

INGEZONDEN

ROKEN, LONGKANKER EN STERFTEKANS- CONCURRENTIE

Van Prof. H. C. HAMAKER en Dr. P. J. A. VAN VOORST VADER ontvingen wij een ingezonden stuk als repliek op het antwoord van Dr. V. M. OPPERS (deze jaargang bl. 1920). In dit ingezonden stuk wordt verwezen naar lezingen die Prof. HAMAKER en Dr. VAN VOORST VADER hebben gehouden op een vergadering van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose dd. 20 september 1964. De tekst van deze lezingen zal over enige maanden in ons *Tijdschrift* worden gepubliceerd.

Aangezien het ingezonden stuk niet tot zijn recht komt als de lezer geen kennis kan nemen van de voordrachten, zullen wij de publikatie ervan uitstellen en het samen met deze voordrachten in één nummer afdrucken.

Amsterdam, 10 november 1964 REDACTIE

ADOPTIE IN NEDERLAND

Naar aanleiding van het caput selectum van Dr. C. J. B. J. TRIMBOS (deze jaargang, bl. 2133) bereikten ons twee ingezonden stukken. Tot plaatsing van deze stukken konden wij niet besluiten, aangezien de schrijvers noch hun naam noch hun adres hebben vermeld.

Amsterdam, 10 november 1964 REDACTIE

DE WET VAN STARLING EN DE MECHANISCHE ACTIVITEIT VAN HET HART

Hoewel Dr. MEIJLER (1964) erkent dat hij ons ten onrechte heeft verweten de regulatie van de mechanische activiteit van het hart uitsluitend aan het frank-starlingmechanisme („the law of the heart”) toe te schrijven, blijft hij verstoord over het feit, dat wij een zo belangrijke plaats aan dit mechanisme toekennen en „nimmer voldoende aandacht hebben geschonken aan andere factoren, die van veel groter belang zijn voor de regulering van de hartwerking”.

Naar het mij lijkt houdt Dr. MEIJLER onvoldoende rekening met ons verschil in doelstelling. Hij beschouwt het hart niet als de dienaar maar als de meester van de circulatie (MEIJLER e.a. 1962). Hij werkt met de proefopstelling volgens Langendorf, waarin de invloed van de circulatie op het hart niet bestudeerd kan worden. Zijn belangstelling gaat uit naar de hartfunctie, de onze naar de bloedsomloop, de bloeddruk en de hiermee samenhangende regeling van de zout- en waterhuishouding. De homeostatische cyclus van Starling verklaart deze samenhang en de „law of the heart” is een van de essentiële schakels in de cyclus (BORST 1963).

Wij volgen Dr. MEIJLER niet wanneer hij „the law of the heart” het frank-starlingmechanisme noemt. FRANK heeft in 1895 wel aangetoond, dat de contractiekracht van het kikkerhart bij rekking van de hartspiervezels toeneemt, doch zich niet verdiept in het homeostatische effect op de bloedsomloop. Voor STARLING was dit het uitgangspunt. Hij heeft daarop in 1896 en opnieuw in 1909 gewezen en tevens de

verklaring gegeven voor het ontstaan van oedeem bij hartpatiënten.

Het is niet altijd gemakkelijk STARLINGS gedachtengang te volgen en ook Dr. MEIJLER schijnt hier moeite mee te hebben o.a. wanneer hij de homeostatische cyclus verwacht met de „law of the heart”. Erger is de onjuiste interpretatie van de wet van Starling. Hij schrijft (MEIJLER e.a. 1962): „Volgens de wet van Starling wordt de werking van het hart bepaald door de vulling van de kamers of de rekking van het myocard. De bovenbeschreven proeven (bedoeld zijn MEIJLERS proeven) hebben echter aangetoond, dat de contractiliteit van een geïsoleerd hart mede afhankelijk is van frequentie en ritme. *Het frank-starlingmechanisme speelt hierbij geen rol*”. (Cursivering van mij).

STARLING had echter al aangetoond, dat naast de veneuze druk vele factoren de arbeid van het hart beïnvloeden. Bij iedere combinatie van factoren, mits die maar constant worden gehouden, bepaalt de veneuze druk de werking van het hart. Ook RUSHMER (1955), die MEIJLER ter staving van zijn mening aanhaalt, plaatst zich op dit standpunt. Hij schrijft: „the energy released during contraction is related to the initial length of the muscle fibres (cursivering van mij) under equal states of responsiveness”. Dat bij verandering van frequentie het „frank-starlingmechanisme” dan ook wel degelijk een rol speelt, bleek reeds uit het onderzoek van PATTERSON en STARLING (1914). Hun conclusie luidt: „If the inflow is maintained constant, alternation of rate of heartbeat does not alter the output per minute. Under the same conditions, increase of pulse rate lowers the venous pressure. If therefore the venous pressure is maintained constant, increased pulse rate increases output (because to maintain the venous pressure constant with rising pulse rate, the inflow must be continually increased)”.

