, de snaargalvanometer was ingeschakeld; bij een mechanische prikkeling kon ik een electrisch verschijnsel registreeren, waaraan een R-top en een negatieve T-top duidelijk te onderscheiden waren.

Er hadden nu reeksen van zulke prikkelingen plaats. Allereerst werd de hartpunt electrisch geprikkeld, nadat zij ondergedompeld was geweest in RINGERSche vloeistof. Altijd werd begonnen met den zwakst mogelijken prikkel. Alleen wanneer er geen contractie optrad, werd de prikkel iets sterker genomen. Vanaf zekere prikkelsterke traden het mechanisch en het electrisch verschijnsel gelijktijdig en in volle sterkte op.

Bij nog sterkere prikkels blijkt, dat mechanisch en electrisch verschijnsel steeds gelijk in grootte blijven. Bij zeer sterken prikkel ontstaat evenwel tonus en hebben geen zichtbare contracties meer plaats. Een dergelijke hartpunt was niet meer voor verdere experimenten te gebruiken.

Verschillende malen werd met verschillende prikkelsterkte geprikkeld, waarbij steeds opnieuw bleek, dat bij zekere prikkelsterkte het mechanisch en electrisch verschijnsel gelijktijdig en in volle grootte optreden. Beneden de kleinste prikkelsterkte ziet men geen enkel effect, noch het een, noch het ander.

Ook voor het electrogram der hartpunt als prikkeleffect bleek dus de alles of niets wet te gelden.

Aan het electrisch verschijnsel, dat optrad, was duidelijk een R- en een T top te onderscheiden. Van R werd echter waarschijnlijk meestal slechts een gedeelte geregistreerd, omdat de instelling van den snaargalvanometer plaats vond onmiddellijk, nadat de prikkel doorgegaan was.

Vervolgens werd nagegaan of het electrisch verschijnsel bleef bestaan bij hartpunten, die met calciumlooze RINGERSche vloeistof onspoeld werden, en daardoor hun contractiliteit verloren hadden.

Hiertoe werd de hartpunt na met gewone RINGERSche vloeistof omspoeld te zijn, omspoeld met calciumlooze vloeistof. Hierbij werden de contracties van de hartpunt vrij spoedig kleiner. De prikkelsterkte bleef steeds gelijk, nadat vooraf de minimum prikkel bepaald was, die nog een contractie te voorschijn riep en er een geschikte zwakke prikkel was gekozen.

Het bleek, dat bij de omspoeling met calciumlooze vloeistof, het electrisch verschijnsel blijft bestaan, ook wanneer de contractie van de hartpunt minimaal is geworden. Het T-topje vermindert wel in grootte.

Op 15 December gaf de hartpunt met calciumhoudende vloeistof een mechanische uitslag van 3.5 mM. Het T-topje van het electrisch verschijnsel had een hoogte van 2 mM.

Na $\frac{1}{2}$ uur omspoeling met calciumlooze vloeistof bedroeg de mechanische uitslag nog slechts 2 mM., de T-top was tot 1.5 mM. verminderd. Na 1 uur 10 minuten calciumlooze omspoeling bedroeg de uitslag van de hefboom 1 mM., terwijl ook de T-top 1 mM. mat. (fig. 7).

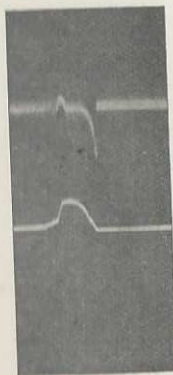


Fig. 7a. Hartpunt omspoeld met calciumhoudende vloeistof.

onderste lijn : mechanogram.
middelste lijn : electrogram.

Lezen van rechts naar links.

De grootte van den R-top konden wij niet vergelijken, omdat zij gedeeltelijk in de niet gesloten periode van de electrograafketen valt.

Ook treedt de T-top bij calciumlooze hartpunten later op dan bij calciumlooze omspoeling met normale RINGERSolutie wordt gezien.

Daar het met deze omspoeling zeer lang duurde, voordat zichtbare stilstand werd verkregen, werd ook wel een andere methode gevolgd om de hartpunt calciumloos te maken. Het

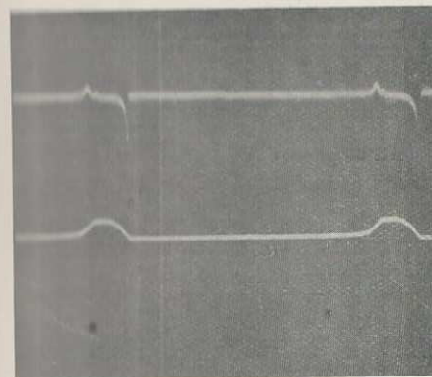


Fig. 7b.

