

- HELLEMA, M. J. C. en J. A. J. VERGROESEN (1966) Een geval van congenitale toxoplasmose. *Ned. T. Geneesk.* 110, 1457.
- KABELITZ, H. J. (1959) Abdominelle Symptome bei postnatal erworbener Toxoplasmose. *Dtsch. med. Wschr.* 84, 1379.
- MEADE, B. W. en S. B. ROSALKI (1963a) Serum enzyme activity in normal pregnancy and the newborn. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 70, 693; (1963b) The origin of increased maternal serum activity in pregnancy and labour. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 70, 862.
- MILLER, M. L., W. J. ARONSON en J. S. REMINGTON (1969) Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. *Ann. intern. Med.* 71, 139.
- REMINGTON, J. S. en M. L. MILLER (1966) 19 S and 7 S anti-toxoplasma antibodies in diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 121, 357.
- REMINGTON, J. S., L. JACOBS en H. E. KAUFMAN (1960a) Toxoplasmosis in the adult. *New Engl. J. Med.* 262, 180; (1960b) Human toxoplasmosis. *New Engl. J. Med.* 262, 237.
- REMINGTON, J. S., M. J. MILLER en I. BROWNLEE (1968) IgM antibodies in acute toxoplasmosis; II: Prevalence and significance in acquired cases. *J. Lab. clin. Med.* 71, 855.
- ROUQUÈS, L. (1969) La toxoplasmose. *Presse méd.* 77, 595.
- SHERLOCK, SH. (1969) *Diseases of the liver and biliary system*, bl. 554, 4e druk. Blackwell, Oxford.
- THALER, H. (1969) Die Toxoplasmose Hepatitis. In: *Leberbiopsie*, bl. 137. Springer, Heidelberg.
- VISCHER, T. L., C. BERNHEIM en E. ENGELBRECHT (1967) Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. *Lancet* II, 919.
- VOGEL, C. L. en M. N. LUNDE (1969) *Toxoplasma* serology in patients with malignant diseases of the reticuloendothelial system. *Cancer (Philad.)* 23, 614.
- WAAIJ, D. VAN DER (1964) Epidemiologische aspecten van toxoplasmose voor en na de geboorte. *Ned. T. Geneesk.* 108, 688.

December 1973

TECHNISCHE AANWINSTEN

Elektrisch demonstratiemodel van de prikkelgeleiding van het hart

L. H. VAN DER TWEEL¹, L. SCHOO^{1,2}, R. M. HEETHAAR^{3,4} EN F. L. MEIJLER³

Inleiding

Voor de huidige behandeling van hartpatiënten wordt in toenemende mate een beroep gedaan op paramedisch personeel. Van hen wordt onder andere verwacht dat zij ritmestoornissen, die bijvoorbeeld in de acute fase van het hartinfarct herhaaldelijk optreden, kunnen herkennen en classificeren. Wegens de betekenis van deze stoornissen voor het ziekteverloop, moet vaak snel worden ingegrepen. Om verpleegkundigen en anderen die met patiëntenbewaking zijn belast een directer inzicht in de elektrische activiteit van het normale, maar ook van het abnormale hart te geven, werd het in dit artikel beschreven elektrische kunsthart geconstrueerd. Dit model bleek, nadat het enige tijd was gebruikt, niet alleen van belang te zijn voor de opleiding van paramedische medewerkers, maar

SAMENVATTING

Er wordt een (elektronisch) model beschreven, dat dienst kan doen voor onderwijs aan paramedisch personeel en artsen. Het model is in staat de meest voorkomende geleidings- en ritmestoornissen alsmede het normale excitatiepatroon van het hart op eenvoudige wijze na te bootsen en zichtbaar te maken.

ook zeer nuttig voor de nascholing van artsen en specialisten. Dit is de reden dat de principes en de uitvoering van het elektrische model van het hart hier worden beschreven.

Elektrofysiologische principes

Het model berust op het elektrofysiologische gegeven dat activiteit die in een bepaald deel van het hart wordt opgewekt, zich in beginsel naar verschillende kanten kan voortplanten. In ons model is dit beperkt tot twee richtingen. Het model is opgebouwd uit basiselementen die men als een representatie van een hartspiercel zou kunnen beschouwen. Een dergelijke „cel” dient een refractaire periode te bezitten. Tijdens de re-

¹Uit het laboratorium voor Medische Fysica van de Universiteit van Amsterdam.

