

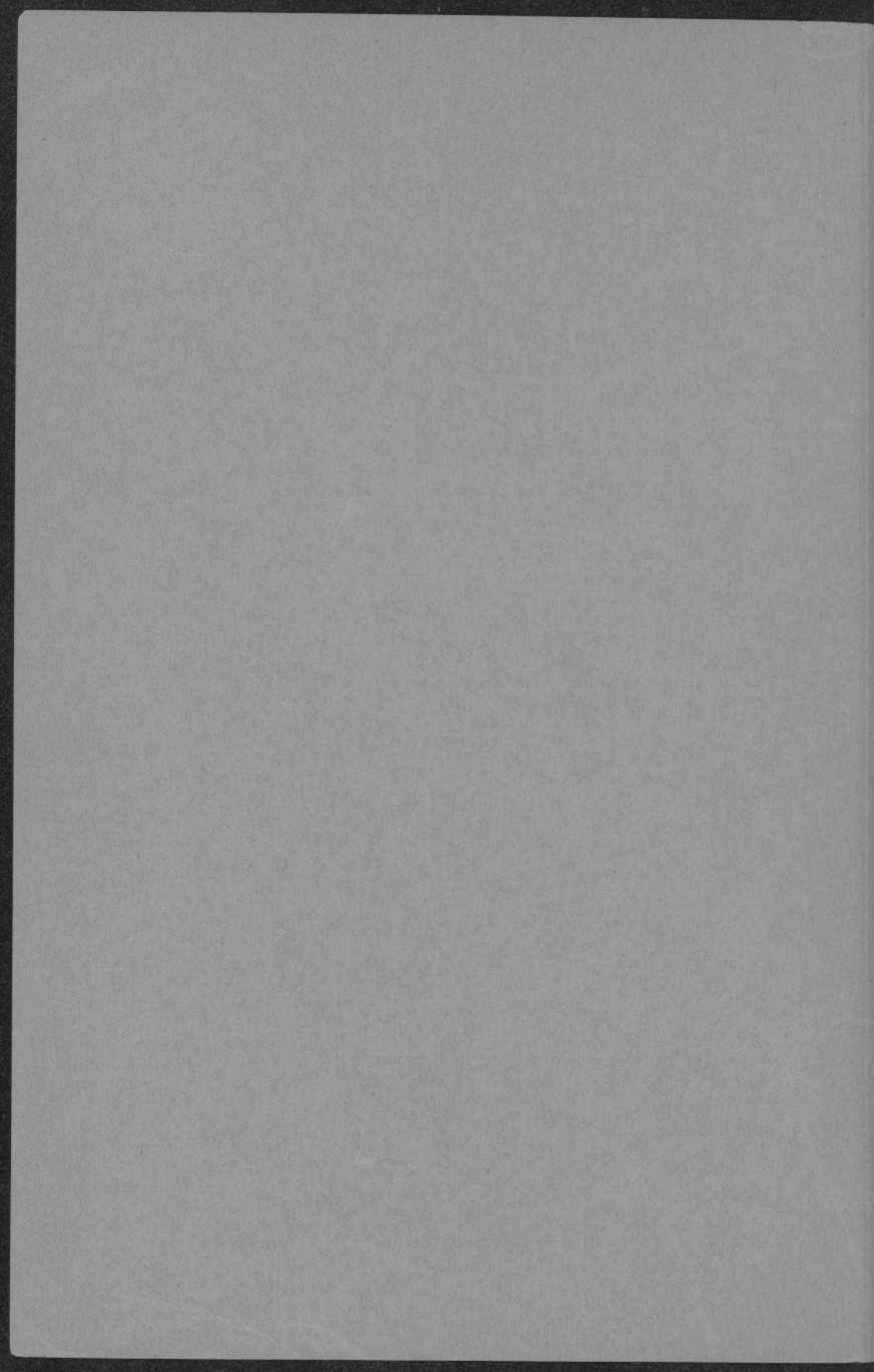
M. G. 2539



MYOGENE HARTEIGENSCHAPPEN
EN RADIO-ACTIVITEIT



J. B. ZWAARDEMAKER





MYOGENE HARTEIGENSCHAPPEN EN
RADIO-ACTIVITEIT

MYOGENE HARTEIGENSCHAPPEN EN RADIO-ACTIVITEIT

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJSUNI-
VERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR
MAGNIFICUS J. F. NIERMEYER, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 19 SEPTEM-

BER 1922, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

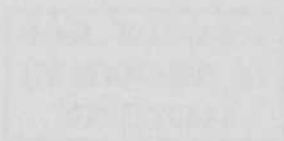
JACOB BAREND ZWAARDEMAKER

GEBOREN TE UTRECHT



NEDERL. MAATSCHAPPE
TER BEVORDERING DER
GENEESKUNST

AAN MIJN OUDERS.

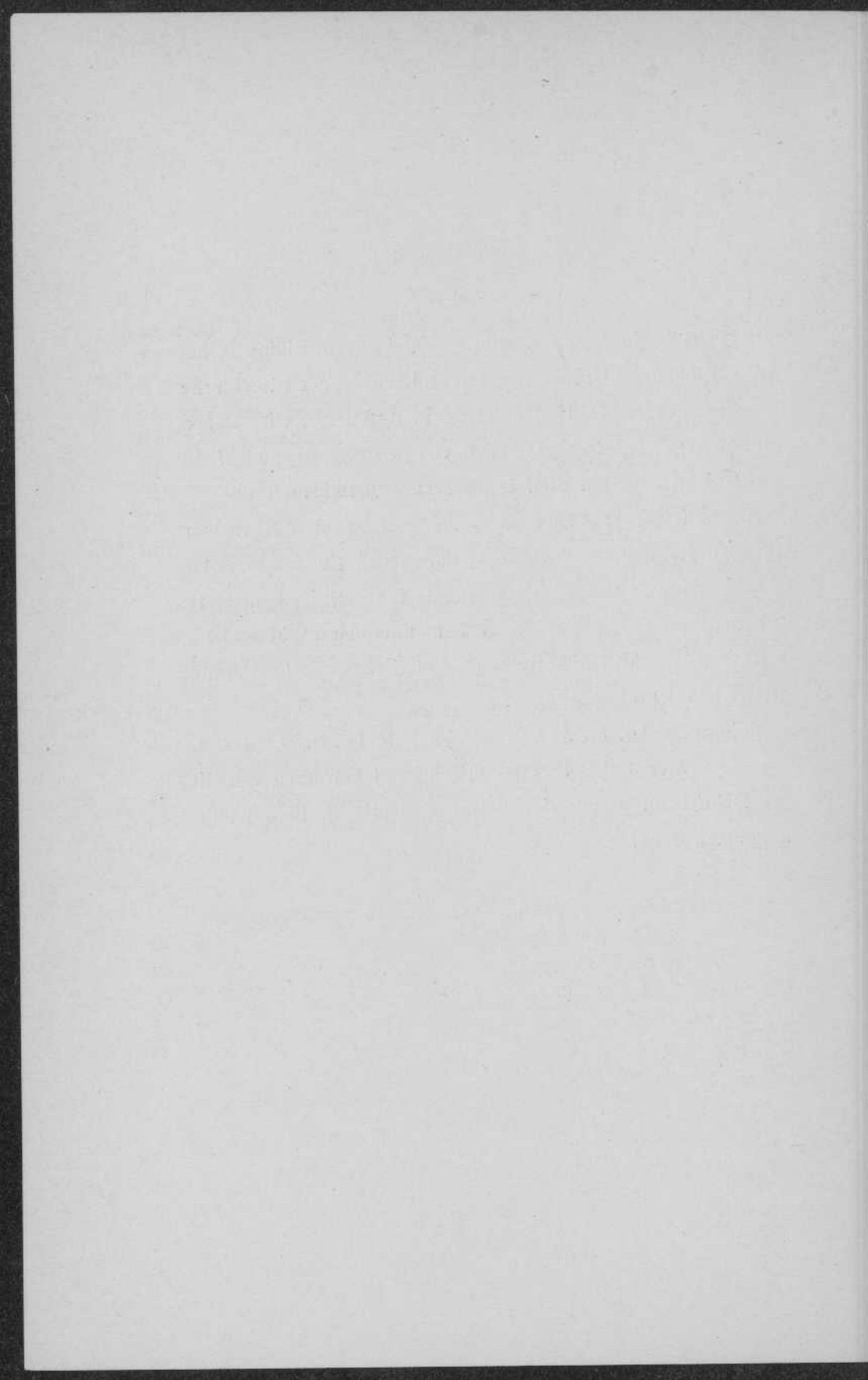


LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF CHICAGO

Bij het beëindigen van mijn academische opleiding is het mij een behoefte U, Hoogleraren en Lectoren der Utrechtsche Hoogeschool en U, Hooggeleerde PEKELHARING, wier lessen ik het voorrecht had te mogen volgen, mijn erkentelijkheid te betuigen voor het door U gegeven onderwijs.

Als assistent van mijn vader mede te mogen werken aan zijn mooie, nieuwe onderzoek, dat steeds groeiende is en steeds nieuwe perspectieven opent, is een niet genoeg te schatten voorrecht, waarvoor ik hem uitermate dankbaar ben. Dat dit proefschrift hieraan kon worden ontleend is voor mij een rede tot groote vreugde.

Mejuffrouw Dr. M. A. VAN HERWERDEN, Dr. H. ZEEHUISEN, en allen wier hulp of raad mij bij het bewerken van dit proefschrift tot steun zijn geweest, betuig ik hierbij mijn hartelijken dank.





INHOUD.

	Bladzijde
§ 1 Inleiding	1
§ 2 Automatie	2
Figuur 1a Paradoxon Kalium-Emanatie Petromyzon. (Prik)	16
„ 1b Paradoxon Emanatie-Kalium. 't Zelfde dier.	16
„ 2 Frequentie-kromme.	18
„ 3 Alpha-electrocardiogram Petromyzon. (Prik)	19
§ 3 Krachtsuiging	20
Figuur 4 Uraan-ergogram apex cordis. Rana. (Kikvorsch)	23
§ 4 Prikkelbaarheid	24
Figuur 5 Excitabiliteit (Ventrikel) en irritabiliteit (Apex cordis) bij uraan-toestand. Rana. (Kikvorsch)	27
„ 6a Woelbewegingen na mechanische prikkeling bij kalium-toestand. Anguilla. (Aal)	29
„ 6b Idem bij uraan-toestand	29
§ 5 Geleidingsvermogen	30
Figuur 7 Overgangsverschijnselen en paradoxon bij ver- schillende doseeringen. Anguilla. (Aal)	37
„ 8 Sino-ventriculair rythme. Anguilla. (Aal)	39
§ 6 Tonus.	40
§ 7 Vagusprikkeling	44
Figuur 9 Vaguswerking bij kalium- en uraantoestand. Tes- tudo. (Schildpad)	50
§ 8 Feitelijke uitkomsten.	52
§ 9 Beschouwingen	55
Samenvatting	64

INDEX

1	Einleitung
2	1.1. Allgemeines
15	1.2. Aufgabenstellung
16	1.3. Aufbau des Systems
18	1.4. Funktionsbeschreibung
19	1.5. Datenflussdiagramm
20	1.6. Zeitplan
22	1.7. Zusammenfassung
24	2.1. Systembeschreibung
27	2.2. Systemanforderungen
28	2.3. Systementwurf
29	2.4. Systemtest
30	2.5. Systemdokumentation
31	2.6. Systemwartung
32	2.7. Systemabschluss
40	3.1. Systembeschreibung
44	3.2. Systemanforderungen
50	3.3. Systementwurf
53	3.4. Systemtest
55	3.5. Systemdokumentation
64	3.6. Systemwartung

§ 1. Inleiding.

Indien ik begon met aan dit proefschrift een overzicht vooraf te laten gaan, zoowel van den strijd tusschen de aanhangers der neurogene theorie en de volgelingen van GASKELL ¹⁾ ²⁾ en ENGELMANN ³⁾, als van de resultaten, waarop het onderzoek naar den physiologischen invloed der radioactieve substanties kan wijzen, zouden beide onbevredigd laten. Het eerste, omdat het door noodzakelijke beperking onvolledig zou zijn, het tweede, omdat het in zijn volledigheid zoo beperkt zou wezen.

Het samenbrengen van argumenten voor en tegen de myogene theorie is trouwens overbodig. In ieder leerboek vindt men hen min of meer talrijk aangegeven, in ieder handboek, al naargelang de sympathie van den schrijver volledig in de een of andere richting. De moderne verzamelingen ⁴⁾ stellen zich op myogeen standpunt. TIGERSTEDT ⁵⁾ plaatst hen in zijn Physiologie des Kreislaufes met groote onpartijdigheid naast elkaar.

En zoo beperkt zelfs is de radio-physiologie van dit oogenblik, dat zij zich laat resumeeren in twee wetten:

- 1°. de wet der aequi-radio-actieve vervanging,
- 2°. de wet van het radio-physiologisch antagonisme.

De consequenties gaan wel is waar ver. En toch slechts met een klein deel van deze zullen wij ons behoeven bezig te houden, want het doel van dit proefschrift is na te gaan welk verband er bestaat tusschen de nieuwe gegevens en de verschijnselen, die de myogene theorie heeft samengebracht.

Allereerst rijst de vraag of er al dan niet harmonie mag worden gezien tusschen de radio-physiologische vondsten en de klassieke leer. Daartoe zullen achtereenvolgens: automatie, krachtsuiting,

1) W. H. Gaskell. Journ. of Physiol. Vol. IV pag. 43.

2) W. H. Gaskell in E. Schaefer's Textbook of Physiologie Vol. 2 p. 169.

3) Th. W. Engelmann. Onderzoekingen Physiol. Lab. Utrecht 4e reeks Deel IV p. 1 1896.

4) Hofmann in W. Nagel's Handbuch der Physiologie, Gaskell, l. c.

5) R. Tigerstedt. Physiologie des Kreislaufes 2e Aufl. Bd. II. p. 133. 1921.

prikkelbaarheid, geleidingsvermogen, tonus, vagus-synapsis moeten worden behandeld, Daarna komt het wijder perspectief: het omzien naar een mogelijkheid tot dieper doordringen in de functie van het geïsoleerde hart, los van de oude gegevens.

Dit program brengt mede, dat men bij zijn technische uitvoering eerst nagaat, wat er geschiedt, wanneer men het kalium uit de physiologische vloeistof weglaat; vervolgens wat er gebeurt, wanneer men in die voedingsvloeistof het kalium vervangt door een ander radioactief element; in de derde plaats wat er voorvalt, wanneer men twee stralers van tegengesteld teken snel op elkaar laat volgen of tegelijkertijd samenbrengt. De quantitative verhoudingen zullen, zooals van zelf spreekt, de uitkomsten beheerschen. Maar ook, wanneer men die in rekening heeft gebracht, zal men gedwongen zijn de omringende omstandigheden in aanmerking te nemen.

§ 2. Automatie.

Sinds 1916 hebben te Utrecht in het Physiologisch Laboratorium een reeks onderzoekingen plaats gehad, waardoor de invloed van het kalium op de automatie van verscheidene organen bij verschillende dieren werd nagegaan. Achtereenvolgens werden de harten van kikvorsch ¹⁾, pad ²⁾, aal ³⁾, konijn ⁴⁾ onderzocht. Verder waren de darmbewegingen van kat, konijn en muis ⁵⁾, de automatie van den uterus van konijnen, muizen en caviae ⁶⁾ en de bewegingen van den oesophagus van den kikvorsch ⁷⁾ onderwerp van nasporing. Telkens kwamen bij deze onderzoekingen twee rubrieken van feiten naar voren, die daarenboven nog bij het bestudeeren der doorlaatbaarheid voor water van het vaatepitheel ⁸⁾ en van den samenhang van vasomotoren en vaatwand waren aangetroffen ⁹⁾.

1) T. P. Feenstra. Onderz. Physiol. Lab. Lab. Utrecht. 5e Reeks Deel XVII, p. 137 en 140. 1916.

2) Niet gepubliceerde onderzoekingen in het laboratorium gedaan.

3) Idem.

4) E. H. Jannink en T. P. Feenstra. Ned. tijdschr. v. geneesk. 1920, Deel II p. 1406.

5) E. H. Jannink. De invloed van het kalium op de beweging van den darm. Diss. Utrecht, 1921.

6) H. de Raad. Radioactiviteit en uterusbewegingen. Diss. Utrecht 1922.

7) C. E. Benjamins. 4e Physiologendag, Amsterdam.

8) I. Gunzburg. Arch. neerl. de Physiol. T. II p. 364, 1918.

9) K. T. A. Halbertsma. De vasomotorische prikkelbaarheid onder invloed van radioactieve elementen en hormonen. Diss. Utrecht 1922.

Het bleek mogelijk ze in de twee zooveen genoemde wetten samen te vatten ¹⁾).

Ter nadere toelichting zij het volgende kort opgemerkt: Campbell en Wood ²⁾ toonden in 1906 aan, dat kalium radiactief is en aangezien dit het eenige element in ons lichaam is, waaraan deze eigenschap toekomt, rees in 1916 bij mijn vader de vraag of misschien de vitale beteekenis van het kalium hierop berust. Reeds S. Ringer was het bekend, dat noch kalium noch calcium in de doorstromingsvloeistof gemist kunnen worden, wileen uit het lichaam genomen hart zijn functie behouden. Hij zegt o.a. „If these two salts are not present in the correct proportions then the trace will become abnormal” ³⁾ en in een volgende publicatie: „we see then that a potassium salt, by its influence on dilatation, is essential to the maintenance of contractility” ⁴⁾. Ook gelukte het hem aan te toonen, dat rubidium in de plaats van kalium kan worden gesteld. Ook caesium kan dienen, doch minder goed. Hierbij was het sindsdien gebleven, hetgeen ook begrijpelijk is, daar S. RINGER en zijn tijdgenoten geen andere dan chemische denkbeelden konden bezitten. De Becquerelstralen werden eerst in 1896 ontdekt, en uitbreiding van de stralingsidee tot het organisme was eerst sinds 1906 mogelijk. Vreemd blijft het, dat tien jaren van 1906—1916 moesten verlopen, alvorens het vervangingsvraagstuk opnieuw aan een onderzoek werd onderworpen en nu op breeder grondslag. Hoe het zij, terstond reeds, bij het eerste aanvatten, bleek het in het Utrechtsche Laboratorium mogelijk in plaats van het kalium in alle kunstmatige doorstromingsvloeistoffen eenig ander, geheel willekeurig, radioactief element te stellen, onverschillig of dit alpha- of beta-stralen uitzendt. Zelfs met radiumemanatie, aan de doorstromingsvloeistof zonder kalium toegevoegd, laat zich het herstel van functie bereiken, nadat deze door kaliumonttrekking was verloren gegaan. Daarbij moet worden zorg gedragen, dat de kinetische energie der gebruikte corpusculaire straling ongeveer even groot is als de kinetische energie, gedragen door de straling van de voor de automatie noodzakelijke hoeveelheid kalium. Men kan berekenen hoeveel dit voor elk element bedraagt door uit te gaan, van de activiteit van radium, in evenwicht met zijn omzettingsproducten, dat dus zoowel alpha- als beta-stralen uitzendt. Zekere willekeurige veronderstellingen moeten daarbij worden gemaakt en becijferingen van deze soort zullen wel altijd tot strijd aanleiding geven.

In 1916 werd als volgt te werk gegaan. Lazarus ⁵⁾ bepaalde empirisch in een ionisatiekamer het ioniseerend vermogen van verschillende radioactieve stoffen en vond, dat de werking van beta-radioactiviteit van het kalium staat tot de beta-radioactiviteit van het radium als $4 : 10^9 = 1 : 250000000$.

1) H. Zwaardemaker. Arch. int. de Physiol. Vol. XVIII. Volume dédié à Leon Frédéricq p. 282. 1921.

2) N. Campbell a. A. Wood. Proc. of the Cambridge Philosophical Society. Vol. XIV, p. 15, 1906.

3) S. Ringer. Journ. of Physiol. Vol. IV p. 32. 1883.

4) S. Ringer. Journ. of Physiol. Vol. IV p. 222. 1883.

5) P. Lazarus. Handbuch der Radium Biologie und -Therapie pag. 264.

Rutherford¹⁾ geeft aan, dat de totale hoeveelheid kinetische energie per seconde, die een gram radium in evenwicht met zijn bijproducten afstaat 1.38×10^6 erg. bedraagt. Hij zegt²⁾ daarenboven, dat hiervan 4.4×10^4 erg. aan de beta-stralen toekomt ($= 3.2\%$). Deelt men dit door 250000000 dan zou men 17.6×10^{-5} erg., als de hoeveelheid kinetische energie, die per sec. een gram kalium verlaat, verkrijgen, wanneer ioniseerend vermogen en kinetische energie gelijk waren. Doch de beta-straling van het kalium is $8 \times$ doordringender dan de beta-straling van het radium en dus is de hoeveelheid energie van kalium uitgaande, die eenzelfde luchtionisatie te weeg brengt $4 \times$ groter. Men moet dus het ionisatiegetal met 4 vermenigvuldigen om de kinetische energie, uitgezonden door een gram kalium te verkrijgen. Het verkregen cijfer kinetische energie van 7×10^{-4} erg. is dus de hoeveelheid kinetische energie van het kalium, die men vergelijken mag met de 4.4×10^4 door Rutherford aangegeven. Daarna gaat men tot de alpha-straling van het radium over. De berekening echter geldt alleen voor het radium in evenwicht met zijn bijproducten. Heeft men radium in een Ringersche vloeistof, dan moet men de werking der omzettingen producten buiten rekening laten, daar de atomen als vrije ionen verspreid zijn. Deze losse atomen zullen uit den aard der zaak niet omringd blijven door atomen, die in den loop van den tijd zijn ontstaan. Daar Rutherford aangeeft, dat het praeparaat in evenwicht met zijn bijproducten 50 malen sterker is dan het zuivere radium, wordt dus de verhouding van de kinetische energie van het kalium tot de kinetische energie van het zuivere radium ongunstiger voor het radium dan zoo even.

Directe gegevens in de radiologische literatuur³⁾ hebben tot doseeringen uraan en thorium gevoerd, die in het algemeen met bij de proefnemingen doeltreffend bevonden hoeveelheden overeenstemmen. Dat de berekende cijfers steeds kleiner waren als de empirisch gevonden hoeveelheden, hoeft niet te verbazen, wanneer men bedenkt, dat in de cel een hoeveelheid niet of moeilijk diffusibel kalium is, die aan de alpha-stralers antagonist zal zijn. Immers dit is de inhoud der tweede wet. Bij alle proeven is gebleken, dat, wanneer alpha- en beta-stralen te gelijktijd hun invloed doen gelden, zij elkanders werking over en weer opheffen. Dit heeft men bijv. wanneer men aan de doorstromingsvloeistof van een op gewone Ringer kloppend hart plotseling het kaliumchloride onttrekt en er uranyl-nitraat in de plaats geeft. De beta-stralen van het kalium zullen nu, zoolang dit metaal nog niet geheel is weggespoeld, invloed uitoefenen, terwijl daarnaast de alpha-stralen van het uranium hun werkzaamheid ont-

1) E. Rutherford. Marx. Handbuch der Radiologie II Radioactive Substanzen und ihre Strahlungen p. 519.

2) Rutherford, l. c. p. 522.