Hartpunt gedurende $\frac{1}{2}$ uur met calciumlooze vloeistof omspoeld.

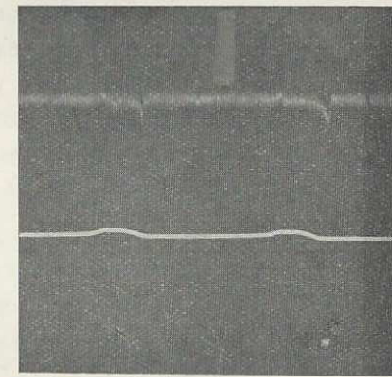


Fig. 7c.

Na omspoeling gedurende 1 uur 10 min. met calciumlooze vloeistof.

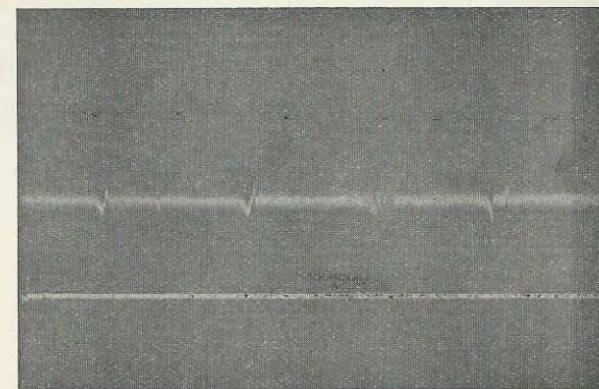


Fig. 8. Hartpunt omspoeld met calciumlooze vloeistof.
Lezen van rechts naar links.

bovenste lijn : prikkel signaal.
middelste lijn : electrocardiogram.
onderste lijn : mechanogram.

hart werd daartoe eerst door een KRONECKER'sche canule met calciumlooze vloeistof doorstroomd, tot het in diastole stilstond. Vervolgens werd de punt er af geknipt en met deze punt werd het experiment gedaan. Van zoo'n hartpunt waren de contracties bij prikkeling niet zichtbaar, terwijl er toch een duidelijk electrisch verschijnsel optrad. (fig. 8).

VI. FEITELIJKE UITKOMSTEN.

- I. Bij overgang van calciumhoudende naar calciumlooze RINGERSche vloeistof treedt meestal een vermindering der frequentie op.
- II. De frequentie van den kloppenden ventrikel wordt in hoofdzaak bepaald door de temperatuur en door de kaliumhoeveelheid. Toch bestaat er een invloed van het calcium, maar deze is indirect.
- III. Er blijkt tusschen de individueele behoeften aan kaliumchloride der verschillende kikvorschharten groot verschil te bestaan; in mindere mate is dit met calcium het geval; doch deze behoefte is minder gemakkelijk te beoordeelen, daar men met verschillende mate van contractie tevreden kan zijn.
- IV. Evenals vorige onderzoekers vonden, bleek een massale contractie van den ventrikel bij volledige calciumonttrekking onbestaanbaar, althans bij $\pm 15^{\circ}$ C.
- V. Ook bij alpha-automatie houden de massale contracties in geval van volledige calciumonttrekking eveneens bij $\pm 15^{\circ}$ C spoedig op.
- VI. Bij den ventrikel, die door calciumlooze kaliumchloride houdende RINGERSche vloeistof tot mechanischen stilstand is gebracht, blijkt het electrocardiogram aanvankelijk door te gaan.
In dit electrocardiogram blijft de R-top nagenoeg gelijk

in hoogte; zij neemt toe in breedte. De T-top neemt in hoogte af, evenredig aan de afname in grootte van het mechanogram. De richting blijft meest onveranderd; de duur van het electrisch verschijnsel is verminderd. slechts in enkele gevallen kwam de door ARBEITER waargenomen evenredigheid van R-tophoogte en hefhoogte tot uitdrukking.