²Uit de Cardiologische Kliniek en de afdeling Klinische Fysiologie van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.

³Uit de afdeling Hart- en Vaatziekten van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

⁴Uit het laboratorium voor Medische Fysica van de Rijksuniversiteit te Utrecht.

fractaire periode is de cel⁵ onprikkelbaar waardoor een binnen die periode vallende prikkel geen nieuwe activering kan veroorzaken. Deze refractaire periode heeft onder andere tot gevolg dat bij een regelmatig ritme de richting van de activering bepaald is. Ook dient ons basiselement te beschikken over een zogenaamde uitsteltijd die de „voortplantingssnelheid” bepaalt. De uitsteltijd bepaalt hoe lang het duurt voordat de geactiveerde cel de prikkel kan doorgeven. In totaal zijn 17 elementen gebruikt die 81 lampjes bedienen. Als een element wordt geactiveerd, lichten één of meer lampjes gedurende een korte tijd op. Indien men ieder lampje afzonderlijk zou laten oplichten, zou de voortgeleiding als meer continu ervaren worden. In de praktijk blijken drie groepen lampjes voor de boezems, één groep voor de AV-knoop, twee voor de bundel van His, vier voor elke bundeltak en vijf groepen voor de kamerspier een redelijk beeld te tonen dat tevens nog een bepaalde mate van continuïteit in de voortgeleiding suggereert. Figuur 1 toont de opbouw van het huidige instrument.

⁵Aangezien „cel” en element nogal eens door elkaar zullen worden gebruikt, is verder afgezien van het gebruik van storende aanhalingstekens, ook bij andere fysiologische termen die in het model op elektronische wijze zijn weergegeven.

Beschrijving van de basiselementen

In het blokschema (fig. 2) ziet men de opbouw van de elementen van het geleidingssysteem met de verbindingen naar de naburige elementen. Desgewenst kan iedere cel over een automatische beschikken, een elektronische schakeling die aan zichzelf overgelaten met een bepaald ritme impulsen afgeeft. De impulsvorming komt overeen met de depolarisatie in de werkelijkheid. Dit is verder niet in het blokschema aangegeven. De frequentie van die eigen impulsvorming is regelbaar via een variabele weerstand die een tijdconstante verandert (zie ook VAN DER TWEEL e.a. 1973).

De cel is echter ook van buitenaf te prikkelen. Indien er bijvoorbeeld een signaal van een andere cel op terechtkomt, zal activering optreden als de cel zich niet in de refractaire periode bevindt. Als de cel zich ontlad, wordt na een tijd, die ook weer instelbaar is, door een uitstelschakeling de prikkel naar een volgende cel doorgegeven. Zoals reeds is vermeld, is er na iedere activering een dode tijd, het equivalent van de absolute refractaire periode, die eveneens instelbaar is. Het herstel van de mogelijkheid de cel opnieuw te activeren, vindt echter abrupt plaats en niet geleidelijk zoals in werkelijkheid. Het aanbrengen van zulk een geleidelijk herstel zou evenwel maar weinig aan de eigenschappen van het model veranderen. Ook de duur van de refractaire periode is instelbaar.

