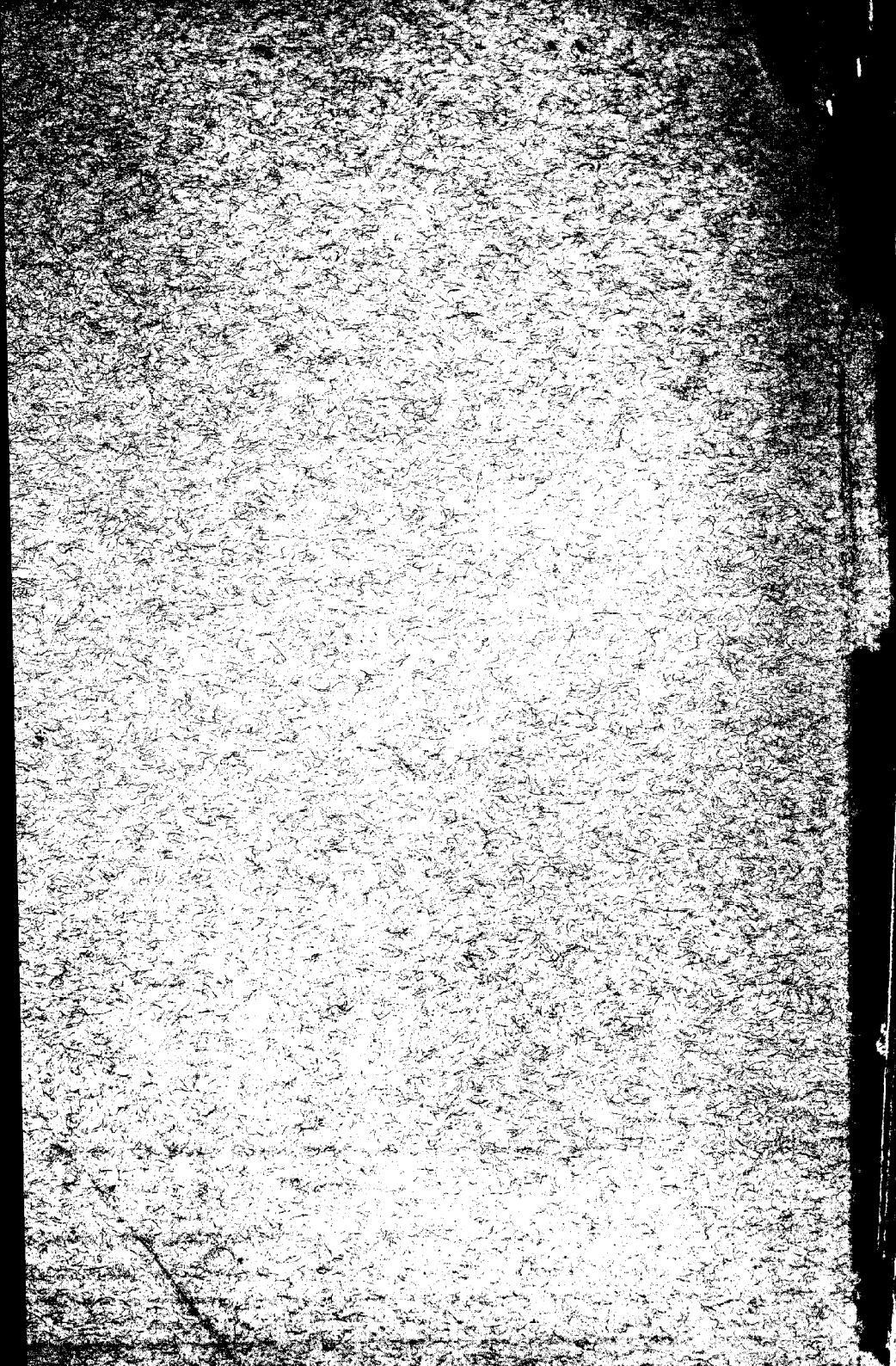


M

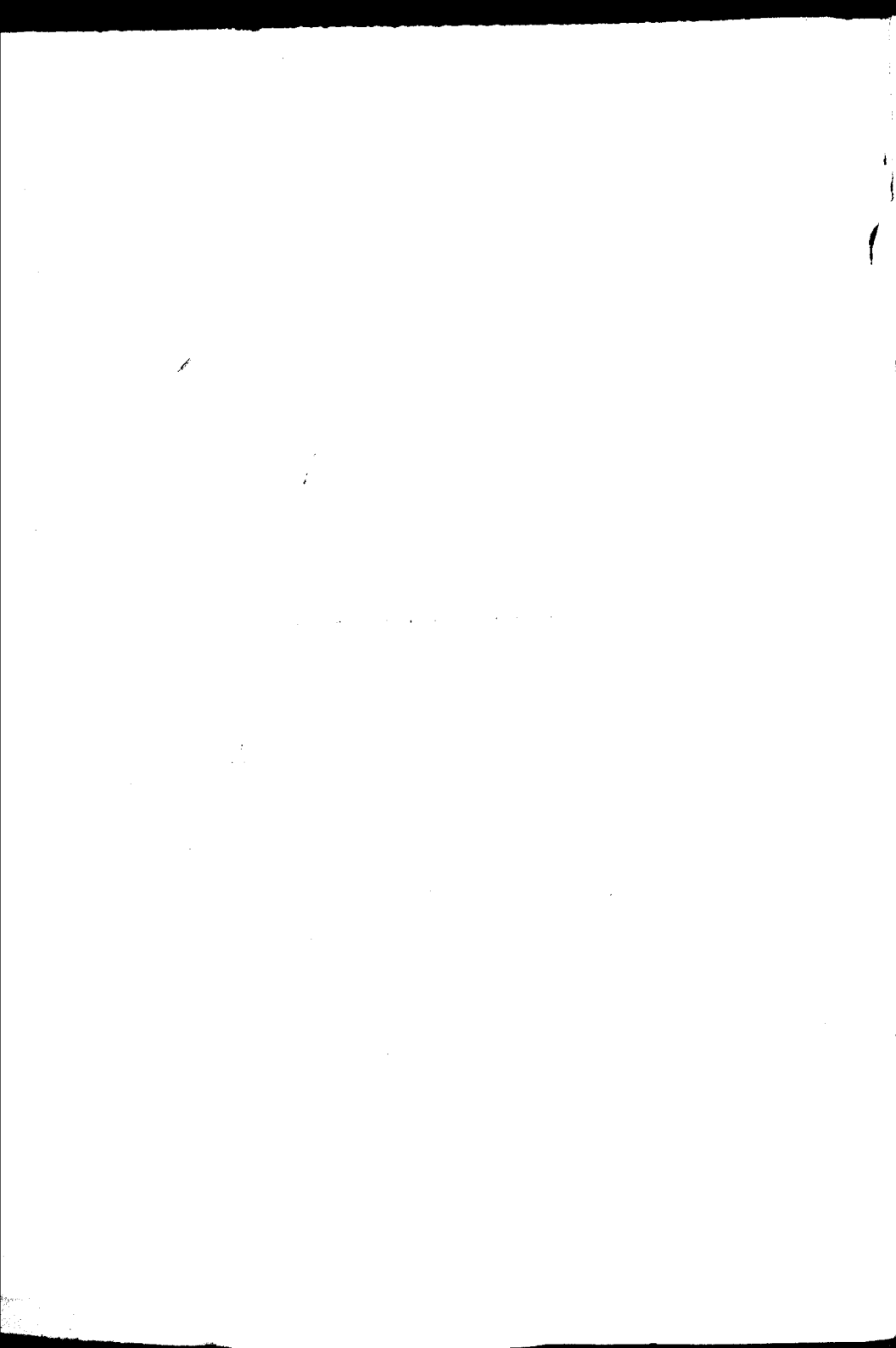
Rauwolfine als hartgif



V. E. Nierstrasz

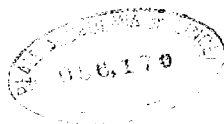
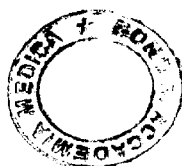


RAUWOLFINE ALS HARTGIF

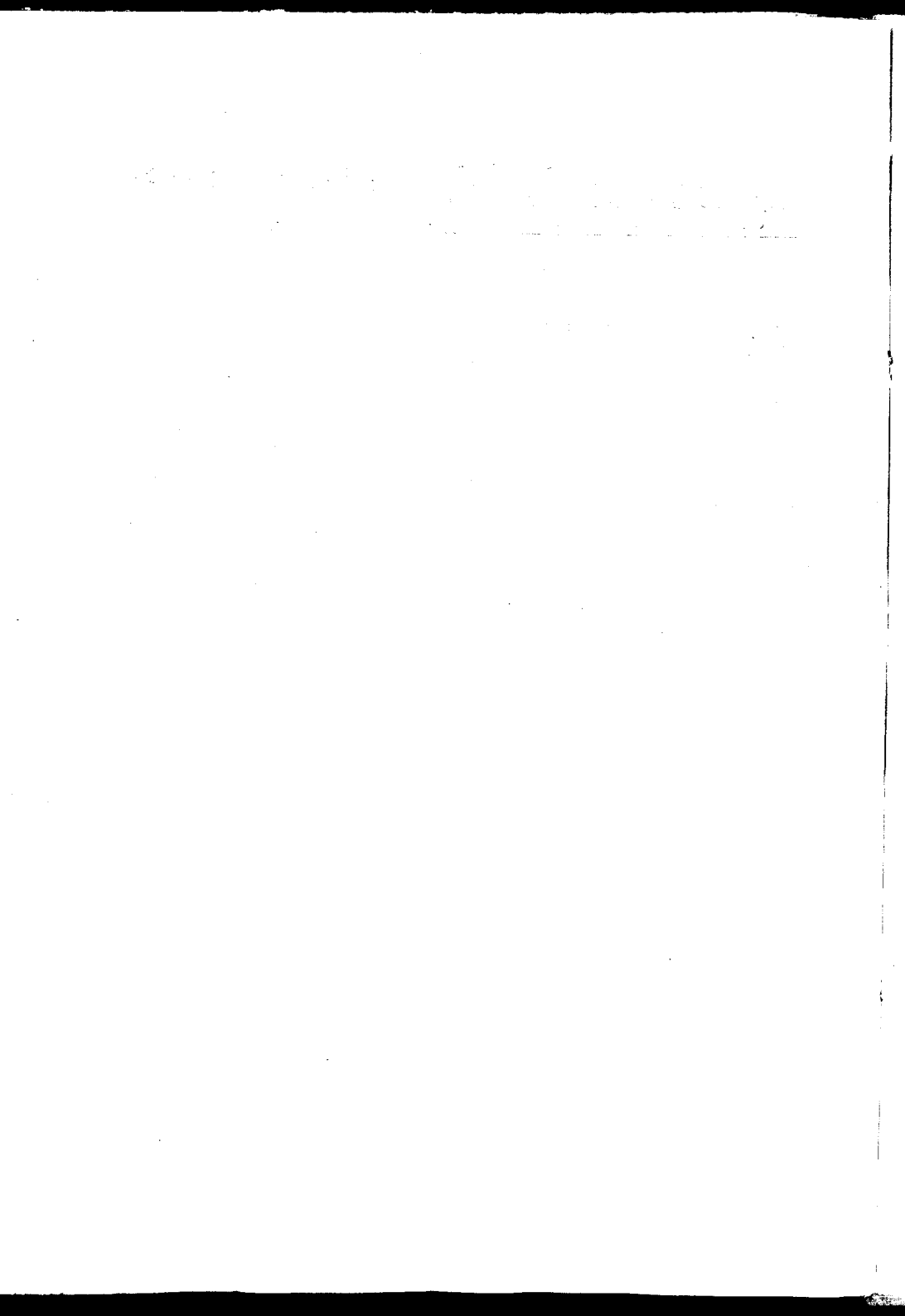


RAUWOLFINE ALS HARTGIF

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. S. D. VAN VEEN
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
12 FEBRUARI 1907 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR
VICTOR EMILIUS NIERSTRASZ
GEBOREN TE SLUIS



UTRECHT :: A. OOSTHOEK :: 1907



AAN MIJNE OUDERS.

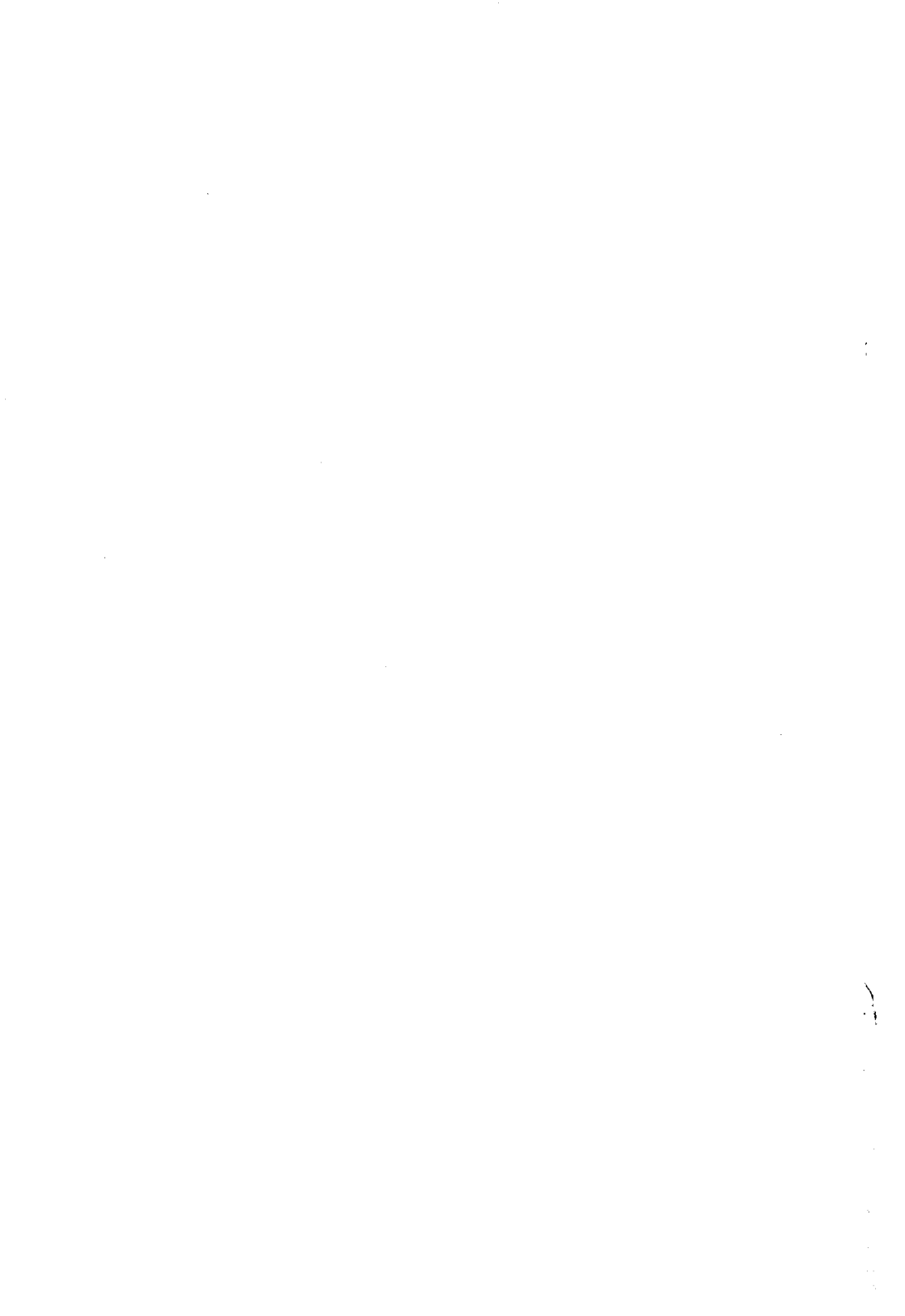
Nu mijn proefschrift gereed is, wil ik degenen, die mijne studie leidden, gedenken.

U Hooggeleerde Zwaardemaker, Hooggeachte promotor allereerst. In de zachte atmosfeer van uw laboratorium heeft mijn werk kunnen gedijen; uwe persoonlijkheid wist zoozeer ontmoedigingen of teleurstellingen op den achtergrond te dringen, terwijl uwe groote hulpvaardigheid menigmaal de juiste richting op dwaalpunten aangaf.

Ik spreek u hiervoor mijn warmen dank uit.

Ook u, Hoogleeraren en Lectoren der Medische en Filosofische faculteit, komt mijn erkentelijkheid toe, daar ik u mijne medische vorming verschuldigd ben.

Ten slotte kan ik niet nalaten mijne dankbaarheid te doen weten aan u, Dr. Stephan en Dr. Verwey voor het vele, dat mijne practische bekwaamheid, tijdens mijn assistentschap in het Burgerziekenhuis te Amsterdam, onder uwe leiding is ten goede gekomen.



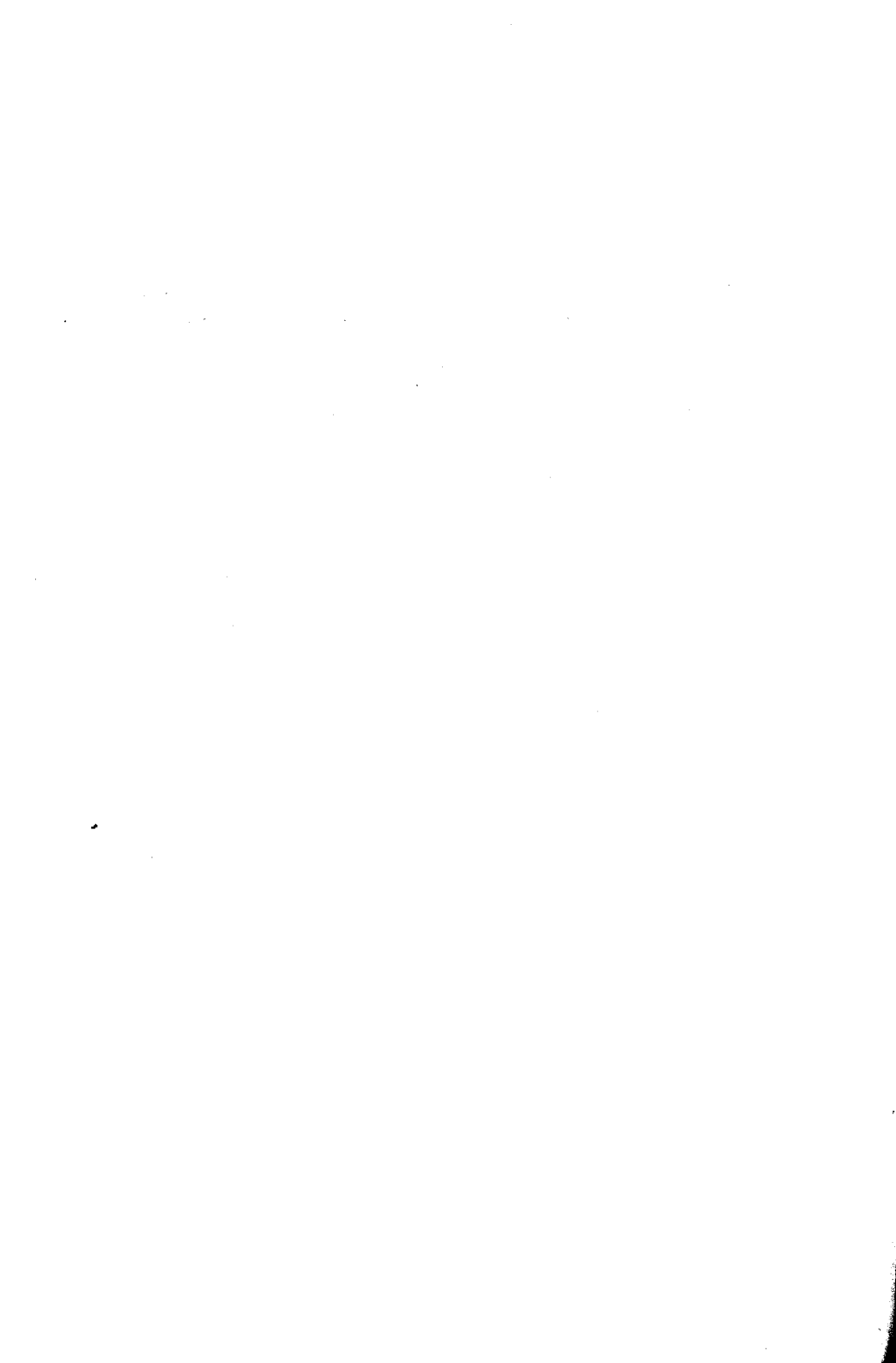
INLEIDING.

In de rij der talrijke physiologische problemen neemt de strijdvrage over het wezen der hartrhythmië nog altijd eene belangrijke plaats in. De talrijke onderzoekingen hieromtrent hebben geenszins tot eene eensgezinde opvatting geleid: nog altijd staat de neurogene verklaring tegenover de, wel is waar veldwinnende, z.g. myogene theorie. Toch zal ieder physioloog toegeven, dat de onderzoekers, die de laatste theorie huldigen, eene fijne en diepe analyse der hartswerking geleverd hebben, en onze voorstelling hieromtrent helderder is geworden dan over de functie der meeste andere organen het geval is. Vooral de reuzenarbeid van Engelmann heeft hiertoe veel bijgedragen.

Terwijl nu aanvankelijk de physiologen het normaal werkende hart aan een onderzoek onderwierpen, leek het ons niet onbelangrijk om in navolging van W. Straub, E. Harnack en anderen de hartswerking uit een toxicologisch gezichtspunt te ontleiden en na te gaan of de afwijkingen der normale werking, onder invloed van eene vergiftiging ontstaan, zich eveneens onder het licht der myogene theorie ongedwongen verklaren laten. Zeer doelmatig bleek daarbij de vergelijking met ganglienvrije hartsdeelen of harten. Immers wanneer hierbij de verschijnselen van denzelfden aard zijn als bij het ganglienvrije kikvorschhart, geeft dit een grond te meer om ook bij dit laatste en bij de harten van hogere dieren een spierintoxicatie als oorzaak der afwijkingen aan te nemen. Te meer is dit het geval, wanneer de afwijkingen langs myogenen weg verklaard kunnen worden, hetgeen, gelijk we hopen te demonstreeren voor het straks te beschrijven vergiftigingsbeeld, het geval mag geacht worden.

INHOUD.

HOOFDSTUK I.	Bladz.
Chemische en toxische bijzonderheden van Rauwolfine	1
HOOFDSTUK II.	
Algemeen toxicologische werking op den kikvorsch .	5
§ 1. Vaststelling der toxische en letale dosis . . .	5
§ 2. Toxische werking op centrale zenuwstelsel, peri- phere zenuwen en spieren	6
§ 3. Toxische invloed op ademhaling en bloedsqualiteit	11
§ 4. Toxische werking op het hart	15
§ 5. Oorzaak van den algemeenen dood	18
§ 6. Waarde der kleurreactie met salpeterzuur . .	19
HOOFDSTUK III.	
Analyse der vergiftigingsverschijnselen van het hart	22
§ 1. Hulpmiddelen bij het onderzoek gebruikt . . .	22
§ 2. Beschrijving der vergiftigingsverschijnselen . .	28
§ 3. Wijziging der prikkelbaarheid onder invloed der vergiftiging	93
HOOFDSTUK IV.	
Opname van het vergif	107
HOOFDSTUK V.	
Invloed van inwendigen drukverhooging op de werking van het onvergiftigde en vergiftigde hart	123
HOOFDSTUK VI.	
Invloed van temperatuursverhooging en -verlaging op de hartswerking vóór en ná vergiftiging . . .	129
HOOFDSTUK VII.	
Invloed van rauwolfine op de ganglienvrije hartsdeelen en harten	147
HOOFDSTUK VIII.	
Binding van het gif	164
Samenvatting	168



HOOFDSTUK I.

Chemische en toxische bijzonderheden van Rauwolfine.

In een toxicologisch onderzoek, waarbij men de werking van een gif op een of ander orgaan wil onderzoeken, besluit men tot eene vergiftiging van dat orgaan, wanneer dit onder den invloed van het vergif abnormale verschijnselen vertoont. Niet onbelangrijk ware het zulks ook nog op andere, meer directe wijze, na te gaan en wel door te trachten het gif chemisch in het vergiftigde orgaan aan te toonen. Deze wijze van onderzoek is nog zuiverder dan eene andere methode, welke W. Straub¹⁾ bezigde en waarbij een extract van een met veratrine vergiftigd orgaan bij eene voor dat gif veel gevoeliger diersoort geïnjicieerd werd om aldus den graad van intoxicatie vast te stellen.

Door de vriendelijkheid van Prof. Wefers Bettink werd ter onzer beschikking een gif gesteld, dat in uiterst geringe hoeveelheid chemisch aantoonbaar is. Dit gif, Rauwolfine genaamd, dat wel chemisch, doch nog niet toxicologisch was onderzocht, is een alkaloïde, waarvan vermoed werd, dat het een hartvergif zou

¹⁾ Pflügers Archiv. Bd. 98, S. 233.

zijn. We vonden dat het gif spectroscopisch niets abnormaals vertoonde en verder dat het draaiingsvermogen voor gepolariseerd licht $86^{\circ} 40'$ rechts was, wanneer het in waterige oplossing onderzocht werd, berekend naar de formule $\alpha = \frac{a}{l \cdot c}$, waarin l de lengte der polarisatorbuis, in decimeters uitgedrukt, voorstelt (2 d.M.), c de hoeveelheid actieve stof (1% hier) en a de waargenomen hoek van draaiing ($1^{\circ} 44'$). Het chemisch onderzoek hebben we verder laten rusten, daar Prof. Wefers Bettink daarover spoedig eene studie zal publiceeren. De literatuur omtrent de bereiding, aanwending enz. van dit alkaloïde is zeer schaarsch en komt in hoofdzaak op het volgende neer.

De eerste, die het alkaloïde afzonderde, was J. F. Eykman, die het in 1887 uit den wortel van een der Rauwolfiasoorten, n.l. *Ophioxylon* (= *Rauwolfia*) *serpentinum* bereidde en wel op de volgende wijze ¹⁾: Bij verdamping van het alkoholische aftreksel en behandeling van het residu met water lost, bij uitschudden der vloeistof met chloroform, eene gele stof op en slechts sporen van 't alkaloïde. Bij de daaropvolgende uitschudding der alkalisch gemaakte vloeistof met chloroform, gaat daarin een alkaloïde over, hetwelk in verdund zwavelzuur opgelost, met Mayer's reagens, natronloog, ammoniak enz. sterke precipitaten gaf. Deze stof is dus een alkaloïde; later werd zij door bewerkers der *Pharmacographia Indica*, pseudo-brucine genoemd ²⁾.

¹⁾ Koloniaal museum Extrabulletin 1894. Nuttige indische planten door Dr. M. Greshoff. Afl. I 1894.

²⁾ *Pharmacographia Indica*.

II. bl. 416.

IV. (appendix) blz. 173.

Dit Rauwolfia-alkaloïde blijkt eene scherpe speciale reactie te kunnen geven; bij toevoeging van een druppel salpeterzuur geeft het namelijk reeds in zeer geringe sporen eene prachtige, kersroode verkleuring (oxydatiereactie).

Het bittere alkaloïde uit deze Rauwolfiasoort zou het giftige bestanddeel zijn en niet kristallijn verkregen kunnen worden ¹⁾.

Vele geneeskundige werkingen worden er verder aan toegeschreven; 't zou een wormafdrijvend middel bij paarden zijn, een koortsmiddel, een middel tegen slangenbeten, tegen dysenterie, om baringsweeën op te wekken ²⁾.

Prof. Wefers Bettink gaf ons het gif in twee vormen n.l. 1e als chloride van het alkaloïde (kristallijn verkregen, naar hij ons mededeelde), opgelost in alcohol van 83%, zoodanig, dat de solutie ten slotte 1% van het gif bevatte; 2e als een twee procent waterige oplossing van het tot droog uiGEDAMpte spiritueus extract van Rauwolfia.

Daar de voorraad van deze beide oplossingen gering was, heb ik een deel mijner experimenten met het zout, een ander deel met de extractsolutie verricht,

¹⁾ Uit de bladeren van een andere Rauwolfiasoort, n.l. „Cyrtosiphonia” werd een soortgelijk kristallijn alkaloïde verkregen. Voor Bufo bleek een injectie van 10 m.gr. van dit alkaloïde doodlijk te zijn. Salpeterzuur geeft eerst een violette, dan een helderroode verkleuring.

²⁾ De wortelbast van een andere Rauwolfiasoort, n.l. „Rauwolfia canescens” wordt uitwendig als blaartrekkend, inwendig als braak- en purgoermiddel gebruikt. 't Melksap zou een doodlijk vergif zijn; de bittere bast wordt verder uitwendig tegen parasitaire huidziekten, inwendig tegen syphilis gebruikt en zou dienstig zijn om de genezing van zweeren bij mensch en dier te bevorderen.

iets wat blijken zal geen verwickelingen teweeg gebracht te hebben. Slechts zij opgemerkt, dat uit de alcoholische oplossing van het chloride vóór het experiment steeds op een nader te beschrijven wijze de alcohol verwijderd werd.

HOOFDSTUK II.

Algemeen toxicologische werking op den kikvorsch.

§ 1. *Vaststelling der toxische en letale dosis.*

Allereerst is het noodig een toxische en een letale dosis vast te stellen, zoowel voor het chloride als voor 't extract.

Hiervoor werden altijd kikvorschen van ongeveer gelijk gewicht (± 50 gram) gebruikt.

Voor het chloride zien we het volgende:

mgr. 0,125: geen effect ¹⁾

” 1,25: ” ”

” 6,25: eerst krampaanvallen, later verdwijnen hiervan en van de willekeurige bewegingen; na eenige uren volkomen herstel.

¹⁾ Daar een injectie alcohol van dezelfde concentratie als in de hier gebruikte oplossing eveneens den dood tengevolge heeft, is de alcohol vervangen door keukenzout 0,6%. Om slechts sporen alcohol te behouden, voegden we bij de oplossing telkens 0,2 van zijn volumen 0,6% keukenzout toe en dampten in tot het oorspronkelijke volumen. Dit herhaalden we vijf maal, zoodat de nieuwe oplossing eveneens 1% alkaloid-chloride bevatte en 0,6% keukenzout, terwijl men aan mocht nemen dat practisch alle alcohol verdwenen was. Het alkaloid wordt door het indampingsproces niet vernietigd

mgr. 12,50: eerst krampaanvallen, dan verlamningsverschijnselen; na eenige uren treedt de dood in.

Wat de extractsolutie aangaat vermelden we hier slechts, dat uit latere mededeelingen blijken zal, dat een dosis van 6 mgr. droog extract slechts voorbijgaande werking heeft, terwijl een van 10 mgr. na eenige uren doodelijk werkt; 20 mgr. heeft na één uur den dood tengevolge. De verschijnselen waren van denzelfden aard als bij het chloride.

We zien derhalve dat voor het chloride een dosis van 10 mgr. en voor het extract een van 20 mgr. een zeer werkzame dosis blijkt. We kunnen dus van de gegeven oplossingen ongeveer gelijke volumina gebruiken om een ongeveer even groot effect te bereiken (de extractoplossing bevatte immers 2 maal meer vaste bestanddeelen dan die van het chloride).

§ 2. *Toxische werking op centrale zenuwstelsel, periphere zenuwen en spieren.*

Onderzocht worden: reflexen, ademhaling, bloeds-
 kwaliteit.

1. Reflexen (als maatstaf voor de vergiftiging van het zenuwstelsel.)

De mate van vergiftiging trachtte ik uit de reflex-prikkelbaarheid te beoordeelen.

Deze onderzochten we:

a. *met behulp van chemische reflexprikkel.*

We maakten hiertoe gebruik van een 2^o/₁₀₀ zwavelzuursolutie, welke om de teenen van den te onderzoeken kikvorsch gebracht werd. Bij een normalen

kikvorsch is deze oplossing in staat om aldus een zeer sterken reflex te weeg te brengen. Om den herseninvloed buiten te sluiten, werd het ruggemerg altijd onder de medulla oblongata gekliefd en de gemaakte opening met watten getamponeerd om bloedverlies te voorkomen; daarna werd een half uur gewacht om de irritatie, door het ingrijpen veroorzaakt, te doen verdwijnen. Na toediening van het rauwolfine bepaalden we dan herhaaldelijk den reflextijd om zodoende te kunnen nagaan of deze allengs toenam en of tenslotte zelfs een uitblijven van den reflex plaats had.

Het gif werd subcutaan toegediend in de ruglymphzak en een der dijlymphzakken. 't Onderzoek vóór en ná toediening er van had altijd aan beide pooten plaats. We geven in de onderstaande tabel slechts 't resultaat met een en dezelfde poot verkregen, weer, onder opmerking, dat dat voor de andere hiermee nagevoeg overeenstemt. 't Zwavelzuur werd direct na het tot stand komen van den reflex afgespoeld. We noemen een ruggemergreflex verdwenen, wanneer deze, na een minuut contact met het zwavelzuur, nog niet optreedt.

dosis.	reflex voor de vergiftiging.	reflex na de vergiftiging.
40 mgr. extract.	zeer sterk, eerst na 5 sec. weldra na 2 sec.	1 uur. veel zwakker eerst na 50 sec, ten slotte na 5 sec. 1 u. 15 m. weg.
20 mgr. extraxt	zeer sterk, na 4-2,5 sec.	35 min. sterk, na 5 sec. 1 u. 45 m. vrij sterk, na 9-5 sec. 2 u. 5 m. na 15-8 sec. 2 u. 35 m. weg.

De corneareflex was altijd nog intact bij reeds geheel verdwenen ruggemergsreflexen.

b. Met electriche prikkeling ¹⁾.

Na den kikker als in *a* toebereid te hebben, werd door middel van een nauwkeurig te doseeren electriche prikkel volgens een door den heer van Reekum ²⁾ beschreven methode de huid van het benedenbeen van den kikker geprikkeld en de voor een effect noodige sterkte van den prikkel vóór en ná de vergiftiging vastgesteld. Het bleek dat deze voor het onvergiftigde dier altijd van veel geringere waarde was dan voor een vergiftigten kikvorsch.

c. Met mechanische prikkeling.

Zelfs een klemming der teenen met een pincet had geen effect.

We zien uit al deze proefnemingen dat na vergiftiging de reflexprikkelbaarheid voor chemische, electriche en mechanische prikkels afneemt, hetwelk zich uit in een langeren rextijd of het noodig zijn van eene versterking van den prikkel.

Ten slotte is de reflex-prikkelbaarheid geheel en al opgeheven.

¹⁾ 't Extract werd altijd in 0,6% keukenzout overgebracht, daar 't bleek dat eene waterige oplossing, 'in de dij geïnjecteerd, den n. ischiadicus geheel verlamde, zoodat deze zelfs, bij directe prikkeling, geen contractie meer tot stand kon brengen; de andere n. ischiadicus was dan ook normaal prikkelbaar. Een keukenzoutoplossing brengt deze verlamming niet te weeg; de oorzaak ligt dus wel in het gedistilleerde water. De spieren van het bovenbeen waren dan ook hard geïnjecteerd. Voor de zekerheid injecteerden we verder altijd slechts in een der dijlymphzakken om den invloed der injectie te kunnen controleren.

²⁾ Diss. v. Reekum, Utrecht 1906.

§ 2. *Peripherische zenuwen en spieren.*

Hiertoe werd de prikkelbaarheid van den n. ischiadicus nagegaan.

We gingen op de volgende wijze te werk:

Een der nervi ischiadici werd vrijgeprepareerd en zoo hoog mogelijk doorgeknipt. Het periphere stuk werd losjes op twee in een paraffineblokje vastgesmolten platinaelectroden gelegd. Het eene platina-draadje stond direct in verband met het uiteinde van een rheochord, het andere was hiermee door middel van een verschuifbare slee in contact. Door verschuiving van deze slee langs den rheochord kon een grooter of kleiner gedeelte des strooms door de elektroden gevoerd worden.

De stroom werd geleverd door een chroomzuur-element.

Een verdeelde schaal langs den rheochord stond toe den afstand der slee van het uiteinde van den rheochord af te lezen.

De eene n. ischiadicus werd aldus vóór de toediening van het gif behandeld en daarna zooveel mogelijk door 't omringende weefsel of watjes met 0,6 % keukenzout bedekt; de andere n. ischiadicus werd pas aan 't einde van 't experiment geprepareerd.

Ziehier een overzicht van een der experimenten.

De cijfers in de tabel stellen voor den afstand van de slee tot het uiteinde van den rheochord, waarmee een der platinaelectroden verbonden is en hebben natuurlijk slechts relatieve waarde. Een toenemen van dezen afstand gaat hand aan hand met een versterking van het gedeelte van den stroom, dat door de platinaelectroden en den n. ischiadicus gevoerd wordt.

tijd na preparatie van den 1e n. ischiad.	dosis.	afstand waarbij duidelijke gas- trocnem. contr.	verdwijnen v. d. rugge- mergsreflex
0 min.	40 mgr.	vóór ver- na gif- gifti- toe- ging. diening.	
5 min.		1.5	
2 u. 25 m.		6.	weg.
3 u. 50 m. (2e n. isch. geprepar.)			1.
4 u. 35 m.		12.	1.5

Dat de spieren tevens geheel verschoond bleven van vergiftiging bleek hieruit, dat de afstand op den rheochord na de toediening van het gif, voor de tweede zenuw gelijk, zelfs iets kleiner was dan bij de vóór de intoxicatie geprepareerde zenuw.