3) H. Geiger in Graetz. Handbuch der Electricität und des Magnetismus. Band III pag. 93, 1914.

vouwen. Aangezien deze voortdurend worden toegevoegd en het kalium al minder en minder voorhanden is, zullen er te gelijker-tijd invloeden van beiden inwerken. Een op zich zelf is misschien nog net even voldoende om de automatie te onderhouden. Samen-gevoegd zouden zij, als zij in denzelfden zin werken, een normale kracht uitoefenen. Zij zijn echter elkaar tegengesteld en daardoor is hun gezamenlijk effect nul, zoodra de beide krachten elkaar geheel opheffen of samen onvoldoende zijn. Dit houdt zoo lang aan, totdat voldoende kalium is weggespoeld en de alpha-straler in genoegzame hoeveelheid is aangestroomd om de volle aequiva-lente werking te ontvouwen. Nadat men de doorstroomings-vloeistoffen heeft verwisseld, ziet men eerst geen verandering, daarna treden verschillen met het oude rythme aan den dag, hetzij dat de automatie geheel ophoudt, hetzij dat er onregelmatige tusschenpauzen ontstaan en verdwijnen en er veranderingen in het beloop der contracties zichtbaar worden. Zulke overgangsverschillen duren langer of korter al naar gelang de hoeveelheden der beide stralers, die men heeft. De overgangen kunnen ook ontbreken en de vol-slagen stilstand geheel onvoorbereid komen en verdwijnen. Dit geschiedt, wanneer men met volmaaktequivalente hoeveelheid heeft gewerkt. Dan ook kan het blijken, dat bij vermenging der beide vloe-i-stoffen de stilstand blijvend wordt, in dien zin intusschen, dat hij voor de oorspronkelijke beweging plaats maakt, wanneer een der aequivalente stralers wordt vermeerderd of verminderd. Colloid-chemische beschouwingen of bestudeering der ionenbalanceering, gedurende den tijd, dat beide soort stralers naast elkaar aanwezig zijn, kunnen de verschijnselen niet toelichten. Neemt men echter een biologisch antagonisme van beide soort stralen aan, dan kan men alle verschijnselen geredelijk verklaren. Behalve het min of meer toevallig vinden van een evenwicht, zooals dat soms bij de plotselinge overgangen van de eene soort stralen op de andere optreedt en die men als zoogenaamd paradoxon van andere over-gangsverschijnselen onderscheidt, kan men ook geheel bewust geheele reeksen van deze toestanden opsporen, wanneer men slechts de juiste hoeveelheden alpha- en beta-stralen blijvend in de doorstroomingsvloeistof samenbrengt. Slechts tastende en met geduld zijn de hoeveelheden, die elkaar opheffen te vinden, want vaak overheerscht de eene of de andere soort.

In den loop van den tijd zijn talloze van dergelijke even-wichten gevonden¹⁾. Dit is echter alleen dan mogelijk, wanneer

1) A. M. Streef, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, 5e Reeks, Deel 19 p. 1.

de doorstroombingsvloeiſtof direct op de weefſels kan inwerken. Geſchiedt de normale voeding door middel van een vaatſteſel, dan zou alleen een doorſtooming van hieruit tot het doel kunnen voeren. Vandaar dat bij de organen van warmbloedigen dergelijke evenwichten zooveel moeilijker zijn te bereiken. Het nul-mengſel zooals dat door JANNINK¹⁾ en HALBERTSMA²⁾ is gebruikt, geeft niettemin een voorbeeld.

Automatie is het vermogen van de cel om zonder prikkeling van buiten, rythmiſch den toestand te ſcheppen, die tot een contractie kan aanleiding zijn. Latent is deze automatie als omſtandigheden van buiten de ſamentrekking beletten.

Het hart van het embryo vertoont reeds dit vermogen, voordat de eigenlijke musculatuur (fibrillen) zijn gevormd³⁾. Ook buiten het lichaam gecultiveerde hartcellen vertoonen automatie mits zij een zekere rekking ondergaan⁴⁾. In oorsprong is dus de automatie een eigenschap van de hartſpier zelf en onafhankelijk van zenuw-invloeden. GASKELL⁵⁾ en ENGELMANN⁶⁾ konden uitgaande van de hypothese, dat dit ook bij het volwassen individu het geval was, alle eigenschappen van de hartſpier verklaren en deze theorie heeft gaandeweg de meeste physiologen bevredigd. Voordat, vooral ENGELMANN, de myogene theorie had ontwikkeld en tot heerschappij had gebracht, had de neurogene opvatting geheerſcht, doch niet voldaan. Slechts door in het myocardium overal zenuw-elementen aan te nemen, waarmede alle ſpiercellen in verbinding ſtonden kon men de meeste moeilijkheden omgaan. ENGELMANN⁷⁾ toonde aan, dat de geleiding noodzakelijkerwijze myogeen moet zijn. Zij heeft in den overgangsbundel langzamer plaats dan in de overige ſpier, en in beide langzamer dan in zenuwvezelen⁸⁾.

W. M. Levend, *ibidem*, 6e Reeks, Deel 2 p. 162.

Mej. L. Kaiſer, *Arch. Neerl. de Physiol.* t. 3. p. 587. 1919.

K. T. A. Halbertsma, de vasomot. prikkelbaarheid onder den invloed van radioactieve elementen en hormonen, *Diss. Utrecht*. 1922.

1) E. H. Jannink. l. c.

2) K. T. A. Halbertsma. zie 1). pag. 5.

3) J. Sobotta. Über die Entwicklung des Blutes, des Herzens und der grossen Gefäſsstämme der Salmöniden nebst Mitteilungen über die Ausbildung der Herzform. *Anatomische Hefte* XIX p. 637.

4) N. C. Lake, *J. of Physiol.* vol. 50. p. 364, 1915.

5) Gaskell l. c.

6) Engelmann l. c.

7) Th. W. Engelmann, *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*, 4e Reeks, Deel III p. 62. 1894.

8) W. A. Boekelman, *Het pantokymographion*. *Dissert. Utrecht* 1894.

Sindsdien wordt de neurogene opvatting steeds meer teruggedrongen en nu meestal slechts ongeuit beleden. Een tijdelijken steun kreeg zij toen CARLSON ¹⁾ bij het hart van den volwassen *Limulus* aantoonde, dat de automatie door zenuwelementen wordt beheerscht. Doch later ²⁾ is hem bij voortgezet onderzoek gebleken, dat ook bij dit dier het hart automatie bezit, voordat er zenuwelementen in aanwezig zijn. Sedert zijn geen belangrijke feiten naar voren gekomen, die een neurogene theorie noodzakelijk zouden maken. HABERLANDT ³⁾ vond zelfs een methode om vagus en accelerans definitief te vernietigen. Hierbij gaan naar alle waarschijnlijkheid ook de andere zenuwcellen te gronde, zoodat men hiermede het orgaan geheel van zenuwinvloed bevrijden kan. Men ziet niettemin de kloppingen ongestoord doorgaan.

Het was wenschelijk de reeks experimenten met betrekking tot de automatie uit te breiden tot het geheele hart in situ. Tegelijkertijd bestaat het streven de proeven op dieren van verschillende klasse te doen. Daarom werd als nieuw dier de *Petromyzon fluviatilis* (prik) genomen. (20 exemplaren werden gebruikt).

De *Cyclostomen* zijn de laagst ontwikkelde vertebraten, waarbij van een hart sprake kan zijn. Het musculouse orgaan bestaat uit een sinus, een atrium, een ventrikel en een conus arteriosus, die in den bulbus arteriosus overgaat. Het staat dus in ontwikkeling gelijk aan het embryonale menschenhart na de 3e week, voordat het septum atriorum zich heeft gevormd. Het hart is ingesloten in een kraakbeenig pericardium, dat als een stijve doos er om heen ligt. Het sluit zeer nauw aan en vormt de eenige beschutting van het hart tegen laesies van buiten. Het pericardium ligt van voren direct tegen den kieuwkorf aan. Het weefsel vertoont hier eenige minder dikke plaatsen en is niet zoo gelijk van bouw als aan de caudale zijde, waar het als een koepel om het hart ligt. De vaten gaan door het pericardium heen. De dorsaal gelegen sinus venosus ontstaat door het samenkomen van verschillende venae. Zij wordt geheel door de overige deelen bedekt, wanneer men het hart van ventraal uit openlegt. Tilt men echter de kamer op of knipt men den bulbus arteriosus door, dan ziet men haar duidelijk liggen. Het veneuse bloed wordt door de beide ductus Cuvieri aangevoerd. In den rechter komt, van

1) A. J. Carlson, Amer. J. of Physiol. Vol. 13. 1905.

2) A. J. Carlson, Amer. J. of Physiol. Vol. 21, p. 1. 1908.

3) L. Haberlandt, Ztschr. f. Biol. Bd. 71. p. 75. 1920.

de craniale zijde, de rechter vena jugularis, van de caudale zijde de vena cardinalis. In den linker ductus monden de vena cardinalis sinistra en de vena jugularis sinistra te samen vereenigd uit. Craniaal hiervan mondt de vena jugularis inferior. In de vena cardinalis sinistra mondt ook de vena hepatica.

Op den overgang van sinus en atrium vindt men twee horizontale kleppen, die echter het lumen niet volledig afsluiten, zoodat men na iederen slag van het hart een gedeelte van het bloed in de venae ziet terug stroomen.

Het atrium ligt geheel om den ventrikel heen, alleen aan de rechterzijde zichtbaar. Tusschen atrium en sinus liggen een paar kleppen. Zij sluiten de opening van den canalis auricularis geheel af. Fijne peesdraadjes beletten het terugslaan in de holte van het atrium. Zoowel atrium als ventrikel hebben een sponsachtigen bouw, doch de spiermassa van den ventrikel is grooter en krachtiger ontwikkeld. De lacunen liggen er regelmatig en naar den conus toe ziet men de spierschotten convergeeren.

De wortel van den conus reikt tot diep in de massa van den ventrikel. Op de grens van den musculairen conus en den uit bindweefsel en elastische vezels opgebouwden bulbus vindt men twee vliezige kleppen. De bulbus zet zich als arteria branchialis onvertakt tot aan het vierde kieuwgat voort¹⁾.

Het dier wordt gedecapiteerd en het lichaam ongeveer 3 vingers achter de laatste kieuwopening doorgeknipt. Het craniale deel wordt ruggelings vastgespeld op een rechthoekig kurkplaatje. De buikwand wordt nu in de mediaanlijn opengeknipt tot de stompe punt van de schaar tegen het kraakbeenige pericardium stuit. Dit wordt nu voorzichtig vrijgepraepareerd en lever en ingewanden verwijderd. Men ziet dan het hart levendig pulseeren. Vanuit een opening in een der zwakkere plaatsen van het craniale deel van het pericardium gemaakt, wordt zoo veel mogelijk van het kraakbeen weggeknipt. Om te doorstroomen wordt een rechte canule in de rechter vena cava gebracht; (hierdoor omgaat men lekken van uit de vena hepatica). Daar men de lever weggenomen heeft is dit gevaar niet denkbeeldig; omdat de vena-kleppen niet voldoende functionneeren, is het noodig de aderen af te binden. Aangezien zij alle bij elkaar in de as van het lichaam loopen, kan men hen gezamenlijk met een ligatuur op de rechter canule als stut afbinden. Bij het wegnippen van het pericardium wordt vaak de vena jugularis inferior geopend. Zij laat zich echter gemakkelijk onderbinden. Op deze wijze moet alle doorstromingsvloeistof het hart via de kieuwarterie verlaten. Men kan in de art. branchialis zoo noodig een canule inbrengen en zoo de vloeistof afvoeren. Wil men den cranialen wand van

1) Men vergelijke C. Vogt und E. Jung. Lehrbuch der practischen vergleichenden Anatomie II. 379.

den sinus bereiken, dan moet men den conus arteriosus doorknippen, de vloeistof wordt dan bij iedere contractie met kracht uit den ventrikel gespoten.

De doorstroombingsvloeistof bestond eerst uit:

1000 gr. aqua communis,
6 gr. chloretum natricum
200 mgr. chloretum calcicum siccum.
200 mgr. bicarbonas natricus.

Later toen de zomer naderde werd het calciumgehalte verhoogd tot 240 mgr.¹⁾ Voor mijn experimenten schijnt de calciumdosis van geen overwegend belang te zijn, daar ik in enkele gevallen de hoeveelheid CaCl_2 tot 400 mgr. p. L. verhoogd heb, zonder eenige veranderingen in het gedrag der dieren te zien. Het gehalte aan keukenzout verhoogde ik later tot 6.5 gram per Liter, om in overeenstemming te zijn met de andere laboranten, maar verder zonder eenig bijoogmerk of bijzondere reden. Wijziging der functie viel mij niet op.

De vloeistof werd in drie flesschen van Mariotte van 1 of 2 liter inhoud gereed gezet. In ieder kon men naar believen kaliumchloride, uranylnitrat of thoriumnitrat doen. Door middel van 3 glazenbuizen met kraan, die in een gemeenschappelijk stuk samenkomen, en een korte nauwe caoutchouc slang stonden deze drie flesschen met de onmiddellijk in het hart uitmondende canule in verband.

In die gevallen, waarbij de doorstrooming met emanatie-houdende vloeistof plaats had, werd gebruik gemaakt van een klein Mariotte'sch fleschje van 300 cm^3 . Hierin werd eerst 200 cm^3 . kalilooze vloeistof gedaan en deze, voor de emanatie werd binnengeleid, met zuurstof verzadigd. Daarna werd de emanatiehoudende Ringer toegevoegd. In 300 cm^3 . kwamen op deze wijze steeds 100 Mache eenheden. Van het voordeel der Mariottesche flesschen, de handhaving van een constanten druk tijdens de proef, kon bij de emanatie-proeven geen gebruik worden gemaakt, daar anders emanatie met de doorborrelende lucht zou worden meegenomen en voor het experiment zoude zijn verloren.

De registratie geschiedde op roet door middel van aluminium hefboompjes, die met serre fines aan ventrikel en atrium waren bevestigd. De sinus bewegingen werden alleen met het oog gevolgd.

Om de geldigheid van de wet voor het prikkenhart na te gaan was het noodig eerst de hoeveelheid kalium te bepalen, die voor een goede automatie vereischt wordt. De laagste dosis hiertoe wordt in het vervolg minimum-kalium-dosis genoemd. Het best laat zij zich bepalen, nadat men eerst een hart door gebrek aan kalium tot stilstand heeft gebracht. Hierna kan men met steeds grooter wordende hoeveelheden kalium doorstroomen, tot men een regelmatig voortdurende reeks contracties verkrijgt. De aldus bereikte dosis is meestal grooter dan de dosis, die de eerste spontane slagen te voorschijn riep. De methode is omslachtig vooral bij harten in situ, die uit de omgevende weefsels telkens

1) S. de Boer. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht. Ve Reeks XIX pag. 254.

hun kalium-tekort aanvullen. Toch gelukte het op deze wijze in eenige gevallen het minimum te bepalen. Het ligt tusschen 10 en 30 mgr. kaliumchloride per liter Ringersche vloeistof, al naar de individueele behoefte van het dier. Nadat op deze wijze de ondergrens was bepaald geworden, werd de hoeveelheid kalium voortdurend opgevoerd, totdat het hart door een teveel aan kalium stilstaat. Het kaliumbedrag, waarbij dit plaats vond, noem ik maximumdosis. Deze ligt bij den prik zeer hoog 600–1100 mgr. per Liter. Soms waren zelfs zulke groote hoeveelheden noodig, dat het experiment bijv. bij 1600 mgr. werd gestaakt, zonder dat de bovengrens was bereikt. Bij zulke proeven kunnen de niet-radioactieve paradoxen van LIBBRECHT¹⁾, zeer misleidend worden, want men komt er door in de verzoeking een teveel aan te nemen, waar waarschijnlijk alleen van een nog onvolkomen aanpassing sprake mag zijn.

Tusschen de minimum en de maximum doses ligt de ideale hoeveelheid. De groote breedte waarbinnen het hart goed klopt maakt het moeilijk een keus te doen van de hoeveelheid, die het allerbest voldoet, doch in het algemeen kan men zeggen, dat op 100 à 150 mgr. KCl per liter Ringersche vloeistof ieder prikkenhart goed pulseert. Het bleek evenwel, dat wanneer men het hart niet eerst tot stilstand brengt doch direct een goede dosis zoekt, deze veel lager komt te liggen. Men komt dan met 50 mgr. KCl per liter heel vaak uit. Dit is in overeenstemming met het feit, dat een hart een ganschen morgen aan een bepaalde doseering genoeg heeft, doch 's middags bij diezelfde dosis voor een tekort komt te staan. Men moet deze verschijnselen toeschrijven aan het feit, dat men door het langdurig doorstroomen met kalilooze vloeistof aan het weefsel belangrijke hoeveelheden kalium onttrekt.

JANNINK²⁾ stelde in 1918 vast, dat er kalium uit de hartspeer wordt vrijgemaakt, MITCHELL en WILSON³⁾ bevestigden dit voor de sceletspier, CLARK⁴⁾ vond, dat in 2 uur $\frac{1}{3}$, in 6 uur $\frac{1}{2}$ van den voorraad kalium wordt weggewasschen. Extra-poleerend komt men naar dien maatstaf tot $\frac{1}{6}$ na een half uur, tot $\frac{1}{4}$ na een uur, zoodat na deze tijden resp. $\frac{5}{6}$, $\frac{3}{4}$, $\frac{2}{3}$, $\frac{1}{2}$ over blijft.

Brengt men deze cijfers in een graphische voorstelling, waarin

1) W. Libbrecht, Arch. Int. de Physiol XV pag. 446. 1920.

2) E. H. Jannink loc. p. 23.

3) P. H. Mitchell and J. W. Wilson. Journ. of gen. Physiol. Vol. 4 p. 45, 1921.

4) A. Clark. The J. of Pharm. and exp. Ther. Vol. XVIII p. 423, 1922.

de ordinaat door de nog aanwezige hoeveelheid kalium wordt bepaald en de abscis den tijd vertegenwoordigt, dan zal een lijn ontstaan, die na 6 uur ter halve hoogte is gekomen, en vandaar af waarschijnlijk nagenoeg parallel aan de abscis zal verlopen. Deze veronderstelling wordt gesteund door de bevindingen van P. J. VAN GULIK.¹⁾ Deze gaf aan hanen kaliumarm voedsel en zag nu, dat er aan de weefsels kalium wordt onttrokken. Zijn conclusie is, dat men twee hoeveelheden kalium in de cel moet onderscheiden:

„a) une quantité, qui est nécessaire aux fonctions vitales des „cellules, et n' est pas cédée par celles-ci, aussi longtemps qu'elles sont vivantes.

„b) une quantité mobile, qui dépend de la teneur en potassium, „au milieu intérieur du corps. Cette quantité doit diminuer et „même disparaître dans une diète pauvre en potassium.”

Hij maakt dus onderscheid tusschen depôt-kalium en diffusibel kalium, een verdeeling, die ook bij de proeven in ons laboratorium telkens als waarschijnlijk was aangenomen. Dat het depôtverlies bij langdurig uitwasschen zulke groote hoeveelheden worden kon werd ons eerst door CLARK²⁾ geleerd. Uit het citaat van VAN GULIK blijkt, dat men aan het depôt groote vitale beteekenis moet toekennen.

En in dezen gedachtengang wordt begrijpelijk, dat men na een stilstand door kaliumlooze doorstrooming ontstaan, een grooter hoeveelheid kalium moet toevoeren dan voordien, aangezien men niet alleen de vroeger werkzame dosis moet geven doch daarnaast het verloren kalium moet aanzuiveren. Beide het depôt-kalium en het diffusible metaal, dat in zijn hoeveelheid afhankelijk is van de concentratie in de doorstroomingsvloeistof, moet men voor de radioactieve werking aansprakelijk stellen.

CLARK³⁾ eischt van een ideale doorstroomingsvloeistof, dat het hart daarbij meer dan 24 uur ongestoord blijft kloppen, in hetzelfde rythme als onder natuurlijke omstandigheden, terwijl tevens in het electrocardiogram geen verandering in den afstand tusschen den P- en den R-top mag optreden. Aan deze eischen zullen nooit vloeistoffen kunnen voldoen, waaruit het kalium is weggelaten, zonder daarvoor in de plaats te stellen een met het kalium

1) P. J. v. Gulik. Arch. neerl. de Physiol. T. VI p. 334, 1922.

2) A. J. Clark l. c.

3) A. J. Clark l. c.

fysisch en chemisch geheel identiek element. Men zou hiervoor bijv. zijn niet radioactieve isotope plus van buiten komende straling kunnen kiezen. Vooralsnog staat ons een dergelijk element nog niet ten dienste of het moest een zeer zorgvuldig achtereenvolgens langs 3-voudigen weg, gezuiverd caesium zijn, doch ook dan moet men er rekening mee houden, dat al licht eenige radioactiviteit is achter gebleven en zeer groote doses caesium dus niet meer als niet-stralend mogen worden beschouwd. Biologisch verraden zij althans een werking $10 \times$ zwakker dan kalium, ook dan wanneer het ionisatievermogen in de ionisatiekamer nauw waarneembaar is.

Radioactieve isotopen zijn stoffen, die uit elkander ontstaan, doordat de atoomkern deeltjes uitzendt en hierdoor een zeker verlies lijdt. De fysische en chemische eigenschappen van de stoffen zijn afhankelijk van de electronen, die om de kern van het atoom heencirkelen. Deze blijven gelijk, welk verlies de kern ook lijdt, mits de algebraische som met een positief eindbedrag der ladingen dezelfde blijft. Isotopen verschillen dus niet in eigenschappen, alleen in atoomgewicht¹⁾.

Soddy had uit het bestaan der radioactieve isotopen de mogelijkheid van niet radioactieve isotopen afgeleid. In het boek van F. W. Aston „Isotopes” vindt men de bevestiging van deze veronderstelling: „The same „algebraic sum of the positive and negative charges in the nucleus when „the arithmetical sum is different gives what I call „isotopes” or isotopic „elements” because they occupy the same place in the periodic table. „They are chemically identical, and save only as regard the relative few „physical properties which depend upon atomic mass directly; physical „identical also”. Soddy geciteerd volgens Aston²⁾.

Kalium bestaat uit een mengsel van twee isotopen³⁾. De atoomgewichten hiervan zijn 39 en 41 met het gezamenlijk nummer no. 19. Aston zegt op p. 117. „The lighter elements are definitely not radioactive. The radioactivity „of potassium and rubidium is exceedingly small and its nature doubtful; „in any case it is best ascribed to minute vestiges of radioactive isotopes, „not to feeble radioactivity of the main constituents.” Bij 40 houdt de regel van van den Broek op, volgens welke het atoomnummer de helft is van het atoomgewicht en 19 is kleiner dan de helft van het atoomgewicht 40. Hier begint dus de kerncondensatie; legt men hier de bovengrens der lichte metalen dan zou men 41 radioactief kunnen denken zonder in strijd te zijn met den eersten zin van het citaat. Doet men dit niet en zoekt men nu welke stof dan wel de radioactieve isotope van het kalium zou kunnen zijn, dan valt de aandacht op de nog steeds open plek in het periodieke systeem, die door de stof met het atoomnummer 87 zou moeten

1) G. v. Hevesy u. F. Paneth. Sitzungsber. d. kaiserl. akad. d. Wissensch. Wien 1914. Bd. 123 IIa p. 1009.

2) E. W. Aston. „Isotopes. London. E. Arnold & Co., 1922 p. 12.

3) E. W. Aston p. 87.

worden bezet. Het zou deze verwante kunnen zijn, die K, Rb (en Cs?) radioactief maakt. Dit zou echter geen ware isotope in den strengsten zin des woords zijn. Waarom dan echter de stralen verschillend doordringingsvermogen hebben, laat zich niet inzien.

