



# De invloed van calcium op de kracht van het hart

<https://hdl.handle.net/1874/282044>

*H. ju. 192, 1924*

# DE INVLOED VAN CALCIUM OP DE KRACHT VAN HET HART



M. J. E. M. STEIJNS

s.  
cht







*Diss. Utrecht 1924*  
1

# DE INVLOED VAN CALCIUM OP DE KRACHT VAN HET HART.

---

---

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN  
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN  
DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG  
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. A. J. P. VAN  
DEN BROEK, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT  
DER GENEESKUNDE, VOLGENS HET BESLUIT VAN  
DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT  
DER GENEESKUNDE, OP DINSDAG 17 JUNI 1924,  
DES NAMIDDAGS TE 5 UUR, DOOR MICHEL,  
JEAN, EMILE, MARIE STEIJNS, GEBOREN TE  
'S-HERTOGENBOSCH. ::





AAN MIJNE MOEDER  
AAN MIJN LEERMEESTER Dr. K. O. A. WELFFER,  
ARTS.





Het voltooien van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid U, Hooggeleeren en Lectoren der philosophische en medische faculteit der Universiteit te Utrecht te danken voor het genoten onderwijs.

Voorals ben ik U, Hooggeleerde Zwaardemaker, dankbaar voor de leiding en hulp mij bij het bewerken van dit proefschrift verleend. Dat ik U erkentelijk ben voor Uw ervaren raad en steun in zaken ook buiten het laboratorium, mag ik hier openlijk herhalen.

Met diepen eerbied en erkentelijkheid gedenk ik de nagedachtenis van mijn oud-leermeester Talma. De tijd, dat ik zijn assistent mocht zijn en de daardoor genoten persoonlijke omgang hebben een blijvenden indruk op mij gemaakt.

Ook U, Hooggeleerde Kouwer, ben ik dankbaar voor hetgeen ik in de jaren dat ik Uw assistent was, onder Uw leiding in Uw kliniek heb mogen leeren. Nu ik zelfstandig praktijk uitoefen ben ik eerst recht in staat de waarde van Uw leiding te schatten.

Mijn bijzonderen dank aan U, Zeergeleerde Remijnse, voor Uw lessen in den, helaas korten, tijd dat ik in het Ziekenhuis aan den Coolsingel te Rotterdam mocht werken. Uw vriendschappelijke omgang en de klaarblijkelijke waardeering voor het werk Uwer assistenten zal ik mij steeds levendig herinneren.

U, Hooggeleerde Ringer, ben ik erkentelijk voor de bereidwilligheid, waarmede gij mij steeds hebt geholpen en waarmede gij vele uren tot mijn beschikking stelde.

Aan Dr. H. Zeehuisen en mijn mede-assistenten van vroeger en nu, waaronder ik vrienden heb mogen verwerven, mijn hartelijken dank voor de meestal uitstekende verstandhouding.

Ten slotte mijn dank aan allen, die op eenige wijze tot dit proefschrift hebben medegewerkt, niet het minst aan den amanuensis en het technisch personeel van het laboratorium.



DE INVLOED VAN CALCIUM OP DE  
— KRACHT VAN HET HART —



## HOOFDSTUK I.

### INLEIDING EN LITTERATUUROVERZICHT.

---

Een volledig overzicht van hetgeen over calcium geschreven is te geven, zou voor dit proefschrift te voeren en ook geheel andere wegen inslaan dan we voor een juist begrip van het hier beschreven onderzoek noodig hebben. Ik heb mij dan ook beperkt tot het voornaamste wat over het calciumion geschreven is en alleen voor zoover het verband houdt — direct of indirect — met dit onderzoek.

Het is zelfs dan moeilijk, zoo niet onmogelijk, in den chaos eenige regelmaat te ontdekken. Het leek mij, na lang beraad, het meest overzichtelijk de verschillende stukken in te deelen in drie hoofdgroepen, waarvan de eerste omvat: de werking van het calcium, de tweede: het aangrijpingspunt en de derde: de vervanging door andere elementen.

#### 1. De werking van het calcium.

Om een beeld te krijgen van de verschillende gedachten over de werking van calcium, alleen, of in verband met andere electrolyten, dienen we terug te gaan tot 1880, toen Sidney Ringer voor het eerst zijne proeven deed over de werking van electrolyten op het kikkerhart, om daarna langzamerhand de verschillende, vaak tegenstrijdige en verwarrende bevindingen te bespreken, die de onderzoekers gepubliceerd hebben tusschen dien tijd en nu.

Omstreeks 1880 dan vond Ringer, dat een physiologische NaCl-oplossing, die goede diensten deed voor proeven van korten duur met weefselstukken enz., geheel faalde, toen hij een kikkerhart ermee doorstroomde. De slagen werden spoedig kleiner, om ten slotte geheel op te

houden. Bovendien verdween de electriche prikkelbaarheid van de hartspier. Voegde hij echter een oplossing van  $\text{CaCl}_2$  toe aan de physiologische  $\text{NaCl}$ -oplossing, dan keerde de prikkelbaarheid terug, spoedig gevolgd door spontaan kloppen, dat echter niet normaal was, daar er sterke neiging tot tonischen contractie-toestand in systole bestond. Na zoeken ontdekte hij, dat toevoeging van  $\text{KCl}$  dezen contractietoestand ophief zonder evenwel storend op den  $\text{Ca}$ -invloed te werken. Ringer gebruikte carbonaten, sulfaten, phosphaten en chloriden van calcium zonder veel onderscheid, daar hij wel begreep (ofschoon er toen nog niets bekend was over electriche dissociatie), dat de gevonden werking der zouten berustte op het calcium- of kaliumcomponent. Hij vond bovendien, dat er een bepaalde verhouding tusschen calcium en kalium moest zijn, daar deze twee elementen antagonistisch werken, volgens hem.

Na dezen tijd zijn de meest verscheidene proeven over calcium gedaan, voornamelijk om zijne uitwerking aan te toonen in bloed, weefselvloeistof, omgevend milieu of in de cellen zelf, met de meest verschillende proefobjecten, planten, zoowel als dieren. Ook in de kliniek zou men uit de groote verscheidenheid der ziekten, waarbij men met calcium vooruitgang of genezing heeft meenen te zien, concludeeren, dat ook daar de toediening van deze stof tot een zekere soort van proefneming mag gerekend worden.

Al deze proeven, of liever de uitkomsten daarvan, kunnen wij weer onderverdeelen in:

- a. toniseerende werking van het  $\text{Ca}$ ;
- b. wijziging van de prikkelbaarheid;
- c. het vermogen om in colloïdale systemen de dichtheid of vastheid te versterken, en als gevolg veranderingen in de permeabiliteit te weeg te brengen;
- d. de noodzakelijke aanwezigheid van calcium bij het

ontvouwen der werking van verschillende stoffen op processen.

*Sub a.* De bespreking van de toniseerende werking zal voornamelijk over de hartspier loopen, omdat daarmee de meeste proeven zijn verricht, hoewel de werking voor vele andere organen eveneens is vastgesteld, zij het dan ook niet altijd door opzetelijk daarop gerichte proeven.