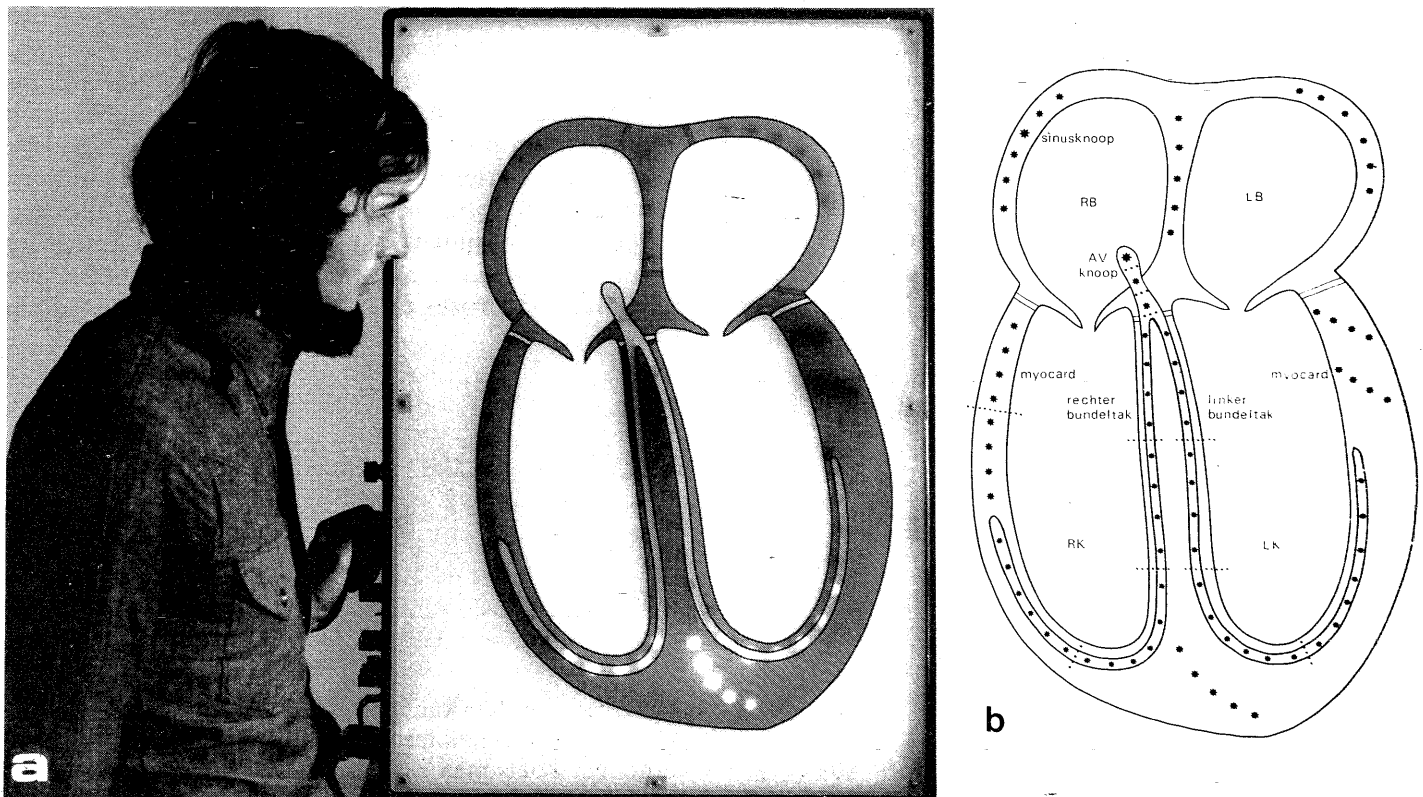


Fig. 1. a. Het model in werkelijkheid. b. Opbouw van het model waarbij alle lampjes zijn weergegeven met een sterretje. Een stippellijn of een spatiering geeft de scheiding tussen de groepen aan. In het kamerseptum zijn geen eigen (spier)elementen opgenomen.