Bij andere proeven, waar we den invloed van een mogelijke spiervergiftiging uitsloten door in navolging van Cl. Bernard het geheele bovenbeen met uitzondering van den n. ischiadicus af te snoeren, zoodat geen bloedstoevoer en dus ook geen giftoevoer naar de spieren plaats kon hebben, verkregen we geheel dezelfde resultaten.

We besluiten dus, dat de verlamningsverschijnselen berusten op een vergiftiging van het ruggemerg, terwijl zenuwen en spieren normale verhoudingen blijven bezitten.

§ 3. *Toxische invloed op ademhaling en bloedsqualiteit.*

Om nauwkeurig de eventueele veranderingen der ademhaling onder invloed van Rauwolfine na te kunnen gaan, maakte ik gebruik van een eenvoudige canule, die een registratie der ademhaling mogelijk maakte. Eene dergelijke canule had Dr. Zeehuisen ¹⁾ in navolging van Burdon Sanderson reeds vroeger gebruikt. Ze bestaat uit een glazen buisje dat aan het eene uiteinde ongeveer rechthoekig omgebogen is en in een capillair gedeelte eindigt. Terwijl het rechte eind in verbinding gebracht werd met een Mareyschen tambour, van een hetboompje voorzien, werd het capillaire gedeelte van het gebogen uiteinde door een der neusgaten in de mondholte van den kikvorsch gevoerd. Het was gemakkelijk te constateeren dat het buisje in de mondholte gekomen was door de grootere bewegelijkheid, die het dan kreeg en door palpatie van den mondbodem. Daar de bek bij een kikker hermetisch gesloten blijft, kan men dus, zoo te werk gaande, een juist beeld van de ademschommelingen verkrijgen. Bij het brengen der canule door het neusgat geraakte ze vaak met slijm gevuld, hetwelk een uitblijven van het registratie-effect ten gevolge had. Dit is te vermijden door direct na aankomst in de mondholte de canule leeg te blazen: van uit de mondholte zag ik nooit slijm in de canule geaspireerd worden.

De uitslagen werden door middel van een tambour van Marey op eene draaiende beroete trommel opgeschreven.

¹⁾ H. Zeehuisen. Invloed van koolzuurtoevoer en zuurstofonttrekking op de adembaling van den kikvorsch. Onderzoekingen Physiol. Laboratorium der Utr. Hoogeschool (5). Deel III, pag. 322. Utrecht 1902.

Eene normale ademhalings-curve vertoont groote uitslagen, waarvan het stijgende gedeelte door de expiratie tot stand komt, het dalende door de inspiratie, en kleinere uitslagen, tusschen de groote in, welke ontstaan door de luchtschommeling, die het gevolg is van de mondbewegingen, welke een kikker geregeld maakt. Wanneer de ademhaling onder invloed van het Rauwolfine stil is gaan staan, wat, zooals we zullen zien, inderdaad het geval is, lieten we een koolzuurstroom, ontwikkeld door een Kipp'sche toestel, door de vochtige kamer, waarin we den kikvorsch brachten, stroomen om te zien of hierdoor de ademhaling weer aan den gang gebracht of versterkt werd. Dr. Zeehuisen zag, dat koolzuur bij een normalen kikvorsch dezen versterkenden invloed op de ademhaling uitoefent.

De vochtige kamer, waarin de kikker geplaatst werd, vertoonde slechts een nauwe spleet, waardoor het buisje, dat naar den Mareyschen tambour voerde, verliep en tevens de toevoerbuis van den koolzuurstroom. Deze stroom werd toegevoerd zoodra de ademhaling stil ging staan, terwijl door het uitgaan van een brandend kaarsje geconstateerd werd, dat werkelijk de kikker door een voldoende zuurstofatmosfeer omgeven was.

Zie hier de resultaten van eenige dergelijke experimenten, in een tabelletje samengevat.

In proef A werd het koolzuur na stilstand van het hart door de vochtige kamer gevoerd; in proef B direct hierna, en gedurende een half uur.

A. adem- haling vóór vergiftiging.	dosis.	tijd na toedienen van 't gif.	ademhaling na vergiftiging.	effect van 't koolzuur.
normaal (als boven beschreven)	13 min. chloride.	15 min.	ademh. sneller, uitsl. kleiner, deze nemen steeds af; tenslotte òf zeer kleine ademh. òf alleen mond- bewegingen.	geen.
B. normaal.	10 mgr. chloride.	20 min.	uitslagen steeds kleiner, tenslotte òf zeer kleine ademh., òf mondbewegingen.	geen.

Bij beide proeven vertoonde de kikvorsch aan het einde der proef nog spontane bewegingen en oogknippen, ook nu en dan krampaanvallen.

We kunnen dus concludeeren dat door rauwolfine de ademhaling al zeer spoedig, terwijl de kikker behalve krampaanvallen nog geen verdere vergiftigingsverschijnselen vertoont, tot stilstand komt of althans eene zeer sterke verzwakking ondergaat. Toevoer van koolzuur heeft dan niet den versterkenden invloed, die bij een normalen kikker waargenomen wordt.

Dr. Zeehuisen vond, dat in eene zuurstofarme atmosfeer door koolzuur geen verbetering der zeer



verzwakte ademhaling gevonden werd. Zouden we misschien met iets dergelijks, met een zuurstof-armoede van het bloed te maken hebben? Alvorens dus nader de oorzaak van dit resultaat te bespreken, zal allereerst eene mededeeling gedaan worden omtrent het onderzoek, dat we bij het bloed instelden.

We deden dit spectroscopisch en gingen op de volgende wijze te werk om het zonder aanraking met de buitenlucht te verkrijgen: een pipet, met keukenzoutoplossing 0,6% gevuld, werd in het hart gestoken van een sterk vergiftigden kikvorsch en het bloed hierin opgezogen. De openingen der pipet werden daarna direct met wat paraffine afgesloten. Dan werd den inhoud van het verwijde gedeelte der pipet spectroscopisch onderzocht. We zagen nu geen methaemaglobinestreek. Wel zagen we een duidelijke haemaglobine- en oxyhaemaglobinestreek; deze laatste vooral als het contact met de lucht iets langer duurde.

Het vermogen om zuurstof te binden is dus niet teloor gegaan en we kunnen aannemen dat het bloed geen primaire veranderingen onderging, doch slechts secundair, juist door de zwakke ademhaling een veneus karakter kreeg. Voor het negatieve resultaat van den koolzuurtoevoer kan eene bloedsverandering niet aansprakelijk gesteld worden.

We besluiten dus: De oorzaak der ademhalings-verzwakking moet gezocht worden in eene intoxicatie van het respiratie-centrum.

§ 4. *Toxische werking op het hart.*

Deze werking is geenszins zeer krachtig, want het bleek dat bij een kikker, die door een juist letale dosis gedood was, het hart nog nagenoeg regelmatig en krachtig klopte. Hiermee was uitgemaakt dat de invloed van het rauwolfine op het hart niet als directe doodsoorzaak gelden kon. Dat er echter een toxische invloed bestaat, werd bij langer afwachten na den algemeenen dood of bij toediening van een grootere dosis dan de letale zichtbaar.

Deze geringe gevoeligheid stelt tot fijnere doseering in staat en laat een scherpe regeling van den graad der vergiftiging toe, welke men in 't leven wenschte te roepen.

We besloten dus met grootere en opklimmende doses, zoowel subcutaan als intraveneus geïnjecteerd, te werken en tevens enkele proeven te doen met uitgesneden harten, in de rauwolfineoplossing geplaatst.

a. Subcutaan geïnjecteerd.

12.5 mgr. rauwolfinechloride. Na verdwijnen der willekeurige bewegingen, was voor ons toen nog onge-oefend oog niets abnormaals aan het hart te bespeuren (na 45 minuten).

Het daarna uitgesneden hart klopte nog 30 minuten in Ringersche vloeistof (hierover later).

25 mgr. Na verdwijnen der willekeurige bewegingen stond de ventrikel nu en dan stil in diastole. Op de voorkamers werd niet gelet.

37.5 mgr. Na verdwijnen der willekeurige bewegingen zagen we, dat de voorkamers regelmatig periodisch

klopten, dat deze echter niet geregeld gevolgd werden door kamercontracties; nu eens werd iedere tweede, dan weer iedere derde voorkamercontractie door de ventrikel-contractie gevolgd, enz. tot zelfs ten slotte een kamercontractie pas na tien voorkamersamen-trekkingen optrad.

In Ringersche vloeistof gelegd, klopte het uitgesneden hart nog 45 minuten.

b. Intraveneus geïnjectieerd.

Hierdoor wordt het hart met een geconcentreerde rauwolfineoplossing in contact gebracht en zal dus, naar te verwachten is, sterker reageeren.

We injectieerden in de vena abdominalis; deze werd hiertoe voor een gedeelte vrij geprepareerd, waarna door een zijdelings aangebracht keepje de injectienaald ingebracht werd. De vena werd dan op de naald vastgebonden. De blootlegging van het hart had ongeveer 20 minuten na de injectie plaats. Hoe het hart zich tijdens en vlak na de injectie gedraagt, kunnen we hier dus niet beoordeelen; hier is het dan ook alleen de bedoeling om vast te stellen of het hart vergiftigd wordt, ja of neen.

15 mgr. Rauwolfinechloride. Het bleek dat pas iedere derde voorkamercontractie door een kamercontractie gevolgd werd.

30 mgr. De ventrikel staat nu eens geruimen tijd stil, klopt dan weer in steeds langzamer wordend tempo bij voortdurend rhythmische contractie der voorkamers.

Uitgesneden en in Ringersche vloeistof gelegd, klopt de ventrikel nu en dan nog in een halve of kleinere frequentie der voorkamers om spoedig stil te gaan

staan; de voorkamers kloppen regelmatig in geleidelijk afnemend tempo.¹⁾

We zien dus dat zoowel bij subcutane als intraveneuse injectie met de genoemde doses een duidelijk toxische werking te verkrijgen is en dat deze vooral de ventrikel treft, hetzij dan dat een verminderd geleidingsvermogen de oorzaak is dat de contractie der voorkamers zich niet voortplant op de kamer, hetzij dat een verminderde prikkelbaarheid aan de geringere kamerfrequentie ten grondslag ligt.

De voorkamers bleven regelmatig pulseeren; we kregen echter den indruk, dat de frequentie geleidelijk afnam.

c. Een uitgesneden hart in Rauwolfine-chloride-oplossing.

Deze oplossing (als oplosmiddel werd Ringersche vloeistof gebruikt) bevatte 1 procent van 't alkaloïde.

Het bleek ons dat een normaal hart ongeveer evenlang in de rauwolfineoplossing pulseeren bleef als in Ringersche vloeistof alleen (30—45 min.). Een keer ging het in het gif na 10 minuten, een andere keer na 15 minuten reeds stilstaan; in alle andere gevallen echter na ongeveer denzelfden tijd als het normale hart, in Ringersche vloeistof gelegd.

Verder constateerden we dat de harten van subcutaan vergiftigde kikkers niet spoediger ophielden met pulseeren, in Ringersche vloeistof gelegd, dan die van gezonde dieren, altijd wanneer de vergiftiging niet zoo

¹⁾ het groote vloeistofquantum als zoodanig veroorzaakt geen hartafwijkingen, daar eenzelfde volumen Ringersche vloeistof, intraveneus geïnjecteerd, geen abnorme werking van het hart tengevolge had.

sterk was, dat de kamer langdurige pauzen vertoonde.

Dit negatieve uitvallen van het aldus inwerkende gif verbaast ons sterk, daar a priori te denken was dat het gif, dat zoo sterk, zoowel van het epicard, als van het endocard uit, in kon werken, het ditmaal toch in 't geheel niet of in zeer geringe mate deed.

Wel is de contractie van een uitgesneden hart belangrijk kleiner dan van een hart in situ, doch ook al aannemende, dat dit de aanleiding tot het geringe effect is, een verklaring is hierin niet dan door middel van zeer phantastische hypothesen te vinden.

§ 5. *Oorzaak van den algemeenen dood.*

Wat is in ons geval de oorzaak van den algemeenen dood?

Niet eene hartvergiftiging, want 't hart werkt, zooals we zagen, nog zeer voldoende na den algemeenen dood door eene niet te groote dosis; evenmin komt de stilstand der ademhaling in aanmerking, want het is bekend dat het ontbreken van zuurstof geruimen tijd door een kikker verdragen kan worden (getuige de z.g. „Salzfrosch” welke een week en langer in 't leven gehouden kan worden). Het beste is wel eerst eene definitie van wat onder *dood* verstaan moet worden, op te stellen.

Als zoodanig lijkt ons de volgende uitspraak het beste toe: Algemeen dood is een kikvorsch, wanneer zijn betrekkingverrichtingen (centrale zenuwstelsel en circulatie) definitief vernietigd zijn. „Wanneer zijn deze definitief vernietigd?” is dan de vraag. We kunnen hierop antwoorden: wanneer het centrale zenuwstelsel zoodanig vergiftigd is, dat de circulatie

niet meer bij machte is deze vergiftiging op te heffen. Hieruit blijkt dan tevens, dat het in een gegeven geval lastig kan worden uit te maken of het dier reeds dood is, dan wel nog leeft.

In ons geval is de circulatie wel voldoende, doch de circulatievloeistof niet, daar deze door den stilstand der ademhaling zeer veneus geworden is en dus wel weinig tot het herstel van het centrale zenuwstelsel bij zal kunnen dragen.

Wanneer bij een met rauwolfine vergiftigden kikker de reflexen verdwenen zijn (de corneareflex verdwijnt het laatst) is dit dier als dood te beschouwen.

De oorzaak van den algemeenen dood is dus gelegen in eene vergiftiging van het centrale zenuwstelsel.

§ 6. *De waarde der kleurreactie met salpeterzuur.*

Daar de scherpe reactie, welke het rauwolfine, ook zeer verdund, nog met salpeterzuur geeft, de aanleiding voor ons was om dit gif voor ons onderzoek te gebruiken, is het belangrijk na te gaan hoe de vergiftigde en ook de niet vergiftigde organen zich tegenover deze reactie verhouden. Hiertoe is het noodig een extract te maken van het te onderzoeken orgaan en hierin, zoo noodig na indamping, de kleurreactie met salpeterzuur trachten te verkrijgen.

Dit extract maakten we op de volgende wijze:

Het orgaan werd in een mortier fijn gewreven, dan met alcohol van 50 procent gemengd, eenigen tijd hiermee in aanraking gelaten en dan op een waterbad tot droog toe ingedampt. Hierop werd dan een druppel salpeterzuur gedruppeld.

Vooraf werd het orgaan flink afgespoeld; het hart

ook inwendig (na opengeknipt te zijn) om uit de spelonkachtige binnenoppervlakte alle coagula te kunnen verwijderen. De indampschaaltjes en de vijzel werden altijd telkens weer van te voren met salpeterzuur bevochtigd, om uit het wegblijven der reactie te kunnen constateeren dat ze voldoende gereinigd waren, en dan weer flink uitgespoeld natuurlijk.

Aldus te werk gaande verkreeg ik bij subcutane injectie nimmer de kleurreactie in het hartextract; wel bij intraveneuse injectie met een dosis hooger dan 15 mgr. Toch waren de harten bij subcutane injectie ook zeer sterk vergiftigd. Een binnendringen van slechts weinig gif schijnt dus voldoende te zijn voor eene sterke vergiftiging van het orgaan, tenzij we mogen aannemen dat het hart zelf eene snelle destructieve werking op het gif heeft.

Prof. Wefers Bettink was zoo vriendelijk aan te bieden het onderzoek der verschillende organen gedetailleerd in zijn laboratorium te doen uitvoeren. Dit aanbod werd dankbaar aanvaard en had de volgende resultaten tengevolge:

Het bloed en de spieren (behalve het hart) gaven eene zeer duidelijke kleurreactie, het hart en het centrale zenuwstelsel niet of hoogstens eene lichte aanduiding. Dit resultaat werd bij een sterk subcutaan vergiftigd dier verkregen.

Het valt direct op hoe juist bij de vergiftigde organen de reactie negatief uitvalt, terwijl de niet vergiftigde deelen, bloed en spieren, eene sterke reactie gaven (de spieren zijn daarenboven zeer bloedrijk).

We worden dus tót de voorstelling gebracht dat het gif door het vergiftigde orgaan in eene zoodanige binding wordt vastgelegd, dat zijn reactievermogen verloren gaat.

Dat wij bij intraveneuse injectie toch in het hart eene duidelijke kleurreactie vonden, is dan misschien toe te schrijven aan eene overmaat van gif in het hart.

We zullen later, na meerdere gegevens verzameld te hebben, op deze quaestie terugkomen.

HOOFDSTUK III.

Analyse der vergiftigingsverschijnselen van het hart.

§ 1. Hulpmiddelen bij het onderzoek gebruikt.

Om eene nauwkeurige kennis van, en een scherper inzicht in, de vergiftigingsverschijnselen te krijgen, is het niet voldoende deze bij inspectie waar te nemen, doch moet vooral de graphische voorstelling, de registratie der afwijkingen te hulp genomen worden.

Tot dit doel maakte ik gebruik van twee methoden, die de hartswerking vermogen te registreeren.

De eerste is de zoogenaamde suspensiemethode.

Hierbij worden de bewegingen der hartpunt van een in situ liggend hart door middel van een hefboompje vergroot weergegeven.

Nadat de kikvorsch gevensterd en het pericard geopend is, wordt een fijn achtvormig gebogen naaldje door de hartpunt gestoken en door middel van een dun draadje aan een licht aluminiumhefboompje bevestigd.

Dit is draaibaar om een as en bestaat uit een korten arm, welke verschillende openingen bevat, zoodat men het draadje, waaraan de hartpunt bevestigd is op een verkieslijken afstand van de as kan vastmaken, en een langen arm, die in een spits uitloopt en de

bewegingen der hartpunt moet registreeren op de beroete trommel van het kymographion. Deze lange arm moet zooveel eigengewicht hebben, dat de schrijvende punt bij de diastole der kamer zonder aarzelen daalt en den weerstand, door het beroete papier veroorzaakt, overwint; aan den anderen kant moet het gewicht echter niet zoo groot zijn, dat er eene rekkende werking op het hart uitgeoefend wordt of de contractie eene bemoeilijking ondervindt. Dit vindt men het beste empirisch.

Deze methode zullen we bezigen waar we de afwijkingen, na subcutane injectie van rauwolfine ontstaan, willen bestudeeren en eveneens om den invloed van thermische en electrische prikkels daarop te onderzoeken. Waar we de reactie van het hart op veranderden bloedsdruk of bij de epicardiale toediening van het gif willen nagaan, doen we beter eene tweede methode te gebruiken, de methode der kunstmatige circulatie.

Hierbij tracht men het uitgesneden hart eene vloeistof van geschikte samenstelling op normale of zooveel mogelijk normale wijze te doen verwerken en de drukveranderingen, hierbij in het hart optredende, manometrisch te registreeren. Men voert van uit een vat, op constante hoogte boven het hart geplaatst, de te circuleeren vloeistof aan het hart toe, waardoor dit gevuld en tot geregelde contracties gebracht wordt. Eene tweede buis voert het door het hart verwerkte gedeelte af en brengt door middel van een zijbuis, die met eene manometer verbonden is, de drukschommelingen, door de kamercontractie veroorzaakt, over.

Eene ideale nabootsing der natuur zou het zijn de toestroomende vloeistof in eene der venae cavae te leiden, het hart door middel van zijne kleppapparaten normaal te laten functioneeren en het dan uit de

aorta gedreven vloeistofquantum door eene tweede buis af te laten vloeien.

Rümke ¹⁾, die deze methode bezigde, voerde daarbij het buisje, waardoor de vloeistof toestroomde, in de vena cava inferior, een tweede canule werd in eene der aortatakken gebracht en voerde naar een glazen T-stukje, waarvan de eene tak in verbinding met eene manometer stond en de andere voor afstrooming der vloeistof zorgde; aan 't eind was deze tweede tak verbonden met een gummibuisje, van klemkraan voorzien, zoodat de afvloeijing met verschillende snelheid plaats kon hebben. Hij liet het hart met zijn eigen klepparaat werken en gebruikte dus geene kunstmatige klepinrichtingen.

Waar hier alzoo zoowel voorkamer als kamer door de vloeistof doorstroomd worden, kan men ook andere methodes volgen, waarbij alleen de kamer de circulatie-vloeistof verwerkt. Op deze wijze gingen Kronecker en Williams te werk. Kronecker voerde eene metalen canule door den sinus en de voorkamer heen in de kamer.

Hoe werd hierbij nu met een en dezelfde canule de vloeistof zoowel toe- als afgevoerd? Hiertoe liet Kronecker een buisje van nieuwzilver vervaardigen, dat van eene zijtak voorzien was en door een tusschenschot aldus verdeeld was dat zijtak en hoofdtak geheel van elkaar gescheiden waren.

Dit tusschenschot halveerde dus het vlak der onderste opening van de hoofdbuis. Deze laatste kwam op de beschreven wijze in de ventrikel uit; de zijtak stond in verbinding met de afvoerbuis en daardoor ook met den manometer, terwijl de hoofdbuis aan haar bovenste gedeelte het toestroomende vocht opnam.

¹⁾ L. C. Rümke. Over doorstrooming van het geïsoleerde hart. Geneeskundige Bladen, 1897, 4e reeks, no. X, XI.

Zoo ging ook Williams¹⁾ te werk, met dit verschil dat hij de canule van Kronecker door eene der aortatakken in den ventrikel binnenbracht. Daar hiertoe de diameter der canule echter te groot was plaatste hij hierop een aanzetstukje dat in eene smalle buis uitliep, welke zonder moeite de aorta passeeren kon. De inhoud van dit aanzetstukje is ten opzichte van die der canule zoo gering, dat deze minimale vermindering van het ververschende vloeistofquantum, dat bij iedere diastole der kamer toestroomt, niet in aanmerking komt. Het is duidelijk dat men op deze wijze alleen eene circulatie door den ventrikel heen verkrijgt; waar we echter in de vorige bladzijden zagen, dat de ventrikel het eerst en in de sterkste mate vergiftigd werd en daar we verder door middel der suspensie-mothode het geheele hart aan een onderzoek onderwerpen, zullen we ons uitsluitend bedienen van de kunstmatige circulatie, zooals Williams die inrichtte, als zijnde de meest eenvoudige methode.

Eene korte beschrijving hiervan is dus hier op haar plaats. Op de beschreven wijze wordt de canule à double courant van het aanzetstukje voorzien, dit laatste in de ventrikel gebracht en aan de aan- en afvoerbuis bevestigd. De aanvoerbuis ontvangt hare vloeistof uit eene Mariottesche flesch, daar aldus de druk op het hart steeds even groot blijft, wat natuurlijk wenschelijk is.

Deze flesch van Mariotte werd zoo geplaatst dat de uitstroomingsopening er van 15 tot 20 c. M. boven de opening der canule in het hart, gelegen was, daar Williams deze hoogte als de meest geschikte aangeeft.

¹⁾ Langendorff. Physiolog. Graphik. Leipzig 1891 p. 173.

In de aanvoer- en de afvoerbuis waren glazen ventiels (van Perles), die slechts eene vloeistofbeweging naar ééne richting toelieten, zoodanig geplaatst, dat bij diastole van den ventrikel alleen vloeistof uit de aanvoerbuis kon toestroomen, terwijl bij systole de afvoer uitsluitend door de afvoerbuis mogelijk was.

Deze ventiels zijn op de volgende wijze ingericht:

Ze bestaan uit eene u-vormige glazen buis, waarvan het eene been aan zijn bovenste gedeelte wijder is dan aan de benedenhelft. In dit wijdere gedeelte bevindt zich een bewegelijk en hol glazen bolletje, van een steeltje, dat in drie zijtakjes uitloopt, voorzien. In dit glazen bolletje is een kwikdruppeltje van een zoodanig gewicht, dat het bolletje juist iets zwaarder is dan de te circuleeren vloeistof.

Het bolvormige gedeelte is gekeerd naar het nauwe gedeelte van het been en sluit dit geheel af. Wanneer we nu in het toevoerende gedeelte de ventiel zoo invoegen, dat de vloeistof het nauwe been het eerst passeert, dan zal bij diastole van den ventrikel, zoowel door de zuigwerking hiervan, als door den druk van boven, het glazen bolletje opgetild worden en de vloeistof passeeren, terwijl bij systole het glazen bolletje des te vaster tegen het nauwe gedeelte aangedrukt zal worden en dus den doorgang verspert.

Door nu in de afvoerbuis den ventiel in dezelfde richting te plaatsen, dus zoodat de vloeistof het eerst ook hier het nauwe gedeelte van de gedeeltelijk verwijde buis moet doorloopen, verkrijgt men dat bij diastole der kamer slechts vloeistof uit de Mariottesche flesch toestroomt, terwijl bij systole slechts afvoer plaats heeft langs de afvoerbuis.

Het glazen bolletje is aan zijn steeltje van zijstukjes voorzien om te maken dat het soms niet aan den anderen kant eene afsluiting te weeg zou brengen.

De registratie door middel van een kwikmanometer had op dezelfde wijze plaats als o.a. reeds vroeger door Verhoeff ¹⁾ gevolgd werd. Aan een statief is een houten bord met verdeelde schaal bevestigd. Op dit bord is langs de verdeelde schaal eene u-vormige glazen buis met een lumen van 2.3 m.m. vastgemaakt, welke gedeeltelijk met kwik gevuld is. Op het kwik in het distale been drijft een ebonieten drijvertje, dat juist het volumen der buis afsluit, zonder echter tot wrijving aanleiding te geven. Aan dit drijvertje is een fijn metalen stiftje bevestigd, dat boven in een vorkvormig gedeelte overgaat. Hierin rust een licht aluminiumhefboompje, voor de registratie bestemd, dat onbeweegbaar verbonden is aan een metalen spilletje. Dit laatste is echter draaibaar bevestigd in een raam, dat zoo aan het statief verbonden is, dat het in horizontale en verticale richting verschuifbaar is. Hierdoor is het mogelijk den afstand van het vorkje, waarin de hefboom rust, tot het draaipunt van den hefboom, in het spilletje gelegen, naar verkiezing te regelen, zoodat men in de gelegenheid is de mate van vergrooting der hartcontracties, door deze registratie te verkrijgen, te varieeren zooals men zulks wenschelijk vindt.

Het houten bord wordt zoodanig aan het statief bevestigd, dat het ebonieten drijvertje op gelijke hoogte met de opening der canule in den ventrikel komt te liggen.

¹⁾ Onderzoekingen Physiol. Laborat. Utrecht, 1882.

§ 2. *Beschrijving der vergiftigingsverschijnselen.*

a. Bij gebruikmaking der suspensiemethode.

Aan de curve, welke het normale gesuspendeerde hart beschrijft, zijn verschillende eigenaardigheden op te merken. Deze heeft Engelmann vastgesteld en de oorzaken, die er aan ten grondslag liggen, aan eene studie onderworpen.¹⁾

In het kort weergegeven, komt hij tot de volgende opvatting:

Aan de normale curve zijn drie anacrote verheffingen te onderscheiden.

Het diepste punt der curve geeft het oogenblik aan, waarop de verheffing door de voorkamercontractie op zichzelf te weeg gebracht, de daling, van de diastole afhankelijk, opheft.

Het begin der voorkamercontractie valt nog in de diastole en is in de dalende lijn hiervan dikwijls niet, of niet scherp aan te wijzen.

De top van de eerste anacrote verheffing valt juist samen met het einde der voorkamersystole.

Het voetpunt der tweede steile verheffing, hetwelk vaak samenvalt met het vorige punt, stelt het begin der kamersystole voor.

De top van die tweede verheffing geeft het begin weer van de strooming van het bloed in de aorta, dus het tijdstip van de opening der semilunaarkleppen. Engelmann stelt zich namelijk voor dat de aorta door de binnentredende bloedgolf eene rekking, ook

¹⁾ Th. Engelmann. Beobachtungen und Versuche an suspendierten Herzen. Onderzoekingen Physiologisch Laboratorium. Utrecht 1893.

in overlangsche richting, ondergaat, zoodat de hartpunt hooger komt te liggen en de schrijvende punt van het hefboompje lager.

De hoogste top van het cardiogram geeft de intree der kamerdiastole aan.

De gronden voor deze appreciatie van het relief der curve worden in het genoemde onderzoek door Engelmann uitvoerig besproken.

Voor ons is vooral van belang de voorkamercontractie afzonderlijk in het cardiogram te zien uitkomen, daar het tijdsverloop tusschen voorkamer- en kamercontractie eene uitstekende maatstaf is ter beoordeeling van het geleidingsvermogen van 't hart.

Wanneer wijzigingen in de hartrhythmiek optreden, onderscheidt Engelmann ze in :

1. chronotrope veranderingen, d.w.z. wijzigingen in de functie, welke den hartslag bepaalt en hare oorsprong vindt in de spiercellen aan de uiteinden der groote vaten en den sinus.

2. dromotrope veranderingen, d.w.z. veranderingen van de functie, welke berust op het aan alle spiercellen van 't hart toekomend vermogen om den prikkel tot contractie voort te geleiden. Op de grens van voorkamer en kamer komt eene sterke vertraging der geleiding tot stand, welke aan de daar aanwezige z.g. blockvezelen toegeschreven wordt. Dit tijdsverschil is voortreffelijk te gebruiken als maatstaf om het geleidingsvermogen na te gaan.

3. de inotrope veranderingen, dat zijn de wijzigingen in het vermogen, waar de graad van samen-trekking van afhangt.

4. bathmotrope veranderingen, of veranderingen van de hartfunctie, welke de prikkelbaarheid der spiercellen beheerscht. Op elk dezer vier grond-functies oefent de vaguswerking bij den kik-

vorsch in negatieven of positieven zin invloed uit.

De drie eerstgenoemde eigenschappen lieten zich uit mijne krommen terstond beoordeelen; voor het onderzoek der bathmotropie heb ik afzonderlijke experimenten genomen.

Ik heb allereerst bij normale kikvorsch vastgesteld, dat deze eigenschappen ook bij mijne wijze van proefnemen nog na vele uren geene veranderingen vertoonen: na 20 uren was noch de grootte, noch de vorm der krommen merkbaar veranderd, de frequentie had mischien een lichte verandering ondergaan, aan de kromme echter was het daareven beschreven relief te zien.

Aldus te werk gaande, blijft de circulatie volkomen normaal en heeft, noch bij het vensteren, noch bij het inbrengen van het haakje in de hartpunt, bloedverlies plaats.

Een kikker met een dergelijk gesuspendeerd hart blijft dan ook dagen lang in onveranderden toestand.

Tegen uitdrooging van het hart en de wond wordt gezorgd door den kikker in eene vochtige kamer te plaatsen, waar de hefboom door eene nauwe spleet uit te voorschijn komt om op de beroete trommel te kunnen schrijven. Daar de kamer van glas was, kon tevens inspectie gehouden worden.

Bij de nu te nemen proefnemingen mogen dus alle optredende veranderingen der hartswerking op rekening van het toegediende rauwolfine gesteld worden.

Onder de genoemde voorzorgen hebben we verschillende proefreeksen met behulp van deze methode verricht, welke we nu achtereenvolgens zullen beschrijven. Het gemiddelde gewicht der kikvorsch, waarmee gewerkt werd, bedroeg 50 gram.

Proefreeks I.

Met opklimmende doseering van 1 % rauwolfinechloride, in Ringersche vloeistof opgelost, bij subcutane toediening.

Hier en bij de proeven van de volgende reeksen zullen we altijd eene tabel vooraf laten gaan, waarin de resultaten zoo overzichtelijk mogelijk neergeschreven zijn, om daarna in den verklarenden tekst deze, voor zoo ver noodig, door woord of beeld toe te lichten.

I. 5 m. gr. rauwolfinechloride (100 m.gr. per Kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie ¹⁾ sinus p. min.	Freq. voorkamer p. min.	Freq. kamer p. min.	Relatief aantal intermissies.		Hoogte der contractie, ten opzichte der oorspronkelijke hoogte, in %.
				Verhouding voorkamer tot sinusfreq.	Verhouding kamer tot voorkamer- freq.	
15 min.	33	33	31	1	0.93	1.6 c.M.
20 "	42	42	35	1	0.83	118.75 %
30 "	48	48	44	1	0.92	125 %
35 "	45	45	41	1	0.91	118.75 %
40 "	42	42	34	1	0.81	112.5 %
1 uur 5 min.	42	42	{ 21 28	1	{ 0.5 0.66	156.25 %
2 " 30 "	36	36	18	1	0.5	156 %
4 uur	36	36	{ 24 18	1	{ 0.66 0.5	118.75 %
5 "	35	35	17.5	1	0.5	106.25 %
21 "	15	15	0	1	$\frac{1}{\infty}$	—

¹⁾ De frequentie per minuut wordt meestal berekend uit die in 20 seconden; wanneer de curve te onregelmatig is om dit als geoorloofd te beschouwen, nemen we den tijd langer.

De tijd werd in seconden geregistreerd.

Men moet zich hoeden de verschillende rijen van deze tabel afzonderlijk te beoordeelen, om er conclusies uit te trekken, daar de verschillende factoren der hartswerking te veel onderlingen invloed op elkaar uitoefenen om, zonder hieraan gedachtig te zijn, ieder apart genomen te mogen worden. Voor een vergiftigd hart geldt dit in nog sterkere mate. Zoo ondergaat de dromotropie een duidelijken invloed door frequentieveranderingen: eene vermeerdering van frequentie doet ceteris paribus het geleidingsvermogen afnemen, en omgekeerd. De inotropie hangt eveneens met de frequentie samen: een grootere frequentie influenceert in negatieven zin op de inotropie.

Binnen zekere grenzen zal deze onderlinge invloed nu wel niet belangrijk zijn; men moet echter steeds aan deze bron van verkeerde uitleggingen gedachtig blijven.

We mogen dan het volgende uit de bovenstaande tabel afleiden:

a. de frequentie van den sinus neemt van het begin der waarneming tot een half uur na toediening van het gif, geleidelijk toe, om daarna langzamerhand te dalen tot ver beneden de aanvangsfrequentie, zoodat we hier voor ons hebben eene positieve chronotropie, gevolgd door eene negatieve chronotropie.

b. reeds na 15 minuten verschijnen er kamer-intermissies; dit aantal intermissies neemt toe en wel 't sterkst bij dalende frequentie, waaruit we dus mogen besluiten, dat de afname van 't geleidingsvermogen van primairen aard is. We hebben dus primaire negatieve dromotropie.

c. Reeds direct bij het begin der waarneming zien

we dat de contractiehoogte klimt; deze positieve inotropie is na 40 minuten zeker nog van primaire aard, daar dan de frequentie der kamer grooter is dan in den aanvang; daarna blijven de contracties nog langen tijd vergroot, waarbij door het afnemen der frequentie echter niet uit te maken is of deze vergroting primair of secundair is.

We hebben dus in elk geval gedurende geruimen tijd eene primaire positieve inotropie; wanneer de daaropvolgende secundaire positieve inotropie al gepaard ware met eene primaire negatieve, dan zou deze laatste in elk geval van zeer geringe waarde moeten zijn.

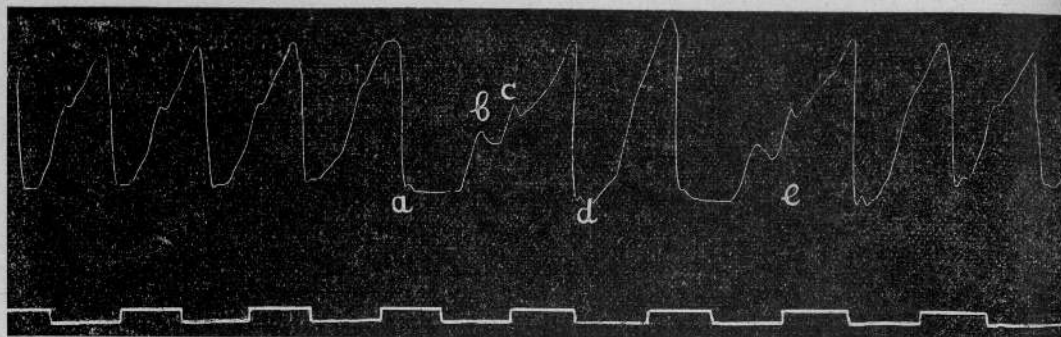
Zooals we reeds opmerkten zullen de bathmotrope veranderingen later in bepaalde experimenten nagespeurd worden.

Het ingedampde hartextract, op de reeds beschreven wijze vervaardigd, gaf geene kleurreactie met salpeterzuur.

We zullen nu aan de hand van figuren mededeelen hoe we tot de juist vermelde resultaten gekomen zijn. Hoe de frequentie vastgesteld werd, spreekt van zelf; de contractiegrootte werd gemeten van het diepste punt van iedere verheffing af (afgezien van kunstproducten natuurlijk) tot den top van den uitslag; over de dromotropie dient iets meer gezegd te worden.