Van al de genoemde werkingen is de toniseerende werking van het calcium wel de meest zekere. De meeste onderzoekers van de hartspier, die met doorstromingsvloeistoffen of met bloed, waarin de Ca-zouten zijn neergeslagen, werkten, wisten, evenals Ringer, dat, indien men te veel calcium of te weinig tonolytische stoffen nam, de proef mislukte, omdat het hart in systole bleef stilstaan of — zooals het electrocardiogram zou doen vermoeden — schijnbaar bleef staan.

Na Ringer beschreef *Hooker* reeds, dat calcium de *vascular tone* verhoogde, hetgeen hem hinderde bij zijne proeven.

*Zwaardemaker* schreef over deze werking: Calcium geeft den tonus. De tonus is een essentieele voorwaarde

- a. voor de spiercontracties,
- b. voor de werking van de synaps.

In het hart bestaat geen tonus zonder calcium. Er is geen contractie mogelijk, noch door licht, noch door Cu, Ag, Au, Mn, Ni, U, Th, Io zonder calcium. Is calcium onttrokken, dan dient het, vóór bovengenoemde stoffen hun werking kunnen ontvouwen, te worden toegevoegd. Calciumwerking wordt tegengegaan door de tonolytische stoffen, Li, Na, NH<sub>4</sub>, K. De mate waarin dit geschiedt verhoudt zich als 1 : 3 : 12 : 120. In de serie Be, Mg, Ca, Sr, Ba gaan alleen de hoogste termen analoog aan het calcium.

*Langendorff* en *Hueck*, die hunne physiologische proeven over den invloed van het calcium op de hartspier in toepassing wilden brengen bij de therapie van de hartziekten, meenden ook, dat calcium zijne gunstige



werking zou kunnen ontvouwen door zijnen invloed op den tonus. Alleen is in deze stukken niet duidelijk, wat de schrijvers onder tonus verstaan, een euvel dat men in vele andere publicaties terugvindt. Heel vaak vindt men tonus identiek met contractiliteit genoemd. Zoo beschrijft ook Grosz, die uitgebreide onderzoekingen over calcium en het hart heeft gedaan, een duidelijk positief inotrope werking van het calcium, welke hij verklaart uit een toename van het reactievermogen van de hartspier, daarmede, zooals uit het stuk blijkt, bedoelende contractiliteit.

Juist omdat het begrip tonus en contractiliteit niet altijd gescheiden wordt door de onderzoekers zullen wij ook bij dit onderdeel den invloed van het calcium op de contractiliteit nagaan, om later onder *b* den invloed op de 3 anderen der 5 myogene harteigenschappen (prikkelbaarheid, geleidingsvermogen en automatie) te bespreken.

De contractiliteit van het hart, die in proeven vnl. gecontroleerd wordt door de hefhoogte, wordt ook sterk beïnvloed door Ca, ook voor skeletspieren, zooals Overton o.a. heeft aangetoond. Hierover zijn alle onderzoekers het eens, al zoeken zij de verklaring in zeer verschillende richtingen. Te weinig of te veel Ca geeft gebrekkige contractiliteit, de eerste in den zin van verslapping, de tweede in den zin van „verstijving”, daartusschen geeft het hart krachtige contracties. Ook in het Physiologisch Laboratorium te Utrecht werden proeven over de contractiliteit genomen door v. d. Willigen.

Deze ging den Ca-ïnvloed na op de hefhoogte, als zijnde het resultaat van de contractiliteit van het hart. Dit is echter slechts een van de uitdrukkingen van deze harteigenschap; de kracht is hiervan onafscheidelijk. Stelt men zich den arbeid, dien het hart verricht voor, dan zou de hefhoogte slechts de weg zijn in de vergelijking:  $\text{kracht} \times \text{weg} = \text{arbeid}$ . De factor „kracht” is echter nooit nagegaan in zijne betrekking tot Ca, wel is er over gesproken hier en daar, maar dan in ander verband. V. d. Willigen dan vond, dat Ca de hefhoogte op ontwijfelbare wijze be-

invloedde en wel, hoe meer Ca hoe grooter de hefhoogte, totdat er een toestand van tonus optrad, waarbij het hart zich *zichtbaar* niet samentrok. Als men een groote dosis K gaf, om als antagonist van dezen toniseerenden Ca-Invloed te dienen, kon men zelfs zeer groote dosis Ca geven zonder den uitersten tonustoestand te krijgen, en wel 1000 mgr. p. L.

V. d. Willigen vond ook een invloed op het electrocardiogram, maar een onverklaarbare. Meer Ca doet nl. den T-top hooger en langer worden, met een plateau.

*b. Wijziging der prikkelbaarheid.*

Behalve op het laboratorium van Prof. Z w a a r d e m a k e r hebben verscheidene onderzoekers zich bezig gehouden met den invloed van Ca op de prikkelbaarheid van spieren en zenuwen, hetzij voor de skeletspieren, hetzij voor het hart; deze beide organen moeten echter gescheiden worden bij de besprekingen. Laten wij eerst het hart nemen.

Locke was een der eersten die hierop de aandacht vestigde in 1894; hij werkte veel met skeletspieren, maar toonde aan, dat Ca noodig is voor de overdracht van een prikkel van zenuw op spier, voor hart- zoowel als skeletspier. Howell en Ringer meenden, dat het Ca een *prikkel* tot hartcontractie uitoefende, waarschijnlijk chemisch. Langendorff en Hueck drukken dit, naar aanleiding hunner proeven, eenigszins anders uit; zij meenen, dat Ca de hartspier meer prikkelbaar maakt. En Rutkewitsch meent, dat zwakke oplossingen van Ca de prikkelbaarheid verhoogen, sterke echter haar juist verlagen, terwijl de contractiliteit bij elke concentratie verhoogd is (uitgedrukt in de hefhoogte).

Höber toont aan, dat men den verlamdenden invloed van KCl op een spierzenuwpraeparaat kan tegengaan door Ca, Sr, Co, Ni en Zn en ziet dit ook aan voor een toename in de prikkelbaarheid van de spier. Belangrijk zijn ook de proeven van Busquet en Pachon, die,

onder andere, de proeven van Schiff uit Lausanne herhaalden. Deze kreeg namelijk, bij doorstroming met NaCl-oplossing, net als Ringer vroeger, een zwak kloppen van het kikkerhart, vermindering van de hefhoogte en tenslotte stilstand. Busquet en Pachon meenden nu, dat dit verschijnsel berustte op een onprikkelbaar worden van den N.vagus, hetgeen ontstond door uitwasschen van al het Ca uit de weefsels. Toevoeging van Ca herstelde de werking. Zij vonden verder, dat na injectie in de bloedbaan van verschillende Na-oplossingen, alleen die oplossingen van Na de prikkelbaarheid van den N.vagus beïnvloedden, wier Ca-verbindingen onoplosbaar waren, bijv. carbonaat, oxaltaat, citraat, enz.