- VII. Calcium beheerscht den tonus, kalium en rubidium werken tonolytisch, U Th en Io niet.
- VIII. De bevindingen van SLOOFF omtrent de veranderingen die zich in het electrocardiogram ontwikkelen gedurende de alpha-automatie, worden bevestigd. Het electrocardiogram wordt op den duur eenvoudiger van vorm. Na eenigen tijd treedt een enkelvoudige, diphasische stroomschommeling op.
- IX. Ook bij harten, die met alpha-stralers doorstroomd worden, bleek, bij den door calciumgebrek stilstaanden ventrikel het electrocardiogram aanvankelijk duidelijk aanwezig te zijn. De wijzigingen bij calciumarmoede bestaan uit een kleiner en smaller worden van den T-top; een meestal in hoogte afnemen van R en een kleiner worden van den afstand voetpunt R tot hoogtepunt T.
- X. Bij overgang van alpha- naar beta-automatie treden soms radiophysiologische paradoxen op; een ander maal geschiedt de overgang zonder eenige stoornis. Ook in die gevallen, waarbij de massale contracties door calciumgebrek ontbreken, kan dit electrographisch worden vastgesteld.
- XI. Bij doorstroming met calciumlooze vloeistof blijft de actuele reactie van het hart zuur.
- XII. De positief inotrope werking van het calcium kan worden vervangen door Sr, niet door beryllium, magnesium en barium.

- XIII. De mate van de Ca- en Sr-werking gaat met de concentratie op en neer.
- XIV. De trap van BOWDITCH werd aan de hartpunt waargenomen bij allerlei doseeringen van calcium.
- XV. De geïsoleerde hartpunt geeft bij contractie een electrisch verschijnsel met duidelijken R- en T-top.
- XVI. Bij electrische prikkeling van de hartpunt treden bij zekere prikkelsterkte mechanisch en electrisch verschijnsel gelijktijdig en in volle grootte op. Versterking van den prikkel heeft geen invloed noch op de grootte van contractie noch op het electrisch verschijnsel (alles of niets wet).
- XVII. Bij de hartpunt, welke omspoeld wordt met calciumlooze vloeistof, wordt de mechanische contractie minimaal terwijl het electrisch verschijnsel aanwezig blijft. Ook ten opzichte van dit laatste geldt de alles of niets wet.

VII. BESCHOUWINGEN.

De invloed van calcium op de verschillende eigenschappen der hartspier, gezien in het licht der myogene harttheorie, zooals die het eerst door GASKELL¹⁾ en ENGELMANN³⁾ is opgesteld, werd in dit onderzoek zoowel door bestudeering der mechanische, als door de bestudeering der electrische verschijnselen nagegaan.

A. De invloed van calcium op de automatie is slechts zeer beperkt. Het feit, dat de automatie in volle kracht doorgaat, zooals blijkt uit het aanwezig zijn van het electrocardiogram, terwijl het calcium aan de doorstromingsvloeistof onttrokken is, is daarvoor een bewijs. Evenzoo de door NOYONS en

¹⁾ W. H. GASKELL. Journ. of Physiol. Vol. IV p. 43.

²⁾ W. H. GASKELL in Schaefer's Textbook of Physiology vol. 2. p. 169.

³⁾ TH. W. ENGELMANN. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht. 4e Reeks, Dl. IV p. 1, 1896.

BOUCKAERT gevonden mogelijkheid van langzame, regelmatige klopping bij 0° C. zonder dat Ca in de doorstromingsvloeistof voorhanden is.

Toch oefent calcium nog eenigen invloed uit, wat tot uitdrukking komt in de frequentie. Bij een zekere zone van calciumdoseering blijkt de frequentie het grootste te zijn, gegeven een bepaalde temperatuur bij een bepaalde kaliumdosis. Dit feit hadden ook RUTKEWITZ en HOFMANN reeds geconstateerd. De optimumzone blijkt vrij breed te zijn, en zich bij verhooging der kaliumdosis te verplaatsen. Zulk een optimumzone bestaat zoowel bij kaliumhoudende als bij uraanhoudende vloeistoffen.

Bij lage calciumdosis, evenals bij hoge calciumdosis werd soms groepvorming geconstateerd. Deze groepen verdwenen door vermeerdering, resp. vermindering der calciumdosis.

In het electrocardiogram openbaart de invloed van calcium zich vooral in den T-top, zooals wij gezien hebben. Deze is in hoogte ongeveer evenredig met de hoeveelheid calcium, ook wanneer de mechanische contracties niet meer zichtbaar zijn. Ik ben geneigd dit aan de viscositeitsverandering toe te schrijven, die ook de oorzaak is voor den plastischen tonus.