Onder de niet-isotope, doch verwante elementen komt ter vervanging rubidium in aanmerking. Doch dit is zelf radioactief en kan alzoo geheel voor kalium in de plaats treden. Door in de Ringersche vloeistof het kalium te vervangen door een zwaar metaal kan men natuurlijk nooit de normale omstandigheden benaderen, steeds zullen zoowel het atoomgewicht als de valenties sterk verschillen. Bij onze experimenten wordt dan ook niet gezocht naar vloeistoffen, die in staat zijn het orgaan gedurende een etmaal in goede conditie te houden, ons doel was bescheidener en moest dit ook zijn. Wij hadden slechts aan te toonen, dat het kalium als voorwaarde voor de automatie vervangen kan worden door andere radioactieve stoffen. De overige bijzonderheden der functioneering traden voor ons op den achtergrond. Uitsluitend wordt als eisch gesteld, dat de vervanger in staat zou zijn het hart gedurende eenigen tijd *bijv. een paar uur* regelmatig te doen pulseeren. Daarom kan ook zonder bezwaar gewerkt worden met het uranylnitrat. Sinds lang is dit als een sterk weefselgift bekend. Wanneer men bij een konijntje 1 mgr. uranylnitrat per kilogram lichaamsgewicht, hetzij subcutaan, hetzij per os in het lichaam brengt, sterven de dieren binnen 24 uur. Post mortem vindt men vooral een haemorrhagische glomerulonephritis.¹⁾ Het geïsoleerde hart en de motorische zenuwen kunnen veel meer verdragen, doch men mag het uraan geenszins als een indifferent vervangingsmiddel beschouwen. Naast de schade door de kalium-onttrekking aan het weefsel toegebracht, zal op den langen duur dus ook nog vergiftiging plaats hebben. Uraan-doorstroomingen moeten derhalve principieel niet langer worden voortgezet dan voor de beantwoording der vraag, die men zich gesteld heeft, op zich zelf noodig is.

Nadat een hart door onttrekking van het diffusible kalium tot stilstand was gebracht, werd aan de doorstroomingsvloeistof uranylnitrat in steeds stijgende doseering toegevoegd. Bleef men beneden de minimum-hoeveelheid, dan bleef het hart roerloos stil en slechts na mechanische prikkeling volgde een enkele systole. De aanwezigheid van de radioactieve straling in de

1) R. Fleckseder. Arch. f. ex. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 56 p. 54, 1907.

doorstroomingsvloeistof is klaarblijkelijk een noodzakelijke voorwaarde tot behoud der automatie. De mechanische aanraking is het criterium, waarop men kan besluiten of een hart al dan niet latente automatie bezit. Is zij aanwezig, dan blijft een herstel der spontane contracties mogelijk, zoodra men de radioactieve straling tot een voldoende sterkte heeft opgevoerd. Dit geschiedt door allengs de metaaldosis te verhoogen. Vaak komen de contracties spontaan. Een ander maal blijven zij eerst na een mechanische prikkeling doorgaan.

Evenals dat bij het kalium het geval is, geschiedt het herstel geleidelijk en wordt het rythme eerst na een tiental slagen regelmatig. De minimum-hoeveelheid uraan is grooter dan de aequi-radioactieve doses van het minimum-kalium; zij wisselen tusschen 5 en 20 mgr. per L.

De maximumdosis van het uranylnitraat lag in de meeste gevallen buiten de waarneming, daar het hart vaak nog bij 50 mgr. uranylnitraat per liter goed pulseerde en er bij grooter hoeveelheden een neerslag ontstaat, dat ieder verder toevoegen ongedaan maakt.

Behalve met uranylnitraat wordt het herstel der bewegingen met thoriumnitraat en met emanatie verkregen, zooals dit ook vroeger bereikt was ¹⁾. Dit laatste vooral is zeer belangrijk, daar men bij de zware metalen nog altijd denken kan aan chemische werkingen. De radium-emanatie echter is een gas, welks atomen als buitenste ring een gesloten keten van 8 electronen hebben en die dus geen chemische affiniteit kunnen bezitten.

Door het in de plaats van het ontbrekende kalium te stellen volgde oogenblikkelijk herstel. In andere proeven bracht ik het niet verder dan het orgaan te bewaren tegen de schade, die geheel ontbreken van kalium in de doorstroomingsvloeistof anders veroorzaakt. De 100 Mache eenheden, waarover ik te beschikken had, waren dan wel in staat het hart tot contractie te brengen, echter niet voldoende om het hierin te doen volharden en zoo een definitief herstel te geven. De mogelijkheid om met emanatie de automatie tot uiting te brengen was hier mede aangetoond, evenals het vermogen hiermee de latente automatie te onderhouden.

Nadat het gelukt was de eerste wet der radio-physiologie te bevestigen, was het duidelijk, dat zich bij het onderzoek op het antagonisme tusschen alpha- en beta-stralen geen moeilijkheden

¹⁾ H. Zwaardemaker et T. P. Feenstra. C. R. Soc. de Biol. V, 84, 1921 p. 377.

zouden voordoen. Het gelukte dan ook zonder eenige moeite volmaakte paradoxa te verkrijgen, zoowel bij den overgang van kalium naar uranium, thorium of radium-emanatie als omgekeerd. Het bleek bij deze experimenten, dat men in den prik een voortreffelijk object voor doorstrooimingsproeven heeft, waarmee men door de groote tolerantie-breedte, zoowel voor kalium als voor zijn vervangers geen zorgen hoeft te hebben omtrent een juiste doseering. Het hart is minstens evenzoo goed als dat van den kikvorsch in den winter.

Gaat men van kalium-automatie uit, dan krijgt men meestal eerst een aanzienlijke versnelling, heeft deze zijn maximum bereikt, dan neemt de frequentie geleidelijk af, blijft daarna gedurende eenige slagen ongeveer constant, waarna plotseling een stilstand optreedt. Deze is in de meeste gevallen slechts kort en vaak onderbroken door groepjes van twee, drie slagen. Zijn deze voorbij, dan volgt weer een regelmatig rythme, dat in gunstige gevallen gelijk wordt aan het oorspronkelijke kalium-rythme. Het duurt dus bij den overgang van beta- naar alpha-automatie vrij lang voor een evenwicht is bereikt. Klaarblijkelijk weet het kalium zeer lang de overhand te behouden. Gaat men echter van alpha-automatie uit, dan treedt de stilstand abrupt in zonder voorboden, de bewegingen blijven meestal veel langer weg en het duurt minder lang voor het definitieve rythme is verkregen. Na een tiental slagen, die met steeds korter tusschenruimten op elkander volgen is de frequentie weer geheel regelmatig.

De bewegingen van atrium en ventrikel eindigden en begonnen in alle proeven gelijktijdig, slechts een enkele maal kwam een voorbijgaande geleidingsstoornis tusschenbeide.

Bij den overgang van kalium naar emanatie (fig. 1a) en van emanatie naar kalium (fig. 1b) vindt men de zelfde soort overgangsverschijselen. Alleen geschieden zij over het algemeen wat vlotter. De versnelling bij den KCl-Em-overgang bijv. beperkt zich tot enkele slagen.

Het radio-physiologisch antagonisme doet zich dus bij den prik op dezelfde wijze gelden als bij de andere tot nog toe onderzochte dieren. Ter toelichting van verdere bijzonderheden werd op aalhartten geëxperimenteerd. Ik gaf hieraan de voorkeur, daar prikharten voor deze soort waarnemingen minder geschikt zijn, aangezien zij bij een gebrek aan kalium vaak geleidingsstoornissen vertoonen.

ENGELMANN toonde aan, dat automatie een eigenschap is, die

aan alle onderdeelen van het hart toekomt, met uitzondering dan misschien van de hartpunt ¹⁾). Ieder deel heeft zijn eigen rythme.

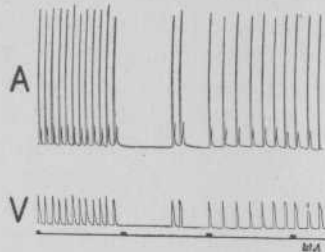


Fig. 1a. Paradoxon K → Em.

Hart prik, 40 mgr. kaliumchloride per Liter. 20 slagen voor 't begin der figuur is 100 Mache eenheden radium-emanatie in de plaats van het kaliumchloride getreden.

Bovenste curve heeft betrekking op atrium.

Onderste curve heeft betrekking op ventrikel. Beide gesuspendeerd.

Tijd in min.

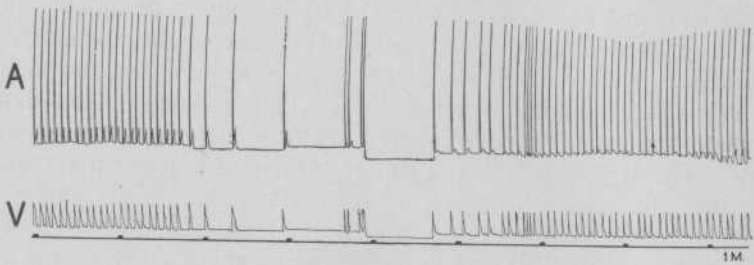


Fig. 1b. Paradoxon Em → K.

Vervolg van fig. 1a. Op het oogenblik van de vijfde pulsatie wordt met Ringer, waarin 40 mgr. kaliumchloride opnieuw doorstroomd.

Tijd in min.

GASKELL stelde hieromtrent een wet vast: „The power of independant rhythmical contraction decreases regularly as we pass from the sinus to the ventricle”. Het was nu de vraag of alle onderdeelen van het hart voor hun automatie eenzelfde behoefte hebben, dan wel of zij ieder voor zich een verschillende dosis eischen. Om dit na te gaan wordt een aalhart in situ gelaten en met kaliumlooze Ringer doorstroomd. Zooals te verwachten was, trad na eenigen tijd stilstand op. Voerde men nu kalium toe, dan

1) Langendorff, du Bois Arch. 1884 Suppl. p. 1.

bleek, dat reeds de eerste contractiegolf na den stilstand zoowel sinus als atrium en ventrikel in beweging bracht, zoodat in ieder geval de sinus met de geringste kaliumdosis genoegzaam neemt. Of voor de atriale en ventriculaire contracties de doseering anders is, valt op deze wijze niet uit te maken. Bepaalt men eerst de minimumdosis van het hart in situ en daarna van den geïsoleerden ventrikel, dan kan men echter de gevonden waarden niet onmiddellijk vergelijken, want de behoeften van de weefsels zijn door de langdurige doorstroming zoo gewijzigd, dat men hieruit geen conclusies zou mogen trekken. Een andere methode is echter, zonder de verschillende deelen onder zeer abnorme omstandigheden te brengen, niet gegeven, zoodat ik mij met het vaststellen van het bovengenoemde feit heb moeten tevreden stellen. Evenwel de doseering van geïsoleerde aalhart, waarbij de sinus door de ligatuur van atrium en ventrikel was gescheiden, wijken in het algemeen niet af van de hoeveelheden, die bij een hart in situ moesten worden gebruikt. Ook het kikvorschhart in situ en op de methode van KRONECKER geïsoleerd eischt ongeveer dezelfde hoeveelheden kalium. Men kan dus wel iets verder gaan dan de zooeven gemaakte onmiddellijke gevolgtrekking en het vermoeden uitspreken, dat de dosis tot herstel voor alle hartcellen gelijk genomen mag worden. Bij het herhalen der proeven met de zware metalen uranium en thorium in de plaats van het kalium werd hetzelfde gevonden. Het verschijnsel laat zich zonder speciale proefneming aan het begin der contracties na een volledig paradoxon waarnemen (zie § 5 fig. 4).

Het aantal contracties, dat een hart per minuut vertoont, wisselt sterk naar gelang der doseering. Bij verschillende proefnemingen was dit reeds gebleken. Bij den Petromyzon ging ik zelf dezen invloed na. Uitgaande van den stilstand door kaliumlooze doorstromingsvloeistof bepaalde ik de minimum-dosis kalium. Van hieruit steeg ik regelmatig in concentratie en bepaalde na 5 minuten het aantal slagen per minuut. In onderstaande figuur is het resultaat neergelegd. Er blijkt een lineair toenemen der frequentie te bestaan. Bij 800 mgr. KCl per Liter traden geleidingsstoornissen op. Het registreren der frequenties bij hooger doseering was dus uitgesloten. De afwijkingen van de rechte lijn zijn vooral bij lage doseeringen sterk. Relatief was daar het dosisverschil ook het belangrijkste en misschien was de tusschenruimte van 5 min. wat te krap genomen en had ik met een nog niet geheel stabiele toestand

te doen. Daarnaast beeld ik in dezelfde graphiek den invloed af, die verschillende kaliumdoseeringen hadden op den polsslag van een aalhart. De lijn mag als prototype gelden van een 20-tal curven, die ik kon samenstellen uit proefbladen, die Dr. Zeehuisen

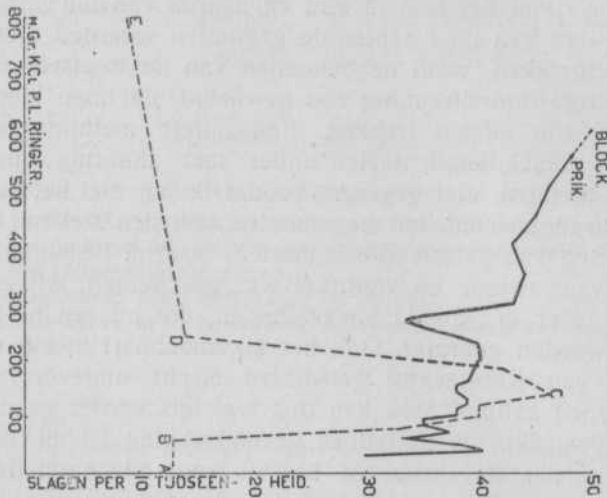


Fig. 2. Frequentie-kromme.

Op de abcis aantal slagen per tijdseenheid.
 Op de ordinaat " mgr. KCl. p.l. kalilooze Ringer.
 De gestippelde lijn heeft betrekking op het aalhart.
 De getrokken " " " " prik hart.
 N.B. De tijdseenheden zijn om de lijn op één figuur te kunnen brengen niet gelijk genomen, daar de frequentie bij kamertemp. voor de beide dieren sterk uiteenloopt (prik sneller).

mij ter hand stelde. Deze waren voor een ander doel gemaakt en daarom kon ik niet voor ieder hart de frequentie bij alle doseeringen tusschen minimum en maximum nagaan. Deelt men de aalcurve in 4 deelen ab, bc, cd, en de, dan kwam een tiental overeen met het stuk bc. Van de anderen waren 3 gelijk aan ab en 1 bestond uit cd en de, terwijl één met de was gelijk te stellen. Het gemiddelde van de tien curven, die met bc overeenkwamen, had een fraai lineair verloop. Min of meer komt de figuur overeen met die, welke SNIJDER¹⁾ geeft voor temperatuurs-

1) C. D. Snyder. Zeitsch. f. allg. Physiol. Bd. 15 p. 72, 1913.

invloeden. Een verklaring van dezen merkwaardigen invloed eischt echter een uitgebreid onderzoek.

A a n h a n g s e l.

Nadat JOLLES in 1917 had waargenomen, dat bij een hart, dat na doorstrooming met kaliumlooze RINGER was tot stilstand gekomen, zoowel het mechanogram als het electrocardiogram tegelijk stil bleven, voegde hij uranyl-nitraat toe en zag nu zoowel de pulsaties als de electrische verschijnselen terugkeeren. SLOOFF¹⁾ bestudeerde het electrocardiogram, dat ontstond bij de inwerking van kalium en zijn radioactieve vervangers. Hij vond als eindtoestand een scherp onderscheid tusschen α - en β automatie in den vorm van het electrocardiogram. In zijn proefschrift heeft hij zijn bevindingen uitvoerig beschreven. Het is dan ook meer uit curiositeit dan wel uit weetgierigheid, dat ik begon het electrocardiogram van het prikkenhart op te nemen en te photographeerden. De vorm komt bij het in situ gelaten, met kalium doorstroomde hart geheel overeen met de figuren, die ZWAARDEMAKER en NOYONS²⁾ en die welke NELLY C. BAKKER³⁾ omtrent het aalhart publiceerden. Doordat bij foutieve doseering heel vaak geleidingsstoornissen optraden, kon ik bij het atrio-ventriculair block den sinustop in de curve aantreffen. Het sino-ventriculaire rythme zou zich op deze wijze, zoowel bij α - als β -stralers zeer goed kunnen laten bestudeeren. Technische bezwaren echter verhinderden mij er tot nog toe in. Ook het electrocardiogram van het op α -straler kloppend hart biedt zich zonder moeilijkheden aan. Onderstaande figuur b.v. is afkomstig van een hart, dat op 5 mgr. thoriumnitraat geruimen tijd pulseerde. Het hart gaf later block, zooals te verwachten was bij deze lage doseering.

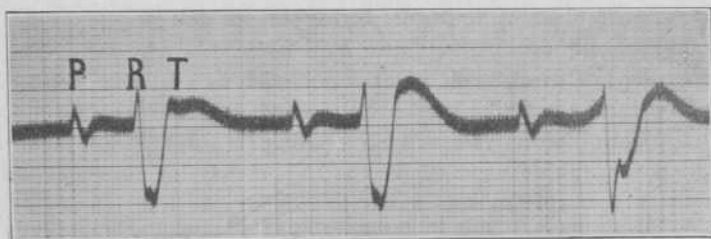


Fig. 3.

α -electrocardiogram in situ. Hart van *Petromyzon fluviatilis* bij doorstrooming met 5 mgr. thoriumnitraat per Liter. Electroden op sinus en ventrikel. Volgens de tele-methode van Einthoven opgenomen met grooten galvanometer, model Edelmann. Het spakenrad gaf $\frac{1}{10}$ sec.

1) J. P. Slooff Diss. Utrecht. 1922.

2) H. Zwaardemaker en A. K. M. Noyons. Arch. di Fisiologia Vol. 7 p. 369, 1909, Jub. Fano.

3) Nelly C. Bakker. Zeitschr. f. Biol. Bd. 59, p. 335, 1912. Bijdragen Amsterdam II 1912 — 1913.

De figuur is een fraai voorbeeld van het electrocardiogram bij alpha-automatie en biedt alle eigenaardigheden van fig. 3 p. 41 bij SLOOFF¹⁾). Alleen is, omdat bij mij het hart in situ bleef, ook de P-top aanwezig. Deze vertoont oogenschijnlijk geen verschillen bij alpha- of beta-automatie. Misschien dat deze eerst bij het geïsoleerde atrium naar voren komen. Hieromtrent bezit ik echter niet voldoende gegevens.

§ 3. Krachtsuiting.

Om na te gaan of het kalium invloed uitoefent op de kracht van de contracties, werden eenige proeven gedaan met de geïsoleerde hartpunt. Dit object is uit zich zelf onbewegelijk, doch kan door elektrische prikkeling tot contractie gebracht worden. Ieder van deze samentrekkingen is maximaal. De sterkte van den prikkel oefent hierop geen invloed, mits hij slechts de drempelwaarde overschrijdt en niet al te geweldig is. De snelheid, waarmede de prikkels op elkander volgen, doet evenmin iets ter zake, mits de contracties niet zoo snel op elkander volgen, dat een systole intreedt voor de diastole geheel ten einde is. Van de lengte der diastole is het dus afhankelijk, hoe groot bij deze proeven dan de maximum-frequentie mag zijn. Gaat men hierboven, dan ontstaat een schijnbare tonus, die ik liever interceptie noem, waarop ik later hoop terug te komen²⁾). Ik deed mijn experimenten naar het voorbeeld van SASAKI³⁾). Deze bevestigt de geïsoleerde hartpunt tusschen twee elektroden in het wijde deel van een trechter en omgeeft het geheele orgaanstuk daarna met de voedingsvloeistof. Geleerd door de ervaringen van JANNINK⁴⁾) streefde ik er echter naar de vloeistof permanent te ververschen.

In plaats van den trechter gebruikte ik daarom een groote wijde Symescanule, waarin zijdelings een buisje mondt. In dit buisje bracht ik nu een stopje, waardoor zoowel het haakje als een platina draadje was gestoken. Door en het draadje en het haakje in de elektrische keten op te nemen

1) J. P. Slooff, Ventrikel-electrogram van kikvorsch en aal onder invloed van radio-actieve atomen. Diss. Utrecht 1922.

2) De nieuwe systole valt in alvorens de diastole volledig is; de voetpunten liggen daardoor hooger dan anders het geval zou zijn geweest, zoodat ik dit verschijnsel interceptie meen te mogen noemen, van „interceptio” = onderschepping. Wanneer de onderschepping achterwege ware gebleven, zou de ligging der voetpunten normaal zijn geweest.

3) L. Sasaki, Mitt. med. Fak. K. Kyushu-Universität Fukuoka Bd. 6. p. 129, 1922.

4) Jannink, I.c.

was aan deze pool een goed contact verzekerd. De hartpunt werd nu met zijn andere uiterste aan een platina draadje geregen dat, behalve aan zijn uiteinden, geheel met celluloid bedekt was. Deze platina-draad diende tevens om het orgaanstuk met den schrijfhefboom in verbinding te brengen. De elektroden werden met een slede van du Bois-Reymond verbonden, waardoor de hartpunt dus in de secundaire keten was opgenomen. 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 automatisch gedurende een constanten tijd gesloten worden. Meestal ging iedere halve minuut de stroom gedurende 9 seconden door. De prikkels bij sluiten en openen van den stroom lagen dus 9 seconden uit elkaar. Verschillende andere frequenties, wat grooter of wat kleiner van prikkeling, werden geprobeerd, maar noch de verandering in tempo, noch de langere of kortere duur der periode, waarin de stroom was gesloten, had waarneembaren invloed. Bij de genoemde snelheid had ik de overtuiging, dat de prikkeling voor het orgaan in geenendeel schadelijk was, zoodat deze meestal werd toegepast. In sommige gevallen gedroeg de hartpunt zich als een normale skeletspier en had de openingsslag het grootste effect, soms volgde de contractie alleen op een sluitingsslag. Eerst bij sterker maken van den prikkel kwam er een contractie zoowel bij opening als bij sluiting van den stroom. Een oorzaak voor het wisselend gedrag bij de grenswaarde der prikkelsterkte kon ik niet vinden.

De doorstromingsvloeistof kwam onder door het uitgetrokken deel der canule binnen, streek dan langs de hartpunt en stroomde over den rand weer weg. Het kan niet anders of het weefsel moet op deze wijze steeds met nieuwe vloeistof in aanraking zijn. Het zal terstond den invloed van iedere verandering in de samenstelling ondergaan en in de weefsels gevormde stoffen zullen snel worden weggevoerd. Een op deze wijze omspoelde hartpunt zal dan ook eerder hypodynamisch worden dan het object van Sasaki, waaromheen de vloeistof stagneerde. Toch duurde het op deze wijze nog 4 à 6 uur, voordat bij niet geheel gunstige samenstelling een storende hypodynamie optrad. Na zes uren doorstromens met kaliumlooze vloeistof hadden de contracties regelmatig ongeveer $\frac{2}{3}$ van de oorspronkelijke hefhoogte.

De registratie geschiedde in roet.

Het resultaat der proeven laat zich zeer beknopt samenvatten. De hefhoogte blijft gelijk, welke doseering KCl ook wordt genomen, mits men de toxische hoeveelheden vermijdt. Ook na langdurige omspoeling vindt men geen verschillen. Laat men het kalium uit de doorstromingsvloeistof weg, dan was ook in dat geval van eenigen inotropen invloed gedurende de eerste uren geen sprake. Voegde men in plaats van kaliumchloride uranyl-nitrat in aequi-radioactieve dosis toe, dan bleef ook in dat geval alles gelijk. Alleen viel het op, dat na eenigen tijd de diastole gerekt werd. Kleine verschillen traden vrij snel op, groote zag men eerst na $\frac{1}{2}$ uur. Na langer doorstromen zag

men deze verandering steeds duidelijker worden. In een extreem geval mat ik zelfs 5 min. vóór de verslapping van de spier volkomen was. Het gevolg hiervan was, dat de frequentie, waarmede de prikkels op elkander volgden, bij kaliumomspoeling het grootst kon zijn. Het was mogelijk hier elke sec. een nieuwen prikkel te doen volgen. In uraanhoudende vloeistof en in kaliumlooze Ringer moet de frequentie veel geringer zijn. De tijd van 9 sec. wordt in die gevallen te kort.