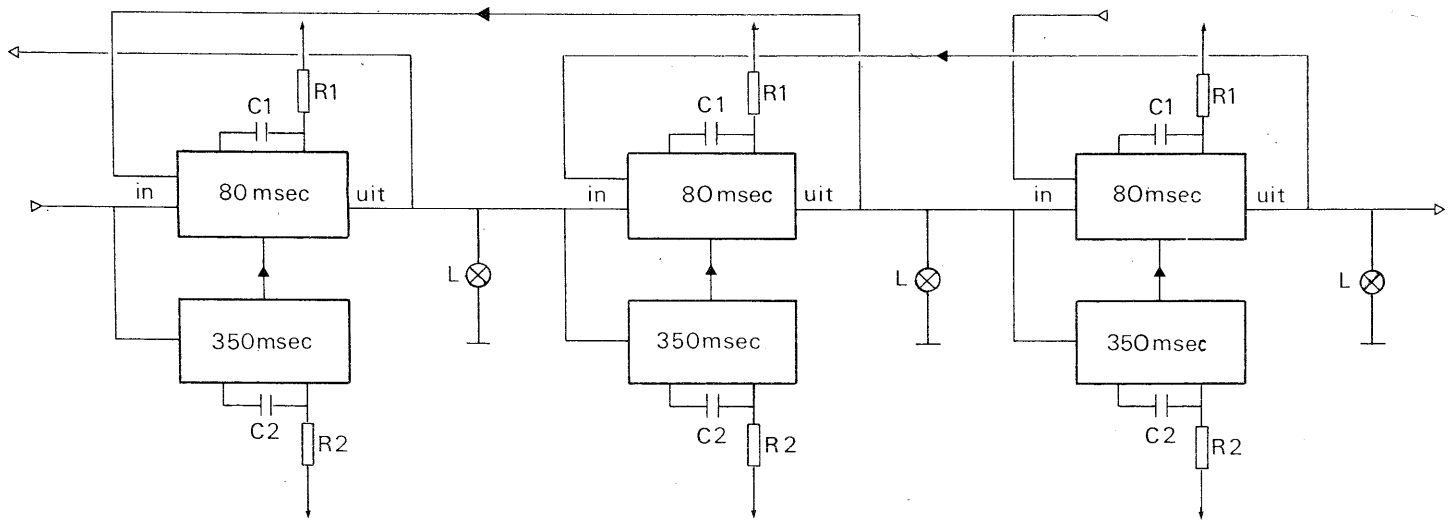


Fig. 2. Schakeling van drie elementen van het geleidingssysteem. De cel is opgebouwd uit twee geïntegreerde monostabiele multivibratoren (type SN 74121N). R_1C_1 bepaalt de uitsteltijd (80 msec.), R_2C_2 de refractaire periode (80 + 350 msec.). Men kan zien dat het model geen voorkeursrichting heeft. De twee ingangen worden om schakeltechnische redenen voor de heen- en teruggaande voortplantingsrichtingen gebruikt. L = lampindicator 12 V - 50 mA.

Zoals men in figuur 2 kan zien, is de cel opgebouwd uit twee monostabiele multivibratoren (type SN 74121N). De ene multivibrator bepaalt de „voortplantingstijd” (uitsteltijd 80 msec.), de andere te zamen hiermee de refractaire periode (350 msec.). In de tabel zijn de uitsteltijden en de refractaire periodes van de afzonderlijke elementen aangegeven.

Een verfijning van het model vindt men bij die cellen die de AV-knoop moeten voorstellen. Op heel natuurlijke wijze bleek het mogelijk om pathologische eigenschappen aan te brengen, zoals het Wenckebach-fenomeen, uiteraard in primitieve vorm. Zoals men weet kan het Wenckebach-fenomeen worden verklaard door het steeds langer worden van de refractaire periode van het geleidingssysteem bij opeenvolgende excitaties. Op een gegeven ogenblik wordt de refractaire periode dan zo lang dat de eerstvolgende excitatie niet meer voortgeleid kan worden. Door de span-

ning die de duur van de refractaire periode bepaalt bij iedere slag automatisch te verlagen, neemt deze periode toe en door dit te laten sommeren over een bepaalde tijd bleek het mogelijk een logische representatie van het Wenckebach-fenomeen te verkrijgen (fig. 3). De klinisch meestal zichtbare verlenging van de PQ-tijd is, hoewel in principe aanwezig, niet duidelijk gerepresenteerd.

Werking en mogelijkheden van het model

Uiteraard wordt de hoogste spontane ontladingsfrequentie gegeven aan het element dat de sinusknop voorstelt. Een potentiometer maakt het mogelijk deze frequentie te variëren van 25 tot 150 slagen per minuut. Hiermee zijn de normaal voorkomende sinusknopfrequenties dus ongeveer gehalveerd. Deze vertraging is aangebracht om een goede visuele representatie van het activeringsproces te waarborgen. De langste dode

UITSTELTIJDEN EN REFRACTAIRE PERIODES VAN DE AFZONDERLIJKE ELEMENTEN

	Uitsteltijd (in msec.)	Refractaire periode (in msec.)
Rechter boezem	80	260
Linker boezem	80	300
AV-knoop	300	750
Bundel van His (2 delen)	300	800
Linker en rechter bundeltakken (4 delen)	80	350
Bundel van Kent	80	700