B. De invloed van calcium op het geleidingsvermogen is zeer gering. Het feit, dat bij overgang van calciumhoudende op calciumloze vloeistof als doorstromingsvloeistof geen geleidingsstoornissen optreden is hiervoor een bewijs. De rhytmus gaat gewoon door, er hebben geen onregelmatigheden plaats. Toch blijft niet alles ongewijzigd; zooals vroeger beschreven, wordt de R-top iets breder en het interval P—R iets groter. Bij calciumvermindering bestaat dus een minder snelle geleiding der electrische negativiteit in de overgangsbundels en in de massale hartspier.

DE BURGH DALY en CLARK trachten hiervoor een verklaring te geven. Bij het door calciumgebrek stilstaande hart worden de omzettingsprodukten minder goed weggevoerd, waardoor

zuur in het hart zich zal verzamelen. Zij stelden dan ook vast, dat de zuurgraad hooger werd. Deze vergroting van den zuurgraad kon de minder snelle geleiding verklaren, daar zij aantoonde, dat bij zure doorstromingsvloeistof de duur van het P—R interval en de duur van het geheele electrisch verschijnsel grooter werd. Hun verklaring is een indirecte. Trouwens, wanneer men zou trachten een rechtstreeksch verband te leggen tusschen calcium-ionenconcentratie en aantal H-ionen, de verhouding juist omgekeerd zou moeten zijn.¹⁾

C. Ofschoon ik den invloed van calcium op de prikkelbaarheid niet speciaal bestudeerd heb, kon ik bij mijn proeven over de hefhoogte van de hartpunt bij electrische prikkeling eenige feiten hieromtrent vaststellen. Bij deze onderzoekingen bleek, dat de irritabiliteit (gevoeligheid voor prikkels van de niet spontaan pulseerende hartspier) bij calciumlooze omspoeling aanvankelijk gelijk blijft aan die bij calciumhoudende omspoeling. Volgens de bevindingen van NOYONS, oefent calcium geen invloed uit op de excitabiliteit (gevoeligheid voor prikkels van het spontaan pulseerende hart).

Voor de beoordeeling der irritabiliteit moet men voor het geval van calciumonttrekking op het electrisch phaenomeen afgaan, daar de contractie minimaal kan zijn, terwijl nog duidelijk een electrisch verschijnsel aanwezig is.

Bij zulk een electrische prikkeling van de hartpunt, geldt de alles of niets wet, zoowel voor het mechanisch, als voor het electrisch verschijnsel.

D. Calcium oefent een zeer grooten invloed uit op de hefhoogte. Ik vond, dat de hefhoogte bij electrische prikkeling van de hartpunt bij vermindering van het calciumgehalte ongeveer evenredig aan deze vermindering afneemt.

Daar bij electrische prikkeling van de hartpunt, alle cellen tegelijk geprikkeld worden, speelt de geleiding hierbij geen rol, en kan dus aan de electrisch geprikkelde hartpunt de hefhoogte het zuiverst bestudeerd worden.

¹⁾ RONA en TAKAHASHI. Bioch. Zt. Bd. 49 S.370, 1913.

Bij de electrische prikkeling van de hartpunt, waarbij ik het calciumgehalte der omspoelende vloeistof plotseling van 250 mgr. tot 0 verminderde, bleek de hefhoogte ook geleidelijk af te nemen. Het duurde zeer lang, meestal een uur voordat de hefhoogte minimaal geworden was, in tegenstelling met het plotseling geheel wegblijven van alle hefhoogte, wat wij zien, wanneer bij den kloppenden ventrikel de doorstromingsvloeistof door calciumlooze vloeistof vervangen wordt. Hierbij heeft het verminderen der hefhoogte zeer snel plaats, soms binnen enkele secunden. Dit verdwijnen van de hefhoogte is zoo opvallend, dat verschillende onderzoekers er op gewezen hebben, dat deze niet kan ontstaan door onttrekking van calcium aan het binnenste der cellen, doch door een proces moet ontstaan aan de oppervlakte der cellen.

Dat de vermindering der hefhoogte bij calciumlooze omspoeling bij electrische prikkeling der hartpunt minder snel plaats vindt, kan misschien hierin eene verklaring vinden, dat bij de electrisch geprikkelde hartpunt de lacunen zich minder goed vullen met de calciumlooze vloeistof, dan bij den kloppenden ventrikel. Daardoor zal de invloed der calciumonttrekking minder snel tot uiting komen.

E. Op den tonus heeft calcium een zeer grooten invloed. Onder tonus verstaat men het nablijven van den verkortings-toestand tijdens de diastole.