R. Kolm en E. P. Pick kwamen tot dezelfde conclusie als Pearce, Bayliss en anderen met hunne proeven over de vaatverwijding en contractie bij adrenaline-injectie; deze hadden n.l. ook gemeend, dat de sympathicus uiteinden hunne prikkelbaarheid verloren bij gebrek aan Ca. Kolm en Pick deden deze proeven met kikkerharten, doorstroomd met Ca-looze Ringer en prikkelden deze electrisch. De prikkelbaarheid van den sympathicus zou, volgens hen verlaagd worden door Ca-gebrek, die van den vagus daarentegen verhoogd worden. (Dit laatste stemt niet overeen met de uitkomsten van andere onderzoekers). W. Burridge bijv., die ontelbare Ca-proeven deed, zegt, dat het ontwifelbaar is, dat Ca de prikkelbaarheid van den vagus in het kikkerhart verhoogt en wel in de synapsen en in het praeganglionaire gedeelte. G. R. Mines deelt hetzelfde mede, J. ten Cate eveneens. Overton verklaarde dit, naar aanleiding zijner proeven op het zenuwstelsel door te zeggen, dat Ca noodzakelijk was voor de overdracht van een prikkel van zenuwcel op zenuwvezel.

Uit belangrijke proeven van Karl Hansen, waarbij gebruik gemaakt werd van een kikkerhart, doorstroomd volgens G. R. Mines, in situ vanuit de V.cava, ziet men vrijwel hetzelfde. Doorstroomt men het hart met Ringer zonder Ca, dan gaat het minder groote uitslagen maken,

de kamer staat bijna stil (nooit geheel, bij fotografische registratie), tenslotte beweegt nog slechts een strookje verloopend van de linker atrioventriculaire grens tot aan de punt. Na een kwartier worden de contracties weer iets duidelijker, en wel meer bij uitsluitend NaCl-oplossing dan bij Ca-looze Ringer. Dit duurt eenige uren, om tenslotte tot geheelen stilstand te leiden.

Hij deelt de toestanden van het hart bij Ca-looze Ringer-doorstroming in verschillende stadia in:

Stadium 1. Afname van de grootte der kamercontracties (hetgeen door vrijwel ieder Ca-onderzoeker geconstateerd wordt, daargelaten welke verklaring zij aan het verschijnsel geven). De voorkamer blijft krachtig pulseeren. Het hart is echter niet uitgeput, want elektrische prikkeling geeft groote uitslagen, vlak vóór het zetten op Ca-looze Ringer, maar nauwelijks wordt het op Ca-looze Ringer gezet of elektrische prikkeling geeft toch kleinere en tenslotte minimale contracties.

Stadium 2. De kamer staat stil (mechanisch); electrocardiogram is nog aanwezig. Voorkamer onveranderd.

Stadium 3. De kamer heeft het electrocardiogram verloren. Voorkamer onveranderd. De reden, waarom de voorkamer onveranderd doorklopt zou, volgens sommigen, zijn, dat het hart hier in situ blijft en dus wat Ca uit het lichaam kan krijgen.

In dezelfde richting wijzen de proeven van Lieb en L o e w i. Deze toonden aan, dat harten kloppend op Ca-looze vloeistof nog zeer lang geringe hoeveelheden Ca in de uitstromingsvloeistof deden verschijnen. Het schijnt volgens deze onderzoekers dat de automatie van het hart onder invloed van het Ca staat. Als echter de automatie verdwenen is blijft de *directe prikkelbaarheid* nog lang bestaan. Deze laatste eigenschap is dus minder gevoelig voor Ca-onttrekking.

Verhoogt men den druk in het hart plotseling dan treden spontane contracties op. Misschien is dit op te vatten als uitpersen van water uit de gezwollen cellen en daardoor

vrijkomen van Ca-ionen, of misschien plotseling wegwaschen uit de weefsels van stofwisselingsproducten, die de prikkelbaarheid beschadigen.

Noyons zoekt langs anderen weg tot een analyse van de Ca-werking te komen.

Hij heeft gevonden, dat een kikkerhart bij  $-2^{\circ}$  C. op Ca-looze vloeistof gewoon klopt. Het houdt langzaam op bij stijgende temperatuur, om bij  $18^{\circ}$ — $20^{\circ}$  C. geheel stil te staan.

Concentraties boven 25 mgr.  $\text{CaCl}_2$  p. L. geven geen verschil bij verschillende temperaturen.

De betrekking tusschen hartswerking en temperatuur wordt in curven gebracht, door de arbeid (contactiehoogte bij bekende belasting in 10 sec.) op de ordinaat, de temperatuur op de abscis af te zetten.

Nu blijkt, in tegenstelling met de frequentie, die steeds een positieve warmtecoëfficiënt heeft, de temperatuurcoëfficiënt van de contractiehoogten bij sterk Ca-gebrek negatief. Bij middelmatig Ca-gehalte van  $0^{\circ}$ — $20^{\circ}$  negatief, van  $22^{\circ}$ — $37^{\circ}$  positief.

Uit het feit, dat bij Ca-gebrek de frequentie onveranderd blijft en alleen de hoogte van de contractie afneemt en bij verschillende temperaturen verandert, besluiten de schrijvers, dat Ca een factor voor de contractiliteit is, terwijl K alleen een rol voor de automatie heeft, zooals zij meenen te zien in het veranderen van de frequentie bij gelijke hoogte en het plotseling staan blijven van den ventrikel bij proeven met K-gebrek bij verschillende temperaturen.

Wat betreft de *skeletspieren* zijn de uitkomsten der proeven wat anders, eveneens voor het gladde *spierweefsel*.

Ringer vond reeds, wat Biedermann al vroeger eenigszins had aangeduid, dat spieren in  $\text{NaCl}$ -oplossing spontaan klonisch contraheerden, hetgeen in een  $\text{CaCl}_2$ -oplossing echter niet gebeurt; wel blijven zij in zulk een oplossing langer contractiel (bij prikkeling) maar een verloren contractiliteit kan niet worden hersteld door  $\text{CaCl}_2$ -toevoeging, hetgeen bij een hartspier wel kan. Uit proeven van

Frank e en Locke blijkt, dat het Ca van grooten onmisbaren invloed is op de directe prikkelbaarheid van een spier, glad zoowel als dwarsgestreept. Hierover zijn ook vrijwel alle onderzoekers het eens.

Loeb, die ontelbare verschillende Ca-proeven heeft verricht, vermoedt, dat het werkzame Ca bij de contractie van een skeletspier juist het uit de cel zelf tredende Ca is (in verband met het K). Zijn deze K- en Ca-zouten „uitgeploegd" in een NaCl-oplossing bijv., dan verdwijnen èn de contracties èn de prikkelbaarheid. Bij de z.g. „contact-irritability" van Loeb ziet men het eigenaardig verschijnsel, dat kikkerspieren in isotonische oplossingen van Na-oxalaat, tartraat, fosphaat en andere zouten, die Ca neerslaan, zich nauwelijks samentrekken, maar worden zij uit de oplossing gehaald, en in de lucht gebracht, dan komt dadelijk een toestand van tetanus of enkele krachtige contracties, die ophouden als men weer de oude oplossing gebruikt. Zouten, die geen onoplosbare Ca-verbinding geven, doen dit niet.