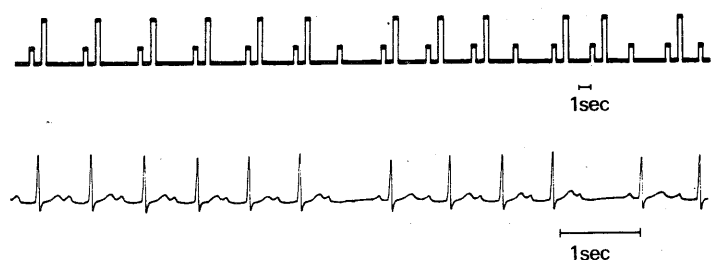


Fig. 3. De impulsen van boezem en kamer van het model bij het Wenckebach-fenomeen, als de boezemfrequentie wordt verhoogd. Zoals men ziet valt steeds sneller een kamerslag weg. Ter vergelijking een echte „Wenckebach”, waarbij ook nog de verlenging van de PQ-tijd kan worden opgemerkt. (Overgenomen uit: MEIJLER, F. L., E. O. ROBLES DE MEDINA en A. N. E. ZIMMERMAN 1971).

tijd, die van de AV-knoop, is 800 msec. Daardoor kan bij een sinusritme van meer dan 75 slagen per minuut, de AV-knoop dit ritme niet meer 1 op 1 volgen. Er ontstaat dan allereerst een 2:1-block dat bij verdere verhoging van de boezemfrequentie kan toenemen tot 3:1. Door voor de AV-knoop een langere uitsteltijd te kiezen, is het mogelijk de langzame voortplanting die normaliter in deze knoop plaatsvindt, duidelijk te demonstreren.

Het aanbieden van extra prikkels op verschillende plaatsen van het hartmodel

Bij de onderzoeken aan het hondehart — zoals oorspronkelijk beschreven door VAN DAM e.a. 1956 — en later bij de diagnose van ritmestoornissen van het mensenhart (DURRER 1968) werd het ECG dat van een bepaalde plaats van het hart werd afgeleid, gebruikt om een prikkeltoestel zodanig te sturen dat na een gekozen uitsteltijd een extrasystole kon worden opge-

