

NEDERLANDSCH TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE

NOODNUMMER XVI

5 Mei 1945

INHOUD

CLINISCHE LESSEN: G. O. E. LIGNAC, Over coronaire insufficiëntie. blz. 179. — ACTUEELE VRAAGSTUKKEN: P. LOPES CARDOZO, Hoe werken de sulfonamides? bl. 183. — OORSPRONKELIJKE STUKKEN: C. GOEDHART, Balanitis specifica syphilitica (FOLLMANN). bl. 186. - JOH. BOOIJ, Dolantinisme. bl. 188. — REFERATEN: TH. WAGNER-JAUREGG en E. SCHREIBER, Woekering van de schildklier door toediening van allylthio-ureum. bl. 191. - CH. AUBERTIN, Digilanide C. bl. 191. - W. HESS, Cibazoltherapie in de mondheelkunde. bl. 191. - R. SCHMIDT, Oogveranderingen bij trichinose. bl. 192. — ARTS EN SAMENLEVING: Berichten en mededeelingen. bl. 192. — VERZEKERINGSGENEESKUNDE: CA. M. SCHENCK, Overzicht van het aantal zaken van Medisch Tuchtrecht in 1943. bl. 193. — BERICHTEN: Binnenland. bl. 193. - Personalia. bl. 194.

CLINISCHE LESSEN

OVER CORONAIRE INSUFFICIËNTIE

DOOR PROF. DR. G. O. E. LIGNAC, LEIDEN

Zoodra naar de behoefte van de hartspier een tekort aan zuurstof ontstaat, is een toestand geschapen, waarin de coronaire circulatie onvoldoende is. De behoefte aan zuurstof is wisselend; de hoeveelheid circuleerend bloed in de kransslagaderen wordt grooter naarmate de zuurstofbehoefte door meer spierarbeid toeneemt. Het is gebleken, dat de coronaire circulatie, welke haar maximum tijdens de systole bereikt, niet alleen passief van den druk in de aorta afhankelijk is, maar zich naar de zuurstofbehoefte van de hartspier regelt en dat de hoeveelheid circuleerend bloed meer toeneemt met de verhooging der systolefrequentie dan door vergroting van het slagvolume. Het zuurstofverbruik der hartspier wordt door het diastolische hartvolume, dus door de diastolische spanning van de spiervezels, bepaald (STARLING en VISSCHER), al zijn daarnaast nog andere factoren werkzaam. Met de vergroting van het zuurstofverbruik loopt een toeneming der coronaire circulatie parallel. De nervus vagus werkt vernauwend, de sympathicus verwijdend op de kransslagaderen.

De coronaire bloedsomloop kan naar mijn meening *relatief* (latent) of *absoluut* (manifest) insufficiënt zijn. In het eerste geval verkeerden de zuurstofvoorziening en het zuurstofverbruik der hartspier, hetzij plaatselijk of algemeen, in een labiel evenwicht; deze toestand kan voor een niet opzettelijk daarop gericht klinisch onderzoek (zoals bij voorbeeld door voorzichtige belasting van de hartspier of vermindering van den zuurstoftoevoer) verborgen blijven. De relatieve coronaire insufficiëntie kan na korteren of langeren duur in een absolute overgaan. De absolute coronaire insufficiëntie kan zich ook zonder voorafgaande relatieve insufficiëntie acuut voordoen bij voorbeeld door een embolus in een

der kransslagaderen of haar groote takken, door reflectorische kramp van overigens gezonde of nauwelijks zieke coronaire arteriae, zooals bij longembolie door den pulmocoronairen reflex of door kramp, opgewekt van de galblaas, den oesophagus, het maagdarmkanaal, de hiatushernia uit. De absolute insufficiëntie kan, indien ze in de crisis niet den dood van den patiënt ten gevolge heeft, in een relatieve insufficiëntie overgaan of wel de coronaire bloedsomloop herstelt zich volkomen.