Dat het Ca de direkte prikkelbaarheid van skeletspieren beïnvloedt, blijkt uit uitgebreide proeven van Overton, die skeletspieren in rietsuiker-oplossing legde, totdat zij onprikkelbaar waren, om daarna met een  $\text{CaCl}_2$ -oplossing de directe prikkelbaarheid terug te doen komen.

Verschillende andere onderzoekers hebben hetzelfde geconstateerd; allen vinden een verhooging van de directe en meestal ook indirecte prikkelbaarheid met Ca-zouten, en tevens een werking antagonist aan het K; terwijl verscheidene onderzoekers, o.a. Overton zelf, een beschermenden, verhardenden invloed van het Ca meenen te kunnen vaststellen tegenover anisotonische oplossingen, hetgeen weer invloed op de prikkelbaarheid zou hebben.

En wat betreft het *gladde spierweefsel* zijn de uitkomsten vrijwel hetzelfde; proeven zijn gedaan met allerlei organen, uterus, oesophagus, darmen, enz. en overal ziet men een wijziging van de prikkelbaarheid dezer organen door Ca, tevens een toename van den tonus, zooals reeds

vermeld is. die zelfs tot een tetanischen toestand kan voeren evenals bij het hart. Bij de darmen zou de werking van vele laxantia (vooral de purgeerende zouten) zóó werken, dat Ca aan den darm-wand onttrokken wordt en dus vrij in het lumen werken kan met de zouten, als prikkel. Dat verder de vaatwanden door Ca-onttrekking meer permeabel worden en dus vocht in den darm wordt uitgescheiden. (Chiari en Januschke, Mac Callum en anderen).

En wat betreft de werking van Ca op het zenuwstelsel in het algemeen.

Op het centraal zenuwstelsel heeft Ca een dempende, narcotiseerende werking, eveneens op de sensibele eindpunten in de huid, tenminste volgens Loeb; over de werking op de motorische eindpunten zoowel als op het sympathisch zenuwstelsel zijn de meeningen verdeeld, of de uitkomsten verward. Sommigen meenen, dat de motorische eindpunten door Ca-gebrek geprikkeld worden, anderen het omgekeerde, eveneens met het parasynaps en sympathisch zenuwstelsel. Men moet echter niet vergeten, dat vele dezer proeven verricht zijn met oxalaten, zoodat men niet zeker weet of het een oxalaat, dan wel een Ca-onttrekking-vergiftiging is. Het meer prikkelbaar worden van het sympathisch zenuwstelsel door Ca-gebrek is in tegenstelling met hetgeen Prof. Langelaan gevonden heeft, n.l. dat „winterkikkers” een veel minder prikkelbaar sympathisch zenuwstelsel hebben, terwijl men weet door de onderzoekingen van S. de Boer e. a., dat de winterkikkers minder Ca in hun bloed bezitten (volgens Prof. Hamburger hebben zomerkikkers  $2 \times$  zooveel Ca in hun serum als winterkikkers), er is dus meer Ca noodig bij doorstroming van zomerkikkers. Pearce, Bayliss, Kolm en Pick o.a. hadden ook reeds gevonden, dat de uiteinden van den sympathicus minder prikkelbaar worden bij Ca-gebrek.

Tot de groep „invloed op de prikkelbaarheid” hoort eigenlijk nog „invloed op de automatie en op de frequen-

tie". Howells en ook Ringer meenden, zooals reeds vermeld is, dat Ca wel de automatie veranderde.

Evenzoo vonden Blake en later Mickwitz (echter bij doorstromingsproeven met het geheele dier) dat kleine dosen Ca (100—300 mgr.  $\text{CaCl}_2$ ) een toename in de hartfrequentie en een geringe stijging van den bloedsdruk veroorzaakten, terwijl grootere dosen juist het omgekeerde teweegbrachten, verlaagden bloedsdruk en hartparalyse.

### c. *Verandering in de permeabiliteit.*

Het is echter vooral de invloed van Ca op de permeabiliteit van een membraan, welke de onderzoekers veel bezig heeft gehouden. Lillie vond in 1909 en herhaalde malen later, dat de larve van *Arenicola*, die een geel pigment bevat, waarvoor de celmembraan impermeabel is, bijna direct dit pigment doorlaat, wanneer men de larve plaatst in een oplossing van NaCl isotonisch met zeewater: bovendien contraheeren de cellen zich. Deze processen worden direct gestuit, wanneer men  $\text{CaCl}_2$  toevoegt, (ook door  $\text{MgCl}_2$ , maar in veel geringere mate). Op dezelfde wijze vond Osterhout in 1912, dat *Laminaria* permeabel wordt voor de Na-ionen, wanneer men het in isotonische NaCl-oplossing legt; (hetgeen is aan te toonen door de toename van het geleidingsvermogen van de oplossing). Dit verdwijnt weer, wanneer men  $\text{CaCl}_2$  toevoegt in dezelfde concentratie als zeewater.

Siebeck toonde aan (in 1913), dat een kikkerspier permeabel wordt voor KCl en gaat zwellen in een Ca-looze vloeistof, maar dat deze werking weer gestuit wordt door toevoeging van Ca. Het is een bekend feit, dat roode bieten in leidingwater hun rood pigment niet verliezen, legt men ze echter in NaCl-oplossing van dezelfde concentratie als in de cel zelf, dan komt de roode kleurstof vrij snel te voorschijn, bij toevoeging van  $\text{CaCl}_2$  houdt deze werking op.

Clark deed heele reeksen van proeven in 1913 en toonde o.a. het volgende zeer interessante feit aan, dat



misschien ook betrekking heeft op het aangrijpingspunt van het Ca in de cel. Doorstroomt men een kikkerhart met isotonische NaCl dan worden zeer belangrijke stoffen voor de cellen onttrokken, het hart wordt „hypodynamisch”. Deze stof moet waarschijnlijk een lipoid zijn, het verlaagt n.l. de oppervlakte-spanning van water en is in alcohol en aether oplosbaar. Eenzelfde stof is door alcohol en aether uit bloedserum te trekken, die op dezelfde wijze op het kikkerhart werkt, n.l. toevoeging heft de hypodynamie op. Alleen Ca is noodig voor deze werking. Lecithine heeft eveneens dezen invloed.

Roode bloedlichaampjes, in physiologische NaCl-oplossing worden door allerlei narcotica aangetast, zoodat tenslotte haemolyse optreedt. Dit wordt verhinderd wanneer men Ca-zouten toevoegt, en, volgens Höber, Nolf, Mac Callum e.a. in tegenwoordigheid van de meeste 2-waardige ionen, zooals Ba, Sr, Mn, Co en Ni. De roode bloedlichaampjes bevatten, volgens Hamburger Ca, hetgeen men vroeger niet geloofde, en hun wand is bovendien permeabel voor deze stof, hetgeen het feit, dat Ca een duidelijken invloed heeft op de haemolyse door verschillende stoffen veroorzaakt, niet begrijpelijker maakt.