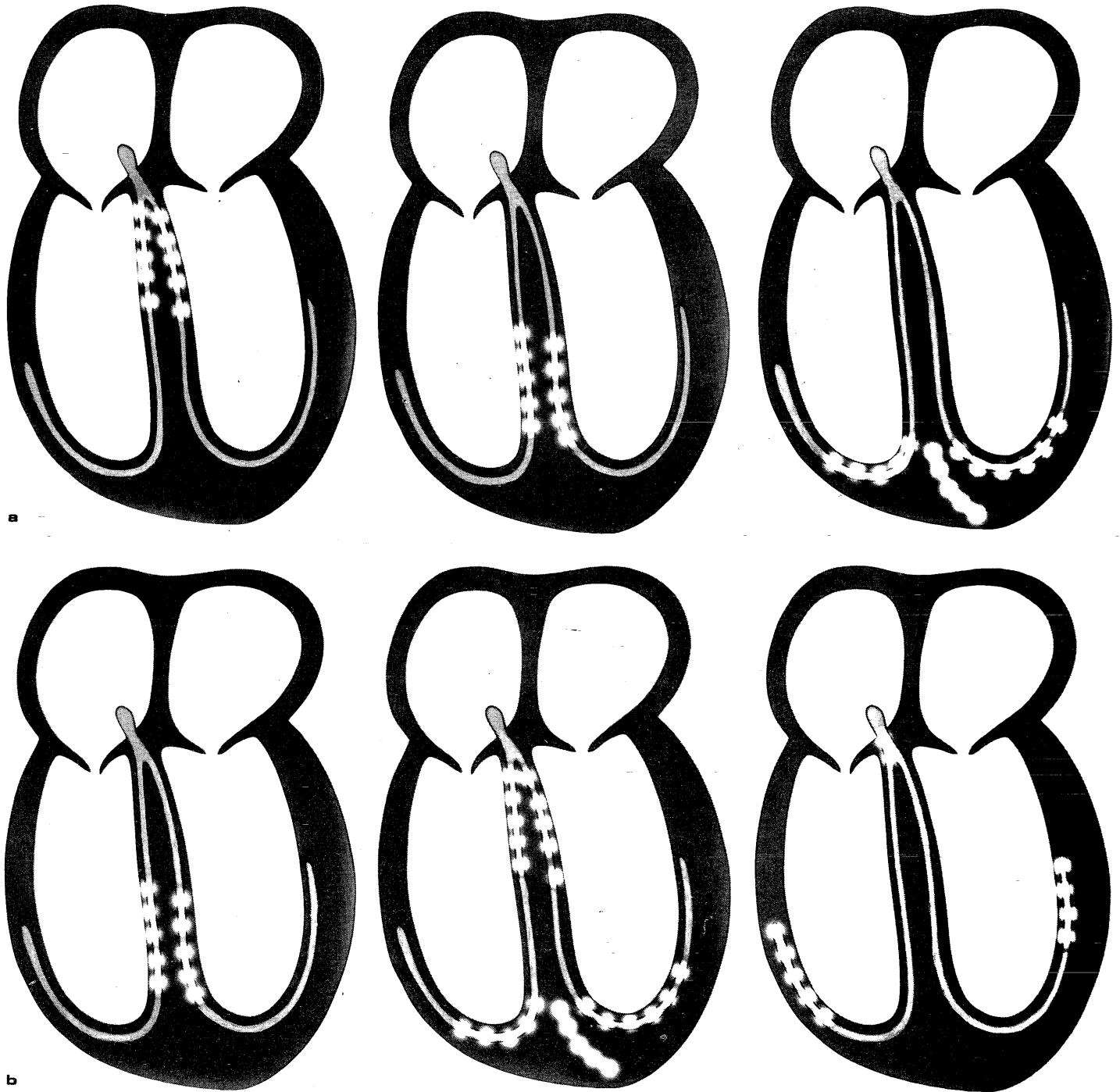


Fig. 4. a. Drie momentopnamen van een normale activering. De activeringsgolf loopt slechts in één richting. b. Drie momentopnamen van een kunstmatig opgewekte extrasystole. Vanuit het geprikkelde punt vertrekken twee activeringsgolven in tegengestelde richting.

wekt op dezelfde of op een andere plaats van het hart. Op soortgelijke wijze is het mogelijk vanuit het model op iedere willekeurige plaats een impuls af te leiden op het ogenblik dat een element wordt geactiveerd. Met behulp van een zelfde prikkeltoestel als in de kliniek wordt gebruikt, kan na een willekeurige uitsteltijd een elektrische stroomstoot worden gegeven, die hetzelfde of een ander element activeert, indien althans de dode tijd is afgelopen. Als men dit bijvoorbeeld op de boezem doet, kan men net als in werkelijkheid de refractaire periode meten door vast te stellen bij welke uitsteltijd de desbetreffende cel nog juist (extra) geactiveerd wordt. Ook kan men op deze wijze de refractaire periode van bijvoorbeeld de „AV-knoop” bepalen. Het is interessant om het doven van een te vroeg vallende impuls in deze AV-knoop te zien, waardoor de extrasystole niet tot de kamers doordringt. Dit gebeuren is vergelijkbaar met de blokkering in de AV-knoop bij te snel boezemritme of bij een vroeg vallende boezem-extrasystole (HEETHAAR e.a. 1973).

Indien men op een bepaalde plaats in de kamers een extra impuls aanbrengt, ziet men ten eerste dat bij voldoende lange uitsteltijd de impuls zich op dezelfde wijze als in het normale hart naar twee kanten (ante-graad en retrograad) verspreidt. Bovendien kan men zien dat een ventriculaire extrasystole alleen naar de boezems wordt teruggedleid als de AV-knoop voldoende tijd voor herstel heeft gehad. Het is eigenlijk merkwaardig dat dit zo bijzonder eenvoudige model zonder enige kunstgreep een aantal fysiologische eigenschappen op volstrekt „eerlijke” wijze reproduceert. Hoewel figuur 4 de werking van het model slechts gebrekkig weergeeft, kan men er een indruk uit krijgen van de wijze waarop het functioneert.

Ventrikelfibrilleren

Ook van een fibrillerend hart kan het model een redelijke indruk geven. Men hoeft slechts alle verbindingen tussen de cellen op te heffen; iedere cel gaat dan zijn eigen gang, wat op de toeschouwer een uiterst onrustige indruk maakt. Uiteraard heeft dit slechts fenomenologische betekenis.