S. RINGER ¹⁾ schrijft deze verlengde diastole aan het ontbreken van kalium toe: „But whilst calcium salts are necessary for the „proper contraction of the heart, yet if unantagonised by potassium salts, the beats would become so broad and the diastolic „dilatation so prolonged that much fusion of the beat would „occur and the ventricle would be thrown in state of tetanus.”

Zijn uiting: „We see that potassium salt by its influence on „dilatation is essential to the maintainance of contractility” slaat dus niet op een positief inotroop effect van het kalium doch alleen op zijn vermogen de diastole te verkorten ²⁾.

Het is deze wijze van stilstand, stilstand per lysin, door diastoleverlangzaming, die R. BOEHM ³⁾ bij zijn uitspoelproeven zag. Verder vond hij, dat na weglaten van het calcium uit de Ringersche vloeistof de frequentie der contracties toenam. Hij besluit uit dit laatste tot een positief chronotrope werking van het kalium, die naar voren komt nu de negatief chronotrope functie van het calcium wegvalt. In het hoofdstuk automatie is er op gewezen, dat een dergelijke werking slechts binnen bepaalde grenzen bestaat. Gegeven een vaste calciumdosis geeft het kalium bij zeer hoge doseering negatieve chronotropie. De negatieve inotropie vindt BOEHM bij zijn proeven zonder uitspoeling regelmatig, wanneer hij, steeds dezelfde vloeistof om het hart latend, de kaliumhoeveelheid vermeerderd. Het rythme wordt dan duidelijk langzamer. Vergelijkbaar met de mijne zijn zulke uitkomsten niet, omdat de methoden onderling principieel afwijken. Haast ongewijzigde omringende vloeistof bij BOEHM en permanente vernieuwing bij mij scheppen geheel verschillende voorwaarden.

Om nu na te gaan of dezelfde onafhankelijkheid van de kaliumdosis kon worden verkregen, wanneer de prikkelsnelheid en de

1) S. Ringer, Journ. of Physiol. Vol. 4. p. 32.

2) S. Ringer, l. c. p. 222.

3) R. Boehm, Arch. f. exp. Path. L. XXV. p. 230.

prikkelgrootte zoo worden genomen, dat er een zekere mate van uitputting ontstond, werden de proeven herhaald. De prikkels volgden elkaar zeer snel op. Er bleek nu wel degelijk een negatief inotroop effect op te treden (de hefhoogte daalde tot $\frac{1}{3}$ der oorspronkelijke grootte), dat echter onomkeerbaar was door kalium-toevoeging. Slechts rust bleek in staat de amplitude weer te vergrooten. Stagneerde de vloeistof om het weefsel dan was het effect sterker; klaarblijkelijk ontstonden stofwisselingsproducten, die noodzakelijk afgevoerd moesten worden, wilde de functie behouden blijven. Het gedrag was oppervlakkig gezien bij aanwezigheid van kalium of uraan gelijk aan dat bij kaliloos. Nadat nu gebleken was, dat de oorspronkelijke hefhoogte snel daalde en ten slotte op ongeveer een derde van haar oorspronkelijke grootte bleef, deed zich de vraag voor, treedt deze inotropie even snel op bij kalium als bij uraan en is er in dit opzicht verschil tusschen kaliumhoudende en kaliumloze Ringer. Hiertoe werd de hartpunt telkens gedurende 2 minuten met een frequentie van 20 tot 60 prikkels per minuut tot contractie gebracht. Hierbij moest

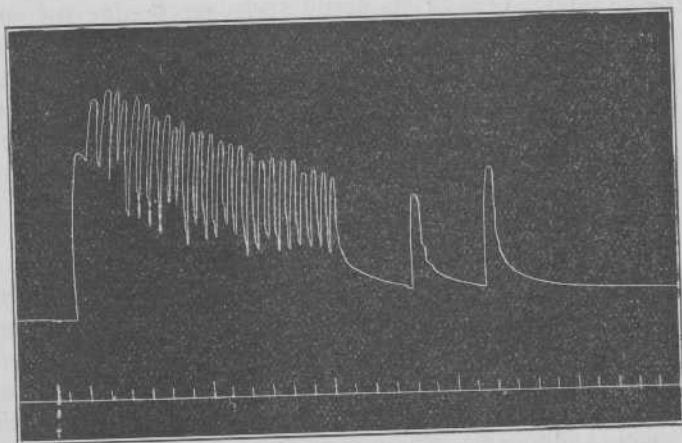


Fig. 4. Uraanergogram.

Hartpunt bij snelle prikkeling en uraandoorstroming, 6 mgr. uranyl-nitrat p. l. kalilooze Ringer, permanente omspoeling, 24 prikkelingen per minuut. R. A. 83, $6\frac{1}{2}$ uur na begin der omspoeling. Sterke tonus, aantal contracties helft van aantal prikkels. Na afloop prikkeling 2 spontane slagen. Tijd 10 sec.

noodzakelijk het interceptie-verschijnsel optreden, terwijl een refractaire periode, zoo zij voor de hartpunt al bestond, naar voren zou komen. Beide geschiedde. Bij kalilooze doorstrooming, nog sterker bij uraanomspoeling, zag men een verlenging van de diastole en daardoor een interceptie, terwijl daarnaast een klaarblijkelijke verlenging van de refractaire phase optrad. Deze was vooral bij uraan duidelijk. Hier trad zelfs een soort gladde tetanus op.

Afgezien van deze verschijnselen hadden de figuren op deze wijze verkregen alle hetzelfde karakter: nadat een trap van BOWDITCH was voorafgegaan namen de amplituden geleidelijk af. Het geheel kreeg den vorm van een ergogram van een skeletspier, waar het dan ook in waarheid mee overeen kwam. Van eenigen invloed op de aanvankelijke hefhoogte was het echter niet of het weefsel in kaliumhoudende Ringer was gedompeld dan wel door kaliumlooze vloeistof met of zonder uraan werd omgeven. De conclusie moet dus luiden:

Inotropien treden op bij vermoeienis van de spier, ook bij de gewone hartwerking voorkomend; bij de eerste serie proeven waren de omstandigheden zoo, dat geen vermoeidheid ontstond. Bij de tweede en derde serie geschiedde dit wel. De vermoeienis treedt bij kalium zoowel als bij uraan en kaliloosheid op. Het weefsel herstelt zich zoowel in kalilooze Ringer als bij aanwezigheid van uraan of kalium. Dit laatste vormt op zich zelf geen betere voorwaarde van herstel.

§ 4 Prikkelbaarheid.

LUSSANA ¹⁾ deed in 1912 een onderzoek naar den invloed, die van verschillende zouten uitging op de prikkelbaarheid van het geïsoleerde stilstaande kikvorschhart. Vóór hem waren „irritabilité” en „excitabilité” vrij wel synoniem. Terecht maakt hij echter onderscheid. De prikkelbaarheid van de hartspier (irritabilité) is iets geheel anders als de gevoeligheid voor prikkels van het kloppend hart (excitabilité) ²⁾. De irritabiliteit voert tot contracties,

1) F. Lussana. Arch. intern. de Physiol. Vol. XI 1912. p. 1.

2) Excitatio; (ex = uit), (citare = roepen) „an act of irriation or stimulation; a condition of being excited”

Irritabilis: (irritare = plagen) „capable of reacting to a stimulus, uit: Dorland, Illustrated medical dictionary, 10th edition 1921 „excitation” en „irritable”.

de excitabiliteit tot verandering in rythme. Om zich van het laatste vrij te maken immobiliseerde hij het hart door de eerste ligatuur van STANNIUS en paste verder de door KRONECKER beschreven techniek toe. Hij komt tot de slotsom, dat, wanneer hij 400 mgr. KCl in een Liter Ringer verving door 650 mgr., er van deze vermeerdering een negatief bathmotroop effect uitging, bij stijgende dosis grooter wordend. Ging hij boven de 1300 mgr., dan vond hij tevens een negatief isotroop effect. Nabij de toxische grens trof ook hij soms een verminderde mechanische prikkelbaarheid.

M. DEN BOER¹⁾ onderzocht de excitabiliteit. Hij komt tot de slotsom, dat kalium-harten in diastole exitabel zijn bij mechanische prikkeling. Met eenvoudig kaliumlooze vloeistof doorstroomde harten zijn voor een gedeelte wel, voor een gedeelte niet op deze wijze prikkelbaar. 30% van op uraan kloppende harten is ongevoelig, 70% blijft normaal.

Inductie-prikkels gaven steeds bij kalium-harten extrasystolen. De openingslag heeft dan een lager drempelwaarde dan de sluitingsslag. Kalium-onttrekking heeft bij deze methodiek een negatief bathmotroop effect ten gevolge. Uraan geeft soms positieve soms negatieve bathmotropie. Soms ook is de excitabiliteit gelijk gebleven.

A. *Electrische irritabiliteit.* Mijn eigen onderzoek begon ik met de electrische irritabiliteit na te gaan en wel allereerst aan de geheel geïsoleerde hartpunt.

Aangezien ik dezelfde techniek volgde als bij krachtsuiting, kon ik ook bij uraan-doorstrooming de proeven urenlang voortzetten. De prikkels werden regelmatig, automatisch, met behulp van den polyrheotoomschijf gegeven. Steeds werd de rol-afstand zoo gekozen, dat de prikkel in de nabijheid van den drempel lag. Er volgde dus alleen bij opening of sluiting een effect, doch, zoolang de prikkelbaarheid dezelfde bleef, nooit bij beiden. Een heel enkele maal volgden 2 of 3 contracties op zulk een zwakken prikkel, een uiting der pseudo-automatie van LANGENDORFF; dit was echter hooge uitzondering. Een bepaalde reden kan ik er niet voor geven. Meest gebeurde het als de proef reeds uren geduurd had. In dit geval vond ik bij uraan-doorstrooming soms

1) M. den Boer. De prikkelbaarheid van het hart tijdens doorstrooming met vloeistoffen zonder en met een radioactief element. Diss. Utrecht 1921.

ook geheel spontane contracties. Dit moeten uitingen zijn van een anders latente echte automatie. De naam pseudo-automatie kan hieraan niet worden gegeven. Trad er een periode van vermeerderde prikkelbaarheid in, dan zag men zoowel den sluitings- als den openingsslag. Bij hypaesthesie van het praeparaat bleef elke contractie uit.

Ging ik van de eene doorstroomingsvloeistof op de andere over, dan liet ik de rolafstand dezelfde. Bij bijna iederen overgang volgde nu een zelfde reeks van verschijnselen. Eerst een of tweemaal een dubbele contractie, vervolgens slechts één. Daarna ging een aantal prikkels zonder effect door, tenslotte werd de prikkelbaarheid de zelfde als bij het begin en beantwoordde aan ieder inductiestroompje slechts één contractie. In het geheel waren hiermee ongeveer 10 minuten gemoeid. Onverschillig hoe lang het experiment nu verder duurde, de prikkelbaarheid bleef dezelfde. Soms kwamen enkele schommelingen voor, terwijl men met een zelfde samenstelling werkt. Waarschijnlijk zal men die aan onregelmatigheden in de doorstrooming moeten toeschrijven. Voorts bleek zelfs veelvuldige prikkeling aan een temidden van uraanhoudende vloeistof (bijv. 10 mgr. uranylmetaat per Liter) vertoevende hartpunt niet den minsten schadelijken invloed toe te brengen. Eenmaal heb ik zulk een proef 6 uren achtereen gedaan, zonder enig ander effect, dan dat er langzamerhand een hypodynamie optrad. Na 6 uren was de hefhoogte dientengevolge tot op de helft gedaald. Toevoegen van lecithine aan de vloeistof mocht niet baten en ook 100 mgr. KCl per L. gaf althans het eerste half uur geen verbetering. Dat de prikkelbaarheid inmiddels niet verminderd was, kan men afleiden uit het feit, dat de minimum prikkel 's morgens 95, 's middags 105 m.m. rolafstand bedroeg. Zulk een geringe verandering kan bezwaarlijk veel gewicht in de schaal leggen. De uraanhoeveelheid wisselde van 10 — 40 mgr. uranylmetaat per Liter. Op dezelfde wijze heb ik ook een ganschen werkdag een hart met kaliumlooze vloeistof omspoeld en eveneens vond ik geen verschil in prikkelbaarheid. Kalium 100 mgr. p. L. gaf tenslotte precies het zelfde resultaat. Nadat ik deze uitkomsten eenige malen bevestigd had gezien, kwam ik tot de slotsom, dat, mits toxische verhoudingen worden vermeden, er geen verschil bestaat in prikkelbaarheid van de geïsoleerde hartpunt, die voortdurend omspoeld wordt met een vloeistof van constante samenstelling, waaraan kalium is toegevoegd of waarin men het heeft weggelaten en al dan niet vervangen door een aequi-radioactieve

dosis uraan. Alleen bij den overgang van de eene vloeistof op de andere bestonden verschillen. Eerst kwam hyperaesthesie later hypaesthesie. Lussana¹⁾ vond iets dergelijks: „lorsque le sang a été chassé, il faut attendre 5 à 10 minutes avant de déterminer le seuil de l'irritabilité et de passer du liquide normal à un autre, car il y a presque toujours dans les premières minutes une certaine augmentation d'irritabilité, après laquelle l'irritabilité demeure constante”.

Irritabiliteit en excitabiliteit naast elkaar. Het verschil in electrische prikkelbaarheid van hartpunt en kloppenden gekro-neckerde ventrikel was de aanleiding waarom dit nog eens in bijzonder scherp vorm werd nagegaan. DEN BOER zegt in zijn proefschrift, dat het hart bij prikkeling met behulp van rheotoom-schijf of spakenrad in kaliumtoestand bij matigen prikkel weinig te zien geeft, doch dat in uraantoeestand bij voldoende prikkel-sterkte altijd stilstand in verslapping optreedt. Hierin lag dus een middel om de beide omstandigheden, waarin de hartspier zich in geïsoleerde hartpunt en kloppenden ventrikel bevindt aan elkaar

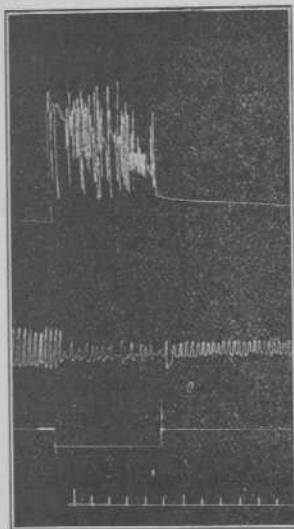


Fig. 5.

Tegenstelling tusschen kloppenden ventrikel en hartpunt (beide op uraan).

Ventrikel op Kronecker canule, doorstroomd met vloeistof, waarin 40 mgr. uraannitr. p. L.; hartpunt met zelfde vloeistof omspoeld. Beide preparaten staan parallel in secundaire keten. R. A. 50 mM. Ventrikel beneden-curve, hartpunt boven-curve; 3e lijn prikkel-signaal.

Nadat ventrikel zich hersteld heeft, wordt de uraanvloeistof vervangen door een met 500 mgr. kaliumchloride per Liter. Er volgt een paradoxon in den ventrikel; aan hartpunt niets opmerkelijks. (niet afgebeeld). Tijdinterval 10 sec.

te toetsen. De stroom in de primaire keten van een slede van du BOIS-REYMOND werd gevoed door een accumulator. Deze stroom

1) l. c. pag. 11.

werd door middel van een spakenrad (± 8 inductieopeningsslagen en 8 inductiesluitingsslagen per sec.) zeer frequent onderbroken ¹⁾. In de secundaire keten waren de gekroneckerde ventrikel en de hartpunt parallel aan elkaar geschakeld. De prikkel bereikte hen dus practisch tegelijkertijd. Het resultaat was, zooals viel te verwachten, het op uraan kloppende hart stond stil of onderging een negatief chrono- en inotroop effect, terwijl de hartpunt in levendige beweging kwam, daar iedere prikkel een contractie te voorschijn riep. De alpha-automatie werd onderdrukt, terwijl door een zelfden stroom de hartspier zelf werd geprikkeld. Excitatie en irritatie staan hier wel zeer scherp tegenover elkaar.

B. *Mechanische excitabiliteit.* Ten einde met bekende en steeds gelijke intensiteit te kunnen prikkelen, werd een pincet geconstrueerd met een vast en een bewegelijk been, dat door middel van een electromagneet telkens een kort oogenblik werd dicht geknepen.

Door de punten te isoleeren konden electriche prikkels vermeden worden. Door nu de beenen van het pincet aan beide zijden van het hart te brengen kon men het bewegende been steeds op dezelfde wijze met een zelfde kracht het hart doen aanraken. De afstand waarop beide beenen elkan- der konden naderen was te regelen door een schroefje, dat in het vaste been was aangebracht en dat het losse been op een bepaalden afstand in zijn bewegingen stuitte. Een stalen veer zorgde er voor, dat, zoodra de magneet niet meer werkte, het bewegelijke been het hart verliet. De stroom kon door het polyrheotoom van Engelmann op geregelde tijden steeds op eenzelfde wijze worden gesloten. Hierdoor was steeds de prikkel van denzelfden duur. De kracht kon worden gewijzigd door de magneet of meer of minder stroom toe te voeren. Een signaal parallel aan het pincet geschakeld, verraadde steeds of en wanneer stroom doorgaan was.

Wilde men echter van alle voordeelen, die dit toestelletje biedt, kunnen profiteeren, dan dient de plaats, waarop de prikkel wordt toegediend, steeds dezelfde te zijn. Of deze altijd op dezelfde plaats terugkomende prikkels schadelijk voor het hart zijn of dat andere omstandigheden zoo nadeelig werkten, kan ik niet zeggen, doch wel bleek het, dat op deze wijze het hart zeer snel uitgeput werd. Eerst deed ik mijn experimenten op kikvorschharten, die ik op de wijze door SCHAFFER ²⁾ beschreven

1) Voor de beschrijving zie Diss. M. Den Boer.

2) E. S. Schafer, Exp. Physiol. 3e ed. Londen 1921 p. 79.

in situ liet. Aangezien het echter zomer was en daarom de juiste kalium-doseering moeilijk te vinden, verliet ik dit object en ging over tot het aalhart. Dit liet ik op dezelfde wijze als bij mijn experimenten voor dromotropien in situ en doorstroomde op dezelfde methode. Het lukte mij nu met het magnetisch pincet extrasystolen op te wekken. Doch daarnaast trok een ander verschijnsel mijn aandacht. Wanneer men op de boven beschreven wijze een hart krachtig prikkelt b.v. met 2 elementen in den keten en slechts een geringe ruimte tusschen de beide vlakken van het pincet gedurende het aantrekken van het anker dan zijn behalve extrasystolen 2 dingen mogelijk: òf het hart staat door den schok stil om eerst later, na lichte mechanische prikkeling b.v., weer opnieuw te beginnen òf in de plaats van de extrasystole komt een reeks snelle contracties, terwijl daarbij een zekere mate van tonus optreedt. De frequentie wordt eerst misschien 5 à 10 maal grooter dan te voren en neemt geleidelijk af. Te-

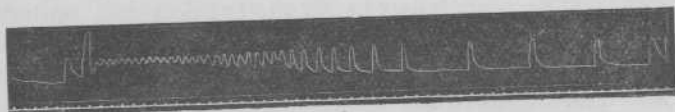


Fig. 6a.

Mechanische prikkeling van ventrikel met magnetisch pincet, langzaam kloppend aalhart in situ doorstroomd met 75 mgr. KCl p. L. Op het oogenblik van prikkeling ontstaat een extrasystole, die wordt gevolgd door een lange reeks versnelde contracties, die geleidelijk in het oorspronkelijk rythme overgaan. In 't begin onvolledige diastole door interceptie.



Fig. 6b.

't Zelfde hart doorstroomd met 5 uraan. Frequentie gelijk aan die bij 75 mgr. KCl. mechanische prikkeling. Verschijnsel gelijk. Minder interceptie.

1e lijn hartcurve

2e „ signaal

Tijd 5 mM. per sec.

gelijktijd vermindert de tonus; van een compensatoire pauze,

zooals GEWIN¹⁾ die bij het woelen en fladderen van het hart vond, bleek mij niets. Bijgaande figuur geeft een afbeelding van dit verschijnsel bij eenzelfde hart, zoowel bij kalium- als uraantoestand waargenomen. De tonusverhooging is niet karakteristiek voor dit verschijnsel; soms zag ik alleen de versnelling. Deze was dan echter niet zoo groot. Mijn vader beschrijft in zijn proefschrift²⁾ eenzelfde soort verschijnsel na het ligeeren of afklemmen der arteria coronaria bij honden en katten. PHILIPS³⁾ noemt het in 1905 eveneens. Mechanische prikkels kunnen dus woelen in een geheel gezond hart doen ontstaan.

De moeilijkheden, die door de snelle uitputting der organen ontstonden, maakten het mij onmogelijk voort te gaan.

Het resultaat, waartoe het voorloopig onderzoek leidde, bestaat hierin:

- 1°. dat men in het magnetisch pincet een middel heeft om op constante wijze mechanisch te prikkelen.
- 2°. dat door sterke mechanische prikkeling in plaats van een extrasystole, woelen van den ventrikel kan optreden bij den aal.
- 3°. dat dit verschijnsel zoowel bij kalium- als bij uraan-automatie optreedt.

§ 5. Geleidingsvermogen.

Gaat men na uit welke deelen van het embryonale hart de elementen van het geleidend systeem in het volwassen zoogdierhart zich hebben ontwikkeld, dan treft het, dat de knoop van KEITH en het atriaire deel van den knoop van TAWARA hun oorsprong nemen uit den sinus venosus. Het ventriculaire deel van den knoop van TAWARA daarentegen is te samen met den bundel van HIS afkomstig van het weefsel van den canalis auricularis. Wil men dus het geleidingsvermogen in een hart bestudeeren zonder door de gecompliceerde verhoudingen in het volwassen hart in zijn voorstelling te worden belemmerd, dan moet men in de phylogenese teruggaan tot de visschen, daar bij deze dieren het hart op denzelfden trap van ontwikkeling staat, als het

1) J. Gewin. De woelbewegingen van het hart. Diss. Utrecht, 1906.

2) H. Zwaardemaker Czn. Over ischaemie van den hartwand. Diss. Amsterdam 1883. p. 62.

3) Philips. Arch. int. de Physiol. II. 1905 p. 273.

embryonale zoogdierhart, waarbij sinus en canalis nog scherp gescheiden aanwezig zijn.

Mc. WILLIAM¹⁾ neemt in zijn artikel voor het aalhart het ostium venosum van den sinus tot beginpunt aan. Hij beschrijft daarbij een gelijktijdig beginnen van beide helften. De vena cava is bij deze dieren slechts zeer klein, zoodat een mogelijk begin daar niet is te constateeren.

DELCHF²⁾ rept dan ook in zijn artikel niet over een eigen rythme der venae maar in tegenstelling met wat Mc. WILLIAM zeide, vindt hij dat de contractie niet gelijktijdig aan beide sinus-helften optreedt, doch dat eerst de linker sinus zich contraheert en dan de rechter. Registreeren kon hij echter niet. Door deze tegenstrijdigheid getroffen ben ik op het al of niet synchroon optreden gaan letten, doch daar eigen bewegingen van den sinus direct gevolgd worden door passief meedoen van den sinus met het atrium is een beslissing zonder registratie niet te doen. ROSKAM³⁾ bevestigde DELCHF's bevindingen. Hij zag echter de plaats van oorsprong der beweging r en l. wisselen naar gelang der omstandigheden. Doch ook hij registreerde niet.