De eerste verbreking der regelmaat treedt op na 15 minuten en is in figuur 1 zichtbaar. In het vooraangaande gedeelte zien we hoe in de stijgende lijn van iedere hartscontractie eerst de voorkamerverheffing zichtbaar is en dan eene verheffing die Engelmann toeschrijft aan de intree van den bloedstroom in de aorta. Bij *a* zien we eene voorkamercontractie, waarop na veel langeren tijd dan gewoonlijk een grootere uitslag volgt. Hierin zien we dan twee verheffingen, *b* en *c*. Bij nitmeting blijkt het nu dat de afstand *a-c* juist gelijk is aan die tusschen twee voorkamercontracties. Daar *a* nu eene voorkamercontractie is, ligt het dus voor de hand *c* eveneens zoo te beschouwen.

Fig. 1.



dosis: 5 mgr. rauwolfinechloride, bij subcutane injectie
hart in suspensie.

a, c, d, e voorkamercontracties.

b bloedgolf, welke aorta binnentreedt.

De verheffing *b* of liever de daling na het punt *b* is hier dan op te vatten als den invloed van de bloedgolf, welke de aorta binnentreedt, welke invloed hier volgens de figuur sneller en sterker werkt dan gewoonlijk. Dit nu laat zich ook zeer goed voorstellen, daar tengevolge der lange pauze tusschen voorkamer- en kamercontractie de bloedsdruk in de aorta en de vulling hiervan geringer dan anders is, zoodat bij de nu volgende contractie de semilunairkleppen spoediger geopend zullen worden en de uitrekking der aorta belangrijker zijn zal.

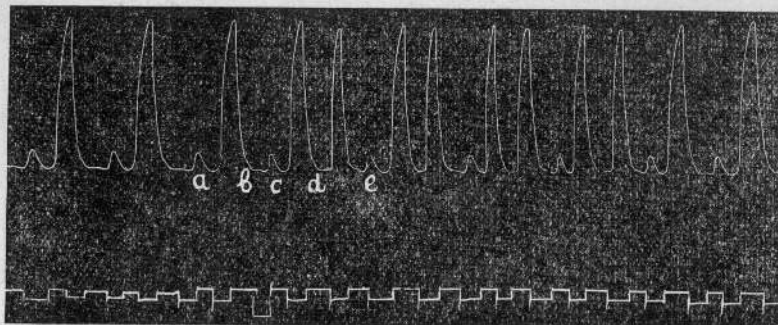
De voorkamercontractie *c* heeft hier geene kamersystole ten gevolge, daar ze in het absoluut refractaire stadium der contractie valt. We hebben dus te maken met eene kamerintermissie. De oorzaak is eene afname van 't geleidingsvermogen, welke zich zoowel in den grooteren afstand tusschen voorkamer- en kamercontractie, als in den duidelijk langeren duur van deze laatste uit. Reeds de voorafgaande systole toonde dit in mindere mate aan. De eerste kamercontractie na *a* is grooter dan de andere voorafgaande contracties, wat naar het mij voorkomt een gevolg is van een positief inotropen invloed der langere rustpauze; om dezelfde reden wel zullen de volgende contracties na *d* en *e* vergroot zijn. Bij *e* zien we weer eene dergelijke intermissie als bij *c*.

We kunnen dus hieruit besluiten, dat deze intermissies en

verdere onregelmatigheden het gevolg van eene negatieve dromotropie zijn.

Hier kwamen de intermissies tot stand, doordat eene voorkamercontractie in het absoluut refractaire stadium van eene kamercontractie viel; later echter, bij verder voortgeschreden vergiftiging, ook buiten dit refractaire stadium, zoodat we dan na eene voorafgaande kamercontractie twee op elkaar volgende voorkameruitslagen zien zonder daartusschen gelegen kamersystole.

Fig. 2.



dosis: 5 mgr Rauwolfinechloride, bij subcutane injectie,
hart in suspensie.

a, c voorkamercontracties, door kamercontractie gevolgd.

b voorkamercontractie, door kamerintermissie gevolgd.

afstand voorkamer- tot kameruitslag neemt tusschen twee intermissies toe.

In figuur 2 zien we eerst een stuk, waar de voorkamers in eene dubbele frequentie der kamers kloppen; we zien tusschen de voorkamers *a* en *c*, eene voorkamer *b*, welke niet door eenen kameruitslag gevolgd wordt; dat deze lichte verheffing *b* het einde van eene voorkamercontractie voorstelt, wordt daardoor aannemelijk gemaakt, dat het tijdsverschil met de einden der voorafgaande en volgende voorkamercontractie juist even groot is en gelijk is aan den afstand *c—d*, welke de duur der hartsperiode aangeeft. We zien in deze figuur dus eene kamerfrequentie welke nu eens de halve, dan weer het twee derde gedeelte der voorkamerfrequentie bedraagt. We zien verder in de figuren hoe de duur tusschen einde der voorkamercontractie en begin der kamersystole juist na eene intermissie geringer

is (b.v. na *c*) dan voor de volgende intermissie (b.v. na *d*), wat dus op een afnemend geleidingsvermogen wijst, ¹⁾ hetwelk ten slotte zoo uitgeput raakt, dat eene voortplanting der voorkamercontractie op de kamer niet meer mogelijk is (de voorkamercontractie tusschen *d* en *e* is niet zichtbaar, doordat ze opgegaan is in de kamercontractie.)

Samenvatting.

Onder invloed van rauwoline ondervinden chronotropie en inotropie allereerst een positieven invloed. Terwijl op deze positieve chronotropie betrekkelijk spoedig een negatief stadium volgt, heert dit bij de inotropie niet of pas na zeer langen tijd en dan in geringe mate plaats.

Of de dromotropie een positieven invloed ondergaat, is niet uit te maken; in elk geval begint het negatieve stadium reeds zeer spoedig.

De verschillende functies van het hart worden dus door het gif in verschillende mate aangetast.

De kamer staat eerder stil dan de voorkamer.

Het hartextract geeft geene kleurreactie.

¹⁾ Dit feit pleit sterk tegen eene negatieve bathmotropie als oorzaak dezer intermissies, daar de ventrikel op eene prikkel of niet, of direct en maximaal, reageert.

2. 10 m. gr. rauwolfinechloride (200 m. gr. per kilo dier.)

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Relatief aantal intermissies.		Hoogte der Contractie.
				Verhouding frequentie van voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie van kamer tot voorkamer.	
15 min.	42	42	21	1	0.5	1.8 c.M.
20 "	36	36	of $\frac{18}{12}$	1	of $\frac{0.5}{0.33}$	100 %
25 "	42	35	± 14	0.83	0.35	105.5 %
30 "	40	of $\frac{26}{20}$	of $\frac{13}{20}$	of $\frac{0.66}{0.5}$	of $\frac{0.1}{1}$	100 %
55 "	—	of $\frac{18}{0}$	of $\left\{ \begin{array}{l} 18 \\ 9 \\ 6 \\ 0 \end{array} \right.$	—	of $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 0.5 \\ 0.33 \end{array} \right.$	100 %
1 uur 5 min	—	of $\frac{21}{0}$	of $\left\{ \begin{array}{l} 21 \\ 10.5 \\ 7 \\ 0 \end{array} \right.$	—	of $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 0.5 \\ 0.33 \end{array} \right.$	100 %
1 " 10 "	—	21	of $\left\{ \begin{array}{l} 10.5 \\ 7 \\ 4 \end{array} \right.$	—	of $\left\{ \begin{array}{l} 0.5 \\ 0.33 \\ 0.2 \end{array} \right.$	94.4 %
2 " 30 "	36	of $\left\{ \begin{array}{l} 15 \\ 9 \\ 4 \\ 0 \end{array} \right.$	of $\left\{ \begin{array}{l} 9 \\ 4 \\ 0 \end{array} \right.$	of $\left\{ \begin{array}{l} 0.25 \\ 0.17 \\ \frac{1}{\infty} \end{array} \right.$	of $\frac{0.25}{1}$	100 %
4 " 15 "	—	3	of $\left\{ \begin{array}{l} 0 \\ 1.5 \\ 1 \end{array} \right.$	—	of $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 0.5 \\ 0.33 \end{array} \right.$	94.4 %

Uit deze tabel zijn de volgende resultaten te lezen:

We missen het eerste positieve stadium der chronotropie, dat we bij het vorige experiment aantreffen. De proef duurde te kort om de negatieve verandering bijzonder duidelijk waar te nemen.

Ook zagen we reeds de negatieve dromotropie na 15 minuten optreden en wel weer van voorkamer op kamer. Deze invloed is hier sterker dan in de vorige proef. Verder treedt hier ook, na ongeveer

25 minuten, eene storing van 't geleidingsvermogen van sinus op voorkamer, welke tot intermissies der voorkamer aanleiding geeft, op.

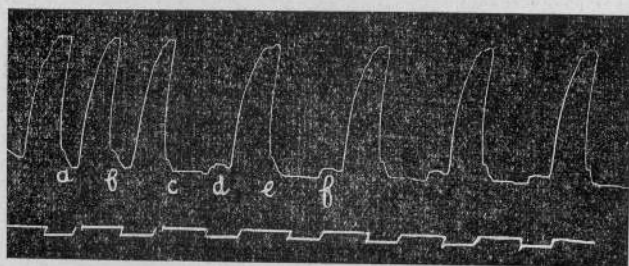
Evenmin als bij de chronotropie bestaat hier een voorafgaand positief stadium der inotropie, zooals we dat in het vorige experiment zagen; de negatieve verandering is echter, evenals vroeger, van geringe beteekenis.¹⁾

De reactie met salpeterzuur op het hartextract viel ook hier negatief uit.

In fig. 3, welke de toestand na 15 minuten weergeeft, zien we het eerste optreden der intermissies.

We zien dat bij *c* plotseling de kamerfrequentie gehalveerd wordt, terwijl de voorkamerrhythmus hetzelfde blijft. Dat we in *c*, *e* enz. met voorkamercontracties te doen hebben blijkt

Fig. 3.



dosis: 10 mgr. Rauwolfinechloride, bij subcutane injectie.
hart in suspensie.

a, *b*, *d*, *f* voorkamercontracties, door kamercontr. gevolgd.

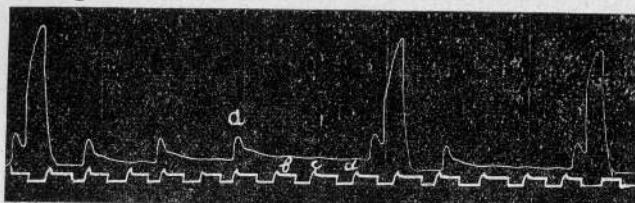
c, *e* voorkamercontracties, door kamerintermissies gevolgd.

¹⁾ De verminderde frequentie zal hier geen secundair positief effect van beteekenis hebben, daar de frequentie der kamer bij het begin der waarneming ook al gering was (21 per min.) We zien dan ook vaak in krommen, waar eene dergelijke frequentie met een zeer geringe afwisselt, geen verschil in hoogte.

uit de gelijkenis met *a* en *b*, welke zulks natuurlijk met zekerheid zijn; verder verschijnen ze juist op den te verwachten tijd. Als aanwijzing dat aan deze intermissies een verminderd geleidingsvermogen ten grondslag ligt, dient weer het feit dat de kamercontractie na *b* langer op zich wachten laat dan na *a*. In andere gedeelten der krommen is dit echter fraaier te zien.

In figuur 4 zien we niet alleen kamerintermissies, doch ook uitblijven van voorkamercontracties bij geregelde pulsatie van den sinus.

Fig. 4.



dosis als in fig. 3.
verder stadium der vergiftiging.

a voorkamercontractie.

b, *c*, *d* sinuscontracties, *b* en *c* niet door voorkamercontracties gevolgd.

a stelt eene voorkamercontractie voor; *b*, *c* en *d* zijn sinus-pulsaties, naar ook door inspectie vastgesteld werd.

Samengevat hebben we dus:

Het anders voorhandene positieve voorstadium der chronotropie en inotropie valt hier weg.

De negatieve wijziging van deze laatste blijft gering. De dromotropie verhoudt zich als vroeger; de vermindering van 't geleidingsvermogen is echter sterker, wat zich uit door thans optredende voorkamerintermissies.

De kamerrhythmus verliest weer eerder zijn regelmaat dan de voorkamer, deze laatste weer eerder dan de sinus.

Eene kleurreactie komt niet tot stand.

3. 15 m.gr. Rauwolfinechloride (300 m.gr. per Kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Relatief aantal intermissies.		Contractie- hoogte.
				Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	
15 min.	36	36	36	1	1	1,5 c.M.
30 "	33	33	33	1	1	100 %
45 "	26	26	of 17 13	1	of 0,66 0,5	—
1 uur.	24	24	12	1	0,5	113,3 %
1 u. 15 m.	24	13	10	0,54	0,77	113,3 %
1 u. 20 m.	24	15	of 7,5 15	0,63	of 0,5 1	113,3 %
3 uur.	24	24	of 12 0	1	of 0,5 $\frac{1}{\infty}$	106,6 %
18 u. 30 m.	—	12	of 8 4	—	of 0,5 0,33	66 %

Uit deze tabel is het volgende op te maken:

De chronotropie vertoont van begin af aan eene negatieve verandering, welke wat sneller toeneemt dan in de vorige proef; de dromotropie wordt hier wat later negatief gewijzigd (zoowel van voorkamer op kamer, als van sinus op voorkamer) dan in het voorgaande experiment.

Dat de dromotropie na 18 uur veel belangrijker is dan na 45 minuten, hoewel het relatieve aantal intermissies hetzelfde is, blijkt uit het feit dat de duur tusschen voorkamer- en kamercontractie in het eerste geval veel grooter is dan in het laatste, terwijl tevens de duur der voorkamer- en kamercontractie op zich zelf, belangrijk verlengd is.

De contractiehoogte neemt na 45 minuten iets toe;

deze toename valt echter juist samen met eene belangrijke vermindering der kamerfrequentie, zoodat ze waarschijnlijk secundair is.

Na zeer langen tijd (18 uren) is de hoogte, niet-tegenstaande de zeer geringe frequentie, niet onaanzienlijk afgenomen, zoodat we dan met eene duidelijke negatieve inotropie te doen hebben.

De reactie met salpeterzuur op het hartsextract viel negatief uit.

Samengevat hebben we dus weer te doen met dezelfde afwijkingen als in de vorige proefneming; hier is de negatieve chronotropie sterker en spoedig aanwezig, terwijl de negatieve dromotropie wat later optreedt.

In het hartextract is weer geen rauwolfine aan te toonen.

4. 20 m.gr. Rauwolfinechloride (400 m.gr. per Kilo dier.)

Tijd na injectie.	Frequentie sinus.	Frequentie voorkamer.	Frequentie kamer.	Relatief aantal intermissies.		Contractie- hoogte.
				Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	
5 min.	44	44	36	1	0.81	1.3 c. M.
8 "	36	36	9	1	0.25	92.3 %
11 "	33	33	of 16.5 11	1	of 0.5 0.33	92.3 %
13 "	30	25	5 tot 15	0.83	0.17 tot 0.5	100 %
1 uur.	—	12	6	—	0.5	92.3 %
1 u. 7 m.	—	11	5.5	—	0.5	92.3 %
1 u 15 m.	19	15 tot 11	of 5 4	0.8 tot 0.75	of 0.33 0.25	92.3 %
1 u. 45 m.	18	9	3 of minder.	0.5	0.33 of minder.	61.5 %
1 u. 50 m.	16	of 8 0	of < 1 1 ∞	0.5	< 0.1	33 %
16 u 30 m.	24	24	of 12 0	1	of 0.5 $\frac{1}{\infty}$	92.3 %

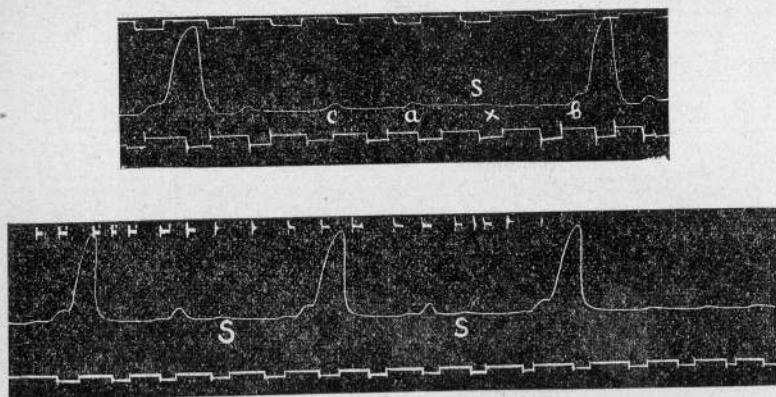
In deze tabel is zichtbaar dat bij alle drie functies, chronotropie, dromotropie en inotropie, de werking van het gif zich veel sneller en sterker openbaart, dan in de vorige proefnemingen en wel uitsluitend in negatieven zin; zelfs bij de inotropie is een positief voorstadium geheel buitengesloten, daar we reeds na 8 minuten, niettegenstaande de frequentie der kamer slechts een vierde der oorspronkelijke bedraagt, eerder eene afname, dan eene toename der contractiegrootte zien tot stand komen. De inotropie is hier sterker geschaad dan we tot nu toe zagen: nog binnen 2

uur tijds neemt de contractiegrootte tot één derde der aanvankelijke waarde af.

Na 16 uren echter, waarbij chronotropie en dromotropie, hoewel minder sterk, nog aanzienlijk in negatieven zin gewijzigd zijn, heeft de inotropie zich weer nagenoeg hersteld. Ook in deze proef blijkt zij dus wel de relatief geringste inwerking van het rauwolfine te ondervinden. Het hartsextract geeft geene reactie met salpeterzuur.

In fig. 5 *a* zien we behalve talrijke kamerintermissies, ook eene voorkamerintermissie, bij *x*. Dit blijkt hieruit, dat de afstand *a* tot *b* juist gelijk is aan den dubbelen afstand van

Fig. 5, *a* en *b*.



dosis: 20 mgr. Rauwolfinechloride, subcutaan toegediend.
hart in suspensie.

c, a, b voorkamercontracties.

S sinerscontractie, door een
voorkamerintermissie (*X*) gevolgd.

c tot *a*, dat is gelijk aan den duur van twee perioden. We zien even voor *x* eene lichte golving, *S*, in de kromme, welke de sinusbeweging aangeeft.

Nog duidelijker zijn de sinuscontracties te zien in figuur 5 *b* (*S*), welke aan een ander experiment ontleend is.

Wanneer we alles in 't kort *samenvatten*, blijkt het dus dat bij deze grotere dosis een positief voorstadium ten eenenmale ontbreekt, terwijl het negatieve effect grooter is dan we tot nu toe waarnamen.

De inotropie vertoont ook hier de geringste wijziging. Het hartextract geeft geene reactie.

Na 16 uren is de toestand van het hart beter dan na 2 uur, waaruit volgt dat op den duur een zeker herstel mogelijk is.

5. 25 m.gr. (500 m.gr. per kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer	Contractie-hoogte.
10 min.	54	54	54	1	1	1,7 cM.
13 "	42	42	42	1	1	106 %
15 "	28	38	27,5	1	0,75	106,6 %
18 "	36	36	27	1	0,75	100,6 %
35 "	36	36	31,5	1	0,86	113,3 %
45 "	36	36	31 tot 24	1	0,85 tot 0,66	106,6 %
2 uur.	27	27	13,5	1	0,5	100 %
2 u. 15 m.	27	27	13,5	1	0,5	98,4 %
4 uur.		13	0	—	$\frac{1}{\infty}$	—
4 u. 15 m.	0	0	0	—	—	—

Uit deze tabel is zonder nadere toelichting te zien dat we weer met dezelfde verschijnselen te doen hebben.

De afname van 't geleidingsvermogen openbaart

zich hier alleen niet in een optreden van voorkamer-intermissies, of is althans niet aldus in de krommen te constateeren.

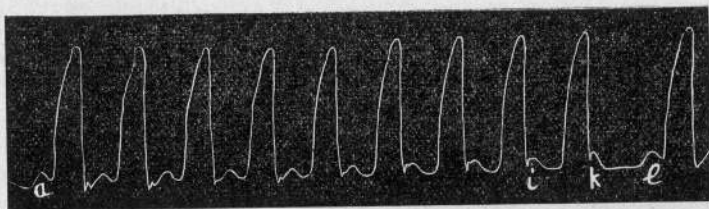
De inotropie vertoont waarschijnlijk weer een gering positief voorstadium; het is namelijk minder aanneemelijk om deze vergrooting der contracties aan secundair effect der verminderde frequentie toe te schrijven, daar de vergrooting bij eene kamerfrequentie van 31 aanzienlijker is dan bij die van 27 per min. Later treedt een gering negatief effect op.

Het hartextract geeft geene reactie met salpeterzuur.

Figuur 6 toont op aanschouwelijke wijze aan, hoe de storing van 't geleidingsvermogen geleidelijk toeneemt, tot ze tenslotte zoo sterk geworden is, dat een prikkel niet meer de barrière tusschen voorkamer en kamer overschrijdt.

We zien namelijk hoe de duur tusschen voorkamer en kamer langzamerhand toeneemt, wat zichtbaar is ten eerste natuurlijk door het aangroeien van den afstand van voorkamer tot kamer, en ten tweede door het tegelijk daarmee optredend naderen

Fig. 6.



dosís: 25 mgr. Rauwolfínechloride, subcutaan toegediend.
hart in suspensie.

tusschen *a* en *k* ziet men den afstand van voorkamer tot kamer
geleidelijk toenemen.

na *k* volgt een kamerintermissie.

bij *l* is 't begin van eene nieuwe groep.

der voorkamer tot de vorige kamerdiastole, ja tenslotte tot een steeds hooger hierin vallen der voorkamerverheffingen (*a* tot *k*) Bij *i* is de afstand voorkamer tot kamer maximaal geworden; de volgende voorkamercontractie heeft geene kamercontractie meer ten gevolge. Bij *l* begint dit proces weer opnieuw.

De resultaten *samenvattende*, blijkt het dat bij deze grootere dosis de voorkamerintermissies toch niet of althans veel later dan in de vorige proeven optraden, terwijl we, ook weer in tegenstelling met vroeger, een gering positief inotroop effect waarnamen.

Eene *kleurreactie* was niet te verkrijgen.

6. 30 m.gr. Rauwolfinechloride (600 m.gr. per Kilo dier.)

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie-grootte.
8 min.	33	33	33	1	1	1.5 c. M.
12 "	30	30	27	1	0.89	100 %
15 "	30	30	25	1	0.83	100 %
20 "	30	30	of $\begin{cases} 22.5 \\ 20 \\ 15 \end{cases}$	1	of $\begin{cases} 0.75 \\ 0.66 \\ 0.5 \end{cases}$	93.3 %
25 "	33	33	16.5	1	0.5	93.3 %
45 "	24	24	$\begin{matrix} 12 \\ \text{tot} \\ 6 \end{matrix}$	1	$\begin{matrix} 0.5 \\ \text{tot} \\ 0.25 \end{matrix}$	93.3 %
1 uur.	24	of 16 12	of $\begin{matrix} 8 \\ 6 \end{matrix}$	of $\begin{matrix} 0.66 \\ 0.5 \end{matrix}$	of $\begin{matrix} 0.66 \\ 0.5 \end{matrix}$	86.6 %
1 u. 5 m.	24	12	6	0.5	0.5	75 %
1 u. 20 m.	24	of 12 0	of $\begin{cases} 12 \\ 6 \\ 6 \end{cases}$	of $\begin{matrix} 0.5 \\ 1 \\ \infty \end{matrix}$	of $\begin{cases} 1 \\ 0.5 \\ \infty \end{cases}$	75 %
1 u. 40 m.	12	12	$\begin{matrix} 6 \\ \text{of} \\ \text{minder.} \end{matrix}$	—	$\begin{matrix} 1 \\ \text{of} \\ \text{minder.} \end{matrix}$	66 %
3 uur.	—	16	8	—	0.5	73 %
5 "	ongeveer als na drie uur.					

Uit deze tabel is op te maken dat we weer te doen hebben met eene werking op de drie hartsfuncties, welke we bestudeeren, en thans weer uitsluitend in negatieven zin; zelfs de inotropie vertoont al na 20 minuten, ondanks de kleinere frequentie, eene lichte afname der contractiehoogte.

De storing van 't geleidingsvermogen openbaart zich hier ook weer in een uitvallen van voorkamercontracties, welke na ruim een uur nog slechts de halve frequentie van den sinus handhaven.

Na 5 uren klopte 't hart nog ongeveer 't zelfde als na 3 uren. Dit komt niet overeen met de vorige twee proefnemingen, waar het hart na 3 uren stilstond, en dit, hoewel de vergiftigingssymptomen hier in de eerste uren veel minder sterk waren.

N.B. 't Blijkt dus dat de snelheid, waarmee de volkomen stilstand van 't hart tot stand komt, niet evenredig is met den graad van intensiteit der vergiftigingssymptomen. Misschien hangt dit samen met eene vernietiging van het vergif door het hart; op het bestaan daarvan wijst ook al proef 4, waar we zagen dat het hart na 16 uren eene veel betere werking had dan na 2 uren.

Het hartsextract gaf geene kleurreactie met salpeterzuur.

Geresumeerd vinden we in dit experiment dus de volgende resultaten:

We hebben uitsluitend met eene negatieve wijziging der chronotropie, inotropie en dromotropie te doen. Deze laatste geeft zoowel tot kamer- als tot voorkamerintermissies aanleiding. De inotropie ondervindt weer relatief de geringste inwerking.

Het hart reageert negatief op salpeterzuurtoevoeging.

Conclusie der Ie proefreeks.

Bij vergelijking van de resultaten dezer proeven kunnen we deze, samengevat, aldus formuleeren:

Na een irritatiestadium, waarin zoowel de chronotropie als de inotropie (de dromotropie is, wat prikkelingsverschijnselen aangaat, niet te controleeren) positief zijn en dat in 't algemeen des te korter is, naarmate de dosis grooter is en bij de hoogste doseeringen meestal vervalt, oefent het gif een verlammen invloed uit op pulsaties, geleidingsvermogen en spierkracht; ook deze invloed is bij de sterkere doses aanzienlijker dan bij de kleinere. Terwijl bij deze laatste de negatieve dromotropie alleen tot kamerintermissies aanleiding geeft, treden bij de grootere doses ook voorkamerintermissies op.

De afname der spierkracht is altijd duidelijk geringer dan die der andere onderzochte functies.

Zooals reeds vermeld is, zal de bathmotropie later in afzonderlijke experimenten onderzocht worden.

De kleurreactie met salpeterzuur was nooit in het hartsextract te verkrijgen.

Proefreeks II.

Met opklimmende doseering van 2 % Rauwolfia-extract in Ringersche vloeistof opgelost, bij subcutane toediening.

1. 20 m.gr. Rauwolfiaextract (400 m.gr per kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie- grootte.
5 min.	48	48	48	1	1	1,15 cM.
15 "	45	45	42	1	0,93	87 %
30 "	45	45	37	1	0,83	100 %
1 uur.	42	42	of $\frac{28}{21}$	1	of $\frac{0,66}{0,5}$	104,3 %
1 u 45 m.	40	of $\frac{33}{26}$	18	0,78	0,57	83 %
19 u. 30 m.	20	0	0	$\frac{1}{20}$	—	—

Deze tabel doet ons zien dat we te maken hebben met een negatief chronotropen invloed, een geringen negatief inotropen invloed en een negatief dromotroop effect.

Dit laatste geeft na 15 minuten tot kamerintermissies en na ongeveer 1,5 uur ook tot voorkamerintermissies aanleiding.

Het hartsextract gaf geene kleurreactie met salpeterzuur.

Het bestaan van voorkamerintermissies, en de na 19 uren nog plaats hebbende sinuscontracties, worden in de curven zeer duidelijk weergegeven door sinusglooïngen, waarvan we bij eene vorige gelegenheid reeds enkele afbeeldingen gaven.

Conclusie.

De vergiftigingsverschijnselen bestaan uit eene negatieve verandering der drie te onderzoeken eigenschappen zonder positief voorstadium. De inotropie is slechts in geringe mate gewijzigd.

Dit resultaat komt dus geheel overeen met de bevindingen bij een gedeelte der proeven met rauwolfine-chloride.

2. 20 m.gr. Rauwolfiaextract (zelfde dosis).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie-grootte.
45 min.	30	30	30	1	1	1
48 "	30	30	25	1	0,87	100 %

Dit tabelletje, uit een onderzoek naar de vaguswerking gelicht, laat negatieve dromotropie zien.

3. 20 m.gr. Rauwolfiaextract (zelfde dosis).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie-grootte.
10 min.	70	70	70	1	1	
25 "	60	60	60	1	1	
32 "	52	52	52	1	1	
45 "	44	44	44	1	1	
1 u. 10 m.	40	40	40	1	1	
2 u. 40 m.	40	40	40	1	1	

In deze tabel zien we uitsluitend een negatief chronotroop effect.

4. 40 m.gr. Rauwolfiaextract (800 m.gr. per kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie- grootte.
10 min.	40	40	40	1	1	1,1 cM.
15 "	36	36	36	1	1	64 %
20 "	36	36	36	1	1	82 %
30 "	30	30	15	1	0,5	82 %
40 "	30	30	15	1	0,5	82 %
50 "	30	30	of $\begin{cases} 30 \\ 15 \\ 0 \end{cases}$	1	of $\begin{cases} 1 \\ 0,5 \\ \frac{1}{\infty} \end{cases}$	82 %

Uit deze tabel is te lezen, dat een negatief chronotroop, dromotroop en inotroop effect, waarvan het laatste het geringste is, optreedt.

Het hartsextract gaf geene kleurreactie met salpeterzuur.

5. 40 m.g. Rauwolfiaextract (800 m.g. per kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie- grootte.
30 min.	48	48	48	1	1	
1 uur.	40	40	< 40	1	< 1	
2 u. 30 m.	24	24	12	1	0,5	

Ook hier zien we een negatief chronotroop en negatief dromotroop effect.

Als eene in hoofdzaak wel dezelfde eigenschappen vertoonende, doch in de mate van verdeling daarvan

over de verschillende functies, en tevens in de wijze waarop voorkamer en kamer geïnculceerd worden, wat afwijkende vergiftiging, zij het volgende medegedeeld.

6. 20 m.gr. Rauwolfiaextract (400 m.gr. per kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie- hoogte kamer.	Contractie- hoogte voorkamer.
15 min.	48	48	48	1	1	0,9 cM.	0,15
25 "	36	36	36	1	1	66 %	0,3
45 "	36	36	36	1	1	22 %	0,3
1 u. 5 m.	33	33	33	1	1	17 %	0,3
4 uur.	17	17	4	1	0,25	40 %	0,05

Uit deze tabel is het volgende op te maken :

Spoedig treedt eene duidelijk negatief chronotrope werking op, zonder voorafgaand positief stadium.

Na geruimen tijd (minstens een uur) is negatieve dromotropie af te leiden uit het optreden van kamer-intermissies.

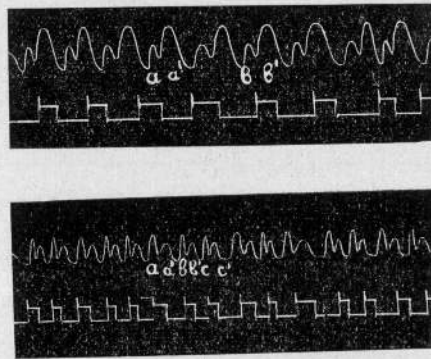
Reeds spoedig treedt eene belangrijke negatieve kamerinotropie op, zonder voorafgaande positieve.

De negativiteit der inotropie overtreft die der chronotropie en dromotropie. In tegenstelling met de negatieve kamerinotropie zien we merkwaardigerwijze eene belangrijke positieve inotropie der voorkamer, zoodat de grootte der voorkamercontracties die der kamer overtreft. Ten slotte dalen de voorkamercontracties echter ook tot onder de aanvankelijke grootte, worden dus negatief inotroop gewijzigd.

Het hartsextract gaf geene kleurreactie met salpeterzuur.

De omgekeerde verhouding van kamer- en voorkamergrootte is in figuur 7 afgebeeld. We zien in fig. 7a, dat de voorkamer reeds 2 maal grooter is (0,3 cm.) dan ze aanvankelijk was en

Fig. 7 a en b.



dosis: 20 mgr. Rauwolfiaextract subcutaan geïnjicieerd.

hart in suspensie.

a, b, c voorkamercontractie.

a', b', c' kamercontractie.

de kamer reeds belangrijk kleinere contracties maakt. In fig. 7b zien we, dat de omkeering voltooid is, dat de voorkamercontracties *a, b* enz. grooter zijn dan de kamercontracties *a', b'* enz.

Dat de kleinere uitslagen inderdaad de voorkamercontracties voorstellen is ten eerste aan den vorm der kromme te zien: we zien hoe de kleinere contractie altijd in het einde der diastole der grootere contractie begint, hoe de verhouding van den contractietijd ongeveer gelijk is aan die bij voorkamer en kamer in 7a. Ten tweede is de hoogte der grootere contractie gelijk aan de voorkamercontractie in 7a. Ten derde hebben we door inspectie vastgesteld, dat met de grootere uitslagen eene voorkamercontractie en kamerdiastole correspondeerden, met de kleine contracties eene kamersystole en voorkamerdiastole.

Samenvatting

We vinden hier dus evenals bij de andere proeven dezer reeks eene verandering der drie te onderzoeken hartfuncties. We missen de positieve effecten der eerste proefreeks, terwijl een vroeger nooit voorgekomen positieve invloed, n.l. die op de voorkamerinotropie, hier voor het eerst optreedt. De negativiteit der kamerinotropie, die vroeger van geringe beteekenis was, is hier de meest geprononceerde verandering.

Conclusie der IIe proefreeks.

Wanneer we de resultaten dezer proefreeks tot eene korte conclusie samenvatten, zoo luidt deze als volgt :

De afwijkingen bestaan in eenen negatieven invloed op de bij verandering chronotrope, inotrope en dromotrope geheeten functies. Behoudens ééne uitzondering (proef 6) blijkt ook hier de inotropie de het minst getroffen functie te zijn. Uit enkele experimenten krijgt men den indruk dat de negatieve chronotropie bij vergiftiging met extract meer op den voorgrond treedt dan met 't chloride.

Een positief voorstadium werd bij de extractvergiftiging nooit gezien. Het is zeer wel mogelijk dat hiervoor onze aanvangdosis van 20 m.gr. te groot was; het was onze bedoeling ook slechts om vast te stellen of de werking van het extract in hoofdzaak analoog aan die van het chloride was. Het blijft intusschen vreemd en wekt 't vermoeden dat in 't extract wellicht andere stoffen dan de rauwolfine werkzaam zijn, die o.a. de kracht van 't hart in de eerste plaats schaadden.

Proefreeks III.

Met opklimmende doseering van 2 % Rauwolfia-extract, in Ringersche vloeistof opgelost, bij intraveneuse injectie.

We injecteerden altijd in de vena abdominalis. Tijdens de injectie vertoonde de hartswerking eene typische verandering, die bij nauwkeurige inspectie in hoofdzaak aan de vergiftigingsverschijnselen bij subcutane injectie gelijk bleek te zijn. Deze bestond n.l. in eene duidelijke afname der sinusfrequentie en eene sterke storing van 't geleidingsvermogen (intermissies van kamer of van kamer en voorkamer). Niet zelden trad zelfs bij kleine dosis volkomen stilstand der kamer of ook van 't geheele hart op, zoodat langzaam injecteeren noodzakelijk was, om een werkend hart te behouden.¹⁾

Soms gaat een aldus vergiftigd hart spoedig na de injectie stilstaan (een reeds stilstaand hart blijft hierin meest volharden); meestal echter herstelt het zich in betrekkelijk korten tijd en pulseert dan weer als een normaal hart om daarna opnieuw, maar nu geleidelijk, als bij subcutane injectie, dezelfde vergiftigingsverschijnselen te vertoonen.

Door het acuut en intensief optreden der verschijnselen tijdens de injectie en het weer snel verdwijnen

¹⁾ Dat de oorzaak van den hartsstilstand niet gelegen was in eene het hart plotseling overweldigende vloeistofmassa, blijkt uit het feit, dat eene injectie in de vena abdominalis van eenige c.m.³. Ringersche vloeistof hoegenaamd geene abnormale hartswerking tenvolge heeft.

Deze zelfde veranderingen constateerden we vroeger (hoofdstuk II) eenigen tijd na de injectie; hier konden we ze tijdens de injectie inspecteeren, daar van te voren het hart blootgelegd was.

daarvan, is de analyse minder gemakkelijk; daarom zullen we in deze proefreeks ons slechts met de later optredende, geleidelijk toenemende, intoxicatie bezighouden.

1. 6 m.gr. Rauwolfiaextract (120 m.gr. per kilo dier).

Duur na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie- grootte.
15 min.	24	24	24	1	1	2.6 cM.
30 "	26	26	26	1	1	104 %
1 uur.	26	26	26	1	1	104 %
3 "	24	34	34	1	1	104 %
20 "	45	45	45	1	1	100 %

Tijdens de injectie en vlak er na vertoonde het hart duidelijk de genoemde acuut optredende vergiftiging; aan het einde der proef, dus na 20 uren, was de kikker geheel hersteld en normaal.

Dit wetende, kunnen we uit de tabel afleiden dat het hart, na eene kortstondige acute vergiftiging, de overblijvende, voornamelijk uit een negatief chronotropen invloed ontstane afwijkingen, vermag te overwinnen. We zien n.l. hoe de frequentie, die een kwartier na de injectie duidelijk verkleind was, gaandeweg groter wordt.