Het Wolff-Parkinson-White-syndroom

Veel interessanter is het dat het model eigenlijk vanzelfsprekend, maar daarom niet minder verrassend een aantal aspecten van het pre-excitatie- of Wolff-Parkinson-White(WPW)-syndroom kan laten zien. Hier is geen andere schakeltechnische handeling voor nodig dan het aanbrengen van een verbinding tussen boezems en kamers. Het WPW-syndroom dat bij mensen voorkomt kan worden verklaard (DURRER 1968) door aan te nemen dat zich naast het normale geleidingssysteem een extra geleidende verbinding tussen boezems en kamers bevindt (fig. 5). Deze extra verbinding is ook anatomisch aangetoond en heet bundel van Kent. Er zijn ook andere accessoire bundels mogelijk maar die kunnen hier onbesproken blijven. De refractaire periode van de extra verbinding kan korter

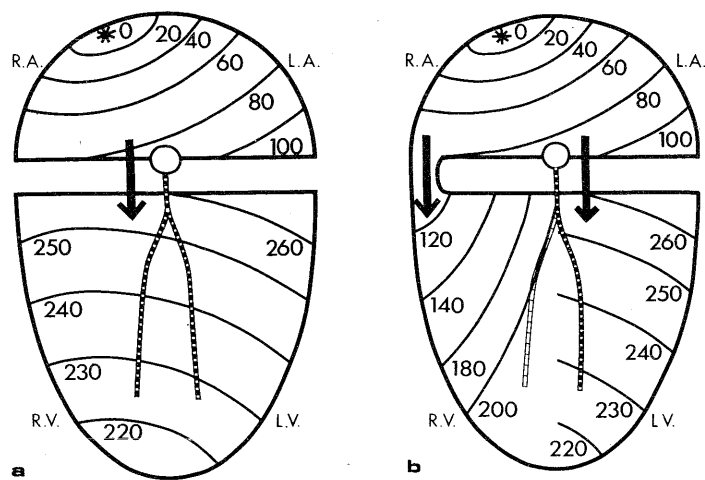


Fig. 5. Schematische voorstelling van het activeringspatroon (a) bij een normaal hart en (b) bij het WPW-syndroom (type B). De tijden zijn aangegeven als isochronen, uitgedrukt in msec. gerekend vanaf het begin van de P-golf. Men ziet bij het WPW-syndroom de vroegtijdige activering van de bovenkant van de rechter kamer via de abnormale extra verbinding tussen boezem en kamer. (Overgenomen uit: DURRER, D., L. SCHOO, R. M. SCHUILENBURG en H. J. J. WELLENS 1967).

of langer zijn dan die van het AV-geleidingssysteem. Wij hebben in dit model de eerste mogelijkheid gekozen en de refractaire periode van onze kunstmatige bundel van Kent korter gemaakt dan die van de AV-knoop. Wanneer bijvoorbeeld in de rechter boezem op de normale plaats — de sinusknop — de activering begint, dan is deze via de bundel van Kent reeds lang bovenaan in de rechter kamer aangekomen voordat dit punt langs de normale weg via AV-knoop, His-bundel, enz. kan worden bereikt. Dit gebied van de kamer noemt men dan gepre-exciteerd. Het resultaat is dat twee golffronten als het ware op elkaar botsen hetgeen zich in het electrocardiogram als een zogenaamde „fusion-beat” uit. Hoewel van een dergelijke activering niet verwacht kan worden dat ze voor de pompwerking van het hart optimaal is — de normale tijdrelatie tussen de contracties van boezem en kamer is immers verstoord waardoor de extra hulp vermindert van de boezem aan de zich vullende kamer — hoeft dit op zichzelf nog geen ernstige gevolgen te hebben. Het WPW-syndroom kenmerkt zich echter door het vaak optreden van tachycardieën waarvan het ontstaansmechanisme thans grotendeels is verklaard (DURRER e.a. 1967). De activering kan bijvoorbeeld via de bundel van Kent worden teruggedleid naar de boezem en dan weer opnieuw over de AV-knoop en de bundel van His naar de kamer enz. Eén van de belangrijkste vindingen was dat het mogelijk bleek bij een patiënt met het WPW-syndroom in het hart, dat via het sinusritme werd geactiveerd, een zogenaamde cirkelbeweging te veroorzaken door op de juiste plaats en tijd een extrasystole te veroorzaken.