Behalve den weg sinus-atrium-ventrikel bestaat er nog een andere geleidingsmogelijkheid, waarbij de impuls direct van den sinus op den ventrikel overgaat.

Deze geleidingsmogelijkheid valt pas op, wanneer de op een of andere wijze een sino-atriair block optreedt.

Mc. WILLIAM beschrijft dit rythme uitvoerig en ging het ook experimenteel na. Ook mij is het onder verschillende omstandigheden opgevallen, zooals ik later afzonderlijk hoop te beschrijven.

De conus arteriosus is bij den aal wel aanwezig, doch is zeer klein en heeft voor de geleiding geen beteekenis.

Het atrium ligt dorsaal van den ventrikel en heeft een sterk gelobden bouw. De dorsale en de laterale wanden worden door eigen weefsel gevormd. De ventrale wand heeft de voorkamer met den sinus gemeen. Hierdoor staat de laatste indirect in verbinding met den ventrikel. GASKELL⁵⁾ beschrijft een soortgelijke verbinding bij de schildpad. Hij noemt dit de „junction wall”. Mc William noemt het „sinus extension” of „basal wall”.

Wanneer het aalhart met bloed gevuld is dan heeft de sinus een blauwzwarte kleur, terwijl het atrium donkerder getint is dan de ventrikel. Begint

- 1) J. A. Mc William. Journ. of Physiol. Vol. VI p. 192, 1885.
- 2) J. Delchef. Arch. int. de Physiol. Vol. II. p. 123, 1904—1905.
- 3) J. Roskam. Arch. intern. de Physiol. Vol. XV p. 473, 1920.
- 4) W. H. Gaskell, Journ. of Physiol. Vol. IV. 1882. p. 43.

men nu te doorstroomen, dan komt van alle deelen de eigen tint naar voren. De sinus wordt practisch kleurloos. Het donkere rood van de voorkamer wordt geel-oranje gelijk serum en het myocard van den ventrikel is nu het sterkst gekleurde deel en komt in tint met roode spieren overeen.

Dit verschil in kleur wijst al dadelijk op een verschil in histologischen bouw. Dit berust echter niet zoo zeer op een essentieel onderscheid tusschen de opbouwende vezelen als wel op de wijze, waarop zij onderling gerangschikt zijn. De meeste gegevens hieromtrent vond ik in het artikel van Mc. William. Dank zij de vriendelijkheid van Mej. Dr. van Herwerden kon ik verschillende coupes door de overgangen tusschen sinus en atrium resp. atrium en ventrikel nagaan. Voor het overige moet ik me beroepen op enkele verstrooide mededeelingen in de litteratuur.

De vezels, waaruit het hart is opgebouwd, zijn dunne, dwars gestreepte, spoelvormige cellen met een enkele kern. In de verschillende onderdeelen van het hart vertoonen zij echter verschillende typen en zijn anders gerangschikt.

In sinus, „junction wall” en canalis auricularis zijn zij het laagst ontwikkeld, kleiner en minder duidelijk gestreept dan in den ventrikel. In de voorkamer vertoonen zij een type, dat het midden tusschen beide houdt.

De wand van den sinus bestaat uit een groot-mazig netwerk van vooral circulair loopende vezels. Hiertusschen bevindt zich bindweefsel, dat de openingen aanvult. Het geheel is slechts een uiterst dun vliesje. In het atrium zijn de mazen van het net fijner. De vezels zijn grooter en kruisen in alle richtingen. Zij vormen zoo een dikken ring om het orificium mitrale. Van hieruit loopt een dunne streng langgerekte spiercellen door 't bindweefsel heen naar den wand van den ventrikel, waar zij schielijk uiteengaan. Het myocardium van den ventrikel bestaat uit twee gedeelten. Het binnenste heeft een zelfden spongieusen bouw als bij den kikvorsch. Groote lacunen tusschen de cellen zorgen voor een ruime en snelle verwisseling der voedende vloeistof. De vezels om deze lacunen zijn circulair gerangschikt. Bij doorstroomingsproeven is het dus te verwachten, dat dit deel van het myocard even geschikt is voor dergelijke experimenten als het kikkerhart¹⁾. Iedere verandering in de samenstelling van de vloeistof zal duidelijk zijn invloed doen gelden. Doch de buitenste laag van den ventrikel bederft dit voordeel. Deze bestaat uit een compact weefsel van in het algemeen longitudinaal verloopende vezels, dat door kleine vaten van buitenaf, via 't pericardium wordt gevoed. Deze kleine arterien worden in hun verloop begeleid door bundeltjes bindweefsel en vormen hiermede samen de strengetjes, die het pericard. par. met den wand van den ventrikel verbinden. Zulke draadjes treft men ook aan tusschen voorkamer en kamer om de canalis auricularis en tusschen atrium en hartzakje. Sommige bestaan uitsluitend uit bindweefsel en belemmeren een te groote beweeglijkheid van de verschillende hartdeelen ten opzichte van elkaar. De venae, die het bloed uit de buitenste laag van het myocard afvoeren, loopen niet in deze strengetjes, maar verzamelen zich om het orificium mitrale en monden te samen in de canalis auricularis.

Bij de voorbereiding der doorstrooming werd de aal op ongeveer een kwart van zijn lengte doorgeknipt. In de gevallen, waarbij op den samen-

1) H. Zwaardemaker. Arch. néerl. de Physiol. T. IV. p. 177, 1920.

hang van den nervus vagus en het cerebellum geen waarde werd gehecht, waren van te voren de hersenen van het overige lichaam gescheiden door een knip met een scherpe sterke schaar, vlak achter den kop. Het dier bezit nu nog een groote reflex-prikkelbaarheid. Deze wordt weggenomen door het ruggemerg van uit de sneevlakte craniaalwaarts te verwoesten. De buikwand wordt van caudaalwaarts af opengeknip tot even voorbij de lever. Ging men nu verder, dan zou men licht het pericardium en de daarin besloten hartdeelen kunnen kwetsen. Voorzichtig wordt dus laag voor laag verder geprepareerd, tot even voorbij het midden van het hart. Het peritoneale schot, dat hart van lever scheidt, wordt zooveel mogelijk ontzien, opdat de kleine vaten, die hierin loopen niet worden beschadigd, doch overigens wordt het hartezakje zoover mogelijk blootgelegd door alle omgevende weefsels stomp weg te nemen. Het overvloedige weefsel, dat bij de latere registratie zou kunnen hinderen, wordt daarna weggeknip.

Om het hart open te leggen, wordt het pericardium even rechts van de mediaanlijn in een pincet gevat en opengeknip. Direct komt de donkere ventrikel te voorschijn. Verbreedt men de snede naar boven en onder, dan ziet men weldra atrium en bulbus voor zich. Voorzichtig moeten nu de verbindingen tusschen hart en pericard verbroken worden. Vooral aan het basale deel van het hart zijn zij talrijk. Aan het nog met bloed gevulde hart is dit vrijmaken gemakkelijker dan aan het sterk uitgezette met Ringer doorstroomde hart. Zijn alle strengetjes en vaten doorgeknip, dan liggen de 4 deelen van het hart goed bloot, vooral wanneer men de craniale helft van den ventrikel met een serre-fine iets wegtrekt en het hart zoo naar den rechterkant van het dier doet kantelen. Het is nu mogelijk, zoowel op den sinus als op atrium, ventrikel en bulbus een strootje, een varkenshaar of een glasstaafje te leggen¹⁾. Aan den rechterkant van het dier moeten deze van een draaipunt worden voorzien. Het best verkrijgt men dit door een strootje af te knikken tot slechts een kleine brug de beide stukken verbindt. Door nu in de holte van het kortste deel een naald te steken kan men hiermee het strootje fixeeren, terwijl men langs de naald het draaipunt hooger of lager kan brengen. Zorgt men dat de verticale projecties van alle strootjes elkaar in een punt snijden, dan moet een luchtbundel, waarbinnen alle strootjes vallen ter hoogte van de snijlijn van alle een scherpe schaduw werpen. Deze wordt met behulp van een lens op een vertikale spleet geprojecteerd, waarachter een gevoelig papier in een chassis zich horizontaal kan bewegen.

De lever was boven de galblaas doorgeknip. De groote vaten loopen direkt dorsaal van de hepar, zij worden hier omstoken met een kromme naald en in één ligatuur te samen afgebonden. Een gewone arterie-canule wordt in de vena hepatica gebracht. Een ligatuur wordt om de lever heen-gebracht en aangetrokken. De draad snijdt door het weefsel heen tot op den vaatwand. Een korte gummi-buis verbindt deze canule met een Symes canule. Hierdoor is de druk gemakkelijk te controleeren en luchtembolie

1) Ik kende toen nog niet de verfijnde methodiek, die Kupelwieser gebruikte toen hij de hartbeweging bij den hazelworm naging. Bij dit dier kon hij vaststellen, dat de contractie van de vena soms aan die van den sinus voorafgaat, soms echter hierop volgt.

E. Kupelwieser, Pflügers Archiv. Bd. 182 p. 59, 1920.

uitgesloten. De vloeistof was als volgt samengesteld: 6 gram Natrium chloride, 240 mgr. Calcium chloride, 200 mgr. Bicarbonas Natricus, 1000 gram water en in drie Mariottesche flesschen gedaan. De canule was door een 30 c.M. lange buis geheel bewegelijk met de doorstroomingstoestel verbonden. Een canule in de art. branchialis verzekerde een regelmatig wegvloeien der vloeistof uit het hart.

Aangezien de strootjes hun rustpunt hebben aan de eene zijde van het hart en hun vrije, schaduw-werpende deel aan den anderen kant uitsteekt, gaat een samentrekken van de spier gepaard met een neergaande beweging van het strootje, dat er op ligt. Door de tusschenschakeling van de lens wordt het beeld omgekeerd en in de photographie komt een samentrekken van de spier overeen met een opgaande lijn, een verslappen met een neergaande. De toppen in de curven komen dus overeen met de maxima der systolen, de voetpunten met de einden der diastolen. Het boller worden van een hartdeel in het eerste oogenblik na een volledige verslapping uit zich in een kleine daling, voorafgaande aan de opstijgende lijn.

Een toestand van tonus verraadt zich door een hooger liggen der voetpunten, een onvolledige systole door een laag blijven der toppen.

Gaat men het tracé na, dat iedere schaduw op het papier achterlaat, dan ziet men, dat in iedere lijn de bewegingen der vier hartdeelen zijn neergelegd. Dit maakt het lezen van deze curven veel moeilijker dan van de roetfiguren. De gevoeligheid is echter veel grooter en zwakke contracties als van de sinus zouden in roet geschreven licht niet tot hun recht komen.

De bulbus met zijn bijzonderen bouw verwijdt zich zuiver passief. Bij het interpreteeren van de curven was dit een groot voordeel. Men weet daardoor zeker, dat de groote verheffing in het bulbus-tracé het begin der kamersystole aankondigt. Van dit „point de repère” uit laten zich nu gemakkelijk de andere toppen verklaren. De sinus-contractie komt als een onderbreking in de stijgende lijn der ventrikel-curve van den vorigen slag te voorschijn. In het atriumtracé is het begin van de opstijgende lijn het gevolg van de sinus-contractie, daarop volgt de eigenlijke atriumsystole. De ventrikel ligt op het atrium en geeft in deze curve geen merkteeken. In de sinuslijn is een kleine verheffing te wijten aan de eigen kracht, de groote dubbele top ontstaat door meebewegen eerst met de voorkamer, daarna met de kamer.

De juiste kaliumdosis ligt bij den aal meestal tusschen 50 en 100 mgr. KCl. Het hart klopt hierop uren zonder eenige verandering. Stoornissen in de geleiding kunnen zich op tweeerlei wijze uiten. De voortgeleiding van hartcel tot hartcel kan vertraagd of geheel verbroken zijn. Is zij vertraagd, dan zullen de systole in een hartdeel zelf langer duren en de overgang van het eene onderdeel op het andere meer tijd in beslag nemen. De afstanden tusschen de beginpunten aan den voet van sinus- en atriumverheffingen resp. van atrium- en ventrikelverheffingen zullen vergroot zijn. Is de geleiding geheel verbroken, dan kan er of block optreden op de grens van sinus en atrium resp. atrium en ventrikel, of wel de contractie zal in het myocard van den ventrikel worden gestuit. In dit laatste geval zal een schijnbaar inotroop effect

ontstaan. Om nu te bepalen of er stoornis in de geleiding bestaat is het noodzakelijk den tijd te weten, die er verloopt tusschen de voetpunten van sinus, atrium en ventrikelcontracties. In het algemeen verhoudt zich de tijd, die verloopt tusschen het begin der samentrekking van den sinus en het begin van de atriumcontractie, tot den tijd, die noodig is om den prikkel door het atrium heen te geleiden, als 7 : 9. Bij een goede kaliumdosis waren zij bijv. samen 1.6 secunde. Het rythme was op dat oogenblik 20 slagen per minuut. Iedere periode duurde 2.8 sec. ROSKAM vindt als verhouding van het S-A interval tot het A—V-interval 8 : 7.6. Onze verschillen vallen binnen de grenzen der waarnemingsfouten. Gaat men nu, met deze gegevens voor oogen, na of er afwijkingen in de geleiding voorkomen, wanneer men in de doorstroombingsvloeistof het kalium door een zwaar, radioactief metaal vervangt, en dit geruimen tijd laat inwerken, dan blijkt het, dat men naast elkander kan leggen curven van diverse automatie-soort, van geheel hetzelfde type, van eenzelfde frequentie en dezelfde snelheid van geleiding in de overgangsbundels en in de compacte spiermassa, maar dat men evenzeer curven kan treffen, waarin grove verschillen aan den dag treden. Dit verklaart zich uit het feit, dat door afwijking van de juiste doseeringen stoornissen worden teweeg gebracht. Zulke stoornissen zijn echter niet uitsluitend tot de alpha-stralers beperkt, ook bij onjuiste kaliumdosis treden volmaakt dezelfde verschijnselen op. De grove verschijnselen als block en sino-ventriculair rythme kan men gemakkelijk met het oog controleren. Zij treden aan beide uiterste grenzen der tolerantiebreedte op. De grenzen, waarbinnen de radio-actieve doseeringen der geleiding in de overgangen liggen zijn nauwer dan die voor de automatie in den wand der hartholten. De tijd tusschen atrium- en ventrikel-systole wordt vaak belangrijk verlengd. Ook de diastole van een ventrikel kan vertraagd worden en daar bij onjuiste doseering het rythme verlangzaamd is, krijgt men door de samenwerking van deze drie factoren een beeld, geheel afwijkend van de normale contractiegolf. Misschien ligt in de vertraagde geleiding aan den eenen kant en de verlenging van diastole aan de andere zijde de verklaring van de afwijkingen, die SLOOFF¹⁾ in het electrocardiogram waarnam. Zelf heb ik het electogram niet op voldoende wijze tegelijk met mijn schaduwcurven kunnen opnemen. Ondanks alle voorzorgen was een lekken

1) Slooff. l. c.

uit verschillende kleine vaten niet te vermijden en dus was het hart steeds door een hoeveelheid Ringersche vloeistof omgeven, die voldoende was om allerlei ongewenschte afleidingen te veroorzaken.

Als alpha-straler in de plaats van kalium gebruikte ik uranyl-nitraat of thoriumnitraat. Bij het laatste was de hinderlijke tonus, die bij het uraan vaak optreedt minder, doch de doseering hierbij was onzekerder, door dat een neerslag ontstaat, zoodra men het thoriumzout aan de Ringersche vloeistof toevoegt. In de koude komt dit witte neerslag van thoriumhydroxyde langzamer dan in de warmte, maar toch is na een half uur dan de bodem van de flesch licht bedekt met witte wolken. Volgens SODDY¹⁾ zijn deze inactief en is het radio-actieve vermogen van het nitraat in de bovenstaande vloeistof aanwezig. Dampst men deze vloeistof nu in, dan verkrijgt men een stof, die men thorium X noemt. Er is dus niets verloren gegaan, doch hoe groot de bij het experiment *werkzame* hoeveelheid is kan men onmogelijk aangeven. Als kaliumvervanger is thorium beter dan uraan, omdat het minder tonus geeft en waarschijnlijk minder schadelijk werkt. Quantitatieve bepalingen er mee hebben slechts benaderende waarde.

Dromotropien als overgangsverschijnselen. In het hoofdstuk automatie is reeds gewezen op de verschillen, die bestaan tusschen de overgangen van alpha- naar betastraler en omgekeerd; de veranderingen, die in de geleiding optreden zijn echter dezelfde in welke richting de overgang ook plaats heeft. Zij zijn het gevolg der te geringe hoeveelheid werkzame radioactieve straling op het oogenblik van overgang en hebben hetzelfde karakter als de in de vorige paragraaf beschreven afwijkingen. Toch is de bestudeering der geleidingsstoornissen gedurende het paradoxon nuttig geweest. Het volgende verslag van een experiment zal dit duidelijk maken.

6—2—'22. Een aalhart klopte op een hoeveelheid van 50 mgr. kalium per Liter Ringersche vloeistof zeer regelmatig, de overgang naar 5 mgr. uraan verried zich door eenige onregelmatigheden in de voordien zoo regelmatige afwikkeling der contractie. Hierdoor had men zekerheid, dat dit fraai kloppende hart onder den invloed van het zware metaal was geraakt. Na eenigen tijd wordt de toevoerende uraanhoudende RINGER gestaakt en de kaliumhoudende vloeistof weer toegelaten. Na 5 slagen in uraanrythme te hebben voortgeklopt, ziet men, hoe er block ontstaat tusschen atrium en ventrikel, terwijl een extrasystole, die eveneens door block gestuit wordt,

1) Soddy. Die Chemie der Radioelemente, Leipzig 1912. p. 11.

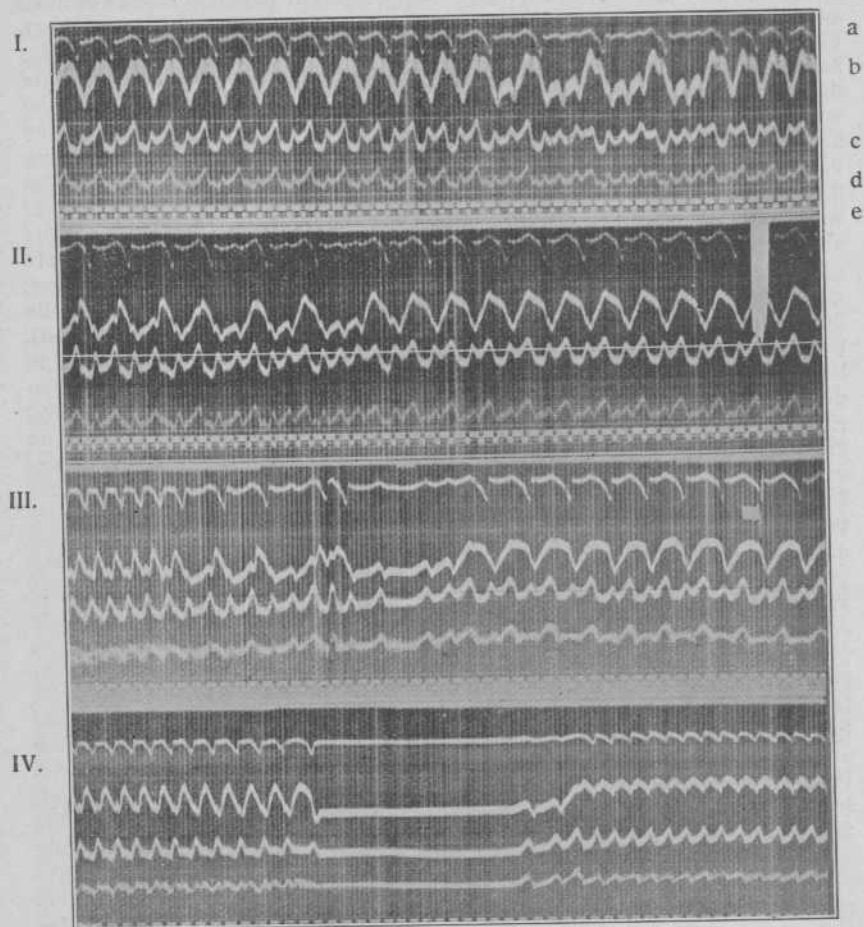


Fig. 7.

4 overgangen U $\rightarrow$ K.

Aalhart in situ. 4-voudige registratie, lezen van R. naar L.

a) bulbus arteriosus

b) ventrikel

c) atrium

d) sinus

e) tijd in seconden.

I 5 U $\rightarrow$ 50 KII 5 U $\rightarrow$ 100 KIII $7\frac{1}{2}$ U $\rightarrow$ 125 KIV $8\frac{1}{2}$ U $\rightarrow$ 125 K

optreedt. Daarop volgt een geheele contractie. Dit herhaalt zich tweemaal, zoodat in het geheel 3 extra-systolen optreden. Dan volgt nog eenmaal een geblokeerde contractie, waarna het rythme weer regelmatig wordt. De kaliumtoestand is ingetreden. Bij den overgang van 5 uraan naar 50 kalium duurden de onregelmatigheden m.a.w. slechts kort. De hoeveelheid kalium wordt daarop verdubbeld. Het verloop ziet men in II uitgaande weer van 5 mgr. uranyl-nitrat. Na 9 slagen beginnen de veranderingen. De verslappening van het atrium wordt volkomener, doch de contractie, die er op volgt is nog geheel normaal. Bij de daaropvolgende samentrekking blijkt echter weer block te zijn ontstaan tusschen atrium en ventrikel. Een extra-systole volgt en blijft eveneens tot het atriale deel van het hart beperkt. Verdere extra-systolen treden niet op. Het block doet zich nog tweemaal voor, maar daarna volgt weer een definitief rythme. Dit is iets langzamer als het kalium-rythme bij 50 (waarschijnlijk zal dit later wel sneller worden). De verschillende onderdeelen in het tracé komen daardoor wat uiteen te liggen en zijn daarom gemakkelijker te duiden. Over het algemeen waren de overgangsverschijnselen korter aanwezig dan bij den overgang van 50 K naar 5 U. De uraandosis wordt dus verhoogt tot $7\frac{1}{2}$ mgr., terwijl de kaliumdosis op 125 mgr. wordt gebracht. Zij wordt dus relatief minder versterkt. In III ziet men de gevolgen van dezen overgang afgebeeld. Na 7 slagen beginnen ook hier de veranderingen met een iets volkomener verslappening van het atrium. Men ziet daarna block optreden, gevolgd door een extra-systole. Dan een korte rust. Weer een geblokeerde atriumcontractie, gevolgd door een korte rust, waarna een volledige contractie. In de diastole valt echter een extra-systole. Deze wordt door 2 snel op elkaar komende contracties gevolgd in een zelfde rythme als waarin later de kaliumcontracties plaats hebben. Dit snelle rythme wordt nog tweemaal onderbroken door contracties van ongeveer eenzelfde periode-duur als de uraankloppingen. Daarna volgt een regelmatig kaliumtype. Men ziet hier een overgang naar het volledige paradoxon. Om dit te bereiken moest het uraan nog sterker verhoogd worden. Tegenover 125 KCl wordt nu $8\frac{1}{2}$ $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ gesteld. IV geeft het resultaat te zien. Slechts twee maal treedt het atrio-ventriculair block op; dan volgt een volledige stilstand van alle hartdeelen gedurende 14 seconden. Men ziet duidelijk, dat sinus, atrium en ventrikel volledig verslappen. De bulbus blijft in middenstelling. Als de contracties beginnen ziet men eerst de beweging van den sinus. Kort daarop begint het atrium en hierop volgt de ventrikel. De snelheid, waarmee de contracties hierna op elkander volgen, wordt hoe langer hoe grooter tot per slot een vast rythme is bereikt. Dat de bulbus bij deze experimenten geheel passief is blijkt uit zijn tracé heel duidelijk. Van een eigen contractie is geen spoor te vinden. De kleine inzinkingen, die de atrium-ventrikel- en sinus-lijn te zien geven zijn het gevolg van het eerst wat boller worden van het hartdeel. Bij den bulbus ontbreekt dit geheel. De beweging wacht tot de ventrikelcontractie de vloeistof in den bulbus anteriorus voortstuwt.