De hyp- of anoxaemie openbaart zich anatomisch op drieërlei wijze: 1e. door vetphaneose in de hartspiervezels, daar het celvet door onvoldoende verbranding blijft liggen en zichtbaar wordt (in den typischen vorm bekend als „tiggerhart”); 2e. door haardvormige, degeneratieve atrophie (bruine atrophie of atrophia fusca, door plaatselijke hypoxaemie, N. PH. TENDELOO); 3e. door necroses, welke diffuus haardvormig vooral in de subendocardiaal gelegen spierlagen en papillaire spieren voorkomen (F. BÜCHNER) of door typische ischaemische necroses met haemorrhagische randzone („hart- of myocardinfarct”), welke meer aangesloten een grooter deel der hartspier in beslag nemen. De necroses en hun litteekens zijn de ernstigste, irreversibele en objectieve manifestaties eener plaats gehad hebbende circulatiestoornis of van een acuut zuurstofgebrek, hoe dan ook tot stand gekomen.

Het acute zuurstofgebrek, beperkt en zeer tijdelijk, komt subjectief in zijn meest kenmerkenden vorm als een aanval van angina pectoris (angor pectoris) tot uiting, terwijl objectief de veranderingen der electricische verschijnselen van het hart tijdelijk en reversibel in het electrocardiogram als karakteristiek geldend voor den toestand eener coronaire insufficiëntie vastgesteld kunnen worden. De blijvende afsluiting van een der kransslagaders of haar groote takken (bij voorbeeld door een thrombus of embolus) komt klinisch onder andere in het syndroom van den status anginosus en in het electrocardiogram tot uitdrukking. Overleeft de patiënt deze catastrofe korteren of langeren tijd, dan kan de patholoog-anatomist deze wurging van een grooter gebied der hartspier vaststellen als: een „myocardinfarct” met of zonder pariëtale endocarditis en thrombus en plaatselijke of diffuse pericarditis; een myomalacie (met of zonder ruptuur); een litteken met uitbochtiging, aneurysma cordis, met pericardiale synechiën of concretio pericardii.

Velerlei oorzaken kunnen een coronaire insufficiëntie ten gevolge hebben. Zij kunnen van *mechanischen* aard, van *haemodynamischen* oorsprong of wel *in den toestand van het bloed zelf* gelegen zijn; een pathologische belasting van het hart kan te hooge eischen stellen aan den coronairen bloedsomloop.

De bloedvoorziening van de hartspier geschiedt rechtstreeks via de linker en rechter kransslagader, welke, behalve door praecapillaire anastomoses, ook door middel van fijne, anastomoseerende periphere takken in de papillaire spieren, de subendo- en subepicardiale spierlagen en vooral in het septum ventriculorum met elkaar in verbinding treden. De rijkdom aan anastomoses is *individueel* verschillend en neemt met den *ouderdom* toe. Het coronaire stroomgebied vormt een relatief gesloten systeem, al staat het normaliter door anastomoses met de vaten van het pericard en de vasa vasorum aortae in verbinding. Hierin kunnen echter door vergroeiingen, al of niet kunstmatig tot stand gekomen, belangrijke veranderingen teweeg worden gebracht, welke een mogelijke collaterale bloedverzorging ten goede komen.

De kransslagaderen zijn anatomisch dus geen eindarteriae, maar gedragen zich functioneel dikwijls als zoodanig. Een collaterale circulatie zal tijd moeten hebben om zich naar de veranderde omstandigheden te regelen. Het hangt af van de volledigheid eener afsluiting en de plaats, waar die zich ontwikkelt, van de snelheid harer tot stand koming en anderzijds, zonder circulatiehindernis, van de oogenblikkelijke zuurstofbehoefte der hartspier, of een collaterale bloedsomloop zich *bijtijds* en *volledig* door verwijding der bestaande anastomoses, vorming van nieuwe anastomoses en in-werking-treding van „rustende” verbindingstakken kan ontwikkelen. Een retrograde bloedtoevoer via de venae THEBESII zou voor het tehulpkomen aan de coronaire circulatie geen beteekenis hebben.