In het model bleek het mogelijk, zonder iets anders te doen dan de beschreven extra verbinding tussen rechter boezem en rechter kamer te maken, deze in de kliniek voorkomende fenomenen te reproduceren. In het model kon de tachycardie ook door een extrasystole geïnitieerd en beëindigd worden, overeenkomstig de resultaten van het onderzoek bij patiënten. Terwijl in ons model zulk een beëindiging definitief is, treden er bij vele patiënten van tijd tot tijd spontaan extrasystolen op die de cirkelbeweging weer in gang kunnen zetten.

Conclusie

Wij zijn ons ervan bewust dat dit model nog maar een primitieve representatie is van het zo ingewikkelde gebeuren in het hart. De charme van dit model is dat het met zo weinig elementen en handelingen bekende verschijnselen adequaat kan reproduceren. De beschrijving van het model is van belang omdat wellicht ook in andere centra behoefte bestaat aan een kunstmatige representatie van de normale en abnormale elektrische activiteit van het hart.

SUMMARY

Electronic heart model for teaching purposes. — This paper describes (an electronic) heart model that may serve teaching purposes of para-medical personnel as well as of

physicians. The model is able to stimulate the normal excitation pattern of the heart as well as a number of conduction disturbances and arrhythmias.

LITERATUUR

- DAM, R. TH. VAN, D. DURRER, J. STRACKEE en L. H. VAN DER TWEEL (1956) The excitability cycle of the dog's left ventricle determined by anodal, cathodal and bipolar stimulation. *Circulat. Res.* 4, 196.
- DURRER, D. (1968) Electrical aspect of human cardiac activity: A clinical physiological approach to excitation and stimulation. *Cardiovasc. Res.* 2, 1.
- DURRER, D., L. SCHOO, R. M. SCHUILENBURG en H. J. J. WELLENS (1967) The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White-syndrome. *Circulat. Res.* 36, 644.
- HEETHAAR, R. M., J. J. DENIER VAN DER GON en F. L. MEIJLER (1973) Mathematical model of A-V conduction in the rat heart. *Cardiovasc. Res.* 7, 105.
- MEIJLER, F. L., E. O. ROBLES DE MEDINA en A. N. E. ZIMMERMAN (1971) *Electrocardiografie voor intensieve-bewakingseenheden*. Wolters-Noordhoff, Groningen.
- TWEEL, L. H. VAN DER, F. L. MEIJLER en J. L. VAN CAPELLE (1973) Synchronization of the heart. *J. appl. Physiol.* 34, 283.

Juli 1973

CAPITA SELECTA

Het Zollinger-Ellisonsyndroom

C. B. H. LAMERS, J. W. C. MOONEN EN J. H. M. VAN TONGEREN

INLEIDING

In 1955 beschreven ZOLLINGER en ELLISON een syndroom bestaande uit recidiverende peptische ulcera, hypersecretie van maagzuur, en tumoren van de eilandjes van Langerhans. Deze tumoren bleken gastrine te produceren (GREGORY e.a. 1960), een polypeptidehormoon dat onder normale omstandigheden voornamelijk in bepaalde (G-)cellen van het antrum-slijmvlies van de maag wordt gemaakt en, in geringere

hoeveelheden, ook in sommige cellen van de eilandjes van Langerhans.

In de eilandjes van Langerhans onderscheidt men verscheidene typen cellen, o.a. de glucagon vormende of A-cellen, de insuline producerende of B-cellen en de D-cellen die gastrine synthetiseren. Tumoren uitgaande van cellen van de eilandjes van Langerhans die geen insuline produceren, worden vaak onder de verzamelnaam non-B-cel- of non- β -cel-tumoren beschreven of benoemd naar het hormoon dat door de tumorcellen wordt geproduceerd, bv. gastrinomen. De gastrine, geproduceerd in deze tumor(en) en in metastasen van deze tumor(en), is verantwoordelijk voor de hypersecretie van maagzuur en bijgevolg voor de peptische ulcera (GREGORY e.a. 1960; GROSSMAN e.a. 1961; MCGUIGAN en TRUDEAU 1968).

Uit de afdeling Gastro-enterologie van de kliniek voor Inwendige ziekten van het St. Radboud Ziekenhuis te Nijmegen.