Men leert uit de bestudeering van de overgangen dus:

- 1°. a. Bij onvolledig evenwicht bestaat tonus;

- b. Bij volledig paradoxon bestaat volledige verslapping wegvallen van „elastischen tonus”¹⁾.
- 2°. Bij den overgang van alpha- naar beta-automatie treedt soms block op tusschen atrium en ventrikel. Voor de geleiding in de canalis auricularis is dus grooter hoeveelheid werkzame straling noodig dan voor de automatie.
 - 3°. Alle drie contraheerende deelen herstellen zich na een volledig paradoxon in de normale volgorde.
 - 4°. De bulbus is geheel passief.
 - 5°. Aan volledige stilstand gaat een negatief chronotroop effect vooraf.
 - 6°. Bij onvolledige paradoxa treden na block extra-systolen op.

Een bepaalde geleidingsstoornis wil ik nader bespreken. Mc. William zag, dat, toen een hart zich herstelde uit een reflectorisch opgewekten stilstand, de contractie-golf zich niet zooals gewoonlijk van den sinus op het atrium voortplante, doch dat de voorkamer geheel passief bleef, terwijl sinus en kamer zich samentrokken. Dit sino-ventriculaire rythme is van interjugulairen oorsprong en gaat later in een sino-auriculair over. Hij bestudeerde het verschijnsel nauwkeurig en stelde vast, dat er behalve de gewone geleidingsbaan nog een tweede verbinding moet bestaan tusschen sinus en ventrikel door den „junction wall”. Verder stelde hij vast, dat de ventrikel veel minder vatbaar is voor vagus-prikkeling dan het atrium en dat het ostium venosum hierdoor gemakkelijker beïnvloed wordt dan de pars interjugularis. Het rythme van beide sinus-horens is gelijk, zoodat de sinoventriculaire pulsaties een zelfde frequentie hebben als de normale rythmen.

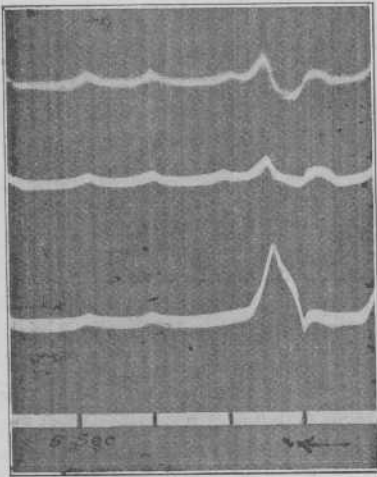


Fig. 8.

Sino-ventriculair rythme bij den aal. Na vagusprikkeling eerst sino-ventriculair rythme, daarna block, zoodat alleen sinus beweegt. Tijdinterval 5 sec. De curven worden van rechts naar links gelezen. Van boven n. beneden. Sinus, atrium, ventrikel, tijd.

registreeren. De druk op de kieuwen of een der andere reflectorische

Zelf zag ik dit rythme herhaaldelijk en ondverschillende omstandigheden. De eerste malen was het geheel ongewild, later kon ik het op dezelfde wijze als Williams beschrijft, willekeurig opwekken door vagusprikkeling.

Ook lukte het mij een paar malen te

1) T. P. Feenstra, Handelingen XXIII Nat. en Gen. Congres Utrecht 1921 p. 130.

methoden om hartstilstand te verkrijgen¹⁾ waren hierbij minder geschikt, doch de electriche prikkeling van den vagus op de plaats, waar deze den oesophagus nadert, was, door twee electroden in den slokdarm te brengen, gemakkelijk te bereiken.

Bij sterke prikkeling komt eerst een sino-ventriculair rythme dan een block ook van deze geleidingsbaan tot stand en volgen sinuscontracties alleen.

Hetzelfde verschijnsel, dat Williams bij den aal beschrijft, vond ik bij den prik. Hier treedt het zeer frequent op, haast regelmatig, tegen dat het hart stil gaat staan. Ik hoop het bij dit dier later electrografisch te bestudeeren. Op dit oogenblik, midden in den zomer, zijn geen exemplaren te bekomen.

In de litteratuur vindt men een stilstand van het atrium, terwijl de overige hartsdeelen door kloppen ook nog beschreven zijn als gevolg van „Wasserstarre“, muscarine-vergiftiging en kunstmatige prikkeling van den boezem²⁾. Hier wordt het als een bewijs opgevat, dat een prikkel ook door een niet samentrekbare spier kan worden voortgeleid. De vraag of men hiermee te doen heeft dan wel met een aparte geleidingsbaan kan ik voorloopig niet oplossen. Een afzonderlijk onderzoek zal daarvoor noodig zijn.

§ 6. Tonus.

Wat het werkelijk wezen van den tonus is valt zelfs met de minste zekerheid niet te zeggen. Telkens ontmoet men een nieuwe opvatting, die door anderen op zeer juiste gronden wordt betwijfeld. Op deze wijze wordt het bestudeeren van de tonus-litteratuur tot een even onvruchtbare als ontmoedigende bezigheid. Ik zal dan ook niet trachten er een overzicht van te geven doch in mijn beschouwingen uitgaan van de zuiver beschrijvende definitie, welke FEENSTRA³⁾ in zijn voordracht op het XXIIIste Natuur- en Geneeskundig Congres (1921 Utrecht) op den voorgrond stelde. Tonus is volgens deze definitie het nablijven van een verkortingstoestand van de hartspier tijdens de diastole. De mate van dien verkortingstoestand varieert tusschen de maximale verslapping zooals men die bij kalium-intoxicatie aantreft en de krampachtige samentrekking, waarin het orgaan verkeert ten gevolge van een zeer hooge dosis calcium of van sterke verlichting. In beide uiterste gevallen is geen contractie mogelijk.⁴⁾

1) Wilhelmine Kolff. Pfl. Arch. 122. p. 31, 1908.

2) Engelmann. Pflüger's Archiv, Bd. 56, p. 199. 1892.

P. Knoll. Pflüger's Archiv, Bd. 67, pag. 609 1894. Bd. 68 p. 339 1897.

Hoffmann, Pflüger's Archiv. Bd. 72, p. 409 1898.

3) T. P. Feenstra. Handelingen XXIIIste Natuur- en Geneesk. Congres 1921. p. 130.

4) A. E. Guenther. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 14, 1905.

Reeds lang hebben velen min of meer scherp in de spier tweeërlei contractiele substantie aangenomen.³⁾ Doet men dit dan verbaast men zich niet, wanneer men ziet hoe een nablijven in een verkortingstoestand door middel van beide soorten contractiele substantie kan ontstaan en men dus tweeërlei soort tonus zal aantreffen. LANGELAAN⁴⁾ kwam langs den omgekeerden weg tot dezelfde overtuiging. Zijn studies over de atonische spier deden hem plasticiteit en elasticiteit kennen als fundamenteele eigenschappen der spiercel. Hij ging na in welk verband deze beide eigenschappen staan tot den tonus en zijn onderzoek leidde hem er toe tweeërlei tonus te onderscheiden: de plastische en de contractiele. De plastische tonus komt toe aan het sarcoplasma en staat onder invloed van het autonome zenuwstelsel. De contractiele tonus berust op een functie der fibrillen en wordt beheerscht door de motorische centra der voorste horens. FEENSTRA⁵⁾ maakt op dat zelfde congres eveneens onderscheid tusschen twee soorten tonus. Een noemde hij in analogie met LANGELAAN plastischen tonus. Hij meent deze in het binnenste der cel te moeten localiseeren. Onderscheid tusschen sarcoplasma en fibrillen maakt hij wel niet uitdrukkelijk,⁶⁾ maar aangezien zijn plastische tonus in verband met viscositeitsveranderingen wordt gebracht zal ook hij wel het sarcoplasma als substraat voor den plastischen tonus bedoelen. De tweede soort tonus, die FEENSTRA onderscheidt noemt hij elastischen tonus. En terwijl hij aantoont, dat zijn plastische tonus onafhankelijk is van het al dan niet aanwezig zijn van radio-actieve straling, doch beheerscht wordt door de verhouding kalium-calcium, wijst hij er op, dat de elastische tonus zich bij voorkeur vertoont, wanneer door antagonisme van alpha- of beta-stralen een tekort aan radioactieve werking ontstaat. Er treedt dan een sterk doorzwiepen van den hefboom op. Voert het tekort aan straling tot stilstand, dan valt zijn elastische tonus tijdelijk geheel weg. FEENSTRA komt aldus tot de overtuiging, dat zijn elastische tonus afhankelijk is van voldoende radio-actieve

1) Grützner, Pflüger's Archiv. Bd. 41 p. 256, 1887. G. Fano, Beiträge z. Physiologie, Festschrift Ludwigs p. 289, 1889. P. Bottazzi, Journ. of Physiol. XXI p. 1, 1897. Zoethout, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 7 p. 199, zie ook Vol. 10, p. 211, p. 324 en p. 373. C. A. Pekelharing und C. J. C. van Hoogenhuyze, Zeitschrift f. Physiol. Chem. 64 p. 262. 1910.

2) J. W. Langelaan, Brain, Vol. XXXVIII, p. 235, 1915, idem Handelingen. XXIIIste Natuur en Geneeskundig Congres Utrecht (1921) p. 124.

3) T. P. Feenstra, l. c.

straling, doch onafhankelijk van ionenbalanceering. Een persoonlijk gesprek met prof. LANGELAAN leverde als slotsom de overtuiging, dat de eleastische tonus van FEENSTRA identiek is aan den contractiellen tonus, die LANGELAAN voor de skeletspier heeft beschreven en dien hij ook voor de hartspier aanneemt. Dr. FEENSTRA zelf zeide mij tegen deze opvatting geen bezwaar te hebben. Prof. LANGELAAN wees mij er verder op, hoe dit doorzwiepen ontstaat doordat de vormvastheid der spier vermindert, hetgeen geschiedt bij de skeletspier als de sympathicus wordt doorgesneden. Er is dan geen plastische tonus meer en blijft alleen contractiele tonus over. S. DE BOER¹⁾ geeft in zijn dissertatie afbeeldingen van dit verschijnsel bij dieren, waarbij hij de rami communicantes heeft doorgesneden. Uit eigen ervaring weet ik hoe dit zwiepen ook optreedt bij harten, die door kalium-overmaat een zeer snelle en volledige diastole hebben. Snijdt men bij een spier zonder plastischen tonus de motorische zenuwen door, dan valt ook de contractiele tonus weg en behoudt dus de spier alleen de lengte, die hem door zijn bouw zonder meer toekomt.

Wanneer de elastische tonus van FEENSTRA gelijk is aan den contractiellen tonus van LANGELAAN, dan moet bij de skeletspier de contractiele tonus ook afhankelijk zijn van de noodige hoeveelheid kalium en moet deze functie van het kalium door uraan kunnen worden vervangen. Een onvoltooid gelaten onderzoek van GUNZBURG in ons laboratorium wijst eenigszins in die richting zonder echter tot afsluiting te zijn gekomen.

Het geheel wegvallen van den contractiellen tonus gedurende het paradoxon en het verschijnsel van FEENSTRA, het doorzwiepen, vindt men niet altijd. Een verklaring van deze afwijkingen kan men op dit oogenblik niet geven. Talrijke complicaties zijn echter hierbij denkbaar. De chemische eigenschappen van het kalium en calcium zijn er voor aansprakelijk.

De eerste aanduiding van een veranderden plastischen tonus ziet men in de diastole. Vermindert de tonus dan krijgt men sneller en vollediger diastole. Neemt hij toe dan heeft de verslapping langzamer plaats. Blijft dan de frequentie van den hartslag dezelfde zoo treedt een nieuwe systole in voordat de diastole geheel volledig is. De diastole wordt dus onderschept. Ik sprak dan ook, wanneer ik dit verschijnsel bedoelde, van „interceptie”.

1) S. de Boer. De beteekenis der mot. innerv. v. d. functie der dwarsgestreepte spieren. Diss. Amsterdam 1914.

Bij talrijke proefnemingen treedt het op en vaak is het de oorzaak van de verrassend sterke verslapping bij het paradoxon.

Doorstroomt men een hart met een vloeistof, waarin uraan de plaats van kalium inneemt, dan ziet men een nog sterkeren, nablijvenden verkortingstoestand dan door kalium-onttrekking alleen. Het uraan versterkt klaarblijkelijk den plastischen tonus, door het calcium op zich zelf reeds gewekt, wanneer het niet door univalente ionen wordt tegengewerkt.

Th en Io doen hetzelfde, het Th in mindere mate. Men mag hieruit besluiten, dat niet de straling oorzaak is, doch de chemische eigenschappen. Dit neemt echter niet weg, dat de plastische tonus voor onderzoekingen naar den radio-actieven invloed op de andere eigenschappen van de hartspeer groote beteekenis heeft. De plastische tonus, zooals die bij den uraantoestand optreedt kan zoo sterk zijn, dat menig voorgenomen experiment er door verhinderd wordt. Dit leidde er toe een middel te zoeken om deze stoornissen te vermijden. Een enkele maal gelukte het door met citras natricus het calcium voor een gedeelte in de vloeistoffen te binden en zoo den tonus te doen verdwijnen, doch op deze wijze verbrak ik de geheele balanceering, ook ten opzichte van de automatie. Veel beter is het aan de uraanhoudende Ringer 1 : 60000 novocaine toe te voegen. Het is in staat het optreden van den tonus te voorkomen, doch het lukte mij niet door toevoeging van novocaine een bestaanden tonus te verdrijven. Aangezien ik in de kaliumhoudende Ringer steeds een tonolytische vloeistof bij de hand had, was er voor mij ook geen aanleiding zulk een opheffing door novocaine na te streven. Ik heb mij echter wel de theoretische vraag voorgelegd, waar het empirisch doeltreffend gevonden middel zou kunnen aangrijpen. Op grond van zijn proeven komt S. DE BOER¹⁾ tot de conclusie, dat novocaine de receptieve substantie zou vergiftigen. Het tonussubstraat zelf laat het ongemoeid. Voortdurende prikkels, die anders den tonus onderhouden, bereiken nu het substraat niet. Ook NOYONS²⁾ laat tonus van de receptieve substantie uitgaan. Maak ik nu hun voorstelling tot de mijne en

1) S. de Boer. Over de werking van novocaine op den skeletspiertonus. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1922 p. 1621.

Vergelijk ook:

W. Meier en L. Weiler. Med. Wochenschr. 1916, S. 1525.

O. Schmiedeberg. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 82 S. 159.

2) A. K. M. Noyons. Handelingen XXIIIste Natuur- en Geneesk. Congres (1921 Utrecht) p. 130.

veronderstel ik evenals WEILER en DE BOER de tonusverhoudingen bij skelet- en hartspier gelijk dan moet de tonus, door uraan ontstaan, en door novocaine tegengegaan, eveneens in de receptieve substantie zijn oorsprong hebben. Het eenvoudigst is zich het uraan zelf daar gelocaliseerd te denken. In dit geval zou dan de automatie ook van de receptieve substantie kunnen uitgaan. SCHMIEDEBERG ¹⁾ voert tegen zulk een voorstelling een gewichtig argument aan, wanneer hij er op wijst, dat daarbij „die bekannte „Tatsache ausser Acht gelassen ist, dass das Herz auf Dauerreize „immer mit Einzelcontractionen (Pulsen) antwortet“. Scheidt men echter den plastischen tonus en de automatie scherp van elkander, zooals ik dat meen te moeten doen, dan vervalt dit bezwaar en blijft de mogelijkheid, dat de plastische tonus, zooals die door het uraan wordt bevorderd, aan een voortdurende prikkeling van de receptieve substantie te wijten is, naast een directe zoutwerking op het sarcoplasma, open.

§ 7. ^{*}Vagusprikkeling.

A. *Proeven op het aulhart.* Bij het opwekken van het sino-ventriculaire rythme door middel van vagusprikkeling oefende ik eerst een paar malen druk op de kieuwen uit, hierdoor geraakte de vagus beklemd en trad een volledige stilstand op soms gevolgd door de gewenschte geleidingsstoornis. Registreren was hierbij echter geheel onmogelijk. Aangezien de vagus bij den aal voor zij het hart bereikt, zeer dicht den oesophagus nadert, moest het mogelijk zijn de zenuw op die plaats electrisch te prikkelen zonder dat de photographische registratie eenige belemmering ondervond. Een paar electroden worden, beschermd door een platte glazen buis, tot op de gewenschte diepte in het keelgat gebracht en daarna de geleibuis teruggetrokken. Na eenig tasten wordt nu de juiste plaats vrij gemakkelijk gevonden. De vagus kon op deze wijze zeer goed geprikkeld worden, doch helaas ontstonden er stroomlissen, waardoor behalve de zenuw ook de omliggende spieren geprikkeld werden. Oogenschojnlijk had dit geen noemenswaardigen invloed, doch op de foto ziet men in het horizontaal tracé der stilstaande hartdeelen talrijke snelle trekkingen, terwijl daarbij bij eenige opnamen blijkt, dat kamerwoelen

1) O. Schmiedeberg. l. o.

was opgetreden. De methode was te onvolkomen om op den langen duur te voldoen. Toch konden eenige resultaten ook reeds op deze wijze bereikt worden. Het bleek, dat, wanneer de prikkel sterk genoeg was en het hart met kaliumhoudende Ringer wordt doorspoeld, alle 3 de hartdeelen tegelijkertijd stilstonden, evenals bij het paradox en ook tegelijkertijd weer begonnen, behalve in die gevallen, waarin eerst een geleidingsstoornis moest worden overwonnen. Het bleek verder, dat het herstel na prikkeling bij doorstroming met 50 KCl langer duurde dan bij doorstroming met 100 KCl. Aangezien het belangrijk was te weten, wat vagus-prikkeling gedurende den paradoxtostand zou opleveren, werd het hart gedurende den stilstand bij den overgang van 10 Th nitr. naar 100 KCl geprikkeld. Er volgde een herstel van beweging. Het evenwicht werd dus verbroken! Beter ware het geweest in het paradox $K \rightarrow Th$ te prikkelen. Werd het evenwicht dan verbroken naar den kaliumkant dan zou eerst een herstel van bewegen door kalium komen, dat weldra weer ophoudt om daarna opnieuw door een paradox te worden gevolgd. Het is mij echter niet gelukt, deze waarnemingen te herhalen, zoodat deze experimenten tot later uitgesteld moeten worden.

Als derde resultaat van de voorloopige proeven noem ik het feit, dat het gevolg van prikkeling bij kalium- en thoriumdoorstroming zeer verschillend is. In den vervolge spreek ik van verhoogde prikkelbaarheid als het effect groter wordt, van verminderde prikkelbaarheid als het effect geringer wordt, terwijl ik mij bewust blijf, dat misschien niet de zenuw zelf geschaad is, doch de overbrenging.

Zoo was bijv. op 27-3-'22 het verloop der proefnemingen als volgt.

Aalhart klopt op 100 mgr. KCl p. L. Rolafst. 60 mm., elektroden in oesophagus. Stilstand. Rolafst. blijft dezelfde bij alle experimenten. 40 mgr. thoriumnitraat geen effect. 50 Kaliumchloride stilstand, 100 kaliumchloride idem. 20 Th. geen effect, 15 Th. nitr. stilstand tot tweemaal over. 35 Th. alleen vertraging, geen stilstand, twee maal gedaan. Kalilooze doorstroming gevolgd door 100 kaliumchloride, waarna opnieuw 15 Th. op nieuw stilstand. 40 Th. geeft geen stilstand.

Hieruit blijkt, dat bij hooge thoriumdosis geen vaguseffect te bereiken is, doch dat dit bij 15 mgr. thorium nitr. nog wel het geval is. Om de stroomlissen te vermijden werden echter nog een paar experimenten gedaan op dieren, waarbij de vagus, voordat zij de schedelholte verlaat, door een trepanatie opening geprikkeld werd. Een op deze wijze gedane proevenreeks leerde,

dat dezelfde prikkelsterkte bij 100 KCl het hart deed stilstaan, bij 15 Th. een vertraging gaf, bij 20 Th. bij een sterke negatieve chronotropie sino-ventriculair rythme deed ontstaan, dat alterneerde met volledige contracties van een onregelmatig verloop. Het tracé der photo is hierdoor zeer gecompliceerd. Doch de uitwerking van den prikkel is zeker minder dan bij 100 KCl. De volgende opname bij 30 Th. nitr. gaf nog minder effect. Hier bestaat alleen een zeer geringe inotropie, vooral bij de voorkamer. 25 Th. nitr. en 40 Th. nitr. geven geen beter resultaat. Ter controle werden tusschen deze thorium-experimenten telkens perioden van kaliumdoorstrooming ingelascht, waarbij het hart na prikkeling van den vagus steeds volledigen stilstand gaf. Nadat eenzelfde resultaat bij uraandoorstrooming verkregen was, werd deze omslachtige methode verlaten. De photographische methode had ons geleerd, hoe de sinus ook in dit opzicht zich niet anders gedraagt als de overige deelen van het hart en was het niet meer noodig, terwijl de plaatsing van de elektroden in de weeke hersenmassa telkens onzekerheid deed ontstaan of de stroom de zenuw wel bereikt. Er werd dus overgegaan tot een nieuw proefdier.

In zijn proefschrift vond LELY¹⁾ bij doorstroomen met kaliumlooze Ringer een verminderde prikkelbaarheid. Hij bevestigde hiermede de resultaten van L. ASHER²⁾ en HOWELL³⁾. Doch merkwaardig is, dat hij alvorens tot dezen toestand van verminderde prikkelbaarheid te komen eerst een periode van grootere gevoeligheid vaststelde, terwijl hij tevens waarnam hoe in die gevallen, waardoor de onttrekking van kalium onprikkelbaarheid van den vagus was ontstaan doorstroomen met uraanhoudende Ringer de prikkelbaarheid deed terugkomen. Een zelfde verhooging van prikkelbaarheid dus als hij bij druppelen van uraanhoudende Ringer op een niet doorstroomd hart in situ verkreeg. De verhooging van prikkelbaarheid heb ik niet terug kunnen vinden. Ik had hiertoe de overgang van den eenen toestand in den anderen veel geleidelijker moeten maken. In het interessante artikel van J. TEN CATE⁴⁾ vindt men vele schrijvers vermeld, die het vagus-vraagstuk hebben bestudeerd. Voor deze litteratuur verwijs ik daarom naar dit artikel. Mijn onderzoek ligt geheel naast dat van TEN CATE, daar ik aansluit op de proeven van LELY en TEN CATE deze voorloopig niet in zijn beschouwingen heeft opgenomen.

B. Proeven op het Schildpadhart.

De schildpad is uitmuntend geschikt voor vagusexperimenten.

- 1) J. W. Lely. De invloed van radioactieve stoffen en vrije bestraling op den vagus van het hart. Diss. Utrecht. 1918.
- 2) L. Asher. Verhandlungen des XXL. Kongress für innere Medizin. 1904.
- 3) Howell and Duke. Journ. of Physiol. Vol. XXVI p. 131. 1906.
- 4) J. ten Cate. Arch. Néerl. de Physiol. T. VI p. 260, ibidem p. 372.