Reactie van het hartsextract met salpeterzuur: negatief.

Samenvatting.

Het hart ondervindt slechts een voorbijgaanden invloed van het gif. De toegediende dosis is niet dodelijk.

Eene reactie met salpeterzuur is niet te verkrijgen in het hartextract.

't Hart vertoonde de acute verschijnselen, waarvan 't zich oogenschijnlijk in eenige minuten herstelde.

2. 10 m.g. Rauwolfiaextract (200 m.gr. per kilo dier).

Tijd na injectie.	Frequentie sinus per minuut.	Frequentie voorkamer per minuut.	Frequentie kamer per minuut.	Verhouding frequentie voorkamer tot sinus.	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	Contractie-grootte.
5 min.	60	60	60	1	1	1,7 cM.
15 "	50	50	50	1	—	100 %
40 "	37	37	of $\frac{27}{24}$	1	of $\frac{0,75}{0,66}$	100 %
45 "	36	36	29	1	0,9	106 %
1 u. 15 m.	36	36	of $\frac{24}{18}$	1	0,66	112 %
1 u. 45 m.	33	33	16,5	1	0,5	112 %
3 uur	30	30	15	1	0,5	106 %
4 "	27	27	7	1	0,25	125 %
16 "	—	11 of minder en onregelmatig v. rhytmus	0	—	$\frac{1}{\infty}$	—

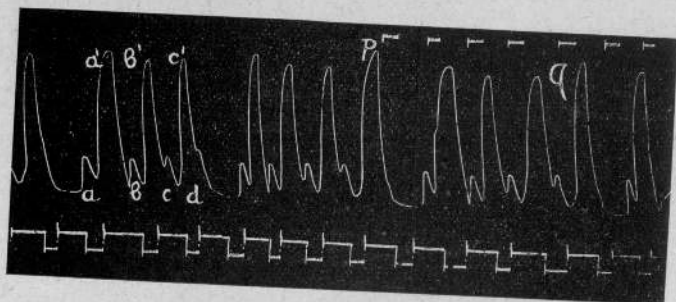
Uit deze tabel volgt dat het hart van zijn eersten vergiftigingstoestand reeds binnen 5 minuten herstelt, daar later de frequentie weer afneemt, dus de tweede intoxicatietoestand zich al openbaart. Hierin treedt dan weer eene negatieve chronotropie op. Misschien bestaat er eene lichte primaire positieve inotropie, deze zal echter wel grootendeels aan secundaire invloeden te danken zijn.

Eene negatieve inotropie van primairen aard bestaat in elk geval niet.

Het hartsextract geeft geene reactie met salpeterzuur.¹⁾

In figuur 8 is fraai te zien hoe de afname van 't geleidingsvermogen naar eene intermissie toe, grooter wordt. We zien hier nog duidelijker dan in fig. 6 hoe de afstand voorkamer tot kamer steeds grooter wordt en tegelijkertijd de voorkamer steeds vroeger in de kamerdiastole valt, hier als 't ware in opklimt. In de reeks voorkamercontracties *a, b, c, d* zien we

Fig. 8.



dosis: 10 mgr. Rauwolfiaextract, subcutaan geïnjecteerd.
het hart in suspensie.

a, b, c, d voorkamercontracties.

a', b', c' kamercontracties.

afstand $bb' > aa'$, en $cc' > bb'$.

na *d* volgt kamerintermissie.

$a' > b'$ en $c' > b'$

c', p, q: laatste en tevens grootste contracties van eene groep.

dat *d* het hoogst in de vorige diastole valt. Tevens zien we dat de kameruitslag vlak na eene intermissie grooter is dan de daaropvolgende (*a'* grooter dan *b'*), terwijl daarna weer eene toename der kameruitslagen plaats heeft, zoodat de

¹⁾ Bij deze dosis is *wel* eene reactie te krijgen, wanneer ze het hart direct tot stilstand gebracht had. Dit pleit dus voor eene vernietiging van 't gif door 't hart, of althans voor een verdwijnen er uit door de hartswerking zelve.

laatste contractie vóór eene intermissie het grootste is. (c' , p , q). Ook dit verschijnsel lijkt mij toe een gevolg der storing van het geleidingsvermogen te zijn. De eerste contractie na eene intermissie is grooter omdat het hart door de pauze eene grootere kracht ontwikkelen kan. De tweede en soms ook de derde contractie missen deze pauze en zijn dus kleiner; dan begint zich echter weer de langere duur tusschen voorkamer en kamer te doen gelden, waardoor zich eene grootere hoeveelheid krachtmateriaal aanzamelen kan. Waarom de laatste contractie echter grooter is dan de eerste, durf ik niet te verklaren.

Samenvatting.

Het hart herstelt zich in eenige minuten van zijne eerste intoxicatie.

De tweede intoxicatie vertoont een toenemenden negatief chronotropen en dromotropen invloed. (uitsluitend kamerintermissies). De inotropie is niet in negatieven zin gewijzigd.

Het hartsextract geeft geene reactie met salpeterzuur.

Conclusie der IIIe proefreeks.

De directe acute verschijnselen verdwijnen spoedig. Daarna treedt eene geleidelijke intoxicatie op met dezelfde afwijkingen als bij subcutane injectie van 't extract. Bij eene kleine dosis zien we ook hier dat de negatief chronotrope invloed op den voorgrond treedt.

Eene reactie met salpeterzuur was slechts te krijgen bij een hart dat door het gif acuut en blijvend verlamd was.

Om de toxische kracht van 't zout en het spiritueuse extract, intraveneus toegediend, onderling te vergelijken dient nog het volgende experiment:

Uiterst langzaam werd 3 m.gr. Rauwolfinechloride intraveneus geïnjicieerd.

Direct werd de frequentie zeer gering en traden talrijke kamerintermissies op. Langzamerhand kwam het hart wat bij, doch na 30 minuten is de frequentie der voorkamer toch nog slechts 12 en die der kamer 6.

We krijgen dus den indruk dat het zout, hoewel dezelfde symptomen gevende, in eene evengroote dosis krachtiger werkt dan het spiritueuse extract.

Proefreeks IV.

In deze reeks, eveneens met behulp der suspensiemethode genomen, zullen we den invloed behandelen, welke vagusprikkeling op een duidelijk met Rauwolfia-extract vergiftigd kikkerhart uitoefent, vergeleken met de werking der vagusprikkeling op een normaal hart.

De vagus werd geprepareerd, zoover mogelijk van het hart verwijderd afgebonden, en centraal van deze ligatuur doorgeknipt. Dan werd de gevensterde kikker in een vochtige kamer geplaatst. De vagus werd in de tijden tusschen de prikkeling in, zooveel mogelijk door bedekking met het omliggende weefsel beschut.

Destroom werd gegeven door één chroomzuurelement; de vagus werd faradisch geprikkeld bij geheel uitgetrokken inductieklos.

1. a. Vagusprikkeling bij een normaal hart. b. Vagusprikkeling bij ditzelfde hart, vergiftigd met 20 m.gr. Rauwolfiaextract, subcutaan toegediend.

Tijd na suspensie.	Tijd na injectie.	Freq. sinus per minuut.		Freq. voorkamer per minuut.		Frequentie kamer per minuut.		Verh. frequentie voorkamer tot sinus.		Verh. frequentie kamer tot voorkamer.		Contractiehoogte.	
		voor.	tijdens prikk.	voor.	tijdens prikk.	voor.	tijdens prikk.	voor.	tijdens prikk.	voor.	tijdens prikk.	voor.	tijdens prikk.
10 min.		48	33	48	33	38	33	1	1	1	1	0,9 cM.	0,9 cM.
30 "		48	12?	48	12?	48	12	1	1?	1	1?	116 %	123 %
1 uur.		48	32?	48	32?	48	< Sinus en voorkamer.	1	1?	1	< 1	111 %	111 %
1 u. 45 m.		45	32	45	32	45	32	1	1	1	1	123 %	144 %
2 u. 45 m.		48	36	48	36	48	36	1	1	1	1	123 %	144 %
8 uur.	injectie.												
	15 min.	45		45		42		1		0,92		111 %	
	20 "	45	8?	45	8?	42	8	1	1?	0,92	1?	111 %	123 %
	1 uur.	44	44	44	3?	38	3	1	$\frac{1}{\infty}$	0,86	1?	123 %	123 %
	1 u. 5 m.	42	42	42	0	28 of 21	0	1	$\frac{1}{\infty}$	0,66 of 0,5	—	133 % of 144	—
	1 u. 45 m.	42	42	42	0	28 of 21	0	1	$\frac{1}{\infty}$	0,66 of 0,5	—	133 %	—
	2 uur.	39	39	39	0	26 of 19,5	0	1	$\frac{1}{\infty}$	0,66 of 0,5	—	133 %	—
	20 "	21	21	0	0	0	0	$\frac{1}{\infty}$	$\frac{1}{\infty}$	—	—	—	—

Uit deze tabel maken we het volgende op :

De vagus is met zekerheid 5 uur na de preparatie ervan, nog duidelijk werkzaam ; 3 uur na de blootlegging werd het gif geïnjecteerd, tengevolge waarvan het hart twee uren later, terwijl de vagus nog werkte, sterk vergiftigd was. Vóór de injectie bestond de vaguswerking bij prikkeling hoofdzakelijk in een negatief chronotroop effect ; een enkele keer was ook een negatief dromotroop effect, zich openbarende door kamerintermissies, te constateeren.

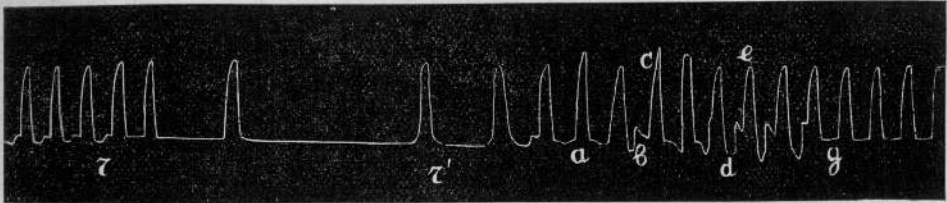
Wat de inotropie aangaat merken we op, dat tijdens de vagusprikkeling de voorkamercontracties kleiner of onzichtbaar zijn, de kamercontracties echter iets vergroot, wel door secundair effect (geringe frequentie). Dikwijls valt eene positieve nawerking te constateeren, zich uitende door vergroote kamer- en voorkameruitslagen ; deze waren van primairen aard daar de frequentie inmiddels normaal geworden was. We hebben dus te doen met een primair negatief inotropen invloed van den vagus op de voorkamer en eene primair positieve nawerking op voorkamer en kamer.

Na het tot stand komen der vergiftigingsverschijnselen zien we uitsluitend een negatief dromotroop effect bij vagusprikkeling en wel zoo, dat zoowel voorkamer- als kamercontracties wegvallen en slechts sinusgolven zichtbaar zijn. Van eene nawerking is hier niets te bespeuren.

Figuren 9 en 10 zijn vóór de vergiftiging genomen.

In figuur 9 zien we hoe tijdens de vagusprikkeling (r r') en wat later, de frequentie sterk verminderd is. Tevens zien we de negatieve inotropie der voorkamers. We hebben geen recht de geringere frequentie aan negatief dromotroop effect toe te schrijven, daar we in de pauzen nooit ook maar een spoor van sinus- of voorkamercontractie konden waarnemen. We zien verder hoe na afloop der vagusprikkeling de voor-

Fig. 9.



vagusprikkeling bij normaal hart, in suspensie.

r r' tijd van vagusprikkeling.

b, d, vergroote voorkamercontracties.

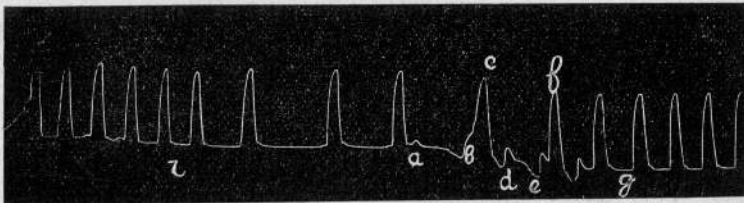
c, e, vergroote kamercontracties.

g verkleinde voorkamercontracties.

kamer-contracties een tijdlang vergroot zijn (*b, d* enz.) en evenzoo de kameruitslagen (*c, e* enz.) Bij *g* wordt alles weer gewoon; de voorkamercontracties zijn dan echter kleiner dan voor de prikkeling.

In figuur 10 is hetzelfde, maar minder fraai te zien. We kunnen hier echter bovendien constateeren, dat naast het negatief chronotrope effect tevens op een enkele plaats een negatief dromo-

Fig. 10.



vagusprikkeling bij normaal hart, in suspensie.

r r' tijd van vagusprikkeling.

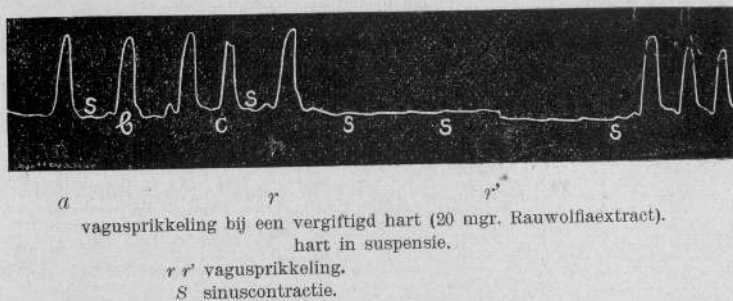
a, d voorkamercontracties, door kamerintermissie gevolgd;
tevens vergroot.

trope invloed in 't spel is. We zien nl. hoe tijdens de prikkeling de voorkamercontractie *a* door geen kameruitslag gevolgd wordt, terwijl gedurende de nawerking de vergroote voorkamercontractie *d* eveneens alleen staat.

Figuur 11 toont ons den vagusinvalloed aan bij hetzelfde hart, maar nu sterk vergiftigd.

In verband met andere, hier niet weergegeven, curven blijkt met zekerheid dat hier vóór de vagusprikkeling de kamerfrequentie bij *a* en *b* de helft der voorkamerfrequentie bedroeg; de kameruitslag *c* volgt weer direct op de voorgaande, zonder intermissie er tusschen. We zien telkens voor eene voorkamercontractie een kleineren uitslag, welke aan den sinus (*s*) toegeschreven moet worden, hetgeen eveneens door vergelijking met andere krommen is vast te stellen. Na het begin der vagusprikkeling zien we hoe slechts de sinusglooiingen (*s*) regel-

Fig. 11.



matig en in onverminderde frequentie blijven bestaan. We hebben dus met een duidelijk en uitsluitend negatief dromotroop effect te doen. Na afloop der nawerking, welke dezelfde is als de werking zelve, zien we een oogenblik de kamerfrequentie gelijk aan die van den sinus worden.

Conclusie:

Vóór de vergiftiging heeft vagusprikkeling hoofdzakelijk een negatief chronotroop effect met daarnevens nu en dan eenige negatieve dromotropie ten gevolge; na de vergiftiging gaat de chronotrope invloed verloren en blijft uitsluitend een negatieve, nu veel sterkere dromotropie bestaan, welke òf tot voorkamer — òf tot kamerintermissies aanleiding geeft. Vóór de vergiftiging bestaat een negatieve inotrope invloed op

de voorkamercontracties, terwijl eene positieve nawerking op voorkamer- en kamercontracties optreedt. De inotrope effecten zijn na de vergiftiging niet na te gaan door het totale gemis aan contracties tengevolge der negatieve dromotropie.

2. Vagusprikkeling bij een hart, met 40 mgr. spiritueus extract, subcutaan toegediend, vergiftigd.

Tijd na injectie.	Freq. sinus per min.		Freq. voor kamer p. min.		Freq. kamer per min.		Verhoud. freq. voorkamer tot sinus.		Verhoud. freq. kamer tot voorkamer.		Contractie hoogte.	
	voor.	tijdens prikk.	Voor.	Tijdens.	Voor.	Tijdens.	Voor.	Tijdens.	Voor.	Tijdens.	Voor.	Tijdens.
10 min.	40		40		40		1		1		1,05	
20 min.	36	36	36	36	36	24	1	1	1	0,66	0,75	0,85
enz.	36	36	36	36	36	21	1	1	1	0,61	0,9	0,95
	30	30	30	30	20	20	1	1	0,66	0,66	0,9	1.
	30	30	30	30	20	0	1	1	0,66	$\frac{1}{\infty}$	0,9	—
	30	30	30	30	15	0	1	1	0,5	$\frac{1}{\infty}$	0,9	—

We lezen hieruit dat bij eene lichte vergiftiging, waar slechts de frequentie iets afgenomen was, vagusprikkeling een negatief dromotroop effect heeft, zooals blijkt uit het optreden van kamerintermissies.

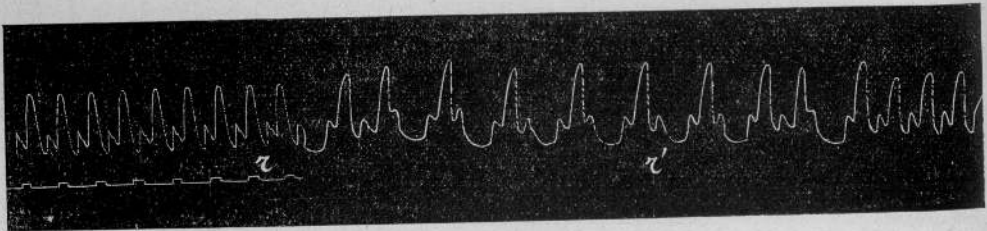
Bij sterke vergiftiging, waar spontaan de kamerfrequentie de helft van die der voorkamer bedraagt, staat de kamer bij vagusprikkeling stil.

Omtrent de inotropie merken we op, dat hier slechts een positieve invloed op de voorkamer ten gevolge van vagusprikkeling te constateeren valt; van eene nawerking is niets te zien. (zie fig. 12).

Ongelukkigerwijs is vóór de vergiftiging niet geconstateerd of de kamerfrequentie afnam door chronotroop of dromotroop effect.

In figuur 12 zien we zeer duidelijk hoe onder invloed van vagusprikkeling de kamerfrequentie afneemt en de voorkamer denzelfden rhythmus behoudt. Deze laatste vertoont echter een

Fig. 12.



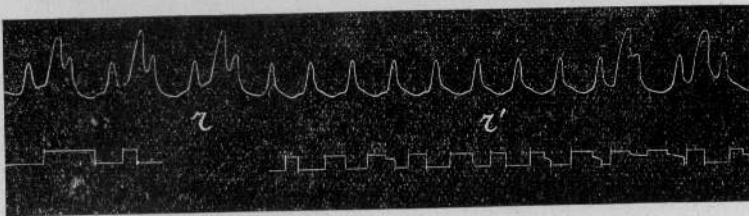
vagusprikkeling bij een vergiftigd hart (40 mgr. Rauwolfiaextract).
hart in suspensie.

$r-r'$ vagusprikkeling, tijdens welke de kamerfrequentie gehalveerd is en de voorkamercontracties belangrijk vergroot zijn.

niet twijfelachtig positief inotrop effect. Na afloop der prikkeling blijft een nawerking gelijk aan de vagusprikkeling zelve over, welke spoedig voor de gewone verhoudingen plaats maakt.

In figuur 13 is aanschouwelijk gemaakt hoe door vagusprikkeling een reeds bestaand negatief dromotroop effect (de

Fig. 13.



vagusprikkeling bij 't zelfde dier van fig. 12,
in verder stadium der vergiftiging.

$r-r'$ vagusprikkeling, tijdens welke slechts voorkamercontracties plaats hebben.

kamerfrequentie is gelijk aan de halve voorkamerfrequentie) versterkt kan worden. We zien n.l. dat geene kamercontracties meer optreden. De voorkamer blijft echter met denzelfden rhythmus pulseeren, zoodat een chronotrope invloed buiten te sluiten is. Na afloop der prikkeling is spoedig weer de vroegere toestand hersteld.

Conclusie.

Bij een zwak vergiftigd, zoowel als bij een sterk vergiftigd hart, openbaart zich de vaguswerking bij prikkeling uitsluitend in een negatief dromotroop effect, afgezien van geringe inotrope invloeden, welke van ondergeschikte beteekenis zijn.

Eindconclusie.

Het blijkt: *a.* dat de toxische verschijnselen niet van eene vagusvergiftiging afhangen, daar deze tot bij de sterkste vergiftiging werkzaam blijft.

b. dat we *na* vergiftiging van het hart geen anderen dan een negatief dromotropen invloed van den vagus hierop konden constateeren (afgezien van inotropen invloed van ondergeschikt belang).

B. Vergiftiging van het uitgenomen en kunstmatig doorstroomde hart.

Als circulatievloeistof werd gekozen de z.g. Ringersche vloeistof, welke in de moderne tijden voor dergelijke onderzoekingen algemeen in gebruik gekomen is en vloeistoffen, welke bloed of colloïdale bloedsbestanddeelen van het dier bevatten, geheel op den achtergrond gedrongen heeft.

De Ringersche vloeistof of een der talrijke modificatiën er van, bestaat uit eene oplossing van verschillende anorganische zouten, welke ieder eene bepaalde werking uitoefenen en voor eene langdurige regelmatige harts-actie grootendeels onmisbaar zijn. ¹⁾

Voor het warmbloedige hart is het noodig hieraan zuurstof toe te voegen en voor eene eenigszins langere hartswerking ook organische bestanddeelen, zooals Locke aantoonde. ²⁾

Deze laatste zijn voor het kikvorschhart niet strikt noodig, worden echter, o.a. door Bergström, ook hier aanbevolen als eene toevoeging, welke den duur der geregelde hartsactie verlengt. ³⁾

De samenstelling der vloeistof, waarvan wij gebruik maakten, namen wij als volgt:

chloretum natricum 0,7 ‰
 chloretum kalicum 0,03 ‰
 chloretum calcicum 0,024 ‰
 bicarbonas natricus 0,01 ‰
 dextrosum 0,1 ‰

Hiermee blijft een normaal hart vele uren regelmatig pulseeren, wat voor ons doeleinde volkomen voldoende is.

Deze methode stelt ons in staat het hart onmiddellijk aangrijpingspunt te maken van het gif en neemt den invloed weg, dien het bloed op het zich in de circulatie bevindende gif uit kan oefenen.

¹⁾ Een zakelijke uiteenzetting van de beteekenis der verschillende bestanddeelen der Ringersche vloeistof geeft E. Gross. Bedeutung der Salze der Ringersche Lösung. Pflüger's Archiv. Bd. 99.

²⁾ De Locke'sche vloeistof voor het zoogdierhart bevat gewoonlijk 0.1 ‰ druivensuiker.

³⁾ Bergström: Ueber den Einfluss von Dextrose, Centralblatt für Physiologie. Bd. 16.

Verder worden invloeden van andere organen buitengesloten, en is de kans dat het gif in het hart met de salpeterzuur-reactie aantoonbaar is, hier, waar we de concentratie van het te gebruiken rauwolfine in onze hand hebben, aanmerkelijk grooter. Bij intraveneuse injectie kwam deze immers reeds tot stand bij spoedig stilstaand hart.

We zullen nu, in tegenstelling met de vroegere proeven, met rauwolfineoplossingen van *afnemende* concentratie experimenteren.

We kunnen op tweeërlei wijze het Rauwolfine toedienen en wel ten eerste door toevoeging aan de te circuleeren vloeistof en ten tweede uitwendig, epicardiaal.

Daar deze laatste wijze van toediening, in verband met onze beperkte rauwolfinevoorraad, het meest aanbevelingswaardig is, zijn we hiermee begonnen en toen het bleek dat de daarbij verkregen resultaten voldoende waren, gebleven.

We zullen dan in de nu volgende proefreeksen met rauwolfineoplossingen (in Ringersche vloeistof) van afnemende concentratie de grens vaststellen, waarbij nog effect te zien is en tevens nagaan of in de doorgelooopen circulatievloeistof en in het harts-extract de kleurreactie te verkrijgen is en zoo ja tot welken grens van verdunning der rauwolfineoplossing.

Proefreeks I.

Met rauwolfinechloride in afnemende concentratie bij epicardiale toediening.

1. 0,33 % rauwolfinechloride (6 cm.³ Ringersche vloeistof.)

Even voor toediening gif.		Na toediening gif.		
Freq. kamer in minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd.	Frequentie kamer. in minuut.	Contractie- hoogte.
48	1,8	10 sec.	48	2,1
		1 m. 30 sec.	43	1,3
		2 min.	39	0,8
		2 m. 30 sec.	26	1,6
		3 m. 30 sec.	21	1,8
		5 m. 30 sec.	18	1,9
		7 min.	10	2,2
		8 min.	of $\frac{0}{12}$	2,2
		13 min.	of $\frac{0}{15}$ (meest 0)	1,8
		18 min.	of $\frac{0}{8}$ (meest 0)	0,9.

Uit deze tabel is het volgende op te maken:

Zeer snel na dompeling van het hart in het bakje met de gifoplossing, treedt eene verhoogde frequentie en eene vergrooting der contracties op, beide van korten duur. Daarna nemen beide weer af en wel de contracties aanvankelijk meer dan de frequentie; terwijl deze laatste steeds geleidelijk af blijft nemen, neemt de contractiegrootte na eenigen tijd weer toe.

om ten slotte, als het hart nog slechts nu en dan eene contractie verricht, ook gering te worden. We hebben dus te doen met een aanvankelijk positief stadium, met positieve chronotropie en inotropie.

Dat deze laatste van primairen aard is wordt bewezen door haar samenvallen met de positieve chronotropie.

De positieve chronotropie duurt langer dan de positieve inotropie. Daarna volgt een stadium, waarin eene negatieve chronotropie het meest in 't oog valt. De dromotropie is hier natuurlijk alleen door inspectie te beoordeelen: hierbij bleek, dat nu en dan ook kamercontracties uitvielen bij doorkloppende voorkamers, dat er dus ook eene negatieve dromotropie bestaat. Eene verlenging van den duur der systole, waaruit dit eveneens op te maken zijn zou, bestond niet. Eene duidelijke negatieve inotropie is er voorzeker niet; het is echter niet mogelijk de inotropie naar juistheid te beoordeelen, alvorens we uitgemaakt hebben, waarop de vergrooting der contracties, die geleidelijk toeneemt, berust.

Daar deze zelfde vraag bij alle volgende proeven dezer reeks weer terug zal komen, is het 't beste na afloop dezer proef enkele experimenten te bespreken, welke we genomen hebben, om hierop een antwoord te vinden.

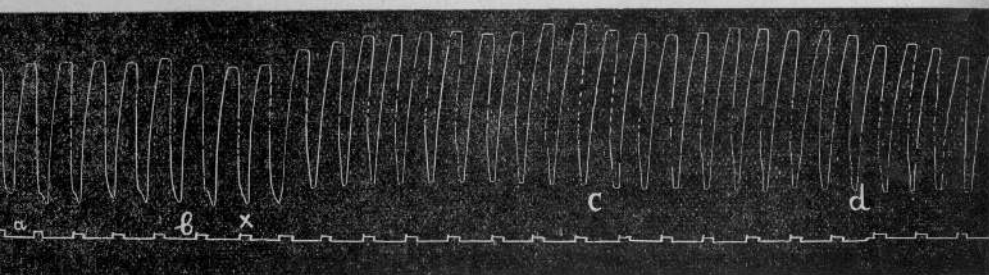
Het hartextract, na stilstand van het hart, hieruit verkregen onder de noodige voorzorgen, gaf met salpeterzuur een zeer duidelijke kleurreactie.

De tijdens de vergiftiging door het hart gecirculeerde Ringersche vloeistof vertoonde, ook na indamping, geen spoor van reactie.

In figuur 14 zien we het boven vermelde korte positieve stadium. Van a tot b zien we nog de normale hartwerking bij het kruis (X) wordt het gif om het hart gebracht. We

zien hoe zeer snel daarop de uitslagen groter worden terwijl bij nitmeting van den tijd blijkt, dat tevens de frequentie verhoogd is (c tot d). Uit de figuur is ook leesbaar, dat het

Fig. 14.



kunstmatig doorstroomd hart, met 0,33 % rauwolfinechloride
epicardiaal vergiftigd.

a-b vóór vergiftiging.

x begin der giftoediening.

c-d versnelde rhythmus en vergroote uitslagen.

positieve stadium slechts kort duurt; we zien nl. hoe na d'de contracties weer in grootte afnemen.

Conclusie.

Na een zeer kort stadium van positieve chronotropie en inotropie, treden onder invloed van het epicardiaal toegediende gif eene negatieve chronotropie en dro-motropie (deze laatste alleen door inspectie te constateeren) op, terwijl pas zeer laat zich eene negatieve inotropie openbaart.

Het hartsextract geeft eene duidelijke kleurreactie; het hart stond tijdens zijne vergiftiging geen gif aan de circuleerende vloeistof af.

Oorzaak der toenemende contractiegrootte in de vorige proefneming.

Als oorzaak hiervan zijn de volgende mogelijkheden denkbaar :

a. bij afname der frequentie heeft het hart meer tijd om zich in de diastole te vullen; door ruimere vulling zal de contractie groter worden.

b. de langere rustperiode leidt tot een meerder herstel der contractiliteit, waardoor een secundaire positieve inotropie ontstaat.

c. het gif als zoodanig oefent een primaire positieve inotropie uit.

a. Om zekerheid aangaande de eerste mogelijkheid te verkrijgen, verrichtten we een experiment waar onder dezelfde condities onderzocht werd als in de juist beschreven proef, alleen eene vulling van het hart met vloeistof niet plaats kon hebben. Dit werd op de volgende wijze tot stand gebracht: Van een uitgesneden hart werden alle arteries en venen onderbonden, dan werd de aorta op een stukje kurk gefixeerd en 't hart juist als vroeger in suspensie gebracht.

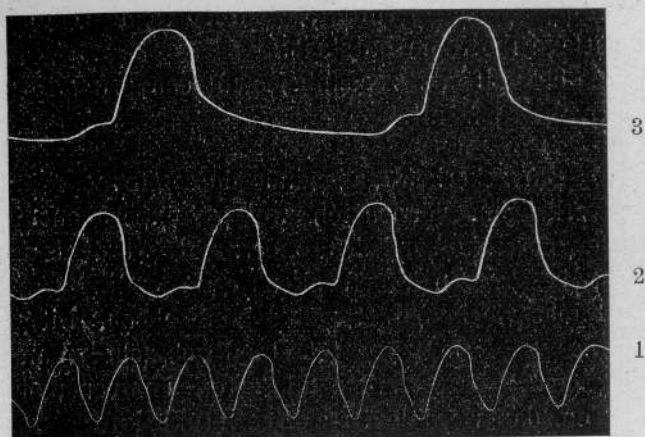
't Hart met het stukje kurk werd in het glazen bakje geplaatst, en kon aldus met Ringersche vloeistof of gifoplossing overgoten worden.

Zie hier een tabel van twee door ons genomen proeven, gevolgd door een figuur.

In Ringersche vloeistof.				In Ringersche vloeistof, 2 % Rauwolfia-extract bevattende.				
freq. in onbek. tijdseenh. 1)		contractie-hoogte.		tijdstip.	freq. in onbek. tijdseenh.		contractie-hoogte.	
50	30	1,1	1,5	na 1 min. 30 sec.	32		1,2	1,5
				" 1 min. 30 sec.	14	22	1,5	1,6
				" 5 min. 30 sec.	9	21	1,6	1,7
				" 7 min.	12	21	1,6	1,7
				" 9 min.	4	20	2,6	1,7
				" 10 min.	0			
				" 11 min.		16		1 8
				" 13 min.		4		2.

¹⁾ Hier is de tijd door een gebrek aan het tijdsignaal slechts relatief aan te geven.

Fig. 15.



→
 gesuspendeerd, uitgesneden hart, waarvan alle bloedvaten onderbonden waren.
 van onderen naar boven en van links naar rechts te lezen.
 contracties worden gaandeweg minder frequent en grooter.

We zien uit deze tabel en uit de figuren, dat bij afnemende frequentie een vergrooting der contracties plaats had.

Hiermede is dus de mogelijkheid *a* vervallen en moeten we nu nog een keuze uit de beide andere mogelijkheden doen.

Figuur 15 toont zonder nadere toelichting verschillende stadia der vergiftiging aan, met een toenemen der contractiegrootte bij afnemende frequentie.

b en *c*. Om tusschen deze beide mogelijkheden te beslissen, ging ik als volgt te werk.

Een hart werd weer op dezelfde wijze als in de vorige proef behandeld en toen het in een langzaam

tempo met vergroote contracties pulseerde, bij tusschenpoozen faradisch geprikkeld in een sneller dan de bestaande, doch een langzamer rhythmus dan vóór de vergiftiging bestond. Wanneer de afname der contracties nu zoo aanzienlijk was, dat deze kleiner bleven dan vóór de vergiftiging bij een grootere frequentie, was onzes inziens het bewijs geleverd, dat we niet met eene positieve inotropie van primairen aard te doen hebben.

Het bleek aldus te zijn.

Het fraaiste resultaat werd verkregen, wanneer we de punt van het registratie-hefboompje zich op geringen afstand langs eene verdeelde schaal lieten bewegen.

Dan was zoo wel is waar slechts inspectie mogelijk, doch alle wrijvingsveranderingen, welke ontstaan kunnen door den druk der electroden en tot eene misvormde kromme aanleiding konden geven, waren buitengesloten.

We zagen hierbij, dat een vergiftigd hart, waarvan de spontane rhythmus vóór vergiftiging 45 was en de contractiehoogte 1,5, terwijl deze eenigen tijd na de vergiftiging respectievelijk 6 en 2,1 bedroegen, bij prikkeling in een tempo van 18 eene contractiehoogte van 1,4 vertoonde, dat is twee derde van die bij eene frequentie van 6.

Bij kunstmatig vermeerderde frequentie nam de contractiehoogte van het vergiftigde hart dus zoodanig af, dat ze kleiner werd dan die bij de oorspronkelijke veel grootere frequentie vóór vergiftiging. Dezelfde conclusie konden we trekken uit eenige andere experimenten, waar we wel de graphische methode bezigden ¹⁾.

Hiermee hebben we dus een primaire positieve

¹⁾ Hoewel duidelijk, zijn de krommen niet geschikt om hier weergegeven te worden.

inotropie als oorzaak der toenemende contractiehoogten uitgesloten en komen per exclusionem tot de aanname van een secundair inotropen invloed van positieven aard, als gevolg der langere rustperioden.

Met deze kennis toegerust, kunnen we thans verder de resultaten van de andere experimenten bespreken.

2. 0.33 % Rauwolfinechloride (in Ringersche vloeistof.)

Even voor toediening gif.		Na toediening gif		
Freq. kamer in minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd.	Freq. kamer in minuut.	Contractie- hoogte.
45	1,1	20 sec.	39	1,7
		2 m. 30 sec.	36	1,1
		4 min.	36	1,1
		6 "	8	1,7
		9 "	8	1,1
		15 "	3	0,8
		18 "	2	0,2
		22 "	0	

In deze tabel missen we een positief chronotroop stadium; wel is een positief inotroop stadium van korten duur voorhanden. Waar de afname der frequentie belangrijk wordt, zien we eerst eene aanzienlijke toename der contractiegrootte. Deze laatste neemt echter betrekkelijk spoedig weer af tot onder de oorspronkelijke grootte. Het negatief inotrope stadium vangt hier dus wat vroeger aan dan te verwachten was.

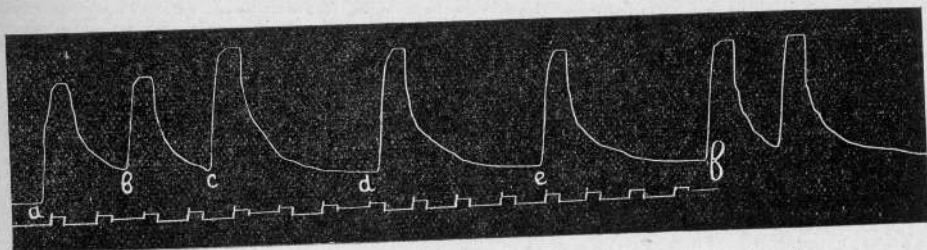
Het bestaan van een negatief dromotroop effect wordt door de hiernevens gegeven figuur waarschijnlijk gemaakt.

Het hartsextract gaf met salpeterzuur eene duidelijke kleurreactie; deze viel bij de gecirculeerde vloeistof negatief uit.

We zien na uitmeting der tijdcurve dat de afstand cd of de juist gelijk is aan het dubbele van de periode ab of bc . Bij f begint de oorspronkelijke rhythmus met eene periode gelijk ab weer.

Het feit dat de langere perioden juist het dubbele bedragen van de kleinere, maakt het zeer aannemelijk een gestoord geleidingsvermogen aan te nemen, dat nu en dan tot kamerintermissies aanleiding geeft. Het zou al zeer toevallig zijn

Fig. 16.



kunstmatig doorstroomd hart na vergiftiging met 0,35 % Rauwolfinechloride.
 cd en $de = 2 \times ab$ of bc .

wanneer een chronotrope invloed juist een halveering der frequentie gaf. Het zekere bewijs: duidelijke voorkamercontracties, kan echter niet geleverd worden, daar bij deze methode alleen kamercontracties geregistreerd worden.

Conclusie.