De *mechanische* oorzaken eener coronaire insufficiëntie zijn de stenoses der oorsprongsplaatsen van de kransslagaderen door sclerotische verdikking van de intima aortae in den sinus VALSALVAE, wel of niet op den bodem eener mesaortitis luetica. Sclerotische plaques, bij voorkeur gezeteld op de aftakingsplaats van den ramus descendens anterior der linker kransslagader, of wel ringvormige, stenoseerende bindweefselverdichtingen, weer bij voorkeur in de intima der linker coronaire arterie genesteld, zijn evenzoo vele hinderlijke actoren voor den coronairen bloedsomloop. Reeds onder normale omstandigheden

worden aan den linker coronairen bloedsomloop hogere eischen gesteld dan aan den rechter. Zou hier een versterkte slijtage een aetiologisch moment voor de voorkeur der arteriosclerotische afwijkingen voor de linker kransslagader kunnen zijn? Het primair of secundair in de sclerose ontwikkelde atheroom biedt met zijn endotheelbeschadiging of defect een gunstige plaats voor de ontwikkeling van een thrombus.

Het veelvuldige voorkomen van slagaderatheroom en (of) -sclerose bij lijdens aan vetzucht, diabetes, cholelithiasis en chronische hypertonie verklaart het feit, dat een behoorlijk contingent ervan door een coronaire insufficiëntie geplaagd wordt. Bij de bovengenoemde chronische vaatziekten ontwikkelt zich een sluipende coronaire insufficiëntie, welke aanvankelijk relatief is, weliswaar onderbroken kan worden door acute aanvallen van absolute coronaire insufficiëntie ten gevolge van bij voorbeeld sterken lichaamsarbeid (angine d'effort), overgang van warmte in koude, een overvloedigen maaltijd, een psychisch affect, ten slotte overgaat in het stadium van chronische absolute insufficiëntie.

Moet behalve of zonder deze anatomische stenoses nog een functioneele vernauwing door kramp der gladde spiercellen voor het tot stand komen eener coronaire insufficiëntie worden aangenomen? Van klinische zijde wordt deze vraag bevestigend beantwoord, onder verwijzing naar een mogelijke *analogie* met claudicatio intermittens en naar het therapeutische effect van vaatverwijdende middelen, maar men waarschuwt tevens tegen het aannemen van zuiver angiospastische toestanden van het coronaire systeem onder nerveuse en psychische invloeden (VON BERGMANN). Versche myocardnecroses zijn bij jonge epilepsielijders met gezonde kransslagaderen gevonden. Zij zouden het gevolg van arterieelen spasmus zijn (*spastische necroses*, G. B. GRUBER EN LANZ, NEUBURGER). Het hormoon uit de achterkwab van de hypophyse, het pitressine, verwekt in hooge doses bij dieren kramp der kransslagaderen; chloroform werkt lokaal samentrekkend op deze vaten. Misschien moet ook de werking van nicotine op het hart in deze richting gezocht worden.

Dynamisch bemoeijlikt en daardoor insufficiënte coronaire bloedsomloop vindt bij shock plaats; proefondervindelijk is dit door het aantoonen van hyp- of anoxaemische hartspiernecroses en typische veranderingen in het electrocardiogram vastgesteld. Een onvoldoende coronaire circulatie kan zich bij klepgebreken, met name bij de aorta-insufficiëntie, zonder bijkomende oorzaken, voordoen en vindt een verklaring in de verminderde bloedvulling der coronaire arteriae door de, tijdens de diastole plaats vindende, regurgitatie van het bloed, waarbij tevens bedacht moet worden, dat de zuurstofbehoefte van het hypertrophische hart grooter is dan normaal. Angina pectoris evenals necroses in de hartspier van den *rechter* ventrikel zijn bij mitralisstenose waargenomen.