Op eenigszins dezelfde wijze ziet men, dat bevruchte eieren van *Fundulus* zich in NaCl-oplossing (isotonisch met zeewater) niet ontwikkelen, maar afsterven; voegt men echter Ca toe, of zelfs allerlei andere meerwaardige ionen, waarbij in dit geval ook anders giftig werkende ionen kunnen gebruikt worden, zooals Zn, M, Ni en Pb, dan ziet men de eieren zich goed ontwikkelen, vooral als er tevens wat K bij wordt toegevoegd.

M. H. Fischer vond, dat kikkerspieren, in zuren gelegd, gingen zwellen; bij toevoeging van physiologische NaCl-oplossing hield dit eenigszins op, maar in nog veel sterker mate bij aanwezigheid van CaCl<sub>2</sub>.

Nog een werking, die waarschijnlijk berust op permeabiliteit van de celoppervlakte werd beschreven door H. J. Hamburger, Hekma en de Haan, die vonden, dat

de amoëboïde beweging van leukocyten belangrijk versterkt wordt door  $\text{CaCl}_2$ -toevoeging, terwijl Ba, Sr en Mg weinig invloed schijnen te hebben. Er is een optimum oplossing van het calcium. Maakt men de concentratie te hoog dan wordt de phagocytose juist geremd. Zij meenden nu, dat deze werking teruggebracht kon worden tot een *versnelling* van de amoëboïde beweging, en niet zoo zeer tot een versterking van de celcontracties, daar indien men leukocyten in een vloeistof zet met kooldeeltjes en deze slechts lang genoeg laat staan het aantal koolhoudende leukocyten even groot is als in een Ca-houdende vloeistof, die veel korter heeft gestaan. Hamburger meende zelfs, dat de gunstige Ca-werking verklaard kon worden uif een vermindering van de oppervlaktetenspanning der phagocyten. Ook in het lichaam zelf bestaat een zelfde gunstige inwerking van het Ca op de phagocytose, of liever op de chemotaxis, zooals door verscheidene proeven bewezen wordt. Capillaire buisjes met bac.coli gevuld, bevattende of  $\text{NaCl}$ -oplossing of een physiologische  $\text{CaCl}_2$ -oplossing, onder de huid van dieren gebracht gedurende eenigen tijd, toonden aan, dat de buisjes met  $\text{CaCl}_2$  duidelijk meer leukocyten bevatten dan die met  $\text{NaCl}$  alleen. Hetzelfde was te zien wanneer men niet bacteriën, doch alleen de toxinen der bacteriën nam, en zelfs injecteerde men het  $\text{CaCl}_2$  of  $\text{NaCl}$  rectaal, dan waren de buisjes der dieren met  $\text{CaCl}_2$  ingespoten veel rijker aan leukocyten dan degenen die met  $\text{NaCl}$  waren behandeld. De hoeveelheid van het gebruikte Ca is niet onverschillig. Net als in de vorige proef is er een optimum.

#### *d. Calcium en diverse stoffen.*

In den laatsten tijd begint Ca hoe langer hoe meer een rol te spelen onder de *therapeutica*, hoewel de verklaringen voor zijn werking meestal zeer vaag zijn en de resultaten vaak twijfelachtig en tegenstrijdig. Vaak zoekt men den uitleg in een verandering van de permeabiliteit van de celwanden, vooral bij de werking op de *urine-secretie*. Reeds

heel lang geleden wist men uit ervaring, dat bepaalde kalkhoudende bronnen diuretisch werkten en maakt men van deze ervaring gebruik, ondanks het feit, dat zelfs bekende proefnemers meenen gevonden te hebben, dat de werking onmogelijk van het calcium afhankelijk kan zijn (o.a. Mac Callum, die juist een remmende werking op de urine-secretie vond door  $\text{CaCl}_2$ -injectie).

De remmende werking van Ca bij de kunstmatig veroorzaakte glycosurie (bij intraveneuse injectie van NaCl-oplossingen, zooals dit door Fischer, Underhill en Hoffmann e. a. is verricht), wordt ook teruggebracht tot een verandering van de permeabiliteit der micellen door het Ca, dat de nieren dan minder doorlaatbaar maakt voor glycose. Wright en Ross hadden  $\text{CaCl}_2$  gegeven bij orthostatische albuminurieën, omdat 't de stolbaarheid van het bloed verhoogde en zoo dus de eiwituitscheiding verminderde; anderen zooals Engelsberg, Baudon, Fischer en Isovesco, meenen zelfs een gunstigen invloed van Ca bij nephritis te zien, en beschouwen de werking als verandering van de permeabiliteit van de niercellen. Deze laatste onderzoeker meent zelfs, dat het gunstig effect van melkdiët berust op het Ca-gehalte van de melk.

Op de werking van Ca door van Noorden o.a. beschreven, om urinezure zouten en dus nierconcrementen op te lossen, zullen we hier niet verder ingaan, daar dit vermoedelijk een zuiver chemische kwestie is, een verandering van de reactie der urine.

Tegenwoordig wordt Ca nog gebruikt als diureticum, hoewel men zijn werking als zoodanig niet bevredigend verklaren kan, maar men er toch algemeen over eens is, dat het geen hartwerking is. Dit is vreemd, daar Ca ook een rol speelt in de therapie der hartziekten, vooral bij overprikkelbare toestanden zooals extrasystolen enz.

Langendorff en Hueck, zelfs Ringer hadden reeds hierop gewezen; de eerste twee onderzoekers kwamen tot de volgende conclusie naar aanleiding hunner proeven, dat Ca n.l. niet, zooals Ringer en Howell

dachten, een chemische prikkel voor het hart was, maar de contractiliteit van het hart versterkte, tevens een positief inotrope werking uitoefende en de prikkelbaarheid van het hart vergrootte, maar geen invloed had op de frequentie en de automatie. Ook de gunstige werking van Ca bij pneumonie wordt door sommigen aan een invloed op het hart toegeschreven, hoewel er verschillende andere verklaringen mogelijk zijn (neutralisatie van de NaCl, dat geretineerd wordt, toename van de phagocytose (Hamburger) toename van de stolbaarheid van het exsudaat in de alveolen (Netter en Brunton) tegengif van de pneumococcon-toxine (Crombie)).