De eigenschap van het hart om bij iedere „state of responsiveness” tot een bepaalde grens op toenemende vulling te reageren met krachtiger contracties, waarborgt de homeostase van de bloedsomloop in vele pathologische toestanden. Tal van ziekteverschijnselen worden er door verklaard en geen enkel feit is er mee in strijd. Ons standpunt is na de discussie van 1960 niet gewijzigd zoals MEIJLER suggereert. Ook vóór die tijd hielden wij rekening met het feit, dat hormonale, nerveuze en metabole factoren de helling van de starlingcurve sterk kunnen wijzigen (zie o.a. MOLHUYSEN 1953, bl. 54).

Kras is de volgende bewering van Dr. MEIJLER (1964): „Meermalen is weerlegd, dat dit mechanisme (bedoeld wordt „the law of the heart”) in het intacte individu werkzaam is”. Weliswaar is het aantonen van het effect van deze wet in het gezonde intacte individu moeilijk, maar nog moeilijker is het bewijs, dat dit effect ontbreekt. Niet voor niets ontwierp STARLING na 1909 het hart-longpreparaat. In deze proefopstelling kan men bijna alle factoren, die de hartfunctie in het intacte individu kunnen reguleren, bestuderen.

Factoren, die de hartwerking door verandering van de „responsiveness” beïnvloeden en die Dr. MEIJLERS speciale belangstelling hebben, doen de curve, welke de verhouding tussen veneuze druk en hartprestatie aangeeft, steiler of minder steil lopen, doch de wet van Starling blijft gelden. Wanneer een hart bv. onder invloed van sympathische prikkels meer arbeid gaat verrichten bij gelijkblijvende veneuze druk betekent dit niet, dat de veneuze druk geen factor van betekenis meer is, het hart heeft alleen een steilere curve gekregen en bij een zelfde veneuze druk behoort nu een grotere prestatie van het hart (SARNOFF e.a. 1960). Al eerder sprak hij van „a family of curves”. Hij toonde het bestaan daarvan aan bij honden met geopende thorax (SARNOFF

1955). Er zijn vele redenen om aan te nemen, dat dit in het intacte individu eveneens het geval is (HAMILTON 1955). WARBASSE, BRAUNWALD en AYGEN (1963) slaagden erin het starling-mechanisme bij intacte honden aan te tonen. Zij concluderen: „these studies indicate that a close and consistent relationship exists between the mechanical activity of the left ventricle and the left ventricular end diastolic filling pressure (LVEDFP). Thus the data are consistent with the hypothesis that Starling's law of the heart operates in the intact animal. As emphasized by Starling the relationship between the LVEDFP and left ventricular activity may be modified profoundly by altering the humoral environment. However when the ventricular function curve was elevated by norepinephrine, the stroke work . . . was again found to be a function of the LVEDFP”.

Wanneer Dr. MEIJLER nu nog volhardt in de mening, dat wij „het complexe functioneren van het hart door simplificatie terugbrengen tot het frank-starlingmechanisme” verdenken wij hem van een onbedwingbare neiging tot onjuiste simplificatie.

Literatuur: BORST, J. G. G. (1963) Hypertensie een homeostatische reactie op een onvoldoende uitscheiding van keukenzout. *Ned. T. Geneesk.* **107**, 2305. — HAMILTON, W. F. (1955) Role of Starling concept in regulation of normal circulation. *Physiol. Rev.* **35**, 161. — MEIJLER, F. L. (1964) *Ned. T. Geneesk.* **108**, 96. — MEIJLER, F. L., F. VAN DEN BOGAARD, L. H. VAN DER TWEEL en D. DURRER (1962) De contractiliteit van het hart. *Ned. T. Geneesk.* **106**, 968. — MOLHUYSEN, J. A. (1953) *De centrale veneuze druk*. Proefschrift Amsterdam. Scheltema & Holkema N.V. — PATTERSON, S. W. en E. H. STARLING (1914) On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J. Physiol.* **48**, 357. — RUSHMER, R. F. (1955) Applicability of Starling's law of the heart to intact, unanesthetized animals. *Physiol. Rev.* **35**, 138. — SARNOFF, S. J. (1955) Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol. Rev.* **35**, 107. — SARNOFF, S. J., S. K. BROCKMAN, J. P. GILMORE, R. J. LINDEN en J. H. MITCHELL (1960) Regulation of ventricular contraction. Influence of cardiac sympathetic and vagal nerve stimulation on atrial and ventricular dynamics. *Circulat. Res.* **8**, 1108. — STARLING, E. H. (1896) Physiological factors involved in the causation of dropsy. *Lancet* I, 1266. — STARLING, E. H. (1909) *The fluids of the body*. Archibald Constable & Co., Londen. — WARBASSE, J. R., E. BRAUNWALD en M. M. AYGEN (1963) Starling's law of the heart. VII: Ventricular function in closed-chest unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.* **204**, 439.