We hebben hier van het begin af aan een negatief chronotroop stadium, terwijl er wel een positief inotroop voorstadium is; de negatieve inotropie treedt hier wat eerder op dan in de vorige proef. Het bestaan van eene negatieve dromotropie is zeer waarschijnlijk.

Het hartextract geeft de kleurreactie, de doorge-
stroomde vloeistof niet.

3. 0,33 % Rauwolfinechloride (in 6 cm.³ Ringersche
vloeistof).

In dit experiment zullen we, nadat het hart
sterk vergiftigd is, het gif wegnemen en vervangen
door Ringersche vloeistof alleen, om aldus na te gaan
of het hart in staat is zich van de vergiftiging te
herstellen. Wanneer dit het geval is, zullen we onder-
zoeken of de Ringersche vloeistof, waarin 't hart zich
herstelde, de kleurreactie geeft en of 't hart na herstel
deze nog vermag te geven.

Even voor toediening gif		Na toediening gif.		
Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd.	Freq. kamer per minuut.	Contractiehoogte.
18	2,3	30 sec.	30	2,4
		3 min.	24	2,3
		4 min.	12	2,3
		5 min.	0	
		7 min.	of 10 0	2,2
		10 min.	of 10 0	1,5
		12 min	0 of bijna 0	
		13 min.: 't gif wordt door Ringersche vloeistof vervangen.		
		15—30 min.	zeer gering eerst, langzaam toene- mond.	zeer gering eerst, langzaam toene- mond.
		38 min.	10 (groepsgew.)	2,3
		39 min.	12,5 "	2,6
		45 min.	16 (regelmatig).	1,8

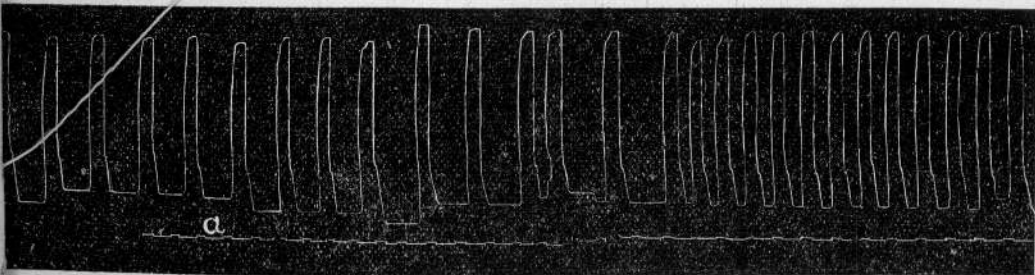
De vergiftiging vertoont hier de volgende kenmerken:

Er is een positief chronotroop en inotroop voorstadium; dan treedt een negatief chronotroop stadium op. De frequentieafname van 24 op 12 zal echter wel niet op negatieve chronotropie berusten, daar ze plotseling tot stand kwam; eene negatieve bathmotropie of dromotropie als oorzaak hiervan aan te nemen is veel waarschijnlijker. We missen hier den secundair positieven invloed van den verlangzaamden rhythmus op de contractiehoogte. Zij blijft eerst constant om dan vrij aanzienlijk te verminderen. We hebben dus betrekkelijk vroeg een negatieve inotropie.

Het hartsextract gaf geene kleurreactie; wel was deze te verkrijgen bij de Ringersche vloeistof, waarin 't hart zich herstelde. In de doorgestroomde vloeistof ontbrak de reactie ook thans weer, zoowel tijdens de vergiftiging, als tijdens het herstel.

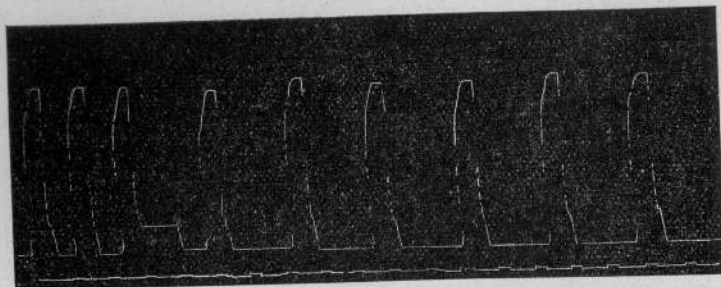
In figuur 17a zien we zeer fraai het ontstaan van het positieve chronotrope en inotrope stadium. We zien na de toediening van het gif (bij *a*) eerst een overgangsstadium met nu eens versnelden rhythmus, dan weer de aanvankelijke

Fig. 17a.



kunstmatig doorstroomd hart; vergiftiging met 0,33 % Rauwolfinechloride.
 bij *a* toediening van het gif.
 spoedig zien we de versnelde rhythmus optreden, bij uitmeting
 blijkt het dat de uitslagen tevens iets vergroot zijn.

Fig. 17b.



Kunstmatig overstroomd hart; 0,33 % Rauwolfinechloride.

In deze figuur is duidelijk de frequentie afgenomen, vergeleken bij fig. 17a en een negatieve inotropie nog niet of nauwelijks zichtbaar.

frequentie. Dan volgt een stadium met duidelijk versnelden en regelmatigigen rhythmus en ook iets vergrootte contracties. In fig. 17b zien we een stadium, waar de negatieve chronotropie reeds sterk en de negatieve inotropie nog niet duidelijk is.

Na verwijdering van de gifplossing zien we een duidelijk herstel van het hart tot stand komen.

Na eenige minuten begint het stilstaande hart weer langzaam en met zeer kleine contracties te pulseeren (fig. 17c) om na eenigen tijd met flinke uitslagen en een kamerfrequentie van 10 te kloppen. In deze periode is de rhythmus niet regelmatig, doch komt er telkens na twee kamercontracties eene korte pauze (fig. 17d). Bij uitmeting der tijdcurve blijkt dat de tweede kamercontractie te samen met de pauze altijd juist

Fig. 17c.

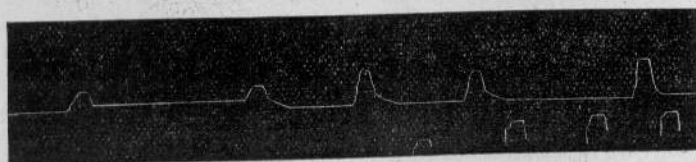


Fig. 17d.

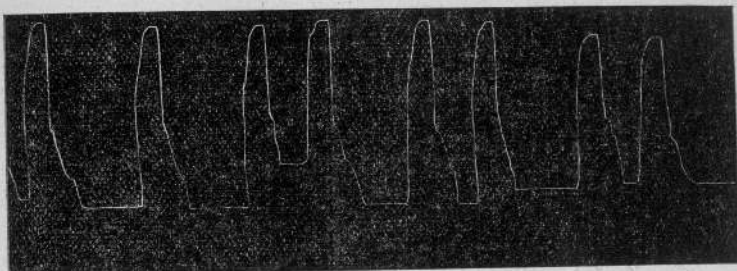
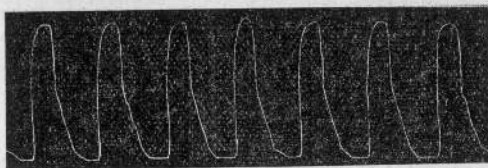


Fig. 17e



In fig. 17c zien we de kleine contracties waarmee 't hart zijn herstel aanvangt.

Fig 17d laat de groepvorming zien, ontstaan door regelmatig optreden der intermissies.

In fig. 17e is het hart nagenoeg hersteld.

het dubbele van eene periode bedraagt, dat we dus waarschijnlijk, even als in het vorige experiment, met een negatief dromotroop effect te doen hebben, waardoor telkens na twee contracties een intermissie optreedt.

Ten slotte pulseert het hart volkomen regelmatig met eene frequentie en eene contractiegrootte, die slechts weinig van de oorspronkelijke verschillen (fig. 17e).

Conclusie :

We hebben onder invloed van het gif weer een positief chronotroop en inotroop voorstadium, gevolgd door eene negatieve chronotropie. Daarenboven is een negatieve dromotropie zeer waarschijnlijk. De negatieve inotropie openbaart zich hier betrekkelijk vroeg en is

als de oorzaak te beschouwen van het ontbreken van het secundaire positieve effect, dat eene geringere frequentie op zich zelf geeft.

Het hart kan zich van eene zware vergiftiging volkomen herstellen en mist dan de anders voorkomende kleurreactie met salpeterzuur, terwijl de omgevende Ringersche vloeistof deze wel vertoont.

De doorgestroomde vloeistof geeft de reactie niet.

4. 25 % Rauwolfinechloride (in 4 cM.³ Ringersche vloeistof.)

Even voor toediening gif		Na toediening gif.		
Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd.	Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.
40	1,7	30 sec.	44	1,4
		50 sec.	42	1,3
		2 min.	39	1,2
		2,5 min.	36	1,1
		4 min.	29	1,2
		7 min.	26	1,1
		8 min.	24	1,4
		10,5 min.	23	1,4
		11 min.	12	1,45
		13 min.	10,5	1,4
		16 min.	of 10 0	of 1,4 —
		19 min.	0	

Uit deze tabel lezen we dat er een positief chronotroop stadium van geringen graad bestaat alvorens de negatieve chronotropie begint.

We missen het positieve inotrope stadium, de contracties nemen integendeel in 't begin juist duidelijk af, om verder op weer iets toe te nemen, de oorspronkelijke grootte echter niet weer te overtreffen. We vinden hier den secundair positieven invloed op de inotropie als gevolg der geringer wordende frequentie, niet in die mate uitgedrukt als vroeger en hebben van begin af aan met eene negatieve inotropie der kamer te doen, welke evenwel van betrekkelijk geringen graad is. Op rekening der dromotropie moet waarschijnlijk de snelle frequentiedaling van 23 op 12 gesteld worden, tenzij we een negatief bathmotrophen invloed aannemen.

De salpeterzuurreactie viel zoowel bij het vergiftigde hart als bij de gecirculeerde vloeistof negatief uit.

5. ¹⁾ 0,25 % Rauwolfinechloride (in 4 cM.³ Ringersche vloeistof).

Even voor toediening gif.		Na toediening gif.		
Frequentie kamer.	Contractie-grootte.	Tijd.	Frequentie kamer.	Contractie-grootte.
20	1,8	30 sec.	23	1,9
		50 sec.	22	1,9
		1 min.	20	1,9
		1 m. 30 sec.	of ¹⁶ ₀	2
		5 min.	of ¹⁵ ₀	2,3
		6 min.	of ⁶ ₀	2,3
		9 min.	of ¹⁵ ₀	2,1
		15 min.	of ¹⁵ ₀	1,7
		16 min.	0	
			(meestal)	

¹⁾ In het begin klopte het hart bij kunstmatige circulatie onregelmatig; dit moet volgens onze meening toegeschreven worden aan een to versch zijn der pas bereide Ringersche

Hier zien we weer een kort positief chronotroop en inotroop voorstadium. Dan begint de negatieve chronotropie, terwijl we eene duidelijk secundaire (misschien ook deels primaire) positieve inotropie blijven zien; pas zeer laat ontstaat een geringe negatieve inotropie. De tijdelijke hartstilstanden zullen wel van chronotrope origine zijn.

De kleurreactie viel weer negatief uit.

6. 0,2 % Rauwolfinechloride (in 5 cm³ Ringersche vloeistof.)

Even voor toediening gif		Na toediening gif.		
Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd.	Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.
18	2,6	20 sec.	18	2,7
		2 m. 30 sec.	15	2,4
		3 min.	of 9 0	2,3
		6 min.	of 7 0	2.

vloeistof. daar we ook in andere proeven, waar dit het geval was, dezelfde onregelmatigheid waarnamen. In andere experimenten, waar we de voorzorg hadden de vloeistof een dag te laten staan, werd deze nimmer gevonden. De onregelmatigheid doet op den eersten aanblik aan extrasystolen denken, wat echter niet waarschijnlijk is daar we vaak alles, wat op eene compensatoire pauze lijkt, misten. Bij uitmeting bleek echter dat de duur tusschen twee contracties altijd gelijk is aan, of een veelvoud is van de periode bij de grootste frequentie. We hebben waarschijnlijk met een negatief dromotroop of bathmotroop effect te doen, waardoor intermissies optreden.

Ook zagen we wel eens de contracties veel kleiner worden en dachten dan natuurlijk aan een negatief inotroop effect.

Hier missen we het voorafgaande positieve chronotrope stadium; van begin af aan bestaat er eene negatieve chronotropie. Wel hebben we een positief inotroop stadium van geringen graad. Ook hier nemen de contracties, ondanks de afnemende frequentie, weldra in grootte af en begint dus de negatief inotrope invloed reeds vroeg.

Tijdens de kamerstilstanden stonden voorkamer en sinus ook stil, zoodat de oorzaak daarvan niet op een storing van 't geleidingsvermogen berustte, doch van chronotropen aard was.

Het hartextract gaf geene reactie of hoogstens een zeer lichte aanduiding er van, de doorgestroomde Ringersche vloeistof in 't geheel niet.

7. 0,2 % Rauwolfinechloride (in 5 cM³ Ringersche vloeistof.

Even voor toediening gif.		Na toediening gif.		
Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd.	Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.
45	1,5	20 sec.	51	1,6
		1 min.	51	1,4
		3 min.	51	1,3
		5 min.	51	1,1
		8 min.	51	1
		9 min.	21	1,5
		10 min.	15	1,4

We zien in deze tabel dat er een positief chronotroop stadium van langen duur is. Daarna wordt de

frequentie snel kleiner. Verder hebben we eene geringe positieve inotropie van korten duur, waarna de contracties spoedig afnemen (negatieve inotropie) om bij de snelle frequentie-vermindering weer grooter te worden. De negatieve inotropie begint dus al zeer vroeg.

8. 0.1 % Rauwolfinechloride (in 10 cM.³ Ringersche vloeistof.)

Even voor toediening gif.			Na toediening gif.	
Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.	Tijd	Freq. kamer per minuut.	Contractie- hoogte.
33	1,9	10 sec.	27	1,9
		30 sec.	25	2.
		1 min.	20	2,2
		2 min.	of 20 12	2,2
		3 min.	21	1,9 of 1,5
		3 m. 30 sec.	21	1,9 of 1,0
		6 min.	21	1,7 of 0,5
		9 min.	20	1,65 of 0,3
		13 min.	19	1,6 of 0.15
		16 min.	21	2,1 of 0,7
		17 min.	21	2,2 tot 0,3
		21 min.	16	1,8 tot 0,25
		23 min.	15	1,5 tot 0.25
		26 min.	8	1,6 of 1,1

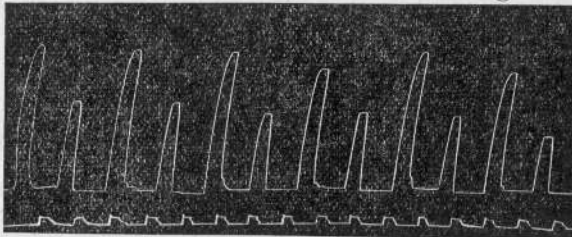
Uit deze tabel lezen we dat we geen positief chronotropen invloed hebben, doch dat de frequentie direct afneemt hoewel niet altijd geleidelijk.

Eveneens missen we waarschijnlijk eene primaire positieve inotropie, daar de vergroote uitslagen in 't begin wel het gevolg der afnemende frequentie zullen zijn. De negatieve inotrope invloed begint al vroeg zichtbaar te worden.

Na 3 minuten zien we eene alterneerende hartwerking optreden, zoodanig, dat telkens eene grootere contractie met een kleinere afwisselt, en dit verschil steeds duidelijker wordt, daar de kleine contracties sneller in grootte afnemen dan de grootere. Eene dergelijke alterneerende werking namen Alcock en Mayer ook waar bij hunne experimenten met carpaïne op de hartswerking¹⁾. Zij verklaarden dit verschijnsel door aan te nemen dat het eene deel van 't hart minder prikkelbaar was geworden dan 't andere deel, zoodat dit minder prikkelbare gedeelte slechts om de andere keer aan de contractie meedeed en we dus beurtelings met eene contractie van het geheele hart, en van een deel daarvan te doen hebben.

Deze verklaring lijkt ons ook hier het meest aan-nemelijk. De geleidelijke afname zoowel van de kleine als de grootere contracties, kan dan op eene steeds toenemende vermindering der prikkelbaarheid berusten.

Fig. 18.



Kunstmatig doorstroomd hart, vergiftigd met 0,1 % Rauwolfinechloride, alterneerend grootere en kleinere contracties, beide steeds afnemend.

¹⁾ N. H. Alcock en H. Mayer. Ueber die Wirkung des Carpaïns auf die Herzthätigkeit. Arch. für Anat. und Physiol. 1903. Physiol. Abtheilung,

In fig. 18 zien we zeer fraai dit regelmatige alterneere van grootere en kleinere contracties; tevens is op te merken hoewel minder goed uitkomend op zoo'n klein bestek, hoe de contracties, vooral de kleinere, geleidelijk in grootte afnemen.

Het hartextract en de gecirculeerde vloeistof gaven geene kleurreactie.

Samenvatting :

We hebben te maken met eene negatieve chronotropie zonder positief voorstadium en met eene negatieve inotropie, die reeds spoedig zichtbaar wordt. Tevens zijn er aanwijzingen, die het bestaan van eene negatieve bathmotropie waarschijnlijk maken.

Eene kleurreactie is niet te verkrijgen.

9. 0,1% Rauwolfinechloride (in 10 cM.³ Ringersche vloeistof).

Even voor toediening gif.		Na toediening gif.		
Frequentie kamer	Contractie-hoogte.	Tijd	Frequentie kamer	Contractie-hoogte.
24	2,3	1 m. 30 sec.	18	3,5
		2 min.	of 18 0	3,5
		4 min.	of 18 0	3,4
		8 min.	of 13,5 0	4,5

In deze tabel zien we weer hoe het afnemen der frequentie met een secundair positief inotroop effect gepaard gaat.

Na 10 minuten werd het gif weggenomen en herstelde het hart zich volkomen.

10. 0,04 % Rauwolfinechloride.

Ook bij deze verdunning onderging het hart nog eene duidelijke vergiftiging, zich openbarende in een negatief chronotroop effect, dat ten slotte tot stilstand leidde.

Hierop werd het gif weer vervangen door Ringersche vloeistof, waarna het hart zich geheel herstelde.

Volledigheidshalve zijn ook nog enkele experimenten gedaan met het gif in extractvorm.

Hierbij vonden we een negatief chronotropen invloed en een secundair positief inotroop effect, terwijl eene negatieve inotropie pas laat optrad.

Een negatief dromotroop effect, zich openbarende door intermissies, werd met zekerheid door inspectie geconstateerd.

In hoofdzaak komt de werking van het extract dus met die van het zout overeen, wat voor ons voldoende is, daar het naspeuren van détailverschillen voor ons doel niet van belang is.

Conclusie der 1^e proefreeks.

Zoo kort mogelijk geformuleerd komen de resultaten dezer proefnemingen op het volgende neer:

Dikwijls is een irritatiestadium waarin of de chronotrope functie, of de inotrope of beide in positieven zin gewijzigd zijn, het eerste teeken der vergiftiging. Daarop volgt een stadium, waarin deze eigenschappen in negatieven zin veranderd zijn en wel het eerst en het sterkst de chronotropie; de inotropie, welke dikwijls eerst secundair eene positieve variatie vertoont, als gevolg der geringere frequentie, wordt pas later negatief.

Hoewel deze laatste functie dus het minst te lijden

heeft gehad, is in vele proeven de negatieve inwerking hierop toch aanzienlijk sterker dan bij de suspensiemethode gevonden werd.

Eene negatieve dromotropie was nu en dan bij inspectie met zekerheid, uit de krommen met waarschijnlijkheid, te constateeren. In hoeverre deze functie eene geringere schade geleden had dan bij de suspensieproeven is niet te beoordeelen, daar alleen de kamer onder invloed der circulatie stond en als normaal werkend beschouwd mocht worden.

Enkele waarnemingen duiden op eene afname der prikkelbaarheid.

Waar we bij de suspensieproeven den indruk kregen dat het positieve voorstadium des te korter is naarmate de vergiftiging sterker is, zagen we dit verschil bij verschillende concentraties hier niet, eerder het tegendeel. Evenals bij de suspensieproeven namen we ook hier waar, dat de verschillende functies tegelijkertijd in verschillenden zin en graad gewijzigd kunnen worden, wat dus weer voor eene principieele onafhankelijkheid der harteigenschappen pleit.

Voor zoover de veranderde omstandigheden zulks mogelijk maken, komen deze resultaten dus in hoofdzaak met de vroeger gekregen bevindingen overeen. Het hart kan zich na sterke vergiftiging volkomen herstellen. Bij een rauwolfinechloride-gehalte van minstens 0,33 % geeft het hartextract de kleurreactie. Bij herstel geeft het hart tot dezelfde grens aan de omgevende vloeistof een aantoonbaar quantum gifaf. In de doorgestroomde vloeistof was nooit eene kleurreactie te verkrijgen.

Alvorens deze paragraaf te besluiten, zullen we nog enkele proefnemingen mededeelen, welke genomen werden om door middel der kleurreactie nog iets

meer omtrent het vergiftigingsproces te weten te komen dan tot nu toe.

Hiertoe gingen we op de volgende wijze te werk:

Achtereenvolgens werden kikkerharten met rauwolfineoplossingen van afnemende concentratie ('t chloride in Ringersche vloeistof als medium) vergiftigd. Na stilstand van het hart werd het goed afgespoeld en dan op een ijsmicrotoom bevroren. Hierna werden coupes van 100—200 μ dikte in eene richting loodrecht op die der lengteas aangelegd, en onder het microscoop bekeken.

Dan werd er een druppel salpeterzuur naast gelegd, zóó dat deze den rand der doorsnee raakte; ook wel werd op de coupe zelf een druppel salpeterzuur gelegd en het er opblijvende deel direct door filtreerpapier verwijderd.

We kunnen aldus microscopisch vaststellen:

- 1e of uitwendig aan het hart rauwolfine kleeft.
- 2e of inwendig in het hart eene reactie plaats heeft.
- 3e de mate van intoxicatie waarbij dit laatste plaats heeft.
- 4e of de geheele doorsnee de reactie geeft.

proef 1. Een uitgenomen en met kunstmatige doorstrooming kloppend hart wordt omgeven met 1 % rauwolfinechloride in oplossing. Na stilstand wordt het hart op de juist beschreven wijze behandeld.

De doorsneden kleuren zich met zijdelings toevoeiend salpeterzuur eerst aan den rand, en later geheel, levendig rood, terwijl de vloeistof onder het dekglas kleurloos blijft.

Een druppel salpeterzuur op de geheele coupe gelegd en direct weggezogen, kleurt deze geheel rood, misschien den rand iets sterker.

Tenslotte wordt de rest van 't hart geëxtraheerd

en blijkt dit orgaanextract ook eene sterke reactie te geven.

proef 2. Het hart wordt omgeven door 0,5 % oplossing van rauwolfinechloride.

De dunnere doorsneden geven geene verkleuring met salpeterzuur, de dikkere in lichte mate en vooral in de buurt van den rand. Soms ziet men er een scherp omschreven rood staafje in.

De vloeistof onder het dekglas blijft kleurloos. Het orgaanextract geeft eene lichte reactie.

proef 3. Het hart wordt omgeven door een 0,33 % oplossing van rauwolfinechloride.

Geen der doorsneden geeft met salpeterzuur eene verkleuring.

Het hartextract geeft een spoor van reactie.

Conclusie der nevenproefreeks.

1e. De kleurreactie is niet afhankelijk van aanklevend, niet weg te spoelen gif.

2e. Bij verdunning van het gif is in het hartextract de kleurreactie tot dezelfde grens aantoonbaar als microchemisch in de coupes, hoewel bij sterkere verdunningen nog lang eene intensieve vergiftiging blijft plaats vinden.

Het afgeven van gif in eene aantoonbare hoeveelheid aan de omgevende vloeistof bij een zich herstellend hart had, naar we vroeger reeds zagen, eveneens tot diezelfde grens plaats.

§ 3. *Wijziging der prikkelbaarheid onder invloed der vergiftiging.*

We hebben de vierde eigenschap der hartswerking, die der prikkelbaarheid, tot nu toe slechts terloops aangeroord. We zagen dat het soms lastig is tusschen eene storing van 't geleidingsvermogen en eene afname der prikkelbaarheid te beslissen; ook hebben we al eens eene verminderde prikkelbaarheid aangenomen om het optreden van afwisselend grootere en kleinere uitslagen te verklaren. Bij het bestudeeren nu van deze eigenschap zijn we op kunstmatige prikkels aangewezen, daar we over de intensiteit van spontane prikkels geene voorstelling kunnen hebben. Kunstmatige prikkels kunnen van eene te verkiezen sterkte en in een bepaald tempo verkregen worden en onveranderd of opzettelijk gewijzigd, op een al of niet vergiftigd hart inwerken.

Hiermee kunnen we dan de „Schwelle” der prikkelbaarheid, de duur der refractaire phase voor eene bepaalde prikkelingsintensiteit enz. vaststellen en dus wijzigingen hierin als gevolg der vergiftiging optredend, bestudeeren. Tot dit doel kunnen we de volgende methodes volgen.

Methodiek.

1e methode welke we aan W. Straub ontleenen.

Bij een gesuspendeerd hart wordt tusschen sinus en voorkamer eene Stannius'sche ligatuur aangelegd, waardoor de voortgeleiding der spontane prikkels opgeheven wordt. We kunnen dan door middel van voortdurende faradische prikkeling of beter nog met openingsinductieslagen de zwakste stroomsterkte vast-

stellen, waarbij de ventrikel nog met een of meer contracties reageert. Verder kunnen we nagaan welke stroomsterkte bij eene bepaalde prikkelingsfrequentie vereischt is om het hart op iederen prikkel tot contractie te brengen of omgekeerd, de grootste prikkelingsfrequentie vaststellen, welke bij een gegeven stroomsterkte nog juist na iederen prikkel eene contractie doet volgen.

Ten einde de prikkels telkens op den juisten tijd toe te kunnen dienen en de frequentie er van gemakkelijk te kunnen regelen, werd gebruik gemaakt van eene rheotoomschijf, die bij rotatie door middel van koperen inzetpennetjes, met een kwikbakje in contact komende, den stroom sloot.

Door een riem zonder eind werd de rheotoomschijf tegelijk met de trommel van het kymographion in beweging gebracht; bovendien was de snelheid van draaiing der schijf daardoor te regelen dat de riem over gedeelten der rheotoomschijf van verschillende diameter loopen kon.

2e methode.

Eene tweede, door Engelmann gebruikte methode¹⁾ berust op het feit, dat dat deel van het hart de leiding bij de contractie aangeeft, dat in de snelste rhytmus klopt.

Hij prikkelde de punt van een gesuspendeerd hart met openings-inductieslagen van iets grootere dan de spontane frequentie (weer door middel van het rheotoom) en gebruikte daarbij de geringste stroomsterkte waarbij iedere prikkel nog eene contractie

¹⁾ Th. W. Engelmann. Ueber die bathmotrope Wirkungen der Herznerven. Arch. für Anat. und Physiol.; Physiol. Abtheil. (Supplement) 1902.

ten gevolge had. Aldus is zeer duidelijk de „Schwelle” der prikkelbaarheid (voor een bepaalde frequentie) na te gaan, daar bij eene iets zwakkere stroomsterkte niet meer iedere prikkel door eene contractie gevolgd werd.

Door denzelfden stroom, waardoor de prikkeling tot stand komt, wordt tevens een electromagnetisch signaal in werking gesteld, zoodat de prikkel op hetzelfde tijdstip, waarop ze ontstaat, geregistreerd wordt.

We kunnen, zoo te werk gaande, vaststellen de stroomsterkte, noodig om een hart in eene bepaalde frequentie te doen pulseeren en eveneens de grootste prikkelings-frequentie, waarbij een hart, bij eene bepaalde stroomsterkte, nog op iederen prikkel met eene contractie vermag te reageeren, steeds natuurlijk bedenkende, dat de frequentie der kunstmatige pulsaties die der spontane contracties moet overtreffen.

Door het voegen van extra-contacten tusschen de periodische stroomsluitingen is het eveneens mogelijk de duur der refractaire phase voor een prikkel van bepaalde intensiteit na te gaan.

Nog eene derde methode, eveneens aan Engolmann ontleend, is bruikbaar. Deze is echter, naar Engelman zelf ook aangeeft, dikwijls niet nauwkeurig genoeg. Hier laat hij de spontane rhythmus van een hart in suspensie bestaan en zoekt de geringste stroomsterkte, waarbij op een bepaalden tijd na de systole eene extrasystole in 't leven geroepen kan worden, waarmee dus de duur der refractaire phase voor dien prikkel te bopalen is. De fout, die deze methode aankleeft, bestaat hierin, dat het niet mogelijk is den juisten tijd der prikkeling te registreeren; waar deze fout bij een langzamen rhythmus weinig hinderlijk zal zijn, is ze bij grootere frequentie bezwaarlijk.

A. Proefreeks met behulp der 1ste methode.
(in Stannius' stilstand).

In deze proefreeks zullen we telkens vaststellen de intensiteit van den zwaksten prikkel, die effect heeft, verder de prikkelingssterkte, noodig om eene geregelde rhythmus te krijgen en de frequentie van dezen rhythmus (welke bij prikkeling met openingsinductieslagen dus gelijk aan de prikkelingsfrequentie zijn moet), terwijl de lengte der refractaire phase uit deze laatste is af te leiden. De prikkelingssterkte wordt altijd weergegeven door den rolafstand van het inductietoestel in centimeters. De stroom werd geleverd door een chroomzuurelement.

a. Continue faradische prikkeling (zonder rheotoom-schijf).

. Onvergiftigd hart.

Tijd na ligatuur van Stannius.	Grootste rolafstand voor effect noodig.	Grootste rolafstand voor geregelde rhythmus noodig.	Frequentie van dezen rhythmus.	Duur der refractaire phase ¹⁾
15 min.	19	18	± 40	1,4 sec.
25 min.	18	18	± 40	1,4 sec.
1 u. 15 min.	17	17	24	2,5 sec.
1 u. 45 min.	18	18	24 (iets onregelmatig.)	2,5 sec.
2 u. 15 min.	17	17	24 „	2,5 sec.

¹⁾ Voor den duur der refractaire phase namen we eenvoudigshalve die van refractaire phase plus systole, daar 't bleek dat de systolen alle ongeveer even lang duurden of minder snel aangroeiden dan de rest der periode, zoodat we, waar geconcludeerd werd tot een langere refractaire phase, deze eerder nog iets te kort berekenden.

Uit deze tabel lezen we dat de afname der prikkelbaarheid in verloop van ruim twee uren, gering is. De „Schwelle” is met 10 % toegenomen. De duur der refractaire phase is met 8 % aangegroeid.

2. Middelmatig vergiftigd hart:

Frequentie duidelijk afgenomen; toename van den afstand van voorkamer- tot kamercontractie; nu en dan optreden van intermissies.

Tijd na ligatuur van Stannius.	Grootste rolafstand voor effect noodig.	Grootste rolafstand voor geregelden rhythmusnoodig.	Frequentie van dezen rhythmus.	Duur der refractaire phase.
5 min.	10,6			
10 min.	9,4	9,4	8	7,5 sec
	8,8	8,8	10	6. sec.
	7,5	7,5	24	2,5 sec.
	6,7	6,7	24	2,5 sec.
15 min.	7,5	7,5	24	2,5 sec.
20 min.	4,5	4,5	48—20	1,25—3 sec.

Uit deze tabel is het volgende op te maken :

1e de „Schwelle” ligt direct na de ligatuur van Stannius veel hooger dan bij een gewoon hart (80 % hooger).

2e de afname der prikkelbaarheid heeft veel sneller plaats (reeds na 20 min. is deze 2,4 maal geringer).

3e een geregelde rhythmus ontstaat pas bij veel sterkeren stroom.

4e de refractaire phase vertoont zich als duidelijk verlengd, behalve waar de prikkel zeer sterk is en tot groote frequentie aanleiding geeft. Dat ze ook

hier voor eenzelfde prikkelingsintensiteit als in de vorige proef is toegenomen, spreekt van zelf.

We kunnen dus concluderen dat de rauwolfine-vergiftiging hier een sterk negatief bathmotropen invloed uitgeoefend heeft.

3. Middelmatig vergiftigd hart.

Tijd na ligatuur van Stannius.	Grootste rolaf- stand voor effect noodig.	Grootste rolaf- stand voor geregelden rhythmus noodig.	Frequentie van dezen rhythmus.	Duur der refractaire phase.
5 tot 30 min.	12,7			
	10,2			
	9,4			
	7,5	7,5	± 20	2,6 sec.
	6.	6.	± 25	
	4,5	4,5	± 25	
	0,5	0,5	± 20	

2 u. 30 min. bij 0,5 zelfs geen effect.

Ook hier zien we weer dat de „Schwelle” der prikkelbaarheid na vergiftiging hooger ligt en dat de prikkelbaarheid veel sneller afneemt dan bij een normaal hart, zoodat het hart na ruim 2 uren zelfs voor den sterksten stroom, die te verkrijgen is, ongevoelig geworden is.

Een negatief bathmotrope invloed is dus niet te miskennen.

4. Zwak vergiftigd hart:

Frequentievermindering van 60 tot 40; geene intermissies.

Tijd na Stannius.	Grootste rolafstand voor effect noodig.	Grootste rolafstand voor geregelden rhythmusnoodig.	Frequentie van dezen rhythmus	Duur der refractaire phase.
5 min.	18,9	18	32	1,9 sec.
15 min.	18.			
20 min.	15,8			
22 min.	14,5	14,5 (soms)	25 (zeer kort)	2,4 sec.
25 min.	10,4	10,4 „	30 „	2 sec.
30 min.	12,7	12,7	{ 37 { 25	{ 1,6 { 2,4 sec.
1 uur.	{ 18. { 15,8 { 12,7	12,7	langzaam	groot

In deze tabel is te lezen dat na 30 minuten de prikkelbaarheid is afgenomen.

b. Prikkeling met openingsinductieslagen.

In de thans volgende proeven werd dus niet voortdurend, maar intermitterend geprikkeld. We maakten daarbij gebruik van een ander inductorium, en kunnen de grootte van den rolafstand in deze proeven niet met die der vroegere experimenten vergelijken.

5. Normaal hart.

Tijd na Stannius.	Grootste rolafstand voor effect noodig.	Grootste rolafstand voor rhythmus gelijk prikkelingsfreq.	Prikkelingsfrequentie.	Duur der refractaire phase.
2 uur.	40	35	25	2,4 sec.

6. Licht vergiftigd hart: duidelijke frequentieafname; geene intermissies.

van 5 m. tot 45 min.	10	10	25	2,4 sec.
----------------------	----	----	----	----------

In beide experimenten noemden we den rhythmus gelijk aan de prikkelingsfrequentie, wanneer ze een tijd lang hieraan gelijk is, daar eene daaropvolgende afname van 't aantal contracties het gevolg is van een negatief bathmotropen invloed, door de prikkeling zelf in 't leven geroepen. Telkens zagen we, dat eene eenigszins langdurige prikkeling het hart dermate uitputte dat een rusttijd noodig was eer het weer voor denzelfden prikkel gevoelig werd.

Het duidelijke verschil tusschen een al en niet vergiftigd hart, ook wanneer de vergiftiging van lichten aard is, springt direct in het oog.

Conclusie dezer proefreeks.

Uit al de experimenten blijkt met zekerheid dat de rauwolfinevergiftiging van het hart zich ook uit in eene afname van de prikkelbaarheid.

Deze negatief bathmotrope invloed van het rauwolfine openbaart zich in een hooger liggen der prikkelings-schwelle en in eene snellere toename van deze laatste dan zulks bij het normale hart geschiedt.

B. Proefreeks met behulp der tweede methode.

Hierin prikkelen we het hart voor en na toediening van rauwolfine met openingsinductieslagen van eene iets grootere dan de spontane frequentie; na de vergiftiging is deze spontane frequentie natuurlijk duidelijk afgenomen en moet dus ook de prikkelingsfrequentie verminderd worden. Aldus kunnen we den rolafstand van 't inductietoestel bepalen, waarbij in de vastgestelde prikkelingsrhythmus het hart op iederen prikkel met eene contractie gaat reageeren.

Het komt mij niet onaardig voor tevens na te gaan of een vergiftigd hart dat kunstmatig met eene iets grootere frequentie (relatief even sterk vergroot als bij 't normale hart) dan de spontane pulseert, onder deze nieuwe omstandigheden voor den nieuwen prikkel een refractair stadium van denzelfden duur heeft als vroeger. Om dezen duur eenigszins scherp te kunnen bepalen, moet het mogelijk zijn talrijke extracontacten tusschen de periodische prikkels in te voegen. Dit is bereikbaar door de rheotoomschijf met groote snelheid te laten roteeren, daar dan de periodische prikkels op grooten afstand van elkaar volgen moeten.

De duur der refractaire phase wordt berekend uit het gedeelte der diastole, dat ze na het einde der systole inneemt.

De kunstmatige prikkels werden het hart toegediend door middel van een contact met het fijne haakje, waaraan het hart in suspensie hing, terwijl eene breede koperen electrode, onder den rug van het dier gelegd, voor afvoer van den stroom zorgde, dus de kathode vormde. De stroom werd geleverd door eene batterij van 2 volt.

We zullen de contacten op de schijf altijd noemen naar het cijfer der openingen, welke ze innemen; wanneer we dus zoodanig prikkelen, dat tusschen de contacten b.v. 5 vrije openingen ingelegen zijn, zeggen we dat we prikkelen met 1, 7, 13 enz.