Verder wordt Ca nog gebruikt in de therapie van andere toestanden van „overprikkelbaarheid”, n.l. bij tetanie ten gevolge van wegnemen der parathyreoïdeae. Vroeger meende men, dat de Ca-stofwisseling beheerscht werd, door deze klieren, daar volgens onderzoekingen van MacCallum, Voegtlin, Leopold, Reuss, Berkely en vele anderen er een soort van „Ca-diabetes” optreedt bij verwijderen van deze organen, zoodat veel te veel Ca wordt uitgescheiden, terwijl het Ca-gehalte van het bloed tot op een laag niveau gebracht wordt, of er, volgens andere onderzoekers, in elk geval een verhuizing van Ca optreedt, vanuit de beenderen naar de weke deelen. Dit kan soms voorkomen worden door intraveneuze Ca-injecties tot op een zekere hoogte, maar niet altijd, zoodat de meeningen over de werking van het Ca hier nogal verschillen. De eene meent, dat Ca als tegengif werkt voor allerlei stoffen in het lichaam. Worden de nieren nu door wegname van de parathyreoïdeae permeabel gemaakt voor Ca, dan kunnen deze giften inwerken op de weefsels. Het eigenaardige is echter, dat men zich moet voorstellen, dat deze giften op het centraal zenuwstelsel werken, daar het alleen hier is, dat Ca een dempende werking uitoefent. Overal elders heeft het een invloed, die eerder met tetanie zou kunnen vergeleken worden, zoodat men zich niet kan voorstellen, dat wegname van Ca een tetanischen toestand

verwekken zou, tenzij door middel van het centraal zenuw-stelsel.

Een andere aanwending van Ca in de therapie is trans- en exsudaten te doen verdwijnen of te verhinderen, dat zij toenemen o.a. volgens Chiari en Januschke. Vermoedelijk heeft dit weer iets te maken met het vermogen van Ca om de permeabiliteit te veranderen, of om den tonus der bloedvaten en weefsels te beïnvloeden. En eveneens zal de toepassing bij prikkelbare gevoelige slijmvliezen, om deze te verharden, op deze eigenschap van het calcium berusten; misschien ook de bekende proef van mosterdolie in een oog van een konijn te brengen, waarover later.

Reeds lang is de invloed van het calcium op allerlei biologische processen, zooals de stremming van de melk, het stollen van het bloed, het gunstig beïnvloeden van speeksel en andere enzymen-werkingen bekend, b.v. van het pancreassecreet, trypsine. Wat betreft de stolling van bloed, de verklaringen van dit proces zijn te verschillend en tegenstrijdig om hier verder te bespreken, in elk geval wordt de werking van het fibrineferment op het fibrinogeen versterkt door Ca, in bepaalde concentratie; wordt deze te sterk, dan wordt de stolling juist geremd.

Volgens onderzoekingen van Arthus en Pages kunnen Sr-zouten hetzelfde bewerken, niet echter barium of magnesium. Het proces wordt ook wel vergeleken met het coaguleeren van colloidaal kiezelzuur. De bevordering van de stolling van bloed door Ca in verschillende concentraties is de rede geweest, waarom Wright calcium heeft aangeraden bij de therapie van haemophilie en haemorrhagische diathese in het algemeen, zonder dat men zeker was, dat deze afwijkingen op kalkarmoede berustten. Het inspuiten of gebruiken van gelatine en gummi arabicum berust blijkbaar vnl. op het Ca-gehalte dezer stoffen, althans volgens Steensma en anderen.

Bij de melkstolling heeft de concentratie van het calcium ook groote beteekenis. Te hooge concentratie geeft hier eveneens verlangzaming van de stolling. De werkelijke

gang van zaken is niet geheel bekend. Sommigen meenen, dat het lebferment geactiveerd wordt door Ca, of (eventueel door Ba, dat eveneens dienst kan doen) anderen (o.a. Laqueur) meenen, dat door gedeeltelijke vorming van 't ongedissocieerde  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  de OH-ionen worden verbruikt, de H-ionen zijn in meerderheid en daardoor vlokken de caseine-deeltjes uit, zoodat de stollingstijd omgekeerd evenredig is met het aantal OH-ionen.

Het proces van activeering van verschillende enzymen schijnt ook werkelijk voor een groot deel een activeerende katalysatorische werking te zijn. De talrijke onderzoekingen van Delezene op dit gebied hebben dit duidelijk bewezen. Is eenmaal pancreassap bijv. in werking, het activeeren dus opgewekt, dan kan men de Ca-zouten zelfs verwijderen (door dialyse) zonder dat het proces ophoudt. Pancreassap gefiltreerd door een collodion-membraan verliest echter blijkbaar een bepaalde stof, die met calcium samen deze activeerende werking uitoefent; dan helpen Ca-zouten alleen niet meer, slechts Ca met een darm-extract.

Experimenteel heeft men calcium ook therapeutisch aangewend om den prikkelenden invloed van verschillende bijtende stoffen tegen te gaan o.a. mosterdolie. Mosterdolie in de conjunctiva-zak van konijnen gebracht verwekt een hevige conjunctivitis, die niet optreedt wanneer men eerst  $\text{CaCl}_2$  intraveneus inspuit. Is dit ook weer een „verharden" van de cellen, resp. een minder permeabel maken?

Bij nog tal van andere ziekten gebruikt men Ca, zonder vaak te weten op welken grond, al is de werking soms gunstig. Bij longtuberculose (om de verkalking te bevorderen, misschien om de phagocytose te versterken) bij allerlei uitslag; bij urticaria, bij perniones, bij diarrhoeën, enz.

Een feit, dat voor de therapie van verschillende ziekten groote waarde zou kunnen hebben, is de noodzakelijke aanwezigheid van calcium voor de inwerking van

verschillende stoffen, zooals digitoxine, adrenaline, strophantine, enz., vooral wat betreft het eerste. Waar dit op berust is nog niet duidelijk, maar het is zeker, dat het feit bestaat.

Clark bewees door proeven op kikkerharten, dat digitoxine vrijwel geheel onwerkzaam is zonder aanwezigheid van Calcium-zouten. R. G. Pearce, Asher en Bayliss o.a. vonden hetzelfde; later meent Fr. Ransome echter aan te kunnen toonen, in tegenstelling met deze meeningen, dat digitoxine zoowel als adrenaline, coffeine, saponine, strophantine, veratrine en andere „tonus"-gevende stoffen, net zoo werkzaam zijn zonder als met Ca-zouten; alleen als men citraten of oxalaten toevoegt ziet men een zekeren invloed, zoodat de meeste van de stoffen niet zoo goed meer inwerken, hoewel digitalis en saponine weinig invloed schijnen te ondervinden. Hij doorstroomt een kikkerhart *in situ* met Ca-looze Ringer, waarbij men zich dus voor kan stellen, dat het hart misschien nog wat Ca-zout uit het lichaam haalt, in elk geval uit den sinus; voegt men echter een zout toe dat Ca neerslaat, dan zou men zich kunnen voorstellen, dat alle calcium, ook in de weefsels zelf, wordt vastgehouden. Deze uitkomsten van Ransome zouden dan op hetzelfde neerkomen als die van Clark en anderen.