Bij ernstige graden van anaemie neemt de zuurstofspanning van het bloed dusdanig af, dat zelfs een vermeerdering van het circuleerende bloed per tijds eenheid hieraan niet vermag tegemoet te komen. Stenocardische aanvallen zijn bij chronische en acute anaemieën waargenomen en verdwijnen door verbetering van het haemoglobinegehalte. Bij patiënten met chronische anaemieën, vooral perniciose anaemie, worden herhaaldelijk de hypoxaemische vetphaneroses als „tjgerhart” gevonden; anoxaemische necroses zijn op de praedilectieplaatsen in de hartspier bij acuut zwaar bloedverlies en ernstige chronische anaemieën, zooals perniciose anaemie, bij zeer anaemische leucaemiepatiënten en haemolytische anaemie aangetroffen. De kransslagaderen bleken in deze gevallen vrij van stenoses te zijn. Fraaie proeven op konijnen, welke adergelaten waren en daarna aan lichamelijke inspanning blootgesteld werden, toonden in het electrocardiogram en anatomisch den toestand van acute coronaire insufficiëntie (F. BÜCHNER, F. BÜCHNER EN W. VON LUCADOU). Verkleining van de haemoglobine-oppervlakte door binding aan koolmonoxyde doet aan de zuurstofvoorziening van de hartspier eveneens te kort. Angineuse aanvallen en krachten zijn in het subacute stadium der vergiftiging waargenomen. Reeds lang bekend zijn de typische, kleine necrotische plekjes in de subendocardiale lagen der linker hartspier. Deze waarnemingen bij den mensch vinden een steun in de experimenten van CHRIST met koolmonoxyde op konijnen. Dat hypoxaemie der hartspier met de gevolgen hiervan door een te gering zuurstofgehalte der atmosfeer tot stand kan komen, is duidelijk (vliegen op groote hoogte). Proeven op konijnen hebben ook hier waardevolle gegevens verschaft.

Acute pathologische belasting, hetzij van den linker of van den rechter ventrikel, kan een discongruentie doen ontstaan tusschen den zuurstofhonger der hartspier en haar zuur-

stofvoorziening. Het blijkt fysiologisch, dat de zuurstofbehoefte der hartspier sterker stijgt door verhooging van den arterieelen druk dan door vergrooting van het slagvolume bij overigens gelijken arbeid. De linker kamer krijgt het bij de acute glomerulonephritis door de acute bloeddrukstijging in het arterieele systeem hard te verantwoorden. Abnormale eischen aan de bloedvoorziening van het hart worden bij acute, overdreven sportprestaties gesteld. Worden gezonde konijnen in een looptrommel tot maximale lichamelijke inspanning gedwongen, dan vindt men reversibele kenteekenen van een acute coronaire insufficiëntie in het electrocardiogram en hyp- of anoxaemische necroses in de subendocardiale spierlagen van de linker kamer. Bij het acute cor pulmonale (MC. GINN en WHITE, 1934), veroorzaakt door emboli in de groote takken van de arteria pulmonalis, heeft men een toestand van acute coronaire insufficiëntie, voornamelijk den rechter ventrikel betreffende; de kransslagaderen kunnen daarbij volkomen intact blijken. Postmortaal kunnen hier talrijke kleine, subendocardiale necroses in den wand van de *rechter* kamer worden gevonden. Proefondervindelijk onderzoek bij honden toonde aan, dat de typische electrocardiographische verschijnselen van coronaire insufficiëntie bij longembolie wegblijven, wanneer men tevoren de nervi vagi doorsnijdt. Men haalt deze uitkomsten wel aan als steun voor de opvatting van het bestaan van een pulmocoronairen reflex, welke, door de emboli opgewekt, de kransslagaderen doet vernauwen (SCHERF en SCHÖNBRUNNER).