Wolterson¹⁾ ging bij de bewerking van zijn proefschrift de quantitatieve betrekking na tusschen vagusprikkeling en hartwerking. Van zijn resultaten noem ik alleen het feit, dat de verschillende effecten, die de vagus bij het hart te voorschijn roept. (neg. inotropie, neg. chronotropie, neg. tonotropie) een verschillenden latentie-tijd hebben, terwijl ook minimum en „Schwelle” op verschillende hoogte liggen. Daar mijn proeven alleen aan de benedengrens van den prikkel-invloed werden gedaan en geen quantitatief karakter hebben, was alleen de laatste voor mij van belang. Uit zijn waarneming „Schwelle” inotropie „Schwelle” chronotropie „Schwelle” tonotropie blijkt, dat het laatst van alles het tonotroop effect verdwijnt, terwijl het eerst de chronotropie wegvalt. De tonotropie is bij een dier in situ zeer moeilijk te beoordeelen. EINTHOVEN merkt dienaangaande op: „L'imagination peut toujours „jouer des tours au chercheur. Nous avons déjà fait remarquer „dans un travail antérieur (Pfl. Arch. 166 p. 109, 1916) que les „assertions émises par Fano, concernant le tonus de l'oreillette „de la tortue ne sont pas suffisamment établies et que le courant „positif de longue durée, dérivé par GASKELL de cet organe en „excitant le nerf vague, ne doit pas non plus être attribué à une „variation de tonus. Le courant de GASKELL n'est produit qu'en „apparence par une inhibition du nerf vague dans l'oreillette „arrêtée. La véritable cause réside dans un changement de forme, „qui est imposé mécaniquement à l'oreillette par des mouvements „dans d'autres parties du corps de l'animal soumis à l'expérience.”²⁾ Daarentegen zijn zoowel inotropie als chonotropie zeer scherp te beoordeelen. Ik heb hen dan ook als voornaamste criteria gebruikt. Wanneer ik in mijn beschrijving niet uitdrukkelijk anders vermeld gelden zij alleen voor het atrium, aangezien dit het meest gevoelig is voor vagus-invloeden.

Een schildpad wordt gedood, het ruggemerg zoo ver mogelijk caudaalwaarts vernietigd. De rechter vagus wordt aan den nek vrijgepraepareerd, nadat het buikschild was verwijderd, en doorstrooming mogelijk gemaakt was. Hiertoe werd een canule in de vena hepatica gebracht, waardoor de vloeistof via de vena cava inf. in den sinus kwam, en een keepje in de aorta gemaakt, waardoor de afvoer plaats had. Door een klemkraantje aan het toevoerslangetje aan te brengen kon de toevoer naar het hart zoo geregeld worden, dat bij iederen hartslag evenveel werd weggestuwd als in de diastole toevloede. Een te hooge druk in het hart werd verder voor-

1) P. Wolterson. Quantitatieve betrekking tusschen vagusprikkeling en hartswerking. Diss. Utrecht 1907.

2) W. Einthoven. Arch. néerl. t. II p. 494, 1918.

komen door gebruik te maken van de reeds vaker genoemde 3 Mariottesche flesschen. Het hart bleef geheel in situ. De doorstroombingsvloei stof bereidde ik eerst volgens het recept, zooals dit door Andrus¹⁾ werd aangegeven. Deze bevatte echter te veel calcium en hierdoor ontstond een zoo sterke tonus, dat de contracties slechts uiterst gering waren. Ik nam dus later een vloei stof, waarin 7 gram natriumchloride, 200 mgr. calciumchloride en 200 mgr. bicarbonas natricus was. De vagus werd op de electroden gelegd. Deze waren met de secundaire polen van een slede van Du Bois-Reymond verbonden. In de primaire keten stond een accumulator. De stroom werd met behulp van een Neefschens hamer onderbroken. Bij het begin van iedere proef werd een kaliumdosis bepaald, waarbij het hart regelmatig klopte. Om vooral scherpe verschillen te zien werd het liefst niet ver van de ondergrens der kalium-tolerantie gewerkt. Toch moest van 200 tot 400 mgr. kalium genomen worden. Soms als een proefdier den volgenden dag nog bruikbaar was, eischte het 600—800 kalium. Nadat bij een bepaalde kaliumdosis de minimum prikkelsterkte gekozen was, waarbij het hart nog volledig stilstond, werd het hart op een uraanhoudende vloei stof overgebracht. Deze lag dan tusschen de 10 en 40 mgr. uranylnitrat. Het hart klopte er meestal den eersten tijd goed op, later bleek dan vaak de dosis minder juist gekozen. Dit was echter dan gemakkelijk verholpen. De ervaringen bij andere proefdieren opgedaan konden zonder eenig beletsel ook op de schildpad worden overgebracht. De aequi-radioactieve vervanging bleek ook hier mogelijk. Bij den overgang van de eene vloei stof naar de andere zag ik soms een volledig paradox, soms alleen een inotrop effect of een duidelijke geleidingsstoornis. Het radio-physiologisch antagonisme deed zich dus ook bij dit dier gevoelen. Beide grondwetten der radio-physiologie zijn ook hier van kracht. Verschillende ongeregelde experimenten op moerasschildpadden hadden mij reeds de overtuiging geleverd, dat de vagus bij het uraanhart eerst wel prikkelbaar is, doch minder dan bij kaliumtoestand, terwijl later de prikkelbaarheid steeds minder wordt, een zelfde gedrag dus als uit mijn aalproeven was gebleken. Systematisch uitgevoerde proeven gaven een zeer scherp resultaat.

10 Juli 1922. Landschildpad. Hart in situ. Rolafstand 40 mM.

1e serie.

A. Bij 1 Liter kalilooze Ringer: 250 mgr. KCl. resultaat: stilstand.

B.	"	"	"	"	"	22½ mgr. U nit.	"	sterke negatieve inotropie,
								geringe tonotropie,
								geen chronotropie,
C.	"	"	"	"	"	12½ U	"	intropie minder.
D.	"	"	"	"	"	30 U	"	nihil.
E.	"	"	"	"	"	12¼ U	"	"
F.	"	"	"	"	"	—	"	"
G.	"	"	"	"	"	bij stilstand	"	"
H.	"	"	"	"	"	250 K	"	stilstand.

De mogelijkheid bestond nu nog, dat 30 U een te groote dosis geweest was. De proeven werden daarom nog eens herhaald bij denzelfden rolafstand.

1) E. C. Andrus. The Amer. Journ. of Physiol. Vol. XLVIII No. 1, p. 221.

2e serie.

- A. Bij een Liter kalilooze Ringer: 250 K resultaat: stilstand.
 B. " " " " " 12 $\frac{1}{2}$ U " negatieve inotropie,
 negatieve tonotropie
 geen chronotropie.
 C. " " " " " paradox naar K.
 D. " " " " " U ontbreekt.
 E. " " " " " 30 U resultaat: negatieve inotropie
 negatieve tonotropie,
 negatieve chonotropie,
 nawerking langer dan
 bij K.
 F. " " " " " 30 U " negatieve inotropie
 geen chronotropie,
 nawerking veel lan-
 ger dan bij K.
 G. " " " " " paradox naar K.
 Conclusie 30 U is niet te veel.

3e serie. Rolafstand dezelfde (40 m.M.).

- A. Bij 1 Liter kalilooze Ringer 350 K: stilstand, later nablijven van
 negatieve chronotropie en van
 negatieve tonotropie.
 B. " " " " " 12 $\frac{1}{2}$ U: negatieve inotropie,
 geringe negatieve chronotropie,
 geringe negatieve tonotropie,
 nawerking niet bijzonder lang.
 C. " " " " " 12 $\frac{1}{2}$ U: sterke negatieve inotropie,
 geen negatieve chronotropie,
 nawerking zeer lang.

Uit dit proefsverslag blijkt dus, dat bij uraan-toestand

- 1°. de vagus-prikkelbaarheid eerst minder is dan bij kalium,
 immers de chronotropie valt weg en alleen de inotropie blijft
 over; deze werking wordt hoe langer hoe geringer;
- 2°. de nawerking geleidelijk langer duur krijgt.
- 3°. als eind-toestand, de vagus volledig onprikkelbaar wordt
 voor een prikkelwaarde, die in kalium-toestand duidelijk
 effect heeft.

De gebruikte techniek laat toe zeer snel van de eene door-
 stroomingsvloeistof op de andere over te gaan. Hierdoor worden
 volledige paradoxfiguren mogelijk en ook indien deze ontbreken
 kan men zekerheid verkrijgen omtrent den invloed, die den harts-
 slag beheerscht, want slechts zelden is het dat de overgang en bij
 begin en bij het einde eener doorstroomingsperiode niet gepaard
 gaat met eenige onregelmatigheid, hetzij in frequentie, hetzij in
 kracht of geleidingsvermogen. Bij al mijn proeven (gedaan op 5

moerasschildpadden en 3 landschildpadden) had ik dan ook zekerheid, dat ik mijn experimenten bij de gewenschte soort automatie deed. Ook uit deze proeven bleek, dat de vagusprikkeling bij kaliumtoestand een veel sterker effect heeft, als bij afwezigheid van kalium en dat deze verzwakte werking niet kan worden ver-

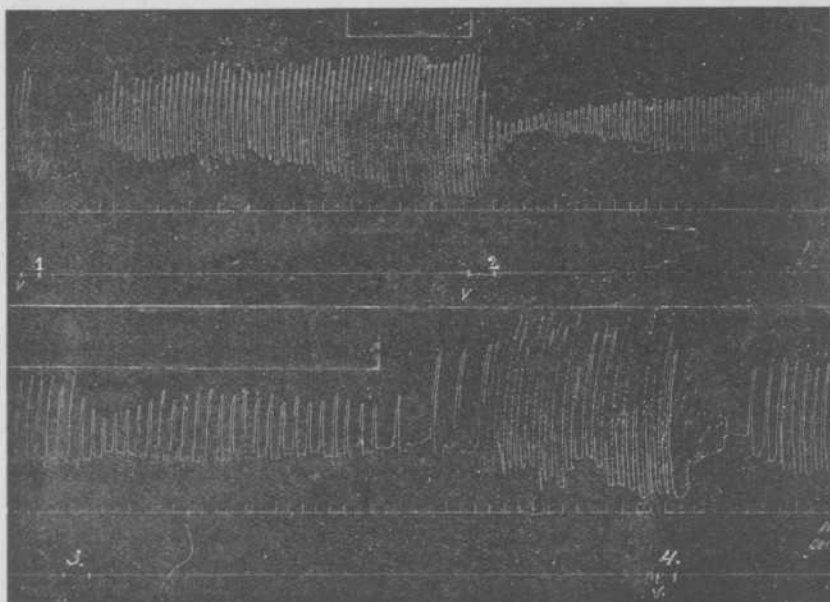


Fig. 9. Landschildpad-hart in situ. Prikkeling vanuit rechter vagus.

Registratie in roet van atriumbewegingen. R. A. 50

1 bij doorstrooming met Ringer, waarin 250 mgr. KCl p. L.

2 " " " " " " 25 " $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L.

3 " " " " " " 25 " $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L.
eenige min. later.

4 " " " " " " 250 " KCl. p. L.

Tijd 10 sec. Onderste lijn signaal vagusprikkeling.

beterd door toevoeging van een hoeveelheid alpha-element, die wel in staat is de automatie en het geleidingsvermogen te onderhouden. Dit wil echter niet zeggen, dat de vagus zelve onprikkelbaar is geworden, doch alleen volgt m. i. hieruit, dat de vagus niet rechtstreeks, doch indirect de automatie beïnvloedt. HOWELL'S

1) W. H. Howell and W. W. Duke. Amer. Journ. of Physiol. vol. XXI p. 51, 1908.

hypothese: „The vagus stops the heart by causing the liberation „of diffusible potassium” laat een zeer eenvoudige verklaring toe. Door het uitspoelen met kalilooze Ringer neemt de voor intoxicatie beschikbare hoeveelheid kalium af en wordt het begrijpelijk, dat men eerst in plaats van een stilstand een zwakker negatief chronotroop effect krijgt. Gaat de uitspoeling nog verder dan wordt in het geheel geen kalium vrij gemaakt en vindt men geen effect.

Uit de ervaringen met de evenwichtsproeven blijkt, dat men den toxischen invloed van het kalium door alpha-stralen antagonistisch kan beïnvloeden en zoo zelfs hooge doses kalium geheel onschadelijk maken.

Door uitspoelen met kalilooze uraanhoudende Ringer neemt de beschikbare hoeveelheid kalium eveneens af. De tijd, waarbinnen de onprikkelbaarheid optreedt zal echter korter zijn dan bij dezelfde doorstroming zonder uranium. Later als de hoeveelheid kalium minder wordt, wordt het vaguseffect geringer, tot per slot van rekening alle nog vrij gemaakte kalium in zijn werking door het uraan wordt geneutraliseerd. In dit stadium kan het zijn, dat zich een schijnbaar verhoogde prikkelbaarheid voordoet. De vagusprikkeling verwekt een evenwicht. Het paradox, dat dan ontstaat, kan zeer lang duren en imponeeren als een zeer sterke nawerking. Het verschil ligt daarin, dat het effect eerst optreedt als de prikkel reeds eenigen tijd in werking is, terwijl de typische vagus-werking dadelijk na de tweede contractie merkbaar wordt. Gaat het onttrekken van kalium nog verder, dan ziet men in het geheel geen effect en blijft de uraan-automatie ongestoord doorgaan.

Al mijne proeven zijn in den zelfden zin uitgevallen als in het proefprotocol is geresumeerd. Het blijkt dus:

- 1°. in overeenstemming met ASHER, HOWELL en LELY¹⁾, dat bij doorstroming met kalilooze Ringer, wanneer het diffusibele kalium is weggenomen de vagus volledig onprikkelbaar wordt,
- 2°. (nieuw) dat, wanneer na het paradox volledige uraantoestand is ingetreden en deze toestand eenigen tijd heeft geduurd, de vagus eveneens onprikkelbaar wordt,
- 3°. het geleidelijk minder worden van de vagus-prikkelbaarheid na den plotseligen overgang op uraanhoudende kalilooze Ringer vindt zijn gereede verklaring in het aanvankelijk nog op peil zijn van het kalium-depot, dat langzamerhand minder wordt en waaruit volgens de theorie van HOWELL het voor de vagus-werking aansprakelijke kalium moet worden vrij gemaakt.

Is de hypothese van HOWELL juist dan moet vagusprikkeling bij dicht de toxische grens naderende kaliumdoseeringen sterker effect hebben dan bij de kaliumdoses, die juist voldoende zijn de automatie tot uiting te doen komen. Het moet mogelijk zijn op deze wijze HOWELL'S theorie te toetsen, terwijl het verbreken van het $K \rightarrow U$ paradox gevolgd door een nieuwen stilstand bij soortgelijke experimenten het meest sprekend zal zijn. Doch dit vordert een geheel afzonderlijk onderzoek dat aan kikvorscherten in situ kan worden gedaan. De verschillen in rythme bij verschillende doseeringen kalium zijn hierbij ook grooter en daarom zijn de noodige hoeveelheden kalium veel beter te bepalen, terwijl ook de paradoxen gemakkelijker te verkrijgen zijn. In het kader van deze dissertatie past een dergelijk onderzoek niet. In dit verband heeft alleen de vraag belang, is de functie van de vagus-synaps bij het hart al dan niet afhankelijk van radio-actieve straling en zoo ja, is de beta-straling van het kalium door alpha-straling te vervangen.

§ 8. Feitelijke uitkomsten.

De resultaten, waartoe dit onderzoek heeft geleid zijn kort samen gevat de volgende:

- I. De wetten der aequi-radio-actieve vervanging en van het radio-physiologische antagonisme gelden ook voor prik en schildpad.
- II. Bij prik, aal, kikvorsch en schildpad kunnen zij aan het *volledig hart* in situ worden nagegaan zonder dat de resultaten afwijken van de ervaringen bij vroegere onderzoekingen aan geïsoleerde organen opgedaan.
- III. Wordt de werkzame hoeveelheid straling te gering, doordat van het diffusibele kalium wordt weggespoeld, dan ontstaan vaak eerst geleidingsstoornissen, daarna stilstand in alle hartdeelen.
- IV. Het herstel van functie heeft in alle hartdeelen gelijktijdig plaats, wanneer geen geleidingsstoornissen bestaan.
- V. 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.
- VI. Conclusie III, IV en V gelden zoowel voor uraan als voor kalium.

- VII. De hartpunt bezit een eigen automatie, die in den regel latent blijft, maar onder sommige omstandigheden manifest wordt.

Deze eigen automatie kan ook door uraan worden onderhouden.

- VIII. Het electrocardiogram van den prik komt bij alpha- en beta-automatie overeen met het electrocardiogram voor alpha- en beta-automatie van aal en kikvorsch.

- IX. De kracht der door kunstmatige prikkels opgewekte contracties is ongeveer dezelfde, onverschillig of men de hartspier met inactieve Ringersche vloeistof, dan wel met kalium- of uraan-Ringer omspoelt.

Bij weinig frequente prikkels treedt eerst ten langen leste hypodynamie op. Rust kan dit herstellen, zelfs na frequente prikkels.

De kracht van de spier is dus onafhankelijk van de radio-actieve straling, al moet de mogelijkheid onder oogen worden gezien, dat de straling van het depot op zich zelf voldoende zou zijn om haar te onderhouden.

- X. De elektrische excitabiliteit (van het kloppende hart) ondergaat den invloed van radio-actieve straling (M. DEN BOER).

De elektrische irritabiliteit van de hartpunt ondergaat geen invloed van de al dan niet aanwezigheid van radio-actieve straling of wel de radio-actieve straling van het depot is voldoende om haar te onderhouden.

- XI. De geïsoleerde kloppende ventrikel van een kikvorsch volgens KRONECKER en de stilstaande hartpunt gedragen zich geheel verschillend ten opzichte van een frequent onderbroken, constanten stroom, wanneer beide orgaanstukken met uraanhoudende vloeistof worden doorstroomd. De hartkamer gaat stilstaan. De hartpunt geraakt in levendige contracties, door de prikkelfrequentie bepaald.

- XII. De mechanische excitabiliteit (van het kloppende hart) is te bestudeeren met behulp van het magnetisch pincet.

Door mechanische prikkeling is woelen van het hart te verkrijgen.

- XIII. Mechanisch opgewekte extra-systolen en woelbewegingen doen zich bij uraan- en kaliumautomatie op dezelfde wijze voor.

- XIV. De mechanische excitabiliteit is in haar wezen gebonden

aan de automatie en afhankelijk aan de beschikbare hoeveelheid radio-actieve straling.

- XV. Tonus maakt sterker mechanische prikkeling noodig.
- XXVI. De *geleiding* in de hartspier is afhankelijk van de beschikbare hoeveelheid radio-actieve straling. Deze moet grooter zijn dan de voor de automatie noodzakelijke hoeveelheid (zie uitkomst III).
- XVII. Het geleidingsvermogen van de hartspier in alpha-toestand is niet anders dan in beta-toestand.
- XVIII. Bij den overgang van alpha- naar beta-toestand en in omgekeerden zin bestaan in vele gevallen stoornissen in de geleiding en treden soms extra-systolen op.
- XXIX. Het optreden van *een volledig paradoxon* (stilstand van alle hartafdeelingen, is afhankelijk van de tegenover elkaar gestelde doseeringen alpha- en beta-straling.
- XX. Na het volledig paradoxon beginnen alle hartdeelen terzelfder tijd.
- XXI. Bij den prik kan een sino-ventriculair rythme voorkomen, analoog aan wat Mc WILLIAM voor den aal beschrijft.
- XXII. Bij den volledige paradox ziet men vaak eerst een volkomener diastole, daarna doorzwiepen en tenstotte algeheele stilstand in verslapping.
- XXIII. De elastische tonus van FEENSTRA is identiek met den contractielen tonus van LANGELAAN.
- XXIV. Uraan geeft als ion in een uraan-Ringer van de tot dusver gebruikelijke samenstelling verhooging van plastischen tonus.
- XXV. Novocaine verhindert dit.
- XXVI. Wanneer men van een beta- in een alpha-toestand overgaat, verliest de n. vagus geleidelijk meer en meer van zijn invloed. Eerst verdwijnt het chronotroop, daarna het inotroop effect. LELY's effecten vallen waarschijnlijk in het allereerste begin.
- XXVII. *Automatie, geleiding, excitabiteit en contractiele tonus* zijn afhankelijk van de beschikbare hoeveelheid radio-actieve straling.

Krachtsuiting en irritabiliteit zijn onafhankelijk van radio-actieve straling of de werking van het depot-kalium is voor hen voldoende.

Vaguswerking is zonder de aanwezigheid van voldoende kalium niet mogelijk.

§ 9. Beschouwingen.

A. *Automatie.* Nu het blijkt, dat de kalium-dosis de frequentie beheerscht, wordt de eigen frequentie der verschillende hartdeelen een zeer onzeker begrip. Het is mogelijk het rythme van een geïsoleerden ventrikel zeer hoog op te voeren door alleen de hoeveelheid kalium, die op hem inwerkt, te vergrooten; c.p. hangt het zelfs van de hoeveelheid kalium, die er op inwerkt, af, hoe groot het effect zal zijn. Afgezien van den eigen rijkdom aan depôt-kalium der verschillende hartdeelen zal het effect dus beheerscht worden door de grootte van het oppervlak, dat aan de inwerking van de doorstroomingsvloeistof en het milieu interne is blootgesteld. De kleine cellen van het sinusweefsel zijn in dit laatste opzicht in bijzonder gunstige conditie, daar zij in verhouding tot haar massa een buitengewoon groot oppervlak hebben. Denkt men zich het depôt-kalium in alle cellen ongeveer gelijk, dan moet de kleinste cel de grootste frequentie hebben. Hiermede is misschien het feit verklaard, dat de sinus „pacemaker” is.

Hoe zich nu dien invloed te denken? Het aantal beta-deeltjes, dat wordt uitgestooten, is niet zoo groot, dat iedere polsslag daaraan kan worden toegeschreven. Bij de vervanging van het kalium door b.v. uraan wordt dit zoo mogelijk nog ondenkbaarder. Anders wordt het, wanneer men zich de automatie gezeteld denkt in een phase, waarbinnen een ionenevenwicht bestaat. Stoot ergens in de nabijheid van deze phase een kalium-atoom een beta-deeltje uit, dan ontstaat daardoor een verandering in de electrische verhouding in die phase. Het beta-deeltje is negatief geladen. Het atoom, dat het uitstootte, blijft dus een oogenblik positief achter om deze lading weldra weer te verliezen. Het negatief geladen deeltje vliegt voorbij en door verschillende cellen overal een oogenblik de positief geladen ionen aantrekkend, de negatief geladen ionen afstootend. Er zal een verbreken van het evenwicht plaats vinden. Hierop volgt noodzakelijk een heen en weer schommelen om den evenwichtsstand.

Denkt men zich nu een der uiterste standen bij dat schommelen prikkelend voor de fibrillen, dan zullen deze zich contraheeren. Na eenigen tijd zal echter, als geen nieuwe beta-deeltjes voorbij schieten, het uitschommelend evenwicht zich weer opnieuw instellen, na b.v. nog drie malen een prikkelenden stand te hebben ingenomen. Voor het tot stand komen van de verbreking van het evenwicht is het onverschillig aan welken kant en uit welke

richting het beta-deeltje nadert en voorbijgaat. Het effect zal aan zich zelf gelijk blijven. Ook laat zich met behulp van deze hypothese verklaren, hoe de positieve lading van het alpha-deeltje een zelfde resultaat heeft als de negatieve lading van het beta-deeltje. De frequentie, waarmede storing optreedt, is bij de beta-straling grooter, bovendien is de snelheid veel aanzienlijker, doch hier tegenover staat, dat de lading van het alpha-deeltje de dubbele grootte heeft.