Brengen we hier nu extra-contacten tusschen in, dan qualificeeren we die op dezelfde wijze.

Brengen we b.v. op de schijf, precies in het midden tusschen twee contacten, een extra-prikkel, dan prikkelen we met: 1, 7, **10**, 13, 20, 27 enz. De tijd wordt door een electromagnetisch signaal in 0,1 sec. geregistreerd.

1. Normaal hart.

Prikkeling met 1, 7, 13, enz.; tijd in $\frac{1}{10}$ seconden.

Spontane freq. hart per min.	Prikkelings- frequentie per minuut.	Verhoud. dezer twee.	Grootste rolafstand voor rhythmus noodig.	Contact der extra- prikkel.	Duur der diastole.	Duur der periode na prikkeling.	Duur der refractaire phase.	Verhouding refractaire phase tot diastole.
32	38	1,18	10	2—4		> diastole		
				5	1,15	> diast. (1,2)		
				6	1,15	0,6	$\leq 0,55$	$\leq 0,45$

Uit deze tabel kunnen we opmaken dat de eerste vijf tusschencontacten geen effect konden hebben, daar ze voor het einde der systole, dus in het absoluut refractaire stadium, tot prikkeling aanleiding gaven.

De volgende prikkel, welke in de diastole viel, had wel eene extrasystole ten gevolge. Over het deel der diastole tot dat moment toe, kunnen we, wat de prikkelbaarheid aangaat, natuurlijk geen oordeel vellen. Het refractaire stadium is dus misschien kleiner dan die afstand, wat we door het teeken $\leq$ (gelijk of kleiner) aanduiden.

2. Normaal hart.

Prikkeling met 1, 7, 13 enz.; tijd alleen relatief na te gaan.

Verhouding spontane en kunstmatige frequentie.	Grootste rolaf- stand voor rhythmusnoodig.	Contact der extra- prikkel.	Duur der diastole.	Duur der periode na prikkeling.	Duur der refractaire phase.	Verhouding refractaire phase tot diastole.
1.16	10,5	1—4		> diastole		
		5	2,7 x	2,1 x	$\leq 0,6$ x	$\leq 0,28$
			2,4 x	2 x	$\leq 0,4$ x	$\leq 0,2$

Ook in dit experiment zien we dus dat de eerste prikkel, welke in de diastole valt, tot eene extrasystole aanleiding geeft, wat hier van grootere beteekenis is dan in de vorige proef, daar de prikkel relatief in het begin der diastole valt. Het refractaire stadium is hier dus zeer betrekkelijk klein.

3. Sterk vergiftigd hart:

Bij het begin der proef is de frequentie der voor-kamer = 24, der kamer = 12 per min.; prikkeling met 1, 10, 19 enz.; tijd in $\frac{1}{10}$ seconden.

Spontane frequentie.	Kunstm. frequentie.	Verhouding dezer twee.	Grootste rolafstand voor rhythmus noodig.	Contact der extra-prikkel	Duur der diastole	Duur der periode na prikkeling.	Duur der refractaire phase.	Verhouding refractaire phase tot diastole.
12	15	1,25 (dus ongeveer gelijk aan de verhouding bij 't normale hart.	6	2-5		> diastole		
				6	2,75	2,15	$\leq 0,6$	$\leq 0,22$
				6	2,9	2,4	$\leq 0,5$	$\leq 0,21$
				6	3,05	2,35	$\leq 0,7$	$\leq 0,29$

Verder bleek ons dat het vergiftigde hart zelfs niet bij den kleinst mogelijken rolafstand tot een rhythmus gelijk aan den oorspronkelijken te brengen was.

We kunnen dus op de volgende gronden concluderen, dat de prikkelbaarheid belangrijk is afgenomen:

a. De oorspronkelijke frequentie is zelfs bij den sterkst mogelijken stroom niet te verkrijgen; de refractaire phase is dus zeer verlengd.

b. Om met de geringe frequentie van 15 te kloppen, is een rolafstand van 6 noodig, terwijl een normaal hart voor een tempo van 32, een rolafstand van ± 10 vereischte.

Wat de relatieve refractaire phase betreft, zien we, dat de eerste prikkel, welke in de diastole valt soms wel, soms niet tot eene extrasystole aanleiding geeft,

terwijl we bij het normale hart dit effect altijd zagen.

We moeten echter bedenken, dat we ook hier een extrasystole altijd zagen optreden bij eene verhouding der refractaire phase tot de diastole, niet kleiner dan in de vorige proef met het normale hart, zoodat het niet geoorloofd is de refractaire phase hier als relatief verlengd aan te nemen.

4. a. Normaal hart.

b. Hetzelfde hart na sterke vergiftiging:

Frequentie voorkamer = 24, frequentie kamer eerst = 14, later = 8. Prikkeling met 1, 7, 13 enz.; tijd in $\frac{1}{10}$ seconden.

Spontane frequentie kamer.	Kunstm. frequentie kamer.	Verhouding dezer twee.	Grootste rolafstand voor rhythmus noodig.	Contact der extra-prikkel.	Duur der diastole.	Duur der periode na prikkeling.	Duur der refractaire phase.	Verhouding refractaire phase tot diastole.
a	32	38	1,19	9,5	1—5	> diastole	> diastole	> diastole
b	14	18	1,29 dus ongeveer gelijk.	6	1—4	$\left\{ \begin{array}{l} 0,7 \\ 1,1 \\ 1. \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 0,35 \\ 0,4 \\ 0,5 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} < 0,35 \\ < 0,7 \\ = 0,5 \end{array} \right.$
					5 6	> diastole	$\left\{ \begin{array}{l} 2,4 \\ 2,35 \\ 2,45 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} > 0,6 \\ < 1,6 \\ < 1,6 \end{array} \right.$

Verder bleek ons nog dat het hart na vergiftiging, zelfs met den sterkst mogelijken stroom, niet tot den rhythmus van voor de intoxicatie te brengen was.

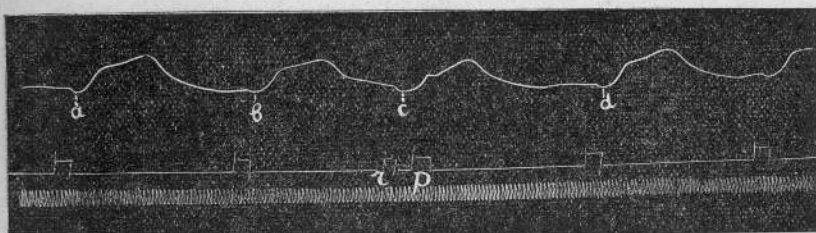
We hebben dus, op dezelfde gronden als in het vorige experiment, met een duidelijk negatief bathmotropen invloed van het rauwolfine te doen.

Wat de relatieve refractaire phase betreft, kunnen we ook hier geen duidelijk verschil aannemen. Wel had na de vergiftiging de eerste prikkel, welke in de diastole viel geen effect, doch deze viel hier relatief

veel vroeger in de diastole dan de eerste prikkel voor de intoxicatie, welke wèl een extrasystole ten gevolge had.

De tweede prikkel deed ook na de vergiftiging eene extracontractie optreden.

Fig. 19 aan proef 4b ontleend.



gesuspendeerd hart, door kunstmatige prikkels pulseerend.

a, b, c, d, diepste punt van de daling, welke aan de verheffing der curve voorafgaat.

r extraprikkel, welke tot contractie aanleiding geeft.

p gewone periodische prikkel, welke nu geen effect heeft.

In fig 19 zien we in de eerste plaats hoe na iederen prikkel de kromme, alvorens de contractieverheffing te vertoonen, eerst eene kleine inzinking vormt, waarvan de beteekenis ons met behulp van daartoe ingerichte experimenten, duidelijk is geworden ¹⁾. Verder zien we hoe de extraprikkel *r* en niet de

¹⁾ Deze inzinking namen we bij alle experimenten waar en trad na elken kunstmatigen prikkel op, onverschillig of deze in systole of diastole viel. Het bleek dat deze voorafgaande daling als een kunstproduct beschouwd moest worden, iets wat a priori ook het meest voor de hand lag. We maakten dit uit door den prikkel niet meer als vroeger door het geheele lichaam (koperen electrode onder den rug van den kikvorsch) te voeren, doch slechts door het hart. Dit deden we door die koperen electrode alleen tegen het hart te leggen, terwijl aan de kant, waar ze het lichaam raakte eene isoleerende laag de electrode bedekte (lak). Hierbij werden evenmin als bij prikkeling van het hart met eene dubbele electrode, inzinkingen zichtbaar. Ook een sterk vergiftigd dier vertoonde die daling der kromme in veel geringere mate.

daaropvolgende gewone prikkel p (prikkeling met 1, 7, 12, 13 19 enz.) eene contractie ten gevolge had, terwijl de gewone prikkel p , als vallende in de systole van r , geen effect had. Dit zien we hieraan, dat het begin der verheffing na de voorafgaande inzinking, op denzelfden tijdsafstand (bij c) van r begint als bij de periodische contracties (a , b , d enz.) na den gewonen prikkel.

Conclusie der proefreeks B en eindconclusie:

In deze proefreeks zijn de resultaten van proefreeks A volkomen bevestigd. Ook hier bleek het rauwwolfine een duidelijk negatieven bathmotropen invloed op het hart uit te oefenen, zich uitsprekende door eene verhooging der „Schwelle” en een toenemen der refractaire phase.

Wat de z.g. relatieve refractaire phase aangaat, vertoonen het normale hart en het vergiftigde geen duidelijk verschil.

HOOFDSTUK IV.

Opname van het vergif.

In dit hoofdstuk zal getracht worden een antwoord te geven op de vraag hoe het binnendringen van het rauwolfine in het hart plaats vindt, door welke krachten dit gebeurt.

Het vroeger gevonden feit dat een vergiftigd hart bij zijn herstel aan de omgevende Ringersche vloeistof een hoeveelheid gif afgeeft, tot dezelfde grens van concentratie aantoonbaar als in het vergiftigde hart, wekt het vermoeden dat zoowel de werking als de opname door physische wetten bepaald wordt. Dit heeft ons er toegebracht in de eerste plaats na te gaan of deze opname misschien op analoge wijze te verklaren is als bij vele narcotica, waar Overton, Mayer en anderen eene theorie bouwden, volgens welke het narcoticum zou binnendringen door oplossing in de lipoide substantie der gangliencellen van het cerebrum.

Berust het binnendringen van rauwolfine op eene oplossing in de lipoide substantie der hartcellen?

Volgens de genoemde narcosetheorie zou het narcoticum zich naar eene vaste verdeelingscoëfficiënt over

het bloed en de gangliencellen verdeelen, en bij verdwijnen der vergiftiging volgens dezelfde coëfficiënt door de gangliencel aan het inmiddels narcoticumarme bloed afgegeven worden. Dat de oplosbaarheid in vetten hierbij een gewichtige rol zou kunnen spelen, bleek aan Meyer en Overton, die door verschillende experimenten met lagere diersoorten deze theorie geargumenteerd hebben.

Zij plaatsten kikkerlarven, kleine visschen enz. in eene oplossing van indifferente narcotica uit de alcohol- en chloroformreeks en bepaalden de concentratie, waarbij de dieren bedwelmd werden en die, waarbij ze later weer bijkwamen. Zoo vonden zij, dat de vergiftiging des te sneller tot stand kwam, naarmate het moleculair gewicht van het narcoticum grooter was. Voor narcotica uit deze reeksen neemt de oplosbaarheid in vetten en aetherische oliën met klimmend moleculairgewicht toe. Het bleek nu, dat de snelheid van vergiftiging juist parallel ging met de oplosbaarheid van het narcoticum in vetten, zoodat de hypothese dat zij eene directe of indirecte rol bij het stand komen der narcose speelden, zeer zeker gewettigd is. Treffend komt het parallelisme ook uit in enkele andere invloeden, waardoor de oplosbaarheid van het narcoticum in vetten grooter wordt, b.v. verhooging van temperatuur: in dezelfde mate neemt ook de narcotische werking toe. Het meest frappant is deze analogie door het feit, dat de weinige narcotica, die bij verhooging van temperatuur eene verminderde oplosbaarheid in vetten verkrijgen, dan ook juist eene geringere narcotische kracht ontwikkelen.

Uit kracht van deze analogien werd dus besloten dat de opname der narcotica door oplossing in de lipoide substanties der gangliencellen plaats vond.

Eene duidelijke uiteenzetting hieromtrent geeft R. Gottlieb ¹⁾. Hierin gaat hij tevens na hoe het opgenomen narcoticum zijne werking zou uitoefenen en komt tot de conclusie, dat het 't meest aanneemelijk is zich voor te stellen dat het narcoticum niet met de eigenlijke biogene substantie der gangliencellen (hetzij chemisch, hetzij door absorbtie) in contact treedt, doch daardoor werkt, dat het 't vet (dat op zich zelf natuurlijk geen integreerend deel der gangliensubstantie uitmaakt) verhindert de rol te spelen, die hij hieraan toeschrijft, om n.l. voor de geregelde functie der hersencel te zorgen.

Na deze inleiding zullen we thans enkele experimenten bespreken, welke we uitvoerden om na te gaan of deze opvatting over de opname der narcotica ook op die der rauwolfine toepasselijk zou kunnen zijn. Daartoe werd een bij kunstmatige doorstrooming kloppend hart met een zuiver, indifferent en vloeibaar vet omgeven. Later werd hierin rauwolfine opgelost en de proef herhaald. We zijn zodoende in staat na te gaan waarin eenzelfde hoeveelheid rauwofine sterker werkt, in Ringersche vloeistof, of in vet. Wanneer er analogie bestaat met de narcotische werking, dan zal natuurlijk de vetoplossing van veel geringeren invloed zijn, daar het vet dan door zijne groote affiniteit voor het vergif, dit krachtig binden zal en verhinderen het hart binnen te dringen.

¹⁾ R. Gottlieb, Narcosetheorie.
Ergebnisse der Physiologie 1902. 2e Abth. p. 666.

1. Uitgesneden doorstroomd hart.

Als vet wordt gebruikt ol. olivarium purissimum. Hart klopt eenigen tijd in Ringersche vloeistof en wordt dan door ol. olivarium omgeven.

Ringersche vloeistof.		Ol. olivarium.		
Frequentie per minuut.	Contractie-hoogte.	Tijd na omgeven met ol. olivarium.	Frequentie per minuut.	Contractie-hoogte.
36	1,8	3 min.	39	1,7
		10 min.	38	1,8
		11 min.	39	2,3
		24 min.	39	2,3
		25 min.	16	5.
		50 min.	15	5,5
		1 u. 10 m.	27	2,6
		1 u. 12 m.	of 15 0	3.
		1 u. 20 m.	15 (groepen van 2 vaak).	4,2

Ten slotte wordt de ol. olivarium weggenomen en door Ringersche vloeistof vervangen: na 15 minuten pulseert het hart weer volkomen regelmatig met eene frequentie van 33 en eene contractiehoogte van 1,9.

Uit de tabel zien we dat de olijfolie na 25 minuten een negatief chronotropen invloed uitoefent en dat voor dien tijd geen of een geringe positieve invloed bestond. Na één uur klopt het hart, hoewel in verminderde frequentie, nog volkomen regelmatig en met krachtige contracties. Bij geringe frequentie worden de contracties grooter, wel als gevolg van eene secundair positieve inotropie. Na terugbrenging in Ringersche vloeistof keert de oude toestand terug.

Conclusie.

In dit experiment heeft de ol. olivarium gedurende 25 minuten geen invloed van beteekenis.

2. 't Kunstmatig doorstroomde hart wordt eerst in Ringersche vloeistof gebracht, dan in ol. olivar., en dan in ol. olivar., waarin 1 % zuiver rauwolia-alkaloïde is opgelost.

Tijdsverloop na begin der door- strooming.	Ringer'sche vloeistof.		Tijdsverloop na omgeven met ol. olivarum zonder alkaloïde.	Ol. olivarum.		Tijdsverloop na omgeven met 1 % alkaloïde in ol. olivarum.	1 % alkaloidoplossing in ol. olivarum.	
	Freq. per min.	Contractie- hoogte		Freq. per min.	Contractie- hoogte.		Freq	Contractie- hoogte.
30 min.	25	2,8						
44 min.			8 min.	22	2,8			
			32 min.	21	2,9			
1 u. 21 m.			45 min.	20	2,9			
1 u. 28 m.								
1 u. 28 m.	terug hierin.							
1 u. 30 m.						2 min.	24	2,5
						7 min.	22	2,6
						10 min.	19	2,5
						20 min.	21	1,9
						30 min.	19	2,1
						40 min.	19	2,3
2 u. 11 m.						43 min.	18	2,2
3 u. 11 m.						1 u. 43 m.	18 onregelmatig groepen van 4.	
							± 1.	
3 u. 21 m.	terug hierin.							
3 u. 26 m.	21	1,6 (regelmatig)						
4 u. 11 m.	17	0,5						

Uit deze tabel mogen we besluiten:

1e. Na een verblijf van 45 minuten in ol. olivar.
zonder alkaloïde is het hart niet noemenswaard

geschaad; er bestaat slechts eene geringe frequentievermindering (van 25 op 20).

2e. In Ringersche vloeistof teruggebracht, herkrijgt het hart zijne oorspronkelijke frequentie.

3e. Na 45 minuten heeft het hart van de alkaloidoplossing in olijfolie eveneens geen anderen invloed dan eene geringe afname der frequentie ondervonden, dus dezelfde wijziging als onder invloed van olijfolie alleen.

Na 1 uur 43 minuten is de rhythmus onregelmatig geworden, vertoonen zich groepen van 4 contracties en zijn de contracties geringer. Dat dit als gevolg der olie te beschouwen is, blijkt hieruit, dat bij terugbrenging in Ringersche vloeistof de regelmaat zich herstelt en ook de contracties weer tijdelijk in grootte toenemen.

Uit dit experiment blijkt het dus ten duidelijkste dat het rauwolfia-alkaloïde, in ol. olivar. opgelost, geen enkel waarneembaar effect op het hart heeft daar de geringe afwijkingen ¹⁾, welke optreden, even snel en even sterk onder invloed van ol. olivar. alleen, voor den dag komen.

1. We voegden bij elkaar 2,5 cM.³ der 1⁰/₀ rauwolfia-alkaloidoplossing in ol. olivar. en 20 cM.³ Ringersche

¹⁾ Een voorbeeld van den min of meer belangrijken invloed, die 't oplossend medium uitoefenen kan, geeft het verschil in smaakintensiteit, dat een zeker percentage van eene smaakstof in verschillende oplosmiddelen heeft; zoo bleek het ons, dat saccharinum een veel intensievere smaakgewaarwording geeft bij oplossing in water, dan bij oplossing in ol. olivar. of paraffine. Deze laatste oplossingen geven bij 1600 maal verdunning geene smaakgewaarwording van zoet meer, terwijl de waterige oplossing bij 6400 maal verdunning nog een duidelijk zoeten smaak heeft.

vloeistof. Deze werden flink geschud en in een scheitrechter gegoten, waaruit ze, na zich duidelijk van elkaar afgescheiden te hebben, ieder afzonderlijk afgetapt werden.

De Ringersche vloeistof gaf nu bij 30 maal verdunning nog de kleurreactie en bij indamping tot een volumen gelijk aan dat der olijfolie, bij 240 $\times$ verdunning.

De ol. olivar. gaf (na uittrekken met alkohol of aether, opdat 't salpeterzuur beter inwerken kon) eene lichte reactie bij hoogstens 2 maal verdunning.

We zien dus, dat nagenceg al het rauwolfine uit de olijfolie in de Ringersche vloeistof overgegaan is, en hierin dus blijkbaar veel gemakkelijker oplost dan in de olie.

Eene tweede dergelijke proef gaf precies hetzelfde resultaat.

2. In deze proef werd een kunstmatig doorstroomd hart met de uit de scheitrechter afgetapte Ringersche vloeistof omgeven, en aldus nagegaan of deze vloeistof thans eene vergiftige werking ontvouwen kon, zooals volgens de vorige proef te verwachten was.

Hart in Ringersche vloeistof.		Tijdsverloop na brengen van Ringersche vloeistof uit scheitrechter om 't hart.	Hart in Ringersche vloeistof uit scheitrechter.	
Frequentie per minuut.	Uitslag.		Frequentie per minuut.	Uitslag.
28	0,9	0 min. 10 min.	18 (na 2 à 3 contr. valt er een uit, waar- bij ook sinus stilstaat.)	0,7
weer hierin.		← 12 min.		
> 20 (geheel regelm.)		20 min.		

Een tweede experiment liet het zelfde zien.

Op grond van den negatief chronotropen invloed en de geringe negatieve wijziging der inotropie nemen

we dus aan, dat de Ringersche vloeistof uit den scheitrechter eene duidelijke rauwolinevergiftiging van 't hart veroorzaakte.

3. Als proef op de som wilden we nog aantonen, dat de olijfolie uit den scheitrechter geene vergiftige werking meer vermag uit te oefenen.

Dit was niet erg gemakkelijk, daar het bleek dat na eenigen tijd zich uit de olie (welke troebel was) een wit neerslag afscheidde, dat vermoedelijk uit de zouten der Ringersche vloeistof bestond. De daarboven staande olie bleef echter eenigzins troebel, zelfs nadat ze een half uur in een centrifuge, door een gasmotor gedreven, gecentrifugeerd was. Daar het neerslag dus niet geheel te verwijderen was stelden we eerst de werking hiervan vast.

Dit deden we door het neerslag in een weinig Ringersche vloeistof te suspenderen en zoo om het hart te brengen.

Hart in Ringersche vloeistof.		Tijd na omgeven van 't hart met neerslag.	Hart omgeven door neerslag-suspensie.	
Frequentie per minuut.	Contractie- hoogte.		Frequentie per minuut.	Contractie- hoogte.
30	2,8	0 min.		
		1 min.	30	4,3
		2 min.	30	3,1
		5 min.	28	3,6
		12 min.	22	4,2
		19 min.	22	4,5
		28 min.	22	4,8
weer in R. vloeistof ← 30 min.				
27	3,7	38 min.		
27	2,8	44 min.		

De regelmatige werking bleef ongestoord bestaan.

We zien, dat de gesuspendeerde zouten 1e een geringen negatief chronotropen invloed uitoefenden en 2e een sterk positief inotroop effect hadden. Dit laatste was, althans grootendeels, van primairen aard, daar de toename der contractiehoogte ook aanzienlijk was op oogenblikken waarin de frequentie gelijk bleef.

Thans zullen we de olie na centrifugatie om het hart brengen.

Hart in Ringersche vloeistof.		Tijdsverloop na omgeven van 't hart met olie uit scheitrechtcr.	Hart in olie uit scheitr.	
Frequentie in tijd x.	Contractie- hoogte.		Frequentie in tijd x.	Contractie- hoogte.
9	3,9	2 min.	9	4,5
		5 min.	7	4.
		9 min.	8	4,3
		23 min.	8	5 2
		37 min.	7,5	5.
		45 min.	7,5	5.

De regelmaat bleef voortdurend bestaan.

We zien dat het naar aanleiding der vorige tabel gezegde, woordelijk voor deze proef overgenomen kan worden.

We mogen dus met zekerheid beweren, dat de gifhoudende ol. olivar., na in contact geweest te zijn met Ringersche vloeistof, hare giftige werking totaal verloren heeft.

Aangezien nu uit deze proefnemingen gebleken is dat de verdeelingscoëfficiënt van het rauwolfia-alkaloïde voor water gunstiger is dan voor ol. olivar., moeten we eene hypothese als in de genoemde

narcosetheorie opgesteld was, voor ons geval laten vallen en naar andere verklaringen rondzien, waarin de invloed van het oplossend medium op het opgeloste werkzame bestanddeel, afgezien van de waarde der verdeelingscoëfficiënt, moet nagegaan worden.

Dat zulk een invloed, ook van een chemisch indifferent medium, op de werking van vele stoffen belangrijk zijn kan, is herhaaldelijk in de literatuur vermeld.¹⁾

Eene andere wijze, waarop het medium van invloed zijn kan, zullen we thans gaan behandelen.

B. Invloed der „bewegingen van hoogere orde” van Tappeiner op de werking van Rauwolfine.

Tappeiner²⁾ bespreekt den grooten invloed, welke de physische eigenschappen van het milieu, als viscositeit, stroomingen door verschil van temperatuur of concentratie, mechanische bewegingen enz. op de werkzame bestanddeelen, wat hunne snelheid van werking betreft, uit zouden oefenen. Deze eigenschappen noemt hij, ter onderscheiding van de moleculaire bewegingen, bewegingen van hoogere orde. Hij toont aan de hand van proeven aan dat de diffusie in colloïde stoffen even groot is als in waterige oplossingen, en sluit dus eene langzamere beweging der moleculen als oorzaak der mindere werking in colloïde stoffen, uit.

¹⁾ Bij voorbeeld: eene waterige phenoloplossing, waarin een gedeelte van het water door een evengroot quantum glycerine vervangen is, verliest belangrijk aan desinfecteerende kracht. En dit berust niet op een minder sterke beweging der moleculen in glycerine, daar hierin slechts de beweging van colloïde stoffen afneemt.

²⁾ H. von Tappeiner. Münchener Medic. Wochenschrift 1899. no. 38 und 39.

Dat de diffusie alleen eene belangrijke rol bij de werking der opgeloste bestanddeelen zou spelen, is trouwens al zeer weinig aannemelijk, wanneer men bedenkt hoe langzaam zij plaats grijpt; zoo vond Graham dat eene met water overgoten keukenzout-oplossing zelfs na acht dagen nog geene gelijkmatige verdeeling der zoutmoleculen vertoonde. Dit alles leidde Tappeiner er toe aan de bewegingen van hoogere orde een hoofdrol bij de werking van vele giften of de opname van alle mogelijke bestanddeelen toe te schrijven. Deze bewegingen worden in het menschelijk lichaam veroorzaakt door verschil van concentratie en temperatuur, door mechanische invloeden als peristaltiek, hartslag enz.

Het is duidelijk dat eenzelfde kracht in een medium van grootere viscositeit minder beroering te weeg zal brengen dan in eene minder taaië oplossing, dat dus de hartcontracties, welke in ons geval de bewegingen van hoogere orde veroorzaken, minder invloed op een omgevend milieu van ol. olivarum zullen uitoefenen dan wanneer Ringersche vloeistof, waarvan de viscositeit veel geringer is, als oplosmiddel gebruikt is.

Om uit te kunnen maken of die bewegingen van Tappeiner in ons geval eene verklaring voor de geringe werking van rauwolfine, in ol. olivar. opgelost, kunnen geven, deden we een experiment, waarin de vloeistof, welke het hart omgaf, door een sterken mechanischen invloed, welke de beroering der hartcontracties verre overtrof, in beweging gebracht werd.

Deze beweging werd te weeg gebracht door het glaasje, dat de vloeistof bevatte welke het hart omgaf, door middel van een staafje aan het sluitstuk van een electromagneet te bevestigen en wel zodanig, dat dit staafje door hefboomwerking de bewe-

gingen van het sluitstuk bij doorgaanden stroom flink versterkt op het glaasje overdroeg. Zodoende werd bij sluiting van den stroom de vloeistof krachtig geschud.

We brachten hierbij achtereenvolgens Ringersche vloeistof en ol. olivarum met 1 % rauwolfia-alkaloïde daarin opgelost, om het hart.

Hart in Ringersche vloeistof.		Tijdsverloop na omgeving van het hart met rauw. houdende ol. olivarum.	Hart in 1% Rauw.alkaloïdh. ol. olivarum.	
Frequentie per minuut.	Contractie-hoogte.		Frequentie per minuut.	Contractie-hoogte.
25	2,2			
		3 min.	25	2.
		13 min.	20	1,8
		28 min.	10	4,1
		41 min.	13 twee aan twee.	4.
		1 uur.	12 vaak twee aan twee.	4.
		1 u. 41 min.	9 "	3,3

We zien, dat uit deze tabel dezelfde conclusies te trekken zijn als vroeger, bij aanwending van uitsluitend ol. olivarum, gevonden werden. De frequentie neemt eerst iets, later wat meer af, terwijl de contractiegrootte belangrijk toeneemt; na langeren tijd treden groepvormingen van twee op, het hart klopt na 2 uren nog met krachtige pulsaties, zij het ook met een wat onregelmatigen rhythmus als gevolg dier groepvormingen.

Bij een dergelijke, 1 % rauwolfia-alkaloïde bevattende Ringersche vloeistof, zou het hart in eenige minuten stil hebben moeten staan, zooals we vroeger herhaaldelijk zagen.

We moeten dus concludeeren, dat de schuddende invloed op de vloeistof geen effect gehad heeft en

dat de opvattingen van Tappeiner voor de werking van ons gif onaannemelijk zijn.

We zullen thans nagaan of eene derde hypothese voor ons geval van waarde is.

C. Beteekenis der oppervlaktespanning voor de opname van Rauwolfine.

J. Traube schrijft aan de oppervlaktespanning eene groote beteekenis toe voor het tot stand komen van vele stofwisselingsprocessen, van resorptie van giften enz.¹⁾

Hij stelt zich voor dat stoffen van geringere oppervlaktespanning de neiging hebben op te gaan in die van grootere oppervlaktespanningen, dat het verschil dezer spanning dus de drijvende kracht is welke de opname van vele bestanddeelen beheerscht.

Het lag voor de hand na te gaan of deze hypothese voor ons doel bruikbaar kon zijn.

We bepaalden de oppervlaktespanning volgens de druppelmethode, zooals W. Ostwald die beschrijft.²⁾

Het idee van deze methode berust op het feit dat bij toevoer van vloeistof aan de bovenkant van eene verticale buis met een klein lumen, de druppels welke zich aan de onderkant der buis vormen, des te sneller afvallen, naarmate de oppervlaktespanning der vloeistof geringer is. Daar van de zich vormende druppels telkens slechts een gedeelte afvalt, kan men niet volstaan met het gewicht van het vallende gedeelte te bepalen, doch moet de zwaarte van den geheelen druppel berekenen.

¹⁾ J. Traube. Ueber die Bedeutung der Oberflächenspannung im Organismus. Arch. für Anat. und Physiol. 1904. Heft 1 und 2.

²⁾ W. Ostwald. Handbuch und Hilfsbuch zur Ausführung physico chemischer Messungen.

Hiertoe wordt op de volgende wijze te werk gegaan.

De glazen buis met het nauwe lumen wordt in een doorboorde kurk, welke past op de hals van een licht glazen kolfje, bevestigd, en met de vloeistof, waar men de oppervlaktespanning van berekenen wil, geheel gevuld. Daarna weegt men het kolfje. Vervolgens laat men boven in de glazen buis de vloeistof toelooopen en verbreekt deze toevoer op het moment dat de druppel, welke zich onderaan de buis vormt, in het kolfje valt. Van de glazen buis wordt vervolgens met filtreerpapier zooveel vloeistof afgezogen, dat deze het aanhangende gedeelte der vloeistof verloren heeft, doch geheel gevuld blijft.

De kurk met de buis wordt dan weer op het kolfje geplaatst en dit gewogen.

Het verschil in gewicht met de eerste weging geeft het gewicht van den druppel op het moment, dat ze begon te vallen, aan.

Hieruit is de oppervlaktespanning (α) der vloeistof dan te berekenen door de formule $\alpha = \frac{s \cdot g}{2 \pi r}$, waarin s het gevonden gewicht der druppel, g de versnelling door de zwaartekracht en r de straal van het benedenvlak der glazen buis voorstelt.

Op deze wijze onderzochten we water, eene waterige 1 % rauwolfinechlorideoplossing, Ringersche vloeistof met of zonder 1 % rauwolfinechloride, ol. olivarium, eveneens met en zonder 1 % rauwolfia-alkaloïde als opgelost bestanddeel.

Het resultaat was dat de oppervlaktespanning van eene Rauwolfineoplossing, zoowel die in water, Ringersche vloeistof als olie, geringer was dan die der genoemde vloeistoffen alleen, dat de oppervlaktespanning van ol. olivarium echter duidelijk kleiner was dan die van water of Ringersche vloeistof. Voor de gifoplossingen

gold hetzelfde. De vloeistof met de geringste oppervlaktespanning heeft hier de minste werking, iets wat dus juist het omgekeerde van het te verwachten effect is, wanneer men de Traube'sche theorie in ons geval aanvaardde. Ook de Traube'sche theorie moeten we dus voor ons doel verwerpen. Ten slotte zullen we nog eene andere opvatting behandelen.

D. Invloed van het oplosmiddel, hoewel indifferent, op het opgeloste bestanddeel.

Het voorzichtigste en het minst gedwongen komt het mij voor zich neer te leggen bij de wel niet zeer veel verklarende, maar toch op degelijke experimenten steunende opvatting o.a. van N. Menschutkin.¹⁾

Deze komt tot de aanname, dat er eene zekere affiniteit tusschen oplosmiddelen en opgeloste bestanddeelen bestaat, ook wanneer het oplosmiddel geheel indifferent is, dat men alzoo niet met eene eenvoudige vermenging te doen heeft. Deze invloed zou van groot belang op de intensiteit der werking zijn.

Zijne meening steunt hij op de volgende experimenten:

Door drie en twintig verschillende organische verbindingen, welke geen chemischen invloed op Triäthylamin of op Alkyljodiden, noch op uit deze twee ontstane verbindingen hadden, als oplossend medium voor die twee stoffen te kiezen, kon hij vaststellen dat de snelheid, waarmee de reactie tusschen beide

¹⁾ Ueber den Einfluss des chemisch indifferentes flüssigen Mediums auf die geschwindigkeit der Verbindung des Triäthylamins mit den Alkyljodiden. Zeitschrift für Physikalische Chemie (Ostwald und v. 't Hoff). VI Band 1890.

stoffen plaats had, zeer verschillend was bij verschillende oplosmiddelen.

Omtrent mogelijke nadere oorzaken, die hiertoe geleidden, merkt hij het volgende op:

1e dat bij vergelijking van verbindingen uit dezelfde reeksen degene, die hydroxylgroepen bevatten, (alkoholen, zuren) de reactie sneller laten ontstaan.

2e dat bij leden van eene homologe reeks de stoffen met hoogere moleculairgewichten eene afname der reactiesnelheid bewerken.

3e dat de verzadiging der samenstelling van het oplosmiddel van invloed is: hoe minder deze verzadigd is, des te sneller treedt de reactie op.

4e dat bij koolwaterstoffen de snelheid belangrijk groter wordt bij vervanging van een atoom waterstof door een der haloiden.

5e dat de physische eigenschappen van zeer geringen invloed op de reactiesnelheid zijn, zooals bleek uit proeven met stoffen van zeer verschillend spec. gewicht, kookpunt, viscositeit enz.

Het is dus wel met zekerheid aan te nemen dat een indifferent oplosmiddel van grooten invloed kan zijn op de snelheid, waarmee het opgeloste bestanddeel zijne werking vertoont.

Daar de andere hypothesen niet aannemelijk bleken te zijn om de werkeloosheid der olieoplossing te verklaren, moeten we dus onze toevlucht tot deze laatste voorstelling nemen en haar ook voor ons geval laten gelden.

HOOFDSTUK V.

Invloed van inwendigen drukverhooging op de werking van het onvergiftigde en vergiftigde hart.

Ten einde het hart onder verhoogden inwendigen druk te laten werken, werd op de volgende wijze te werk gegaan.

Een hart werd kunstmatig doorstroomd en de opening der afvoerbuis in het zelfde niveau als de monding der aanvoerende ventrikelcanule geplaatst. Dan werd deze uitstroomingsopening geleidelijk naar boven gebracht, totdat de hartswerking zeer gereduceerd was, en vervolgens weer tot op de oorspronkelijke hoogte teruggevoerd, terwijl de uitslagen van den manometer natuurlijk op de gewone wijze geregistreerd werden.

Een geleidelijke toename van de hoogte der uitstroomingsopening verkregen we door de afvoerbuis door een draad, welke over een katrol liep, te verbinden met de as van een tweede kymographion-trommel, zoodat bij draaiing hiervan de draad zich om de as wikkelde en de afvoerbuis naar boven trok. Door nu de rotatie der draaiende trommel met eene zoodanige snelheid te doen plaats hebben, dat de afvoerbuis eene langzame stijgende beweging maakte, konden wij ons doel bereiken. De snelheid werd altijd

zoo gekozen, dat de duur eener stijging ± 20 min. bedroeg.

We zullen thans eenige experimenten behandelen, waarin de veranderingen der frequentie en der manometeruitslagen nagegaan werden. De manometeruitslagen, dat wil zeggen de druk waaronder het hart bij zijne contractie staat, kunnen bij een bepaalde hoogte der afvoerbuis, naar ons voorkomt, evenredig met het bij die hoogte verwerkte vloeistofvolumen gesteld worden. We zijn dus in staat om den arbeid van het hart, voor en na de vergiftiging en per minuut of per contractie verricht, relatief te bepalen.

Uit het gezegde blijkt, dat de relatieve arbeid per contractie gelijk is aan $\alpha \times$ manometeruitslag, waarin α een factor is, welke voor alle gevallen gelijk blijft. De arbeid per minuut is natuurlijk gelijk aan den arbeid per contractie, vermenigvuldigd met de frequentie.