De chronische, pathologische belasting van het hart vereischt nog een aparte bespreking. Zij heeft ten gevolge een chronisch vermeerderde bloeddorstrooming van het coronaire vaatstelsel en zijn anastomoses, welke verwijding in het bijzonder bij de excentrische (dilatatie-) hypertrophieën duidelijk is vast te stellen. De maat der diastolische vezelspanning bepaalt den graad van den zuurstofhonger en met den graad van den zuurstofhonger neemt de hoeveelheid van het circuleerende bloed toe. Functioneel en anatomisch regelt het coronaire vaatstelsel zich naar de chronisch belaste hartspier, welke hypertrophieert, zooals bij chronische hypertonie, chronische klepgebreken als insufficiënties en stenoses (meestal komen deze samen aan één klep voor), namelijk de linker ventrikel bij aorta- en de rechter ventrikel bij mitralisklepgebreken, bij chronisch longemphyseem of in het algemeen bij drukverhooging in het pulmonale vaatsysteem (het chronische cor pulmonale). Is de chronische belasting progressief, dan zijn voor het voortbestaan eener ongestoorde bloedvoorziening van de hartspier, afgezien van intusschen voor den dag komende sclerotische vaatveranderingen (zooals bij chronische hypertonie), nog andere factoren van betekenis. Pathologische bloedverdeeling, waardoor een ander orgaan veel bloed aan de algemeene circulatie onttrekt (bijvoorbeeld het maag-darmkanaal bij een overvloedigen maaltijd), kan bij het in labiel evenwicht verkeerende hart een acute coronaire insufficiëntie doen ontstaan. Het ademhalende oppervlak van de gehypertrophieerde hartspiervezel is relatief kleiner dan van de normale; daardoor wordt de zuurstofvoorziening ervan bemoeilijkt, terwijl bovendien de capillairen ieder voor zich een grooter gebied krijgen te verzorgen. Met de belasting der hypertrophische hartspiervezels neemt de zuurstofbehoefte toe en aldus is het begrijpelijk, dat op de phase der harthypertrophie met aangepasten coronairen bloedsomloop via een relatieve coronaire insufficiëntie de phase der decompensatie van de zuurstofvoorziening volgt. In het klinische beeld eener chronische, absolute coronaire insufficiëntie zouden de angineuse klachten op den achtergrond treden, en zou drukgevoel op de borst met voortdurende overgevoeligheid der huid van borst, linker halszijde en linker arm voor aanraking en kortademigheid dit beheerschen (KROETZ), terwijl de zieken niet zelden over doffe pijn in de hartstreek klagen (HOCHREIN, VON BERGMANN).

Uit het voorgaande is gebleken, dat de coronaire insufficiëntie onmiskenbaar nu eens den linker dan weer den rechter ventrikel treft, afhankelijk van de eischen, welke nu eens meer aan den linker dan weer meer aan den rechter ventrikel worden gesteld. Toch ziet men niettegenstaande algemeene hypoxaemie (anaemie, anaemie met sterken lichaamsarbeid, koolmonoxydevergiftiging, verblijf op zeer groote hoogte, shock) de necroses in den wand van den linker ventrikel overwegen. Van fysiologische zijde wordt een bijzondere gevoeligheid van den linker ventrikel, vooral van zijn punt, voor schadelijkheden aangenomen.

De opvattingen omtrent den oorsprong en de bron der pijn bij angina pectoris hebben in het licht van de kennis omtrent de coronaire insufficiëntie een wijziging ondergaan. De acute rekking van den aorta-oorsprong en het hart tijdens den aanval (door VAQUEZ en MANOUÉLIAN röntgenologisch vastgesteld) zou de pijn veroorzaken (rekkingspijn,