FEENSTRA ¹⁾ onderscheidde 2 soorten tonus: een plastische en een elastische tonus. Hij meent den plastischen tonus in verband te moeten brengen met viscositeitsveranderingen in het sarcoplasma. Op deze viscositeit heeft de verhouding der verschillende zouten (ionenbalanceering) grooten invloed. De plastische tonus moet verbonden worden met viscositeitsveranderingen in het binnenste der cel. De elastische tonus, welke tot uiting komt bij het doorzwiepen der hefboom na een contractie zou daarentegen onafhankelijk van de ionen-

¹⁾ T. P. FEENSTRA. Handelingen XXIIIste Nat. en Geneesk. Congres, 1922 p. 130.

balanceering, afhankelijk zijn van andere processen, die zich aan de oppervlakte der cel afspelen. De plastische tonus ontstaat dan ook niet zoo snel dan de elastische.

Calciumonttrekking aan de doorstromingsvloeistof deed steeds de plastische tonus verdwijnen, zoowel bij harten, die met kaliumhoudende, als bij harten, die met alpha-stralers bevattende vloeistoffen doorstroomd werden. Kalium werkt de toniseerende werking van calcium tegen, uranium, thorium en ionium niet. In een goed gebalanceerde kaliumhoudende doorstromingsvloeistof wordt de toniseerende werking van het calcium tegengewerkt door de tonolytische werking van kalium. Er zal dus geen plastische tonus ontstaan. Wordt er meer calcium toegevoegd, dan zullen er viscositeitsveranderingen optreden en daardoor plastische tonus.

Waardoor het opmerkelijke verschil ten opzichte van calcium tusschen kalium eenerzijds en uranium, thorium en ionium anderzijds tot stand komt? Misschien komt het door de zwellende werking, die aan het kalium wordt toegeschreven, een werking, die uranium, thorium en ionium niet zouden bezitten. Het calcium zou dan een schrompelende, verhardende werking moeten bezitten, die door de zwellende werking van kalium tegengewerkt wordt.

De elastische tonus verdwijnt bij hoogere calciumdosis.

Bij overgang van calciumhoudende op calciumlooze vloeistof verdwijnt gelijk en evenredig aan de vermindering der hefhoogte de elastische tonus. Uit dit verdwijnen mag nog niet tot afwezigheid van elastischen tonus besloten worden, daardoor de mindere kracht, waarmee de hefboom zakt, het doorzwiepen minder tot uiting zal komen.

VIII. SAMENVATTING.

Calcium blijkt een zeer geringen invloed uit te oefenen op de automatie;

het oefent geen invloed uit op geleidingsvermogen en prikkelbaarheid;

terwijl daartegen een zeer groote invloed bestaat op de hefhoogte en op den tonus, zoowel plastische als elastische.

Dit alles voorloopig alleen betreffende het hart beschouwd.

STELLINGEN.

I

De zogenaamde zwangerschapsintoxicatie is niet een gevolg van intoxicatie, doch wordt door mechanische invloeden bewerkstelligd.

II

Voor het kweken van gonococcen is de meest aanbevelenswaardige voedingsbodem menschenbloedserum-agar, zonder toevoeging van andere stoffen.

III

Bij ernstige gevallen van angina pectoris verdient extirpatie van den halssympathicus en ganglion stellatum overweging.

IV

Het is wenschelijk den wettelijken leeftijdsgrens, waarbinnen getuigenis onder eede kan worden afgelegd, niet alleen in de jeugd, doch ook in den ouderdom te begrenzen.

V

De prophylactische Röntgenbestraling na amputatie bij mammacarcinoom werkt schadelijk.

VI

Hypertensie is niet het gevolg van arteriosclerose.

VII

De meening van Prof. ROSENFELD, dat het symptoom der areflexie der vestibularis een diagnosticum zou zijn voor lijden der vierde ventrikel, is onjuist. (Monatsschrift f. Psychiatrie und Neurologie, Jan. 1924, p. 257).

INHOUD.

		Bladz.
Hoofdstuk 1	Inleiding	1
" 2	De invloed van calcium op de frequentie	8
" 3	De beteekenis van calcium voor het ventrikel-electrogram	16
" 4	Calcium en de actueele reactie van het hart	36
" 5	Calcium en hefhoogte	39
" 6	Feitelijke uitkomsten	52
" 7	Beschouwingen	54
" 8	Samenvatting	59