Hoogte afvoeropening boven 't hart.	Frequentie per minuut.			Contractiehoogte of relatieve arbeid per contractie.			Relatieve arbeid per minuut.		
	voor vergift.	vlak voor vergift.	na vergift.	voor vergift.	vlak voor vergift.	na vergift.	voor vergift.	vlak voor vergift.	na vergift.
0	25	33	18	3,3	2,5	2,1	85	82,5	37,8
1	"		"			2,2			39,6
2	"		"						
3	"		"	3,4		2,3	87,6		
4	"		"						41,4
5	"		"	3,1			79,8		
6	"		17	2,8			72		
7	"		"	2,8		2,3	72		39,1
8	"		"						
9	27		"	3,1		2,1	83,7		35,7
10	"		"						
11	"		"	2,8			75,6		
12	"		16	2,4		2,4	64,8		38,4
13	"		"						
14	"		"	2,3		2,2	62,1		35,2
15	"		15	2,2		1,9	59,4		28,5
16	"		"	2,4		1,8	64,8		27
17	28		"	2,3			62,1		
18	"		"	2,2		2	61,6		30
19	"		"	1,2		2,05	33,6		30,75
20	"		"						
21	"		"			2,2			33

Uit deze tabel lezen we het volgende omtrent den invloed van den druk:

1e de frequentie wordt voor de vergiftiging niet of uiterst weinig versneld; daarna neemt ze in zeer geringe mate af, wat echter wel een gevolg der toenemende vergiftiging zijn zal.

2e de contractiehoogte is onder invloed der vergiftiging, bij horizontaal niveau van afvloeiopening en hart, duidelijk afgenomen. Waar deze bij het onvergiftigde hart na eene kleine vergrooting bij een druk van 2—3 cM., aanstonds afneemt om bij een druk van 19 cM. zeer sterk af te nemen, blijft de aanvankelijke aanwas der contractiehoogte na vergiftiging veel langer bestaan, zoodat de uitslag bij 12 cM. druk zelfs gelijk wordt aan die bij denzelfden druk vóór de vergiftiging. Zelfs bij een druk van 21 cM. blijft de hoogte ongeveer gelijk aan die bij een druk van 0 cM. en overtreft dan de hoogte der uitslagen bij 20 cM. druk vóór de vergiftiging verre.

3e dat de arbeid per contractie na de vergiftiging bij een druk 0 iets kleiner dan vlak voor de vergiftiging is, dat dit verschil echter bij verhooging van den druk gaandeweg geringer wordt om bij een druk van 12 cM. geheel te verdwijnen. Hierna komt er weer een gering verschil tot een druk van 21 cM. toe, waarbij de arbeid echter nog ongeveer gelijk blijft aan den arbeid bij 't begin der drukverhooging.¹⁾ Bij 't onvergiftigde hart neemt de arbeid bij 18 cM.

¹⁾ Zoodra het normale hart, na de tijdelijke drukverhooging, weer onder de oorspronkelijke omstandigheden pulseerde, was de contractiehoogte iets afgenomen en de frequentie iets toegenomen. Aan deze verandering mag de afwijkende invloed der drukverhooging op het vergiftigde hart niet toegeschreven worden, daar eene herhaling dier verhooging bij het onvergiftigde hart hetzelfde effect te weeg brengt als de eerste maal.

druk reeds zeer sterk af en wordt dan belangrijk door den arbeid, welken 't vergiftigde hart bij dien druk verricht, overtroffen. We kunnen dus zeggen, dat de drukverhooging op het onvergiftigde hart, na een zeer kort positief inotroop stadium, een negatief inotropen invloed heeft, op het vergiftigde hart eerst een langdurig positief inotroop effect en daarna tot bij een druk van 21 cM. geen invloed in een of anderen zin. Dit is ten opzichte van het onvergiftigde hart zeer zeker als eene positieve wijziging te beschouwen.

4e dat de arbeid per minuut bij het vergiftigde hart altijd belangrijk kleiner blijft dan vóór de intoxicatie, hoewel met dezelfde schommeling in het verschil als de arbeid per contractie vertoonde. Alleen bij zeer hoogen druk, waar het normale hart zich nauwelijks meer contraheert, wordt de arbeid per minuut bij het vergiftigde hart grooter.

Hoogte afvoeropening boven 't hart.	Frequentie per minuut.			Contractiehoogte of relatieve arbeid per contractie.			Relatieve arbeid per minuut.		
	voor vergift.	vlak voor vergift.	na vergift.	voor vergift.	vlak voor vergift.	na vergift.	voor vergift.	vlak voor vergift.	na vergift.
0	36	33	14	1	0,45	0,3	36	15	4,2
1	"		"			0,45	35		6,3
2	35		"						
3	"		"			0,5	36		7
4	36		"	1					
5	"		"			0,6			8,4
6	"		"	0,9			32,4		
7	"		"			0,75			10,5
8	"		"						
9	"		"						
10	"		13	0,8		0,75	28,8		9,75
11	"		"			0,7			9,1
12	"		12			0,6			7,8
13	"		"	0,7		0,4	25,2		4,8
14	"		"						
15	"		"	0,6			21,6		
16	"		"						
17	"		"	0,4		0,35	14,4		4,2
18	"		12						
19	"			0,3		0,3	10,8		3,6
20	"								

We lezen uit deze tabel het volgende omtrent den invloed der drukverhooging in het inwendige:

1e de frequentie wordt hierdoor vóór de vergiftiging niet merkbaar gewijzigd; de geringe afname na intoxicatie berust wel op eene toenemende vergiftiging.

2e de contractiehoogte blijft vóór de vergiftiging gelijk aan de oorspronkelijke tot een druk van 6 cM., om dan geleidelijk af te nemen; na de intoxicatie klimt de contractiehoogte aanzienlijk (meer dan het dubbele) tot een druk van 10 cM., om dan langzaam te dalen, tot bij 19 cM. druk weer de oorspronkelijke grootte bereikt is.

De drukverhooging vóór de vergiftiging had eene blijvende verlaging ten gevolge.

3e de arbeid per contractie en per minuut ondervindt dezelfde schommelingen als de contractiehoogte onder invloed van vergiftiging en druk. De arbeid per contractie is van drie tot dertien cM. druk aanzienlijker dan vlak voor de vergiftiging; de arbeid per minuut is overal kleiner dan even voor het begin der intoxicatie.

We hebben hier dus, evenals in proef 1, een uitblijven van een invloed op de frequentie, een lang positief voorstadium der inotropie bij het vergiftigde hart en een ontbreken daarvan bij het normale hart, een toenemen van den arbeid per contractie na intoxicatie terwijl de arbeid per minuut steeds geringer bleef bij het vergiftigde hart (bij lichter en graad van vergiftiging met positieve chronotropie is natuurlijk het omgekeerde te verwachten). Deze positief inotrope invloed der drukverhooging bij het vergiftigde hart, welke bij het normale hart uitblijft, is minder opvallend, laat zich zelfs wel als begrijpelijk aannemen, wanneer men bedenkt, hoe de inotropie volgens onze vroegere experimenten altijd 't minst van de vergiftiging

te lijden had, en dikwijls een duidelijk positief voorstadium vertoonde. Men kan zich nu voorstellen dat die neiging der inotropie om in positieve richting gewijzigd te worden, door eene extraprikkel als drukverhooging, belangrijk versterkt wordt.

In enkele andere experimenten kwamen we tot dezelfde resultaten als in deze beide proefnemingen.

Tot eene bepaling van den absoluten arbeid, door het al of niet vergiftigde hart onder de genoemde omstandigheden gepraesteerd, moeten we nog het bij een bepaalden druk verwerkte vloeistofvolumen kennen en verder de verhouding tusschen de grootte van den manometeruitslag en den uitslag van het registreerende hefboompje.

Algebraisch voorgesteld kunnen we dan zeggen: arbeid = volumen $\times$ druk (manometeruitslag $\times 13,6$) $\times 981$ ergs. Daar het hier echter slechts om eene vergelijking tusschen het normale en het vergiftigde hart te doen was, en we den relatieven arbeid reeds bepaalden, zijn verdere proefnemingen omtrent den absoluten arbeid voor ons doel overbodig.

HOOFDSTUK VI.

Invloed van temperatuursverhooging en -verlaging op de hartswerking vóór en ná vergiftiging.

Ter opsporing van dezen invloed richtten we onze experimenten als volgt in:

Een „gevensterde” kikvorsch werd op een stuk kurk bevestigd en het hart in suspensie gebracht. Het stuk kurk was rond en had eene iets kleinere diameter dan een glazen bakje, waarin het dier geplaatst werd. Daarna werd het glazen bakje met Ringersche vloeistof of water ¹⁾ gevuld en het kurkstuk door een gewicht op den bodem gefixeerd. Aan den kikker was een zoodanigen stand gegeven, dat zijne neusgaten boven, en het gesuspendeerde hart zich onder den vloeistofspiegel bevonden.

Verhooging van temperatuur werd verkregen door het glazen bakje op een verwarmingstoestel te plaatsen, hetwelk door electrische stroomen van verschillende intensiteit eene geleidelijke en verkieselijke toename van de temperatuur te weeg kon brengen.

Afkoeling van het hart werd verkregen door aan

¹⁾ eene vulling met water geeft precies dezelfde resultaten als eene vulling met Ringersche vloeistof.

de vloeistof in het bakje ijs in voldoende mate toe te voegen.

Een thermometer, aan een statief bevestigd, gaf de temperatuur in de directe omgeving van het hart aan. De suspensie betrof alleen de kamer.

We zullen thans een overzicht geven van de resultaten van enkele experimenten, welke we verricht hebben eerst met verhooging, en later met verlaging van temperatuur.

Proefreeks I.

Met toenemende temperatuur, al of niet gevolgd door eene afkoeling tot de oorspronkelijke temperatuur.

a. Normaal hart.

1^e exemplaar.

Temperatuur der vloeistof.	Frequentie per minuut.	Contractie- hoogte	Rhythmus.
15°	30		
17°	31	0,8	
18°	31	0,8	
19°	31	1	
21°	33	1,1	
22°	34	1	
24°	36	0,9	
25°	38	1	
27°	46	0,8	
29°	54	0,5	
30°	57	0,2	
32°	57	0,2	
34°	51	0,4	
36°	54	0,5	
38°	55	0,7	
40°	63	0,8	wordt onregelm. van periode.
41°	54	0,8	"

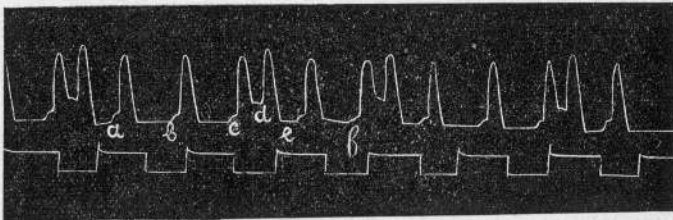
Uit deze tabel is op te maken, dat bij verhooging van temperatuur de frequentie tot 40° toeneemt, om dan weer iets af te nemen. Tevens begint bij 40° eene onregelmatigheid in den periodenduur op te treden (zie figuur hieronder).

De contractiehoogte neemt ondanks de grootere frequentie aanvankelijk in grootte toe, en daalt, na een kort stadium van verkleinde uitslagen, tot 41° niet beneden de oorspronkelijke hoogte.

We kunnen dus een primair chronotropen en inotropen invloed der temperatuursverhoging aan nemen. Dat ook een positieve dromotrope invloed bestaat, blijkt uit den korten duur der systolen.

In figuur 20 zien we de onregelmatigheid welke bij 40° optreedt. Dat we hier met een onregelmatigen periodenduur te doen hebben en niet met kamerextrasystolen, blijkt uit het

Fig 20.



normaal hart, in suspensie, onder invloed van eene temperatuur van 40° C.

a, b, contracties met regelmatigen rhythmus.

c, d, een dubbeltal contracties.

afstand *d e* kleiner dan periode *a b*.

ontbreken van eene compensatoire pauze. Dat we vervolgens niet met voorkamerextrasystolen te doen hebben, blijkt hieruit, dat de contractie, volgende op een dubbeltal, altijd eerder komt dan we dan verwachten zouden.

2^e exemplaar.

Te mperat. vloeistof.	Contractiehoogte.		Frequentie per minuut.		Rhythmus.
	Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.	Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.	
18°	45	{ 15 tot 45	1,6	{ 1. tot 0,3	onregelmatige periode.
19					
20					
21					
23	54	66	1,6	0,1	regelmatig.
25					
27	66		1,6		
29	66		1,8		
31		62		0,55	onregelmatige periode.
33					
35					
37					
39					
41					
43	96		1,7		

Evenals in de vorige tabel zien we dat hier bij klimmende temperatuur een positieve invloed op de chronotropie en inotropie bestaat, en tevens eenigszins op de dromotropie.

In hoeverre de getallen, bij weer dalende temperatuur verkregen, van waarde zijn, is lastig uit te maken, daar, zooals we reeds bespraken, deze afname tot stand kwam door toevoeging van koud water nu en

dan, dus trapsgewijze in plaats van geleidelijk ¹⁾. Intusschen geldt dit voor alle proeven gelijkelijk, zoodat we de resultaten onderling wel mogen vergelijken.

Bij de snelle temperatuursverlaging van 43° op 31° zien we eenzelfde onregelmatige rhythmus optreden als in fig. 20 (vorige proef). De frequentie is hierbij iets geringer dan bij dezelfde temperatuur bij stijging. De contractiehoogte is echter zeer verkleind.

Bij daling van 31° op 23° is de rhythmus weer regelmatig, de frequentie iets grooter dan bij stijgende temperatuur en de contracties minimaal.

Bij verlaging der temp. tot 19° is de periode weer onregelmatig van duur geworden; de frequentie daalt tot ver beneden de frequentie vroeger en de contracties groeien wat aan, blijven echter belangrijk kleiner dan te voren.

Thans hebben we echter ook eene sterke afname van 't geleidingsvermogen, zooals blijkt uit de zeer langzaam verloopende contracties, zoowel van voor-kamer als kamer.

Eene daling der temperatuur tot de oorspronkelijke hoogte heeft dus (waardoor dan ook) ten gevolge:

1e eene afname der frequentie, welke meer bedraagt dan vroeger de toename.

2e eene afname der contractiehoogte, eveneens veel sterker dan de vroegere toename.

3e een afname van 't geleidingsvermogen, zóódat dit veel geringer is dan bij 't begin der proef.

Het ligt voor de hand om de verhooging der hart-functies bij toenemende temperatuur te vergelijken met de grootere snelheid, waarmee chemische reacties

¹⁾ Ook is een schadelijke nawerking der hooge temperatuur, hoewel hiervan bij de hooge temperatuur zelf niets te bespeuren viel, niet uit te sluiten.

bij klimmende temperatuur tot stand komen. De physische chemie neemt aan, dat de reactiesnelheid na iedere verhooging van 10° 2 à 3 maal de waarde der oorspronkelijke snelheid heeft. In onze tabellen is de toename der functie belangrijk geringer. Misschien is dit het gevolg van de betrekkelijk snelle opklimming der temperatuur, welke noodig is met 't oog op de volgende proeven met vergiftigde harten, daar hier zooveel mogelijk eenzelfde graad van vergiftiging gedurende het experiment moet blijven bestaan.

b. Vergiftigd hart.

3. Frequentie was voor vergiftiging > 50 .

Temperat. vloeistof.	Frequentie per minuut.				Contractiehoogte.		Verhouding frequentie kamer tot voorkamer	
	Bij stijgen der temp.		Bij dalen der temp.		Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.	Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.
	voorkamer.	kamer.	voorkamer.	kamer.				
16,5°	22	16			1,7	1,7	0,75	1
18°								
19°	26	19,5	18	18	1,7		0,75	
20°	27,5	22			1,7		0,8	
21°	29	25			1,7		0,86	1
24°	30	26,25	39	39	1,7	1,45	0,88	
25°	33	33			1,6		0,88	
27°	39	39			1,7		1	
29°	42	42			1,6		1	
30°	45	45	48	48	1,6	1,6	1	1
31°	45	45			1,6		1	
34°	54	45			1,7		0,83	
35°	56	42			1,8		0,75	
36°	60	30			1,9		0,5	

Met opzet is hier de opklimming der temp. niet te ver voortgezet, om een nadeeligen invloed van eene te hooge temperatuur op het hart zooveel mogelijk te vermijden. De daling had in drie trappen plaats: 36° — 30° ; 30° — 24° ; 24° — 16.5° .

Uit de tabel is het volgende op te maken omtrent den invloed der *temperatuursverhooging*:

1e er bestaat eene positieve chronotropie.

2e er bestaat eene positieve inotropie, daar zelfs bij eene bijna drie maal grootere frequentie de contracties nog aanzienlijker zijn dan bij het begin der proef.

3e de dromotropie wordt in positieven zin beïnvloed, daar ondanks de toenemende frequentie het aantal intermissies relatief vermindert, om bij 27° geheel te verdwijnen. Bij 34° komen de intermissies echter weer te voorschijn, om dan allengs weer toe te nemen.

De op de temperatuurstijging volgende *temperatuursdaling* geeft ons het volgende te zien:

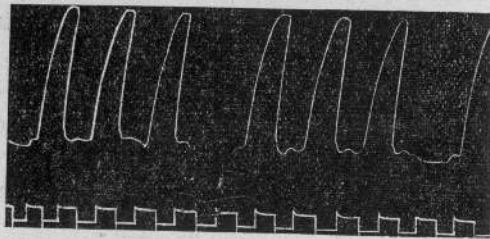
1e de frequentie is aan het einde der daling tot beneden de oorspronkelijke frequentie afgenomen; daar het verloop der daling te snel was om dit aan een toenemenden vergiftigingstoestand toe te schrijven, althans in hoofdzaak, moet deze invloed wel op rekening der afkoeling gesteld worden.

2e de contractiehoogte wordt, na eene tijdelijke geringe afname, aan het einde der daling gelijk aan de vroegere grootte bij die temperatuur, de frequentie is dan echter geringer, zooals we zagen.

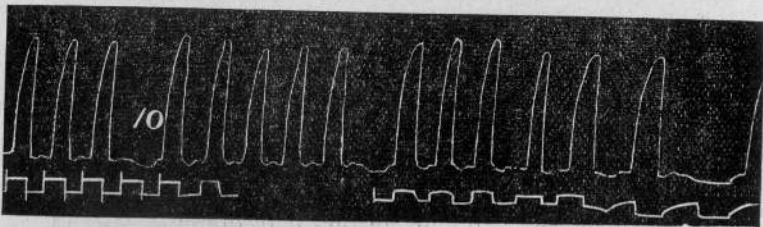
3e we vinden geene intermissies meer; dat dit bij 19° niet het geval is, kan misschien op rekening gesteld worden van de geringere frequentie dan bij klimmende temperatuur; bij 24° , waar de frequentie echter grooter is dan bij toenemende temperatuur, ontbreken de intermissies eveneens, hoewel ze hier vroeger wel waren.

Uit de krommen bleek het verder, dat gedurende dalende temp. bij 19° een onregelmatige rhythmus (ongelijke periodenduur) een tijdlang optrad.

Bij vergelijking der figuren 21 *a*, *b* en *c*, zien we hoe gedurende klimmende temp. 't aantal intermissies eerst relatief afneemt (fig. 21*b*), om ten slotte weer toe te nemen (fig. 21*c*). Tevens blijkt hoe de contractiehoogte, ondanks de veel grootere frequentie, zelfs nog toeneemt. De voorkamerfrequentie neemt geregeld toe.

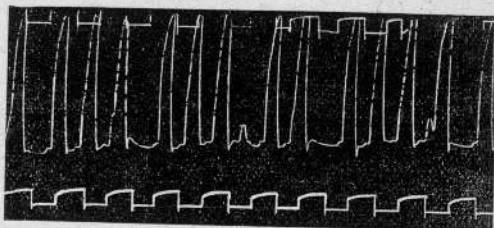
Fig. 21*a*.

gesuspendeerd hart bij eene temperatuur van 17° C.
frequentie kamer 1,6.
" voorkamer 2,2.
contractiehoogte der kamer 1,7.

Fig. 21*b*.

zelfde experiment van fig. 21*a* bij temp. 24° C. [toenemende temperatuur].
frequentie kamer 2,6.
frequentie voorkamer 3,0
contractiehoogte kamer 1,7.
bij vergelijking met fig. 21*a* zien we dus eene afname van 't aantal intermissies.

Fig. 21c.



voortzetting van 't experiment van fig. 21 a en b.
 bij temp. 35, [toenemende temperatuurl.
 frequentie kamer 41.
 frequentie voorkamer 56.
 contractiehoogte kamer 1,8.
 we zien hoe bij deze temp. 't aantal intermissies
 relatief weer toegenomen is.

Bij vergelijking met het normale hart kunnen we vaststellen dat er, wat chronotropie en inotropie betreft, geen duidelijk verschil bestaat: dat de vermindering der contractiehoogte bij weer dalende temperatuur bij 't onvergiftigde hart veel sterker was, zal wel op eene toevalligheid berusten.

Wat de dromotropie aangaat, zien we een opvallend verschil: waar het normale hart bij afkoeling eene duidelijke afname hiervan liet zien, is dit bij het vergiftigde hart niet het geval, eerder het tegendeel. We zullen nog nader nagaan in hoeverre de hoogere eindtemperatuur, welke het normale hart te doorstaan had, ook hier van invloed moge zijn.

4. Vergiftigd hart, waarvan frequentie vóór de vergiftiging ± 50 bedroeg.

Temperatuur vloeistof.	Frequentie per minuut.				Contractiehoogte.		Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	
	Bij stijgen der temp.		Bij dalen der temp.		Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.	Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.
	voorkamer.	kamer.	voorkamer.	kamer.				
15°			20	10				
16°	26	13	(1 uur later bepaald)			1,9		
17			42	36	2		0,5	
20						1,2		0,85
24	28	14			1,8			
25			60	60	1,75	1,65	0,5	
26	28	14	(onregelm. rhythmus).		1,7		0,5	1
29	31	15,5			1,7		0,5	
33	40	20			1,65		0,5	
35	60	30			1,8		0,5	
39	72	36			1,7		0,5	
40 enz.	60	60			1,8		1	

Uit deze tabel lezen we als invloed der *temperatuursverhooging*;

1e er bestaat een positieve chronotrope invloed.

2e een positieve inotrope invloed is waarschijnlijk.

3e eene positieve dromotropie spreekt zich pas bij 40° duidelijk uit door het afnemen en verdwijnen der intermissies.

De hieropvolgende *daling der temperatuur* laat ons opmerken:

1e dat de frequentie aan het einde der daling nog aanzienlijk grooter is dan bij het begin der verwarming, een uur later echter duidelijk geringer is.

2e dat de contractiehoogte aanvankelijk weinig, later vrij veel afneemt, dat deze na een uur echter weer ongeveer gelijk aan hare grootte bij het begin der proef was. Hieruit is dus op te maken, dat de afkoeling als zoodanig eene tijdelijke verlaging der contractiehoogte bewerkstelligt.

3e dat het aantal intermissies relatief toeneemt,

aan het einde der daling echter geringer is dan bij het begin der verwarming; na 1 uur bestaat weer dezelfde verhouding als bij het begin der verwarming.

4e dat bij 25° tijdelijk een onregelmatige rhythmus optrad, welke geheel gelijk was aan die in de andere proeven.

Deze resultaten verschillen dus in geen enkel opzicht van die, bij 't niet vergiftigde hart verkregen; ook hier neemt, evenals bij 't normale hart, de contractiehoogte tijdens de temperatuursdaling sterk af (wat in de vorige proef slechts in geringen graad plaats had) en verdwijnt de toename der dromotropie weer, wat in de vorige proef niet gebeurde. Tevens is het waarschijnlijk geworden, dat die vermindering der contractiehoogte uitsluitend een gevolg der afkoeling is, daar ze eenigen tijd na de afkoeling weer verdwijnt en bij 't normale hart ook voorkomt.

5. Vergiftigd hart; frequentie vóór vergiftiging ± 50 .

Temperatuur vloeistof.	Frequentie per minuut.				Contractiehoogte.		Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	
	Bij stijgen der temp.		Bij dalen der temp.		Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.	Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.
	voorkamer.	kamer.	voorkamer.	kamer.				
14°	26	13			1,3		0,5	
15			20	10		1,05		0,5
16	27	13,5			1,3		0,5	
17								
18	30	15			1,3		0,5	
19	30	of 15 30	35	27		1,1	of 0,5 1.	0,75
20					1,3			
21								
22	33	28	45	36	1,2	1,1	0,82	0,8
23	36	30						
24	42	39	49	40	1,1	1,05	0,93	0,8
25	43	43					1	
26	45	45			1,05		1	
27	48	48			1,05		1	
28	51	42			1,1		0,82	

In dit experiment is met opzet de verwarming tot slechts 28° voortgezet, om den slechten invloed, welke eene te hooge temperatuur op het hart uitoefent (men ziet in de curve duidelijk een stijgen van de voetpunten der contracties als gevolg van eene schrompeling van het hart, wanneer de temp. zeer hoog wordt) te elimineeren. We kunnen dan de gegevens, bij daling der temp. verkregen, als van meer waarde beschouwen.

We zien als invloed der *temperatuursstijging* in de tabel het volgende uitgedrukt:

1e eene positieve chronotropie.

2e eene geringe afname der contractiehoogte, nadat deze eerst gelijk aan de oorspronkelijke bleef. Eene primaire positieve inotropie is dus hier niet zoo duidelijk als vroeger, blijft echter waarschijnlijk (dan door een secundair negatieven invloed, afhankelijk van de grootere frequentie, gemaskeerd).

3e eene positieve dromotropie, welke bij 25° een verdwijnen der intermissies bewerkt; bij 28° verschijnen deze weer, echter in betrekkelijk gering aantal. De toename der dromotropie heeft dus een optimum bij reeds betrekkelijk lage temperatuur.

Bij de daaropvolgende *temperatuursdaling* hebben we:

1e eene afname der frequentie tot ongeveer de frequentie, welke aan het begin der verwarming bestond, bereikt werd.

2e eene contractiehoogte, gelijkblijvend aan die bij 28° , dus slechts iets geringer dan bij den aanvang der verwarming.

3e eene toename van 't aantal intermissies tot dezelfde verhouding van vroeger.

Bij dit vergiftigde hart, waar de verwarming tot

eene matige hoogte werd voortgezet, zien we dat eene daaropvolgende afkoeling de hartsfunctiën in dezelfde mate verzwakt als deze door de temperatuursverhooging toegenomen waren.

Als individueële eigenaardigheid merken we hier een optimum van dromotropietoename bij eene reeds matige verhooging der temperatuur op.

Andere experimenten, door ons verricht, openen geene nieuwe gezichtspunten en zullen dus kortshendshalve hier niet besproken worden.

Samenvatting der resultaten.

De invloed der *temperatuursverhooging* komt op het volgende neer (bij normaal en vergiftigd hart):

De chronotropie wordt positief; de inotropie, soms meer, soms minder duidelijk, eveneens. Waar deze inotrope wijziging minder evident is, ligt het voor de hand zulks aan eene maskeering door de negatieve inotropie tengevolge der toenemende frequentie, te wijten. De dromotropie is positief, meestal met eene optimumtemperatuur voor de snelheid waarmee zulks plaats vindt.

De daaropvolgende *daling* der temperatuur heeft den volgende invloed (voor normaal en vergiftigd hart):

De positieve chronotropie verdwijnt geheel of gedeeltelijk. Waar dit gedeeltelijk gebeurt, is misschien eene te snelle afkoeling de oorzaak; in elk geval verdwijnt na eenigen tijd ook hier de positieve verandering geheel.

De kracht van 't hart keert soms tot haar ouden toestand terug; meestal echter blijven de contracties

in meerdere of mindere mate beneden de oorspronkelijke grootte, vooral waar tot eene hooge temperatuur verwarmd was. Dikwijls herstelt zich na eenigen tijd dan toch nog de vroegere toestand, zoodat we aan eene ongunstige werking als gevolg der te snelle afkoeling te denken hebben.

Voor de dromotropie geldt geheel hetzelfde; ook hier treedt de oorspronkelijke toestand niet direct in bij de afkoeling, doch blijft het geleidingsvermogen aanvankelijk nog versterkt, om later weer als voor de verwarming te worden.

Bij hooge temperatuur en bij afkoeling zien we dikwijls eene onregelmatigheid in den rhythmus optreden.

Daar al deze resultaten zoowel voor het normale als het vergiftigde hart gelden, besluiten we dus, dat de vergiftiging van geen invloed op het effect der temperatuursverhooging is.

Proefreeks II.

Temperatuursverlaging, gevolgd door verwarming tot de oorspronkelijke temperatuur.

In deze proeven, waar een juist omgekeerde wijze van handelen gevolgd werd als in de eerste proefreeks, verkregen wij de afkoeling door toevoeging van stukjes ijs aan de vloeistof, waarin het hart zich bevond, terwijl de daaropvolgende verwarming weer met behulp van het electrische toestel geschiedde, nadat allereerst het ijs verwijderd was.

1. Normaal hart.

Temperatuur der vloeistof.	Frequentie per minuut.		Contractie- hoogte	Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.
	voorkamer.	kamer.		
11,5°	18	18	0,8	1
10	18	18	0,95	1
3	12	12	0,7	1
2	10	10	0,7	1

Hieruit zien we:

1e dat door de *afkoeling* een negatief chronotroop effect teweeg gebracht wordt.

2e dat aanvankelijk een positief inotrope invloed bestaat, daar niettegenstaande gelijkblijvende frequentie, de contracties grooter worden. Vervolgens treedt een negatief inotroop stadium op, wat hieruit blijkt, dat de contracties, ondanks de geringe frequentie, iets kleiner zijn geworden.

3e. Tevens blijkt uit de krommen (hier niet afgebeeld, zie fig. 22), dat het geleidingsvermogen zeer vertraagd is, daar de duur der systolen belangrijk verlengd is, al missen we ook het optreden van intermissies. In de volgende proef zullen we eene afbeelding van deze verlenging geven.

We zien dus dat hier juist het tegenovergestelde resultaat als bij verwarming bereikt wordt: eene negatieve chronotropie, dromotropie en inotropie.

2. Vergiftigd hart.

Temperatuur vloeistof.	Frequentie per minuut.				Contractiehoogte.		Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.	
	Bij dalen der temp. voorkamer.	Bij dalen der temp. kamer.	Bij stijgen der temp. voorkamer.	Bij stijgen der temp. kamer.	Bij dalen der temp.	Bij stijgen der temp.	Bij dalen der temp.	Bij stijgen der temp.
15"			{ 16 12	{ 8 6		1,3		0,5
14	12	8			1,2		0,67	
10								
7	9	4,5			1,25		0,5	
6	of 8 6	of 4 3			1,3		0,5	
5	6	{ 2 1,5 1,2			1,3		{ 0,33 0,25 0,2	

Bij *verlaging der temperatuur* hebben we het volgende:

1e een negatief chronotropen invloed.

2e ontbreekt een duidelijk primair negatief inotropo effect.

3e bestaat een sterke negatief dromotrope invloed, wat zooals uit de hier weergegeven figuur blijkt, op te maken is uit het toenemen van het aantal intermissies, ondanks de afnemende frequentie, en verder uit den veel langeren duur der systolen en het belangrijk grooter tijdsverschil tusschen voorkamer- en kamercontracties. De daaropvolgende *verhooging der temperatuur* laat zien dat:

1e de voorkamerfrequentie bij de oorspronkelijke temp. weer als vroeger, of zelfs grooter is.

2e de contractiegrootte niet gewijzigd wordt.

3e het negatief dromotrope effect grootendeels, niet geheel echter, verdwenen is, wanneer de oorspronkelijke temp. weer bereikt is. Waarschijnlijk zal dit wel als

Fig. 22.

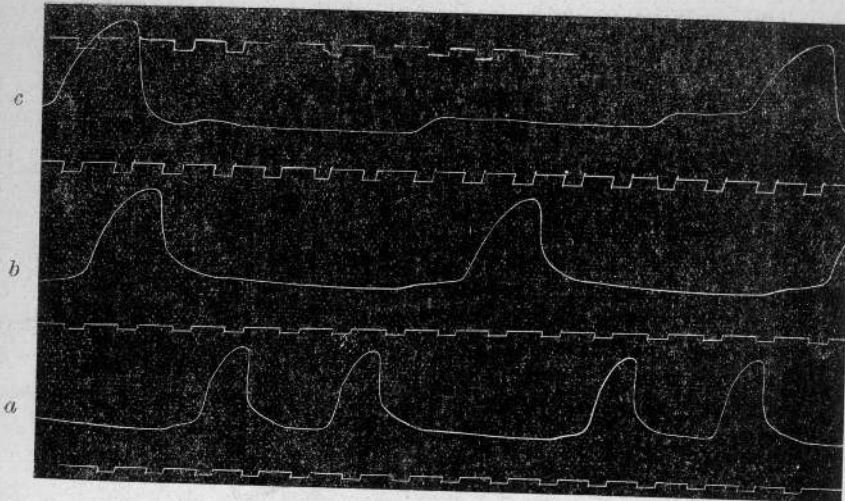


fig. a bij 140 }
 fig. b bij 70 } vergiftigd hart, in suspensie,
 fig. c bij 50 } bij afnemende temperatuur.

We zien hoe 't aantal intermissies, ondanks de geringere frequentie, toeneemt.

eene nawerking te beschouwen zijn en zal na eenigen tijd de dromotropie wel als vroeger geworden zijn.

We missen hier den negatief inotropen invloed der temperatuursverlaging, welke we in de vorige proef waarnamen. We kunnen dit als analoog beschouwen met den vroeger vermelden negatief inotropen invloed der temperatuursverhooging, welke soms gezien werd in afwijking van de meest plaats hebbende positieve wijziging der inotropie.

We concludeeren dus, dat afkoeling in hoofdzaak de tegenovergestelde werking uitoefent van verwarming en dat hierbij evenmin als bij de verhooging, een principiëel verschil tusschen een al of niet vergiftigd hart vast te stellen is.

Uit de resultaten, door temperatuursverhooging bij een vergiftigd hart verkregen, mag afgeleid worden dat door verhooging van temperatuur het gif niet vernield wordt en wel omdat de vergiftigingsverschijnselen in denzelfden graad terugkeeren, zoodra het hart de oorspronkelijke temperatuur weer aangenomen heeft. ¹⁾

¹⁾ Gelijk we opmerkten, keeren de vergiftigingsverschijnselen niet altijd direct in dezelfde sterkte terug, zoodra de kamertemperatuur weer bereikt is, doch soms iets later. Dit laat zich volkomen technisch verklaren wanneer we bedenken dat de afkoeling betrekkelijk snel tot stand kwam en het hart dus misschien niet zoo snel hiermee in temp. evenwicht kon komen.

HOOFDSTUK VII.

Invloed van rauwolfine op de ganglienvrije hartsdeelen en harten.

Zooals reeds in de inleiding ter sprake gebracht werd, is het ons plan de werking van rauwolfine tevens op ganglienvrije hartsdeelen of als ganglienvrij bekend staande harten van lagere dieren na te gaan om aldus, bij eventueel analoge resultaten, het gif met des te grootere zekerheid als een spiergif te mogen qualificeeren.

Hiertoe verrichtten we experimenten met den hartsbulbus van den kikvorsch, 't hart van Anodonta, van Arion en van kippenembryonen vóór den 6en dag, welke alle gangliencellen missen.

De bevindingen hierbij verkregen, zullen we thans achtereenvolgens ontwikkelen.

a. Bulbus van 't kikvorschhart.¹⁾

We hebben dit hartsgedeelte boven de eveneens ganglienvrije hartspunt verkozen, omdat de bulbus veel gemakkelijker tot spontane contracties te brengen is.

¹⁾ Hiermede werd door Verhoeff geëxperimenteerd, nadat een histologisch onderzoek den bulbus als ganglienvrij had doen kennen. Zie: Onderzoekingen Physiol. Laborator. Utrecht 1881.

Na vrij geprepareerd te zijn, maakt de bulbus nog eenige contracties, waarna een pauze intreedt. Deze duurt meestal niet langer dan 30 minuten, zelden 50 minuten. Daarna beginnen spontaan rhythmische contracties van langzaam tempo op te treden; door temperatuursverhooging kan de frequentie hiervan belangrijk vergroot worden.¹⁾

De bulbus werd vrij geprepareerd door de linker aorta af te binden en door te snijden, in de rechter eene fijne canule te brengen en deze hierin te bevestigen door eene ligatuur, vervolgens den bulbus op de kamergrens af te binden en vlak onder de ligatuur door te knippen, en daarna zooveel mogelijk alle voor-kamer- en kamerresten er van te verwijderen.

We deden eene poging om de bulbus-contracties te registreeren en gebruikten daartoe hetzelfde Mariotte'sche fleschje en denzelfden manometer als bij de circulatieproeven. Het fleschje bevond zich op eene zoodanige hoogte boven den bulbus, dat deze onder een druk van 15 m.M. Hg. stond, wat volgens Verhoeff de beste voorwaarde voor het ontstaan van flinke contracties is.

Om den bulbus werd een glazen bakje, met Ringersche vloeistof gevuld, gebracht; zoodra spontane contracties optraden, werd het bakje verwarmd om eene grootere frequentie te verkrijgen, daar dan vergiftigingsverschijnselen, welke wel in hoofdzaak uit frequentieveranderingen bestaan zullen, natuurlijk fijner te beoordeelen zijn.