aortalgie); men zoekt den oorsprong en de bron der pijn in den kramp van de gladde spiercellen der kransslageraden. Tegenwoordig telt de myogene pijntheorie de meeste aanhangers. Men redeneert hier naar analogie onder verwijzing naar de volgende eenvoudige proef (WILLIAM EN WEBSTER, LEWIS c.s.): omsnoert men den arm zoodanig, dat de arterieele bloedtoevoer sterk beperkt wordt, dan bemerkt de proefpersoon geen pijn, zolang de arm in rust is; maakt de proefpersoon echter spierbewegingen, dan bespeurt hij hevige pijn in de spieren; dáár moet men dus den oorsprong der pijn zoeken. Door de hypoxaemie tijdens den spierarbeid vinden volledige verbranding der koolhydraten noch resynthese plaats, de intermediaire producten der koolhydraatafbraak zouden de sensible lichaampjes prikkelen en aldus pijn verwekken. Men zoekt dus in bovenvermelde theorie de bron der pijn in de plaatselijke of algemeene bloed- en dus zuurstofarmoede der hartspier. De pijntheorieën der angina pectoris sluiten elkaar niet uit en concurreeren in de verklaring van het ontstaan der pijn. R. LERICHE stelt de vraag, of de doodsangst, welke met de hevige pijn gepaard gaat, een stellair phenomeen is. Hij kon door infiltratie-anaesthesie van het ganglion stellatum bij 2 patiënten voor geruimen tijd angst voorkomen.

Plaatsgebrek verbiedt een bespreking van de genezing of verlichting brengende operatieve ingrepen in het licht der kennis omtrent de coronaire insufficiëntie.

ACTUEELE VRAAGSTUKKEN

ONDER LEIDING VAN DR. D. KLINKERT, TE 'S-GRAVENHAGE



HOE WERKEN DE SULFONAMIDES? I)

DOOR DR. P. LOPES CARDOZO, ARTS TE GRONINGEN

Om zooveel mogelijk profijt te trekken van het gebruik van een geneesmiddel is het noodig, dat men eenig inzicht heeft in de wijze waarop het werkt. Slechts dan kan men de optimale doseering en duur der toediening bepalen; slechts dan ook doelbewust een adjuveerende behandeling er bij instellen en andere therapie, die het medicament in zijn werking belemmert, weglaten.

In het algemeen kan een geneesmiddel bij een infectieziekte op drie manieren werken: het kan op het macro-organisme een gunstigen invloed uitoefenen, het kan de bacterieproducten ontgiftigen of het kan aan de micro-organismes schade toebrengen.

Nu is het merkwaardig hoe weinig het lichaam van mensch en dier in het algemeen op de sulfanilamides reageert. Afgezien van eenige antipyretische werking van sommige sulfonamides (vooral sulfapyridine) is er van de gangbare *pharmacologische werkingen eigenlijk geen*, die hier het vermelden waard is. Ook een soms veronderstelde werking via prikkeling van het reticulo-endotheliale stelsel, welk systeem trouwens bij acute infectie-

1) *Noot bij de correctie.* No. 2 van de *Renseignements scientifiques* van het Roode Kruis, dat na het schrijven van bovenstaand overzicht is verschenen, bevat een zeer uitvoerig referaat over penicilline. Ik ontleen hieraan een Amerikaansche statistiek, die in 1942 is samengesteld door het „Committee on Chemo-Therapeutics and Other Agents”, van 500 gevallen, behandeld door 22 groepen van onderzoekers:

staphylococcussepsis: 91 behandelde zieken, waarvan 54 geheel zijn genezen of belangrijk zijn verbeterd. 34 patiënten zijn overleden: daarvan hadden 3 een beiderzijdsche etterige pyelonephritis, 3 zeer uitgebreide brandwonden, 9 een staphylococcus-endocarditis; de overigen zijn, daar het de eerst behandelde zieken betrof, waarschijnlijk met te lage doseeringen behandeld. Sulfanilamido-resistente streptococcusinfecties: 33 gevallen met in het algemeen gunstige resultaten.

Longontsteking: 76 gevallen met gunstige resultaten. Pneumococcusmeningitis: op 21 gevallen slechts 7 genezingen. (Waarschijnlijk was toen nog niet bekend, dat penicilline intralumbaal moet worden toegediend (ref.)). Endocarditis lenta: in 17 gevallen geen resultaat, behalve 3 tijdelijke verbeteringen. Sulfanilamido-resistente gonorrhoe: 129 patiënten zijn allen in 48 uur genezen, uitgezonderd 4, die een recidief kregen.