Maar niet alleen de vervanging van die functie laat zich hierdoor begrijpen, ook het antagonisme is op deze wijze ongedwongen te verklaren. Tevens volgt uit deze voorstelling, dat steeds de hoeveelheid alpha-element en de doorstroomingsvloeistof grooter moet zijn dan de hoeveelheid beta-element. Immers de laatste moet slechts het tekort suppleeren, terwijl de alpha-straling, behalve antagonist aan het depot te werken, ook nog de geheele functie moet overnemen. Het is dus ook begrijpelijk, dat de berekening der aequi-radio-actieve doseeringen een geringer cijfer gaf dan empirisch werd gevonden. Het is mogelijk de juistheid van deze hypothese te toetsen door de minimum kalium- en de minimum uraandosis van eenzelfde hart met elkaar te vergelijken, mits de frequentie, waarin deze minima het hart doen pulseeren dezelfde zijn. Mijn pogingen om dit aan den prik na te gaan heb ik door den dood der aquarium-dieren bij het invallen van den zomertijd moeten opgeven.

Het uitschommeland evenwicht heeft een chemisch karakter, want het gehoorzaamt aan de wet van VAN 'T HOFF-ARRHENIUS, die zegt, dat 10 graden temperatuursverschil een twee à drie maal sneller beloop van de reactiesnelheid geven. Zulke processen staan veelvuldig onder den invloed van een of andere katalyse, met welken naam men dan, zuiver mathematisch, versnelling, resp. verlangzaming van de reactiesnelheid aanduidt. Onze geheele voorstelling wordt zeer verhelderd, wanneer men de radio-activiteit als zulk een katalysator opvat. Dan wordt het begrijpelijk, dat het uitschommeland evenwicht door meer of minder van dien katalysator beïnvloed wordt.

B. Ter beantwoording van de vraag of de *krachtuiting* der hartspier iets met radio-activiteit uitstaande heeft, heb ik, zooals men zich herinneren zal, de hartpunt gekozen, daar die onder eenvoudige voorwaarden geen eigen automatie bezit. Men moet een kunstmatigen prikkel te hulp roepen en de grootte van deze

doet er niet toe ingevalge de alles of niets wet.

In sommige gevallen zag ik hoe een geïsoleerde hartpunt, nadat deze eenige uren met uraanhoudende vloeistof was onspoeld, spontane contracties uitvoerde, die hoewel weinig talrijk met een betrekkelijke regemaat op elkander volgden. Het is mogelijk, dat het uraan als chemisch prikkelende stof deze samentrekkingen veroorzaakte. Vreemd is het dan echter, dat dit eerst na eenige uren geschiedde. Meer in de lijn van onze voorstellingen ligt het te denken, dat het uraan in staat is geweest het latente vermogen tot automatie tot uiting te brengen, toen het kalium voldoende was uitgespoeld. Dan zou het als een echte uraan-automatie moeten gelden.

Bij het vaststellen van een verminderde amplitude, indien die voorkomt, is men nog niet gerechtigd tot een negatieve inotropie te besluiten. Er kunnen stoornissen in de geleiding ontstaan, waardoor de prikkel niet of sterk vertraagd van de eene spiercel op de andere overgaat. Gebeurt dit in het myocard van den ventrikel dan moet noodzakelijker wijze een negatief inotroop effect ontstaan, dat in wezen negatief dromotroop is.

Een andere mogelijkheid, waardoor de schijnbare negatieve inotropie kan ontstaan, kan men zich denken, wanneer de systole door het intreden der diastole wordt onderschept, alvorens de samentrekking maximaal is geworden. Dit zal bijv. kunnen geschieden als een sterke plastische tonus niet alleen de verslapping, maar ook de samentrekking tegenwerkt. Misschien geeft dit verklaring aan de tonusschommelingen die BUSQUET en TIFFENAU ¹⁾ beschreven.

De *werkelijke inotropien* zijn zeer moeilijk te benaderen, vooral aan het door automatie kloppende hart zullen de bovengenoemde mogelijkheden de interpretatie bemoeilijken. Anders is het met waarnemingen aan de hartpunt. De elektrische geleiding speelt hierbij geen rol, daar bij groote stroomdichtheid, alle cellen te gelijk geprikkeld worden. Bovendien door de prikkels ver uit elkaar te leggen, kan iedere verslapping volledig zijn. Een interceptie der systole blijft echter mogelijk.

Uit de proeven van MITCHELL en WILSON blijkt, dat spieren, wanneer zij met kaliumlooze vloeistoffen onspoeld worden, 8 tot 15 % van haar kalium verliezen, doch het overige hartnekkig vasthouden. Prikkels van een zoodanige sterkte en van een zoodanige frequentie, dat geen vermoeienis optreedt, doen de spier geen grooter verlies aan kalium lijden. Vermoeit men echter de spieren, dan blijken zij de helft van hun kalium te hebben afge-

1) Busquet et Tiffenau. Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. T. XVII. p. 5, 1917—1918.

geven. In de 2de serie proeven, werd het aantal prikkels hoog opgevoerd. Hierbij ontstond dus wel vermoeienis.

In de geciteerde Amerikaansche proeven bleek verder, dat indien aanwezig, gedurende de contracties rubidium en caesium als fixe verbinding in de spier kunnen worden opgenomen. Waarschijnlijk nemen zij daarbij de taak van het chemisch zoo verwante kalium over, doch of uraan dit doen kan valt zeer te betwijfelen. Ik mag dus wel aannemen, dat in mijn uraanproeven de radio-actieve functie van het depot geheel op den achtergrond is getreden, daar dit ten langen leste sterk zal zijn uitgeput, in beide proefreeksen¹⁾.

C. De studie der *prikkelbaarheid* heeft er toe geleid, gelijk reeds opgemerkt, onderscheid te maken tusschen LUSSANA's excitabiliteit (aan kloppend hart) en irritabiliteit (aan stilstaand hart).

Bij de proeven van M. DEN BOER betreft de verandering in de electriche excitabiliteit niet het oogenblik van overgang van de eene radio-actieve substantie op de andere want hij streefde naar een stabielen toestand en liet daarom elke nieuwe vloeistof geruimen tijd inwerken, alvorens hij den drempel der excitabiliteit bepaalde. Evenwel ook dan zullen de veranderingen, die iedere systole in het „milieu interne” der spier teweegbrengt, met fijne veranderingen in prikkelbaarheid gepaard gaan. Soms zullen de prikkels in de hypaesthetische phase vallen, soms ook in den reeds gestabiliseerden toestand. De wisselende prikkelbaarheid, die het onderzoek met de rheotoomschijf bij het kloppende hart aan het licht brengt, wanneer men van kalium naar uraan is overgegaan, vinden hierin m. i. een gereede verklaring.

De electriche irritabiliteit blijft voor zoover ik kan nagaan in kalium en uraantoestand dezelfde en is ook bij ontbreken van radio-actief element in de voedingsvloeistof, althans in de eerste uren, onveranderd.

De mechanische prikkelbaarheid is eenvoudiger in haar wezen

1) Bij de vagus-inotropie is de toestand eigenlijk niet anders. Het kalium, dat volgens Howell de voorbijgaande intoxicatie veroorzaakt, wordt aan het depot onttrokken. De spier blijft dus verarmd achter. Bij ontstentenis van kalium in de omgevende vloeistof is het herstel slechts mogelijk, doordat het kalium te kort uit de dieper gelegen gedeelten wordt aangevuld. Dit gaat natuurlijk langzamer dan wanneer uit de doorstromingsvloeistof geput kan worden. De nawerking moet dus langer duren. Wil men deze verklaring niet aanvaarden, dan kan men de theorie van Howell uitsluitend voor de automatie-vezels laten gelden.

en het ware daarom gewenscht haar quantitatief te kunnen bestudeeren. Het magnetisch pincet in haar tegenwoordigen vorm stelt hiertoe eenigermate, doch nog zeer onvolkomen in staat. Het dient dus eerst verbeterd alvorens men eenig definitief resultaat zal kunnen boeken.

Het verder onderzoek der verhouding van de prikkelbaarheid bij ontbreken of onderling opheffen van de werking van radio-actieve stralingen en bij alpha-automatie zal eerst dan behoorlijk kunnen worden overzien, wanneer ook de prikkelbaarheid van de skeletspier onder dezelfde omstandigheden nauwkeurig bekend zal zijn. De te volgen methode ligt daarbij voor de hand. Men zal een doorstrooming van uit de aorta hebben toe te passen onder zooveel mogelijk vermijden van het ontstaan voor oedeem¹⁾. De doorstroomingsvloeistof van RUDOLF HAMBURGER²⁾, die toelaat de kaliumdosis tot een minimum te verminderen zonder dat er oedeem optreedt, zal hier met vrucht kunnen worden gebruikt.

D. Het *geleidingsvermogen* staat zeer sterk onder radio-actieven invloed. ROSKAM komt in zijn vroeger genoemd artikel over de bewegingen van het aalhart tot de overtuiging, dat de geleiding een myogene eigenschap is. Zijn bewijsgronden zijn echter niet zoo klemmend, dat misschien een verdediger eener neurogene leer er geen argumenten tegen zou kunnen aanvoeren. Anders is dit met de ook reeds genoemde bevroezingsproeven van HABERLANDT. Bij deze is een neurogene toelichting vrijwel onmogelijk te achten, daar in deze proeven vagus en acelerans hun prikkelend vermogen hebben verloren en de geleiding toch doorgaat.

Deze experimenten vormen dus een aanvulling van die van GARREY³⁾. Na afklemmen van de verbinding tusschen voorkamer en kamer block, terwijl de vagus intact blijft; de geleiding moet door de gekneusde spier zijn gegaan. TIGERSTEDT, die zich in zijn Handbuch Physiologie des Kreislaufes 2e editie, zoo objectief mogelijk houdt, zegt dan ook dat de proeven van GARREY een tot nog toe onbestreden argument voor de myogene opvatting zijn, terwijl een dergelijk argument aan de neurogenisten ontbreekt. Aanvaardt men nu de spiergeleiding als vaststaand, dan rijst de vraag in welk verband staat de radio-activiteit tot die geleiding.

1) Gunzburg. l. c.

2) Rudolf J. Hamburger. Bioch. Zeitschr. Bd. 129. S. 155, 1922, zie ook Versl. Kon. Akad. v. W. 25-3-'22. XXXI. no. 3 pag. 63.

3) E. Garrey. Amerc. J. of Phys. XXVIII p. 249, 1911 Am. J. of Phys. XXX p. 281. 1912.

De verschillen tusschen den overgangsbundel en het massieve myocard kunnen ons bij onze beschouwingen tot leiddraad strekken. Sinds de dissertatie van BOEKELMAN³⁾ verscheen, is het talrijke malen bevestigd, dat de snelheid der geleiding geringer is in den overgangsbundel dan in de hartspier zelve. Uit de bepalingen van MACALLUM⁴⁾ bij sceletspier gedaan en die later door WOERDEMAN⁵⁾ ook voor de hartspier werden bevestigd, blijkt, dat het kalium in de hartspier voornamelijk in de dubbelbrekende substantie is gelocaliseerd en waar uit de histologie bekend is, dat deze dubbelbrekende substantie in mindere mate aanwezig is in de cellen van den overgangsbundel, mag men wel aannemen, dat de hoeveelheid kalium hier geringer is dan in den hartwand. Daarvoor pleit ook, dat de overgangsbundel de plaats is, waar bij kalium-onttrekking of doorstroomen met een te geringe kalium-hoeveelheid zich het eerst stoornis doet gevoelen. Er treedt dan een atrio-ventriculair block op. Dat dit echter niet afhankelijk is van de chemische werking van het kalium doch van een tekort aan radio-actieve straling, volgt uit het feit, dat bij de paradoxen, waar toch het kalium in physiologisch chemische hoeveelheid wordt toegevoerd, het block eerst optreedt door de antagonistische werking van het kalium op het uraan en niet reeds door den uraan-toestand zelf, gedurende welken toch een werkelijk tekort aan chemisch werkzaam kalium zal bestaan. Het tegendeel is waar, wanneer de uraandosis juist gekozen is, is de geleiding ook in den overgangsbundel volkomen ongewijzigd. Is echter de dosis niet goed, hetzij bij kalium of bij uraan, dan ontstaan er stoornissen, die zoowel aan de onder- als aan de bovengrens kunnen optreden. Dit gebeurt op oogenblikken, dat de automatie nog voortduurt. De tolerantie-breedte voor armoede aan radio-activiteit is alzoo bij de geleiding in den overgangsbundel beperkter dan in den sinus, wat zijn automatie betreft. En waar de prikkel tot aan den overgangsbundel ongestuit door gaat, is ook de tolerantie-breedte voor de geleiding in de hartspier zelve grooter dan in den overgangsbundel.

Uit het feit, dat uraan, thorium en emanatie in staat zijn de geleiding bij juiste doseering even ongestoord en even snel te doen plaats vinden als het kalium dit verzekert, moet de werkzaamheid van deze 4 stoffen wel in de gemeenschappelijke eigen-

3) Boekelman. l. c.

4) A. B. Macallum. Journ. of Physiol. Vol. XXXIX p. 95. 1905.

5) Woerdeman bij van Gulik l. c.

schap, de corpusculaire straling, gelegen zijn. Denken wij ons ook hier de radio-actieve straling katalytisch werkzaam en overal in gelijke mate aanwezig, dan zal de snelheid der bewegelijke evenwichtsprocessen overal gelijkmatig verzekerd zijn. Waar echter een tekort aan kalium is, geldt dit niet meer en is de snelheid, waarmede de processen plaats hebben, geringer. In het algemeen denkt men zich de geleiding van cel op cel beter naarmate het proces in de cel zich sneller ontwikkelt. De prikkel, die wordt overgebracht, is dan abrupter. In den overgangsbundel is deze snelheid van het proces in de cel geringer, de prikkeloverdracht is hierdoor minder volkomen en wanneer alle deelen in eenzelfde mate hun katalysator inboeten, zullen de gevolgen zich bij den overgangsbundel het eerst doen gevoelen. De prikkel van het katabolisch proces in de cel afhankelijk, wordt daar te zwak om overgebracht te kunnen worden.

Uit de feiten, op blz. 16 genoemd en met fig. 2 verduidelijkt, blijkt, hoe de katalytische werking van het kalium tot een zeker optimum toeneemt, om daarna te verzwakken. Hierin kan men in verband met de hypothese dan ook de verklaring vinden, waarom zoowel bij boven- als ondergrens de geleiding tekortschiet.

E. De *tonus-studie* heeft allerlei bezwaar opgeleverd. Het bestudeeren van den contractielen tonus aan de hartspeer werd b.v. zeer bemoeilijkt door het feit, dat het practisch onmogelijk is haar onder physiologische verhoudingen van den plastischen tonus te scheiden. Bij de skeletspier daarentegen houdt na doorsnijding van de autonome innervatie de contractiele tonus van zelf op. Het zal dus geboden zijn eerst den contractielen tonus van de skeletspier in haar gedrag ten opzicht van de radio-actieve straling te onderzoeken, alvorens beschouwingen over deze soort van tonus te houden.

Anders is het met den plastischen tonus. Men kan hem aan den vorm, dien de hartspeer aanbiedt, gemakkelijk beoordeelen. Het blijkt uit vele onderzoekingen o.a. van WEILER¹⁾, GUENTHER²⁾, HÖBER³⁾, dat deze vorm van tonus zich over het algemeen gedraagt als de plastische tonus van gladde- en skeletspieren. SNYDER en

1) Weiler, l. c.

2) Guenther, l. c.

3) Höber. Pflüger's Archiv Bd. 182 p. 104. 1920.

ANDRUS ¹⁾) gaan in hun conclusies nog verder en stellen de gladde spiervezels, die in het hart van den schildpad vrij talrijk voorkomen, voor den tonus van het hart aansprakelijk. Ook al aanvaardt men dit zonder nader onderzoek niet voor andere diersoorten, zoo wijst zij toch stellig op de groote overeenkomst in gedrag van den tonus bij het hart en de gladde spieren.

Behalve door de temperatuur wordt de plastische tonus beheerscht door den zuurgraad. Deze factoren zal ik echter buiten beschouwing kunnen laten, daar zij bij mijn proeven constant werden gehouden.

De voorstellingen, die zich gaandeweg hebben ontwikkeld omtrent het antagonisme tusschen Ca en K en de beheersching van den plastischen tonus door hun verhouding begeven zich hoe langer hoe meer in colloïd-chemische richting. HÖBER ²⁾) was de eerste die aan het kalium een zwellende werking op de „Zellkolloiden” toeschreef, welke zwelling dan weder door meerwaardige kationen kan worden tegengewerkt. Daarnaast kent hij aan het kalium een werking toe op de neurale streek. Hier hebben alleen aardalkalinen een antagonistischen invloed en komt onder deze aan het calcium een bijzondere plaats toe. RIESSER en NEUSCHLOSS ³⁾) zijn meer beslist in hun uiting. Zij onderscheiden tweeërlei invloed van het kalium, 1^o. een primaire verkorting, die zij terugbrengen tot „Erregung” der „Neural-region” en die RIESSER ⁴⁾) later als „Erregungs-contractur” beschrijft, 2^o. een verlamming van de contractiele substantie, die zij op verandering in de colloïde verhoudingen terugbrengen.

Waar deze veranderingen plaats hebben, laat RIESSER ook later in het midden, doch ook erkent hij dat: „Die Vorstellung der physikalischen Zustandsänderung des Sarcoplasmas als Ursache der Verschiedenheit des tonischen Verhaltens ist zweifellos die Umfassendere”.

Wanneer men het hart voedt met een vloeistof, waarin zeer veel calcium is, dan verhoogt plotseling toevoegen van zeer veel kalium den tonus ⁵⁾). In het laboratorium werd dit experiment door

1) C. D. Snyder and E. C. Andrus. The Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. Vol. XIV p. 1 1919.

2) R. Höber, l. c.

3) C. Riesser und S. M. Neuschloss. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 91 p. 268, 192.

4) C. Riesser: Klinische Wochenschrift I p. 1317, p. 1374.

5) Zoethout l. c.

VAN DEN BOVENKAMP herhaald en bevestigd. Er schijnt dus ook in de mate van atonie, door kalium verwekt, een zeker optimum te wezen. Bij dit optimum is de verslapping het volledigst. Bij meer en bij minder kalium is er, gegeven een bepaald Ca-gehalte, altijd tonus. Hiernaast blijft de mogelijkheid bestaan, dat bij veel calcium en toevoeging van veel kalium de prikkeling der neurale streek door het kalium zoo intensief wordt, dat zij te vergelijken valt met de ervaringen van ZOETHOUT ¹⁾ aan de skeletspier opgedaan (o.a.: met 1% KCl), die melding maakt van een sterk tonus-verhoogenden invloed van het kalium. GUENTHER zag dit effect wel bij de skeletspier doch niet bij de hartspier optreden. Misschien liggen de doseeringen van hart- en skeletspier ver uiteen, zoodat het experiment van GUENTHER met hooger dosis moet worden herhaald om ook de „preliminary potassium contraction” te geven.

F. Ook de vagus-synapsen behooren tot de spier en elke myogene theorie zal ook met deze moeten rekenen. Om die reden had ik ook de *vaguswerking* tijdens de alpha-automatie na te gaan. In den text heb ik mij behalve door LELY's bevinding, door HOWELL's theorie laten leiden.

Behalve de theorie van HOWELL bestaat er echter nog een andere voorstelling omtrent de wijze, waarop de vagus op de hartspier inwerkt. LOEWI ²⁾ stelt zich voor, dat bij de prikkeling van den vagus een stof bijv. neurine of acetylcholine zou worden vrij gemaakt. Proeven door PANOWA ³⁾ gedaan zijn hiermee in fraaie overeenstemming. Door het feit, dat acetylcholine, zeer sterk voor kalium sensibiliseert en in staat is een hoeveelheid kalium, die juist een goede automatie waarborgt, tot een toxische dosis te maken, kan de stilstand door kaliumintoxicatie zoo even goed verklaard worden als met behulp van de Amerikaansche opvatting. Ook de door uitspoelen van kalium verkregen onprikkelbaarheid van den vagus is hier niet mee in strijd. Voorloopig echter is het moeilijk tusschen beide voorstellingen een keuze te doen. Misschien laat het experiment met uraanharten toe beide theorien te toetsen; wanneer men een hart op uraanhoudende vloeistof laat voortkloppen, zal er een toestand intreden, waarin de vagus niet meer prikkelbaar is. Spoelt men het uraan uit met kaliumlooze Ringer dan zal de werkzame hoe-

1) Zoethout l. c.

2) L. Asher. Pflüger's Archiv. Bd. 193 p. 84.

3) O. Loewi. Pflüger's Archiv. Bd. 189 p. 239, Bd. 192 p. 201.

veelheid uraan hoe langer hoe geringer worden en prikkelt men nu den vagus dan zal als LOEWI's opvatting juist is, door het vrijgekome ne het nog aanwezige kalium gesensibiliseerd worden en zal dus een vaguseffect te zien zijn, terwijl wanneer HOWELL gelijk heeft, geen resultaat zal blijken. Het is echter mogelijk, dat ook ondanks de eventueele sensibiliseering, het kalium tekortschiet. Een echt experimentum crucis is het dus niet. Voorloopig zijn mijn experimenten het eenvoudigst te verklaren met de theorie van HOWELL en men zou er dus een steun aan kunnen ontleenen voor deze theorie, evenals het geval is met de experimenten van BROUCKAERT.

De kaliumintoxicatie berust op een teveel aan radio-actieve straling of op een te sterk werkzame. Bij uraan-toestand kan geen plotseling teveel ontstaan, daar geen uraandepot ter beschikking is om uit te putten.

Samenvatting.

1. De twee hoofdwetten der physiologische radio-activiteit gelden zoowel voor het hart in toto en in situ als voor de afzonderlijke hartgedeelten.
 2. Ook de overgangsbundels deelen in deze geldigheid.
 3. De gewone opvattingen aangaande myogene harteigenschappen behoeven in het licht der radio-physiologie niet te worden veranderd.
 - a) frequentie is afhankelijk van katalyse der radio-activiteit.
 - b) geleidingsvermogen idem;
 - c) prikkelbaarheid is voorloopig onontwaarbaar;
 - d) krachtsuiting onafhankelijk van radio-actieven invloed;
 - e) tonus, onafhankelijk wat plastischen tonus, afhankelijk wat contractielen tonus betreft;
 - f) vagus-werking kan waarschijnlijk niet door alpha-straling worden overgenomen; zij schijnt aan kalium (resp. rubidium ?) gebonden, in tegenstelling met de vasomotorische synapswerkingen.
-

STELLINGEN.

I.

Ten onrechte wordt de theorie van Flemming omtrent de functie van de secundair-follikels als juist aangenomen.

II.

De vorming van ureum heeft in alle dierlijke weefsels plaats en is niet voornamelijk tot de lever beperkt.

III.

Bij het konijn is de sero-anaphylaxie niet specifiek; de praecipitatie-reactie is dat wel. De anaphylactische reactie kan dus niet berusten op de vorming van een praecipitaat in organen of vaten.

IV.

Het grondbeginsel van de „Ecole au soleil” van Rollier verdient een breeder toepassing.

V.

Ook bij den mensch kan een sino-ventriculair block optreden.

VI.

Bij de behandeling van de ziekte van Pott is een conservatieve behandeling te verkiezen boven de operatie van Albee.

VII.

De passieve sensibilisatie van de virginale uterus van de cavia berust op de fixatie van de antilichamen op de gladde spiercellen.

VIII.

Het gunstig effect van licht-therapie bij psoriasis berust op het aanzetten der normale huidfunctie.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON

FROM THE FIRST SETTLEMENT TO THE PRESENT TIME

BY
JOSEPH NEALE

VOLUME I.

THE FIRST SETTLEMENT TO THE PRESENT TIME

BY
JOSEPH NEALE

VOLUME II.

THE FIRST SETTLEMENT TO THE PRESENT TIME

BY
JOSEPH NEALE

VOLUME III.