Het hart werd vergiftigd door in het bakje met Ringersche vloeistof een kleiner dito bakje te plaatsen dat het hart onmiddellijk omgeven kon, wanneer men met de vergiftiging een aanvang wilde nemen en

¹⁾ Hartog: Onderzoekingen Physiol. Labor. Utrecht 1880.

steeds in het grootere bakje gedompeld bleef, om dezelfde temperatuur als de inhoud hiervan te bezitten.

Enkele experimenten zullen we thans behandelen:

1. Bulbus, vergiftigd met 50 m.gr. rauwolfiaextract in 2 % oplossing in Ringersche vloeistof.

Tijd na prepareeren.	Temperatuur Ringersche vloeistof.	Temperatuur gifoplossing.	Frequentie per minuut in Ringersche vloeistof.	Frequentie per minuut in gifoplossing.
50 min.	16°		2 à 3	
1 uur.	19°		6	
	22		11	
	26		18	
1 u. 20 m.	28		20	
	29		24	
1 u. 40 m.	31		36	
1 u. 42 m.		23°		
1 u. 45 m.		23°		
1 u. 50 m.				zeer gering en zeer zwakke contracties. stilstand.

Deze resultaten zijn uitsluitend door inspectie vastgesteld, daar de contracties blijkbaar niet energisch genoeg waren om het kwik in den manometer in beweging te brengen.

Uit deze tabel zien we, dat een normale bulbus eene steeds klimmende frequentie vertoont bij temperatuursverhooging (na het stadium van pauze).

Toen de bulbus, na een uur gepulseerd te hebben, vergiftigd werd bij een temperatuur van 23°, namen de contracties snel in aantal en kracht af, zoodat binnen

tien minuten een volkomen stilstand van den bulbus intrad.

Volgens Verhoeff is het vooral de verandering der temperatuur en niet zoozeer de hoogte der temperatuur als zoodanig, welke de frequentievermeerdering tot stand brengt. Om deze mogelijke oorzaak van stilstand (hoewel zeer onwaarschijnlijk) uit te sluiten, werd de bulbus na stilstand tot 30° verwarmd. Ook nu bleef de stilstand echter bestaan, zoodat we met zekerheid het rauwoline als een gif voor het ganglienvrije bulbusgedeelte mogen beschouwen. We zagen geene intermissies optreden, zooals voor de hand ligt. Er werd geen voorafgaande positief chronotrope of inotrope invloed geconstateerd. We zagen dus uitsluitend een negatief chronotropen en inotropen invloed.

2. Bulbus, vergiftigd als in vorige proef.

Tijd na prepareeren.	Temperatuur Ringersche vloeistof.	Temperatuur gifoplossing.	Frequentie per minuut in Ringersche vloeistof.	Frequentie per minuut in gifoplossing.
50 min.	13°		1	
	20		10	
	24		24	
	29		28	
gif.				
1 uur.		32		
1 u. 5 m.		32		24
1 u. 10 m.				0
1 u. 11 m.	32		0	
2 u. 40 m.	23		langzaam.	
	26		10	
gif.				
2 u. 44 m.		26		
2 u. 46 m.		26		0
2 u. 48 m.		33		0

Ook deze getallen konden alleen bij inspectie vastgesteld worden.

Ook hier zien we hoe het gif de pulsaties in korten tijd doet ophouden. Wanneer daarna de bulbus weer in Ringersche vloeistof gebracht wordt, komt ze langzamerhand bij, om bij hernieuwde vergiftiging weer snel stil te staan.

We zagen dus een negatief chronotropen invloed en later ook een negatief inotroop effect zich daarbij aansluiten.

Uit deze beide experimenten blijkt dat rauwwolfine eene toxische werking op 't spierweefsel van den bulbus ontvouwt en dat deze zich van de vergiftiging herstellen kan, evenals dit bij 't geheele kikkerhart 't geval was.

B. Hart van Anodonta.

a. Methodiek.

Het anodontahart bestaat uit ééne kamer en twee vleugelvormige en zeer dunne voorkamers. Door de kamer heen loopt de darm.

We kunnen of het uit het lichaam genomen hart of het in situ blijvende hart aan een onderzoek onderwerpen.

Voor het eerste doel gaat men aldus te werk.

Na wegbreking der schaal boven de plaats waar het hart ongeveer ligt, wordt dit vrijgelegd; vervolgens wordt de darm aan weerskanten van het hart doorgeknipt en het hart zeer voorzichtig uit het lichaam verwijderd.

In het tweede geval wordt alleen de schaal en het

mantelgedeelte van het hart weggenomen en dan de toe te dienen vloeistof hierop gedruppeld.

b. Experimenten.

Het bleek ons, dat enkele harten, na verwijdering uit het lichaam, in 0,5 % rauwolfiaextracthoudende Ringersche vloeistof gelegd, 40 minuten lang bleven pulseeren, zonder belangrijken achteruitgang. We behoeven dus niet verder in te gaan op de vraag wat het beste milieu voor een anodontahart zijn zou, daar we nu reeds weten, dat het uitgesneden hart geen invloed van beteekenis van het gif (bij deze doseering) ondervindt.

In de volgende proeven werd het rauwolfiaextract op het blootgelegde en in situ gelaten hart gedruppeld en dan met het oog nagegaan of er veranderingen waar te nemen vielen. Daar het gif in Ringersche vloeistof toegediend werd, gingen we eerst na of de Ringersche vloeistof alleen ook invloed uitoefende. Dit bleek niet of weinig het geval te zijn: Eene afname der frequentie werd nooit gezien, wel eens eene geringe toename. Soms trok het hart zich slechts gedeeltelijk samen, b.v. zóó, dat de beide helften zich afwisselend contraheerden, waarbij de andere helft dan passief opgevuld werd. Water had denzelfden invloed.

Vergiftiging met 2% rauwoliaextract.

Tijd na begin der giftoediening.	Frequentie per minuut voor vergiftiging.	Frequentie per minuut na vergiftiging.		Contractiehoogte enz. kamer.	Reactie van 't hartextract.
		voorkamer.	kamer.		
1.	5—2				
1 min.			42		
2 min.			12	veel geringer.	
4 min.			stilstand.		
2.	10				
3 min.			8		
8 min.			8		
11 min.			8	zeer gering.	
3.	8				
3 min.		8	8	gering, gedeeltelijke contractie.	positief,
9 min.		8	8	voorkamercontractie krachtig.	licht, doch duidelijk.
4.	8—12				
3 min.		24	24	contracties afwisselend links en rechts.	positief.
5 min.		20	20	"	
8 min.		8	8	"	
10 min.		8	8	weer geheele contracties.	
11 min.		8	4	geringer (diastole kleiner).	
12 min.		8	0	nog " " stilstand in systole.	

Uit deze tabellen blijkt, dat we te maken hebben met:

1e een negatief chronotropen invloed. Een positief chronotrope invloed is waarschijnlijk in proef 4 in 't spel, met zekerheid echter niet te constateeren, daar, zooals we zagen, een positieve invloed ook wel eens door Ringersche vloeistof uitgeoefend wordt.

2e een negatief inotropen invloed, welke al betrek-

kelijk vroeg zichtbaar wordt en vooral de kamer treft.

3e een negatief dromotropen invloed, echter niet met zekerheid vast te stellen. In proef 3, waar de voorkamers krachtig bleven pulseeren bij stilstaande kamer mag deze stilstand niet aan eene afname van 't geleidingsvermogen toegeschreven worden, daar voor dien tijd de kamercontracties reeds zoo klein waren geworden, dat 't zeer wel mogelijk is, dat de stilstand hier 't gevolg is van negatief inotrope werking.

Of in proef 4 de ten opzichte der voorkamerfrequentie gehalveerde kamerfrequentie op negatief dromotropen of bathmotropen invloed berust, is natuurlijk niet uit te maken, al is de laatste invloed het meest aannemelijk, door het plotseling optreden der halveering.

We zien dus dat ook bij anodonta het rauwolfine zich als een spiergif kennen doet en dat de werking bestaat in een negatief chronotropen (het sterkst) en inotropen invloed, en daarnaast waarschijnlijk een positief chronotroop en een negatief bathmotroop effect.

C. Hart van Arion.

a. Methodiek.

Het hart werd op de volgende wijze blootgelegd:

De slak wordt met zijn voet op eene kurken onderlaag gelegd en daarna met een pincet tot eene behoorlijke lengte uitgestreken en met spelden op de kurk gefixeerd, zoodat de slak zich niet meer door contractie der spierlaag op kan rollen.

Nu wordt de huid aan de linker zijkant overlans gekliefd en van uit de einden der snee twee dwarse zijsneden gemaakt, zoodat een lapvormig gedeelte ontstaat, dat teruggeslagen wordt.

Dan zien we de nier, welke het pericard omgeeft, blootliggen, splijten deze met het pericard te samen,

en slaan de deelen terzijde, zoodat het hart bloot ligt.

Hieraan bestudeerden we de vergiftigingsverschijnselen eerst door inspectie; later gelukte het ons ook door registratie en wel volgens twee manieren:

In de eerste plaats met behulp der vroeger herhaaldelijk aangewende suspensiemethode, waarbij nu gebruik gemaakt werd van een uiterst lichten aluminiumhefboom en eene zeer fijne serre-fine, welke het hart pakte.

In de tweede plaats gebruikten we eene inrichting, waarbij het hefboompje direct op het hart rustte en kregen daarmee veel fraaiere resultaten.

Als hefboompje werd in dit laatste geval gebruikt een zeer fijn strootje, hetwelk dicht bij het eene uiteinde geknikt werd, zoodat de beide deelen als door een scharnier ten opzichte van elkaar beweegbaar waren. Aan het andere uiteinde werd een varkenshaar vastgelijmd, dat op eene beroete trommel met geringen weerstand de uitslagen registreeren kon. Het strootje was kort bij de knik aan den langen arm van een stijgbeugelvormig stukje stroo voorzien, dat daaraan onder eene rechte hoek onbewegelijk vastgelakt was. Het uiteinde van den korten arm werd op de kurk zoodanig gefixeerd, dat het stijgbeugelvormige deel juist op het hart rustte en bij de contracties daarvan op en neer ging. Aldus werden de hartsbewegingen vergroot door het varkenshaar weergegeven.

Het bleek dat voorzichtige preparatie van het hart zeer gewenscht was, daar bij de eerste proeven het hart door 't prepareeren herhaaldelijk tijdelijke of blijvende stilstanden vertoonde.

b. Experimenten.

1e door middel van inspectie.

Hierbij wordt tevens nagegaan of aqua destillata

of Ringersche vloeistof, welke als oplosmiddel voor het toe te dienen gif gebruikt werden, op zich zelf ook invloed uitoefenden. De oplossing werd toegediend door deze regelmatig druppelsgewijze op het hart te laten vallen.

Als oplossing werd eene 2% waterige rauwwolfia-extractsolutie gebruikt.

Tijd na begin der toediening.	Toegediende vloeistof.		Frequentie per minuut.	Contractie's.	Reactie van 't hartextract.
	aqua dest.	2% R. extract.			
0 min.	"		± 20	flink.	
2 min.	"		20	"	
20 min.	"		20	"	
21 min.		"		"	
22 min.		"	24	"	
23 min.		"	38	zwakker.	
24 min.		"	0		
0 min.		"	20	flink.	
3 min.		"	28		
5 min.		"	30	zwakker.	
6 min.		"	30	nauwelijks zichtbaar	
14 min.		"	20	wat flinker.	
18 min.		"	0		
0 min.		"	18		negatief.
2 min.		"	26		
4 min.		"	18		
6 min.		"	14		
8 min.		"	8 nu en dan		
11 min.		"	pauzen. 0		

We zien uit deze tabel dus, dat het water als zodanig geen invloed op de hartswerking heeft, zoodat de veranderingen, door het vergif in oplossing teweeg gebracht, alleen op 't rauwwolfine teruggebracht moeten

worden. Deze veranderingen komen op het volgende neer:

Na een duidelijk stadium van positief chronotroop effect, komt de negatief chronotrope invloed steeds meer op den voorgrond.

Tevens bestaat een negatieve inotrope invloed, welke op de plaatsen, waar de frequentie niet grooter is dan oorspronkelijk, met zekerheid van primairen aard is.

De reactie op het hartextract met salpeterzuur valt negatief uit.

2e door middel der suspensiemethode.

Tijd na begin der giftoediening.	Frequentie per minuut.	Contracties
1.		
2 % rauwolfiaextract.		
0	36	0,1
2 min.	50	0,05
4 min.		0
verwijdering van 't gif.		
2 uur.	18	0,15
2.		
0,4 % rauwolfiaextract.		
2 min.	27	0,1
8 min.	19	0,05
14 min.	15	0,05
25 min.		0

In proef 1 hebben we volkomen dezelfde resultaten als we bij inspectie verkregen. Bovendien zien we

dat een reeds stilstaand hart zich van de vergiftiging herstellen kan.

In proef 2, genomen met het herstelde hart van proef 1, heeft de verdunde gifoplossing denzelfden invloed als in proef 1; alleen is het verloop minder snel.

3e door middel der laatste inrichting.

Slechts een enkel experiment zij hier meegedeeld vergiftiging met 0,4 % rauwolfiaextract.

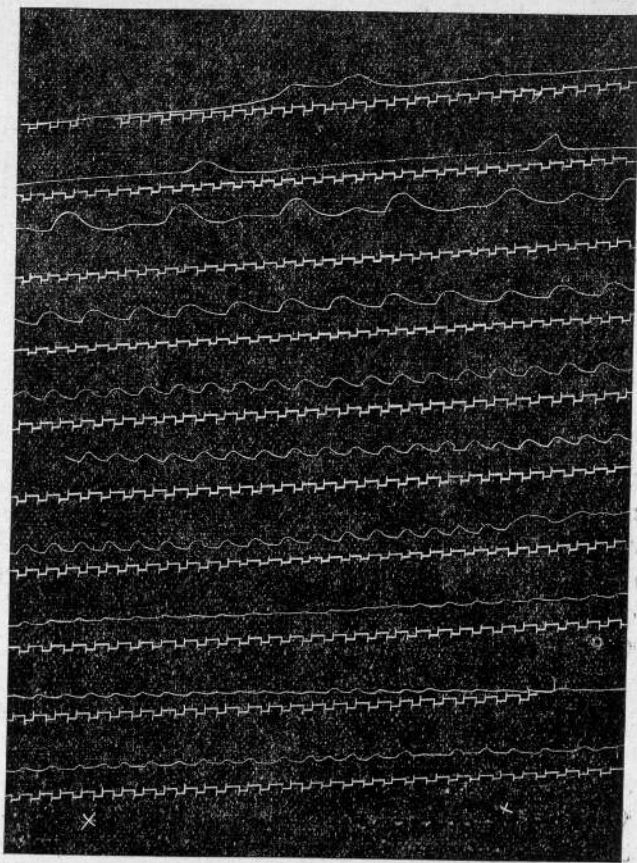
Tijd na begin der vergiftiging.	Frequentie per minuut.	Contracties.
0	24	0,13
1 min.	26	0,12
3 min.	28	0,12
6 min.	26	hefboom in betere positie, waardoor uitslagen grooter.
9 min.	23	0,25
12 min.	21	0,25
15 min.	18	0 26
18 min.	12	0,35
22 min.	11	0,55 } 0,25 } alterneerend.
26 min.	2	0,4
30 min.	1 of 0	0,3

Uit deze tabel en de hier weergegeven afbeelding (fig. 23) blijkt, dat we te maken hebben met:

1e een niet sterk geprononceerd positief chronotroop stadium, opgevolgd door eene toenemende negatieve chronotropie.

2e een ontbreken of pas zeer laat optreden van een negatief inotropen invloed. De met afnemende frequentie klimmende contractiehoogte is waarschijnlijk als een secundair positief inotroop effect te beschouwen.

Fig. 23.



Hartscure van Arion, van links naar rechts en van beneden naar boven te lezen.

Daarna treedt dan in elk geval een relatief negatieve invloed op, zich uitende door afname der contracties, voorafgegaan door een alterneerend stadium van grootere en kleinere uitslagen.

3e een negatief dromotroop effect, wat hier blijkt uit den veel langeren duur der kamercontracties bij toenemende vergiftiging. We zien dus dat we in hoofdzaak een zelfde effect constateeren als bij de andere methode.

Ook bij het slakkehart is dus een vergiftigings-toestand te verkrijgen met rauwolfine, welke zeer veel van die bij het kikvorschhart heeft, te weten:

- een positieve en negatieve chronotropie;
- een al of niet snel optredende negatieve inotropie;
- een negatieve dromotropie.

Ook hier bleek het hart zich na vergiftiging te kunnen herstellen.

D. Hart van 't kippenembryo van den vijfden dag.

Door talrijke onderzoeken is gebleken, dat pas den zesden dag na de bevruchting gangliëncellen en zenuwbanen het hart van buiten af indringen. Vandaar, dat ons onderzoek zich uitstrekt over embryonen van jongeren datum en dan, met het oog op de grootere proporties, van een zoo laat mogelijk tijdstip.

Om eieren van den bedoelden levensduur te verkrijgen, maakte ik gebruik van een broedmachine. De temperatuur schommelde geregeld tusschen 39° en 41°. Na vijf dagen werden de eieren op de volgende wijze behandeld:

Op eene willekeurige plaats werd een deel der schaal weggenomen. De plaats, waar het embryo zich gevormd heeft werd dan zichtbaar, daar deze altijd het hoogste punt van den eidooier inneemt. De schaal

werd dan, met het geopende deel naar boven, op een voetstukje in een waterbad van 40° geplaatst, zoodat de randen der opening juist boven den waterspiegel uitstaken. In het waterbad bevonden zich tevens een kolfje, met Ringersche vloeistof gevuld, en een kolfje met 't rauwolfinezout, in Ringersche vloeistof opgelost, zoodat deze de temperatuur van het waterbad bezaten.

Uit eenige voorloopige proeven bleek dat, wil 't gif werkzaam zijn op het hart, allereerst het vlies, 't welk het embryo omgeeft, geperforeerd moet zijn.

We vonden namelijk dat eene 1% oplossing van 't rauwolfinechloride, bij opdruppelen op het vlies, na 15 minuten nog geen invloed vertoonde, bij perforatie echter terstond een hartstilstand veroorzaakte. Het inknippen van het vlies als zoodanig had nooit dit gevolg, wanneer we vermeden bloedvaten te treffen.

't Rauwolfine was dus in elk geval een gif voor 't embryonenhart.

Bij toediening van een 0,2% oplossing nam de frequentie af en ging na eenige minuten het hart stil staan. De contracties werden tevens kleiner. Na stilstand was het mogelijk een herstel van het hart te weeg te brengen.

De aanvankelijke frequentievermeerdering, welke we soms waarnamen, wil weinig zeggen, daar deze ook bij opdruppeling van Ringersche vloeistof waargenomen werd en dus waarschijnlijk is toe te schrijven aan de temperatuursverhooging, welke het, door 't boven den vloeistofspiegel komen afgekoelde hart, ondergaat. Voor temperatuursverschil blijkt het hart zeer gevoelig te zijn.

Met zekerheid bestaat de vergiftiging dus in een *negatief chronotroop* en *inotroop* effect.

Hoewel voor ons doel niet direct noodzakelijk, deed ik nog enkele experimenten met embryonen uit eieren, welke pas den tienden dag uit de broedmachine genomen waren. Hier waren dus reeds verscheidene dagen gangliencellen het hart binnengetreden. Eene duidelijke voorkamer en kamer bleek te onderscheiden. Door gedurig opdruppelen van Ringersche vloeistof van 40° werd de oppervlakte van het ei op deze temperatuur gehouden en frequentieverandering door afkoeling buitengesloten. Het bedekkend vlies werd weer doorgeknipt en het hart door preparatie der omgeving wat toegankelijker gemaakt.

Ziehier de tabel van eene enkele proef.

Tijd na begin der toediening.	Toegediende vloeistof.		Frequentie per minuut.		Verhouding frequentie kamer tot voorkamer.
	R. vloeistof.	Rauwolfine- chloride 1%.	voorkamer	kamer.	
1.					
5 min.	"		44	44	1
5 m. 30 sec.		"	50	50	
7 min.			28	28	
8 min.			24	24	
9 min.			16	16	
10 min.			14	14	
13 min			10	0	$\frac{1}{\infty}$

Derhalve is een positief chronotroop effect, dat aan het negatieve stadium voorafgaat, te een negatief dromotroop effect, dat hier, waar een differentiatie tusschen voorkamer en kamer bestaat, zich zeer fraai door het optreden van kamerintermissies uitspreekt.

Conclusie.

Uit de experimenten, met de ganglienvrije harten genomen, is ons gebleken dat de vergiftigingsver-

schijnselen, door rauwolfine in 't leven geroepen, in hoofdzaak overeenstemmen met die, welke het kikkerhart ons aanbod; eveneens was herstel somtijds mogelijk en zagen we bij anodonta de reactie op het hartextract positief uitvallen.

Onze opvatting van het gif als spiergif wordt hierdoor dus versterkt.

protoplasma gehechte ionen der zoutoplossing, waaraan het alkaloiide is toegevoegd. De verbinding met het eiwit van 't protoplasma van deze zout-ionen noemt hij ionproteiden. De werkingsnelheid der alkaloiden hangt volgens hem af van het basische of zure karakter der ionproteiden en van 't alkaloiide: een basisch alkaloiide zal des te sneller werken, naarmate het ionproteid een meer zuur karakter heeft. We kunnen dus zeggen dat 't rauwolfia-alkaloiide te samen met de ionen der Ringersche zoutoplossing zijn binnengedrongen en door middel hiervan aan het protoplasma-eiwit verbonden zijn.

Nu is nog uit te maken wat aan het verdwijnen van het gif ten grondslag ligt. Deze toch moet aangenomen worden, daar een vergiftigd hart, zooals we zagen, zich langzamerhand volkomen herstellen kan.

Dat dit niet gebeurt, doordat het gif weer afgegeven wordt, bleek ons uit het negatief uitvallen der kleur-reactie bij de door een kunstmatig kloppend hart gecirculeerde vloeistof. In de het hart omgevende vloeistof werd, zooals we zagen, slechts de overmaat van het binnengedrongen gif, niet het werkende deel, teruggevonden.

Er blijft dus niets anders over dan aan te nemen dat het vastgelegde vergif op den duur door celstofwisseling vernietigd wordt.

Nu we aangenomen hebben dat het gif zich met de receptieve stoffen verbindt, kunnen we ons tevens zeer goed de werking er van voorstellen.

Door binding aan het gif wordt het werkzame quantum receptieve stoffen verminderd. Het gevolg zal dus zijn dat de hartfuncties minder krachtig worden, dat we m.a.w. een langeren periodenduur, eene geringere kracht, een afnemend geleidingsvermogen en eene verminderde prikkelbaarheid zullen

waarnemen of, in onze gewone terminologie gesproken, eene negatieve chronotropie, inotropie, bathmotropie en dromotropie zien optreden.

Dat deze functies in verschillende mate dien invloed ondervinden, kunnen we ons zeer goed begrijpen.

Het aanvankelijke prikkelingsstadium, dat evenals bij vele toxische stoffen bestaat, blijkt, gelijk overal, volkomen onverklaarbaar.

SAMENVATTING.

I.

Bij vergiftiging met rauwolfine worden achtereenvolgens de ademhaling, de reflexen en de hartswerking verlamd. Spieren, zenuwen en bloed blijven normaal.

A. De stilstand der ademhaling berust op eene verlamming van het ademhalingscentrum.

B. De verlamming der reflexen, welke we bij chemische, electrische en mechanische prikkeling vaststelden, brachten we, daar spieren en zenuwen intact waren, op het ruggemerg terug.

C. De analyse der hartverschijnselen, met behulp der suspensiemethode van Engelmann en der methode der kunstmatige circulatie onderzocht, bracht de volgende afwijkingen aan het licht:

1e eene negatief chronotrope verandering, al of niet voorafgegaan door een positief stadium.

2e eene negatief dromotrope verandering, eerst der kamer, later ook der voorkamer.

3e een negatief bathmotropen invloed.

4e eene geringe negatief inotrope wijziging, vaak door een positief stadium ingeleid.

De vagus bleef ongedeerd.

II.

De invloed, welke temperatuursverandering op de afwijkingen heeft, is de volgende :

Bij verhooging der temperatuur tot $\pm 35^{\circ}$ C. verdwijnen alle vergiftigingsverschijnselen, om bij daaropvolgende afkoeling tot de oorspronkelijke temperatuur, spoedig in denzelfden graad terug te keeren.

Bij verlaging der temperatuur (tot dicht bij 0° C.) nemen de verschijnselen in hevigheid toe, om bij verwarming tot de aanvangstemperatuur, weer als te voren te worden.

De invloed, welke eene verhooging van den druk, waaronder het hart werkt, uitoefent komt op het volgende neer: Terwijl bij geleidelijke drukverhooging een normaal hart hierop slechts korten tijd met vergroote manometeruitslagen reageert, om spoedig weer afnemende uitslagen te vertoonen, duurt het stadium met vergroote uitslagen bij een vergiftigd hart veel langer.

De relatieve arbeid per minuut of per contractie, door het vergiftigde hart verricht, vertoont dezelfde verhoudingen. De absolute arbeid per contractie van het vergiftigde hart overtreft reeds spoedig dien van het normale; die per minuut blijft steeds meer of minder beneden den door het normale hart verrichten arbeid.

III.

Bij onderzoek van den ganglienvrijen bulbus van 't kikkorschhart en der ganglienvrije harten van Anodonta, Arion en kippenembryonen (vóór den zesden dag der bebroeding) bleek ons, dat rauwolfine ook hiervoor een gif was en wel met in hoofdzaak dezelfde vergiftigingsverschijnselen als voor het kikkerhart. Evenals

het kikvorschhart, kunnen ook deze harten zich van eene vergiftiging herstellen.

Door het bovenstaande is genoegzaam bewezen, dat het rauwoline een musculair werkend gif is en dat de te weeg gebrachte vergiftigingssymptomen zich ongedwongen door de myogene theorie van Engelman verklaren laten.

IV.

Omtrent de opname, de wijze van werking, de binding en de verdere lotgevallen van het rauwoline, hebben we het volgende gevonden.

Om het gif aan te toonen maakten we gebruik van eene kleurreactie, welke het gif reeds in zeer verdund toestand geeft, n.l. eene roode verkleuring met salpeterzuur.

a. Het bleek ons dat na subcutane injectie van 't rauwoline alleen eene duidelijke reactie te verkrijgen was uit organen, die geen vergiftigingsverschijnselen aanboden, (spieren, bloed enz.), terwijl de vergiftigde organen geene reactie of slechts eene aanduiding er van vertoonden (centraal zenuwstelsel, hart).

b. Bij de epicardiale toediening van het gif, zooals zulks bij de kunstmatige doorstrooming gebeurde, werd eene kleurreactie in het orgaanextract alleen dan verkregen, wanneer het gif in minstens $\frac{1}{3}$ % oplossing was toegediend; bij grootere verdunningen niet, hoewel het hart ook bij deze nog sterk vergiftigd werd. Daarenboven, wanneer men bij dergelijke harten, met minstens $\frac{1}{3}$ % gifbevattende oplossing vergiftigd, na bevroering coupes maakt met een ijsmicrotoom, dan kan men hierin microchemisch de kleurreactie verkrijgen over de geheele doorsnee en vaststellen, dat niet het aanklevend gedeelte de reactie geeft. Bij geringere ver-

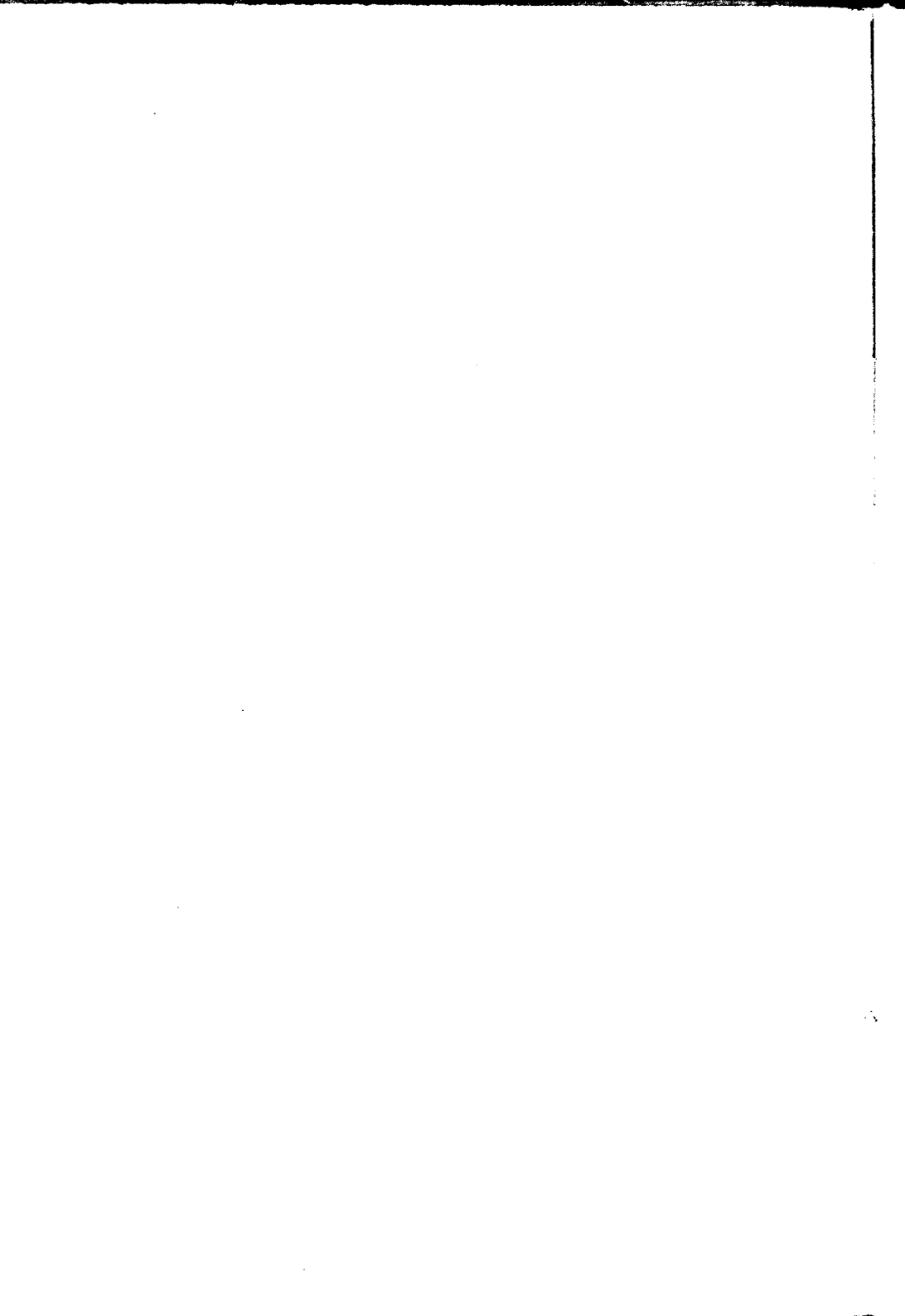
dunning was geen spoor van verkleuring in de coupes waar te nemen.

c. Merkwaardig is het, dat deze zelfde grenswaarde voor de kleurreacties in de coupes en in de omringende Ringersche vloeistof bij eventueel herstel geldt.

De drie feiten doen ons aannemen dat de kleurreactie afkomstig is van eene overmaat van het gif, daarbij dan juist door dat deel veroorzaakt, hetwelk noch gebonden, noch werkzaam is.

Het intact blijven der inotropie maakt het onwaarschijnlijk, dat de hypothetische binding van het vergif aan de eigenlijke contractiele substantie tot stand komt; veel aannemelijker is eene binding met de in het sarcoplasma gelegen receptieve stoffen van Langley.

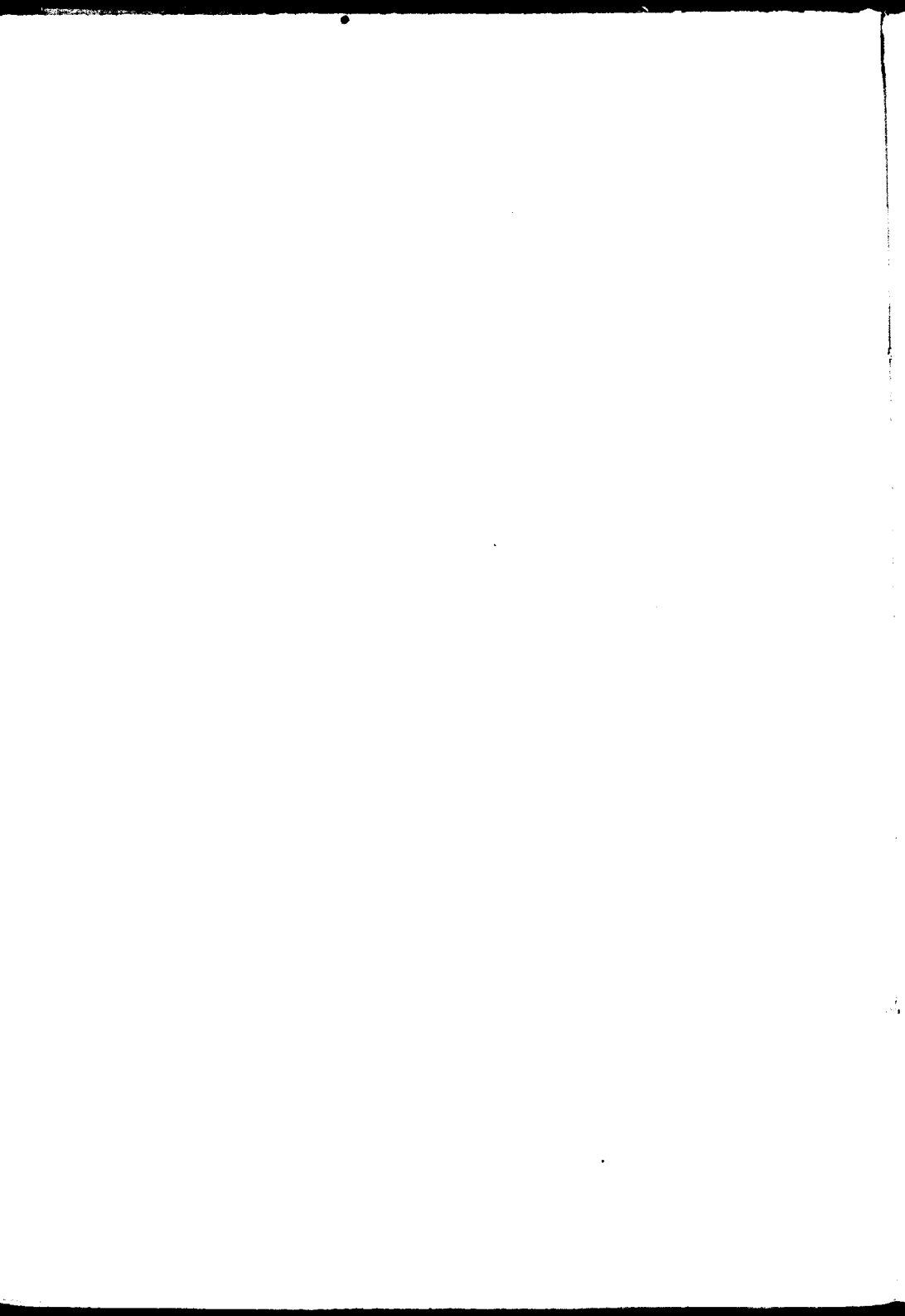
We nemen in navolging van Loeb aan, dat het gif zich bindt met het z.g. ionproteid, dat wil zeggen met eene vereeniging der ionen der Ringersche vloeistof met de bedoelde receptieve stoffen van het sarcoplasma.



ERRATA.

Bl. 9. bovenste regel § 2, moet zijn: 2.

Bl. 82. negende regel van boven 25 ‰, moet zijn: 0.25 ‰.



STELLINGEN.

I.

Rauwolfine, in letale dosis bij een kikvorsch toegediend, veroorzaakt den dood door verlamming van het zenuwstelsel.

II.

De werking van Rauwolfine op het kikvorschhart is eene musculaire.

III.

De werking der Rauwolfine op het hart berust op een binding met de receptieve stoffen van het sarcoplasma.

IV.

De meening van Pflüger e. a. dat de suikerbepaling in urine volgens de gistingsmethode ten onrechte voor zeer betrouwbaar doorgaat, is onjuist.

V.

Linine en chromatine in de celkern zijn één en dezelfde substantie.

VI.

Overal, waar in het lichaam van den mensch een vena tegen steviger weefsel aanligt, wijkt de samenstelling van haar wand af van de normale.

VII.

Urogenitaaltuberculose is een gecombineerde systeem-ziekte.

VIII.

Bij malariahaemaglobinurie is chinine gecontraïndiceerd.

IX.

Bij chronisch colonlijden, waar interne behandeling faalt, is tijdelijke uitschakeling van het zieke darm-gedeelte aangewezen.

X.

Ontbinding, doorsnijding of resectie der tubae uterinae geeft geen voldoende waarborg tegen graviditeit.

XI.

Wanneer bij tumor cerebri therapeutische punctie geïndiceerd is, passe men de craniëele, niet de lumbale punctie toe.

XII.

De theorie van Stilling over myopie is onjuist.

XIII.

Bij scarlatina is de angina de hoofdbron van het infectiegevaar.



13-27