Amsterdam, 27 oktober 1964

J. G. G. BORST

In mijn vorig antwoord (MEIJLER 1964) heb ik mijn kritiek op de zienswijze van Prof. BORST voldoende toegelicht. Het gaat er uiteindelijk om: „Hoe wordt de circulatie geregeld en welke rol speelt het hart hierbij”? Geheel los gezien van mijn eigen onderzoeken, waarbij ik mij tenslotte ook van een sterk vereenvoudigde opstelling bedien, kom ik uitsluitend op grond van bestudering van moderne onderzoeken — waarvan de methodiek de toets der kritiek kan doorstaan en van waaruit niet geëxtrapoleerd is van zeer beperkte, vereenvoudigde proefopstellingen naar de intacte circulatie — tot de conclusie, dat het frank-starlingmechanisme (SARNOFF 1955) de werking van het hart in het intacte organisme niet regelt. De werking van het hart in het intacte organisme wordt namelijk geregeld door frequentieveranderingen, beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel en door hormonale factoren. Voorlopig wordt bij gebrek aan een andere verklaring, voorhands zonder direct bewijs hiertoe aangenomen,

dat de output van linker en rechter hart helft wellicht met behulp van het frank-starlingmechanisme wordt gelijk gehouden.

Nadrukkelijk wil ik er dus op wijzen dat het frank-starlingmechanisme wel bestaat en dat ik niet a priori de werkzaamheid ervan in het intacte organisme ontken, doch dat tot dusver ieder *direct* bewijs, dat dit mechanisme een belangrijke rol speelt bij de regulatie van de werking van het hart in het normale intacte individu ontbreekt. De geldigheid van „the law of the heart” (STARLING 1915) beperke men derhalve tot de omstandigheden die aanleiding gaven tot het formuleren van deze wet. De bewijslast voor de toepasbaarheid van de „law of the heart” berust bij degene die zich van dit mechanisme bij de interpretatie van de regulatie van de intacte circulatie bedient.

Prof. BORST onderstreept zijn standpunt door een gedeelte van een zin van RUSHMER (1955) te citeren. De alinea waaruit dit zinsgedeelte werd gelicht, luidt als volgt: „It is proposed that for the time being Starling's law of the heart (as modified by Wiggers) be further amended to conform to the conditions under which it was derived as follows: The law of the experimentally controlled heart is the same as the law of skeletal muscle in a nerve-muscle preparation, namely the energy released during contraction is related to the initial length of the muscle fibers under equal states of responsiveness. This statement would eliminate the implication that initial length is the dominant factor in cardiac regulation under all conditions until sufficient experimental data can be collected to demonstrate its relative importance in the control of normal and pathological hearts. I have no doubt that a true scientist such as Starling would heartily concur with the objectives which prompt this suggestion”.

Ik heb hieraan niets toe te voegen.

Literatuur: MEIJLER, F. L. (1964) *Ned. T. Geneesk.* **108**, 96. — RUSHMER, R. F. (1955) Applicability of Starling's law of the heart to intact, unanesthetized animals. *Physiol. Rev.* **35**, 138. — SARNOFF, S. J. (1955) Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol. Rev.* **35**, 107. — STARLING, E. H. (1915) *The Linacre lecture on the law of the heart*. Longmans, Green & Co., Londen. 1918.

Amsterdam, 6 november 1964

F. L. MEIJLER

DE INVLOED VAN INFECTIES OP HET KIND IN UTERO

Naar aanleiding van de in mijn caput selectum (DAAMEN 1964) voorkomende zin: „Van de Aziatische griep, zoals deze explosief epidemisch in na-oorlogse jaren voorkwam, is geen dergelijke (embryopathieën verwekkende) invloed vastgesteld”, bracht Dr. M. J. W. DE GROOT een publikatie van het Centraal Bureau voor de Statistiek onder mijn aandacht: *Mortaliteit door aangeboren misvormingen 1950-1961*. Uit deze publikatie blijkt dat in de maanden maart t.m. mei 1958 een statistisch significante verhoging van sterfte ten gevolge van aangeboren misvormingen (dodgeboorte en sterfte < 1 jaar) is vastgesteld. Daarbij dient men voor de sterfte in het eerste levensjaar te bedenken, dat 60 pct hiervan door sterfte in de eerste levensweek wordt ingenomen.

Ierse en Finse onderzoeken wijzen, evenals de Nederlandse, op een verhoogd voorkomen van aangeboren afwijkingen na massaal contact van aanstaande moeders met influenza virus gedurende een periode van de intra-uteriene ontwikkeling van de vrucht, waarin deze laatste gevoelig is voor virus-infecties. Hoewel met deze zuiver statistische gegevens geen sluitende bewijsovervoering geleverd is, acht ik deze, nogal verborgen in Nederlands materiaal voorkomende aanwij-