## 2. Het aangrijppingspunt van het calcium.

De meeste verklaringen omtrent het aangrijppingspunt van het calcium en het wezen van zijn werking volgen een van twee wegen, óf de colloid-chemische, óf de zuiver chemische. Met dit probleem ten nauwste samenhangend is de vraag: in welken vorm bevindt zich calcium in de weefsels? En de antwoorden hierop zijn tweeërlei, evenals bij de andere weefselzouten: óf aan eiwit gebonden, óf als chemische oplossing (of natuurlijk beide). Over dit laatste vraagstuk heeft Cushman vele proeven gedaan en komt tot het volgende resultaat: „When serum is filtered through a collodion membrane, which retains the colloids, most of

the other constituents such as salts, sugar, urea, occur in the filtrate in the same proportion as in the original serum. The only exception to this rule is Ca, and possibly Mg, which pass through the filter in a lower concentration than exists in serum. The non-colloid constituents other than Ca and Mg, are therefore in simple solution in the serum; while part of the Ca and Mg is probably in some form of combination with the proteins". Dit onderwerp is weinig onderzocht, maar de meening van Cushny is vrijwel een voorbeeld van hetgeen door anderen wordt gevonden (Etzinger en Kühne o.a.); wij zullen dus hier niet verder op ingaan. Alleen dienen hier nog vermeld te worden de bekende proeven van L o e b over den invloed van Ca op de wateropname van de cel. Ca-zouten, in tegenwoordigheid van zuur vermeederen de wateropname in de cel (in tegenstelling met K). Hij meent nu, dat de Ca-ionen met de cel-eiwitten verbindingen vormen, die water aantrekken en opnemen. Denkt men aan de beteekenis van de wateropname met betrekking tot de isotrope en anisotrope stof van een spiervezel, dan is de invloed van het calcium op de contractiliteit goed te verklaren.

Een vraag, die ook ten nauwste samenhangt met het probleem van het aangrijppingspunt van de Ca-werking is: kan het Ca-ion aansprakelijk worden gesteld of wel zijn het de geheele zout-invloeden? Vrijwel alle onderzoekers zijn het erover eens, dat het uitsluitend het Ca-ion is, zooals Ringer trouwens reeds vermoed had, zonder bepaald iets over ionen te weten. Alle zouten van calcium hebben vrijwel dezelfde werking, en dit wist Ringer ook.

Het wezen der kationen is door 2 componenten gekenmerkt: 1e door hun specifiek, echt chemisch karakter, en 2e door hun niet specifieke, fysisch-chemische eigenschappen. Daarom spreekt het ook vanzelf, dat de kationen soms de eerste, soms de 2e rij van hun eigenschappen meer op den voorgrond doen treden.

Van de niet-specifieke, fysisch-chemische eigenschappen is het vooral de waardigheid (een- of wel twee-waar-



dig), die voor de physiologie van belang is. De gewichtige rol, die zij bij veel physiologische onderzoekingen spelen, bracht Loeb tot het inzicht, dat de zouten, *buiten de celcolloïden enz.*, hun physiologische werking behouden.

Wil men zich deze gebeurtenissen *specifiek chemisch* verklaren, dan schijnt dat voorloopig nog onmogelijk.

Wel kon Hansteen aantonen, dat de colloïden van de celwanden met bepaalde ionen in bepaalde wederkeerige mengverhoudingen in verbinding treden om tot den juisten geltoestand van de celwanden te komen. Ook zwellen de celwanden van jonge wortelcellen door een zuivere K-oplossing op, en geven stoffen af aan de oplossing, (Pektine, vetzuren en phytosterinen). Voor Sr en Ba-oplossingen geldt hetzelfde, zooals E. Wiechmann vond; door Ca-toevoëging is dit te remmen. In beide gevallen gaat het hier blijkbaar om de vorming van chemische verbindingen; want volgens Kreftings wordt uit de pektinezuren met Ca en Ba een *onoplosbare*, met kalium een *licht oplosbare stof* gevormd.

Voor deze stoffen zou dus een chemische werking wel als verklaring kunnen dienen, maar uit de onderzoekingen van Eisler en Porthene blijkt toch ook, dat de beschadiging van de celwanden in een zuiver Mg- of K-oplossing niet alleen te remmen is door Ca, Sr en Ba, maar ook door Co, Mn en Ni (waarmede toch geen onoplosbare verbindingen gevormd worden). Hierin ligt dus een tegenspraak, die de gegeven verklaring op chemische gronden m.i. te niet doet, zooals E. Wiechman zelf toegeeft.

Howell meent, dat de prikkel van de hartspier plaats vindt door Ca-ionen. De hartspier is doortrokken met lymph en bloed, waarin Ca en K in evenwicht zijn. Legt men het hart in isotonische NaCl-oplossing, dan diffundeert K sneller er uit dan Ca, zoodat er in de weefsels overmaat Ca ontstaat, dat de spier tot contractie prikkelt. Hoe zegt hij eigenlijk niet, maar blijkbaar bedoelt hij een zuiver chemische werking.

Een eigenaardige uitleg van de Ca-werking is de vol-

gende: M a r t i n meent, dat Ca bepaalde  $O_2$ -leverende verbindingen splitst en daardoor het hart aan het kloppen brengt door  $O_2$ -toevoer. Als bewijs hiervoor zegt hij, dat een hart in tegenwoordigheid van Ca, geheel onafhankelijk van de zuurstof-toevoer, klopt. Wij hebben echter geen bewijzen voor een „ $O_2$ -Speicherung" in het lichaam; integendeel. Hij zegt verder, dat de verkwikkende Ca-werking slechts daar te voorschijn komt in een uitsluitend NaCl-oplossing, waar zuurstof aanwezig is. Verder, dat bij een overmaat van  $O_2$  een andere physiologische  $CaCl_2$ -oplossing cardiotonus verwekt.

Wat betreft de *colloid-chemische* werking van Ca zijn verschillende meeningen geopperd.

S t r a u b had reeds verklaard, dat de werking van Ca wel een oppervlakte-werking moest zijn, daar een Ca-oplossing onmiddellijk teekens geeft van zijn tegenwoordigheid (in 0.1 sec.); Ca uit het binnenste van de cel zou onmogelijk kunnen uitdiffundeeren in dezen korten tijd; en O v e r t o n meent, dat het verschijnsel van onprikkelbaar worden van skeletspieren in een NaCl-oplossing te verklaren is door een „uitloogen" van een Ca-verbinding in de laag tusschen zenuw en spier. Dit maakt, dat de cel op die plaats water opneemt en zwelt (een colloid-chemische werking dus) waardoor de geleiding en prikkelbaarheid verminderen.

R. Höber is een der groote voorstanders van deze colloid-werking-theorie. Hij meent het volgende: De verlamming van hart en maag en het verdwijnen van de indirecte prikkelbaarheid van spieren, ontstaan door Ca-gebrek, kunnen alleen door toevoeging van Sr. en Ba en natuurlijk Ca verhinderd worden, terwijl daarentegen allerlei andere processen, n.l. de haemolyse van bloedlichaampjes door narcotica, de cytolyse van zeeëgeleieren in een NaCl-oplossing zonder Ca door toevoeging van allerlei andere kationen kunnen worden geremd, mits deze kationen, net als Ca, Sr en Ba tweewaardig zijn. De beschadiging door Ca-gebrek bij het spierzenuw-praeparaat bijv. zou liggen

in de synapsis (volgens Overton e.a.). Men zou dan de werking op dit praeparaat, evenals op hart en maag, zoo kunnen verklaren, dat in de synapsis de stoffen chemisch verwant aan Ca, dus Sr en Ba, een chemische verbinding aangingen, die de geleiding beter maakte, terwijl andere stoffen dit niet deden. Bij de andere processen, waarbij Ca vervangen kan worden door allerlei andere 2-waardige kationen zou er dan een colloid-chemische werking van Ca plaats vinden, omdat het de *waardigheid* is, die de colloïdale toestanden beïnvloedt en niet de *chemische* eigenschappen. De beschadiging, die door Ca-onttrekking optreedt, zou dan op te vatten zijn als zwelling van de negatief geladen celcolloïden, welke door de sterk „zwellings-tegengaande” werking van de tweewaardige positief geladen kationen weer op te heffen zou zijn.

S. M. Neuschloss legt het op eenigszins dezelfde wijze uit; hij zegt: De chloriden der kationen Na, K, Ca, Mg en Al verhoogen de oppervlakte-spanning van waterige lecithine solen. Zij neemt in oplossingen van de genoemde zouten snel toe bij stijgende concentratie, om, naar gelang van de waardigheid van het gebruikte ion, bij een concentratie van  $1/8$ ,  $1/16$  of  $1/32$  M. een maximum te bereiken. Voorbij dit maximum daalt de oppervlakte-spanning weer bij toenemende concentratie van het zout. In mengsels van de zouten treedt een antagonisme op, de oppervlakte-spanning van de sol is dan afhankelijk van de relatieve concentratieverhouding der aanwezige kationen, en niet van de absolute concentratie der oplossing. Dit ionenantagonisme wordt gezocht in de eigenschap van de kationen om elkaar te verdringen uit hun adsorptie-verbindingen, zonder dat het verdringend ion de plaats van het verdrongene gaat innemen.

De vraag is nog geopperd of sommige stoffen, alkali bijv. de werking van calcium bevorderen. Dit naar aanleiding van proeven, waarbij bleek, dat zekere alkalische stoffen een bevorderenden invloed leken te hebben bij Ca-doorstrooming, terwijl zuren 't omgekeerde schenen te bewerken.

Boehm en Arima toonden n.l. aan, dat harten met te weinig NaCl zich spoedig herstellen en de eerste vond, dat zich in de uitstroomende vloeistof dan Ca (door het hart vrij gelaten) ging vertoonen.

Loewi vond, dat de herstelling beter ging wanneer bicarb. natr. 0.1 % dan 0.01 % was toegevoegd. Het is mogelijk, dat dit alleen werkt als alkali, omdat hij tevens kon aantonen, dat zuren de gevoeligheid van het hart voor Ca verminderen. Ook was mogelijk, dat de alkalische vloeistof tot een betere vrijmaking van Ca aanleiding zou geven.

Goethlin meende reeds, dat alkali voor de Ca-vrijmaking van belang zou zijn.

Lieb en Loewi onderzochten nu of inderdaad alkali calcium vrijmaakt. Zij stelden micro-chemisch daarbij het volgende vast:

*Het hart geeft onder alle omstandigheden calcium af.*

De hoeveelheid van het afgegeven Ca is *onafhankelijk* van de calcium-concentratie van de voedingsvloeistof en van de concentratie van bicarbonaten,

en van de sterkte van de hartswerking.

En nu nog de vraag, waar bevindt zich het calcium in de weefsels?

Het zou vnl. in de *kern* der cellen voorkomen. O. L o e w sprak de meening uit, in 1899, dat hoe grooter de kernmassa is hoe meer kalk dat orgaan bevat. Hij trok deze conclusie eerst uit proeven op plantencellen, maar bevestigde ze later door hetgeen hij zag bij de dierlijke cellen. Het is ook inderdaad verder gebleken, dat klieren (in elk geval lever, pancreas en nieren) meer Ca bevatten dan weefselsoorten met minder of kleiner kernen, zooals Gossmann, Oidtmann en Krüger hebben aangetoond.

Spiervleesch van lagere dieren heeft ook meer Ca dan dat van hogere diersoorten, zooals Katz gevonden heeft, hetgeen te verwachten is uit de groote kernen, bij spieren van lagere dieren; eveneens ziet men dit verschil bij de spieren van jongere dieren, met hun groote kernen, verge-

leken bij die van oudere. Vooral de hartspier bevat veel Ca. Eveneens zien wij dat de grijze hersensubstantie veel meer kalk bevat dan de witte stof, zooals Toyonaga aantoonde. En von Bunge, Slowtoff e. a. vonden een hooge Ca-waarde voor het menschelijk sperma. Tot voor korten tijd meende men, dat de kernlooze bloedlichaampjes geen Ca bevatten. Hamburger heeft echter aangetoond, dat deze cellen wel een weinig Ca bevatten, hetgeen dus in tegenstrijd kan zijn met de bovengenoemde onderstelling van Loewi.

### 3. Vervanging van het calcium.

Natuurlijk rees vaak de vraag of calcium te vervangen zou zijn door andere stoffen, voornamelijk door andere twee-waardige kationen. Dit hing ten nauwste samen met de vraag: is de calciumwerking een specifiek chemische of is het een gevolg van de meer specifiek physico-chemische eigenschappen van het element. Daar volgens de verschillende onderzoeken vermoedelijk beide eigenschappen hun rol spelen, zal men in het eene geval zien, dat de stoffen chemisch verwant aan calcium zooals Sr en Ba in de plaats van Ca gebruikt kunnen worden, terwijl in andere gevallen alle elementen van dezelfde waardigheid, dus Ba, Sr, Mg, Co, Ni en Pb kunnen dienen als vervanger. Het zijn vooral Höber en Loeb die deze meening zijn toegedaan en dit met proeven hebben bewezen. Zooals wij ook reeds te voren aanhaalden, vonden zij dat de verlamming van hart en maag en het verdwijnen van de indirecte prikkelbaarheid van spieren en zenuwen, ontstaan door calciumgebrek, alleen door Ba en Sr verhinderd kunnen worden, terwijl daarentegen andere processen, zooals de haemolyse van roode bloedcellen door verschillende narcotia, de cytolyse van zeeëgeleieren in NaCl oplossing door toevoeging van allerlei andere kationen, mits deze, juist als calcium, tweewaardig zijn, verhinderd kunnen worden.

Loeb toonde aan dat bij de ontwikkeling van funduluseieren (die in NaCl-oplossing niet, na toevoegen van CaCl<sub>2</sub>

echter wel uitgroeien) het calcium door allerlei tweewaardige kationen vervangen kan worden, en dat zelfs sommige stoffen (zooals Pb), die anders giftig waren, in dit geval alleen physiologisch werkten.

De proeven met Ba als vervanger van het Ca zijn moeilijk, omdat bijna overal het Ba een zwaar vergif is voor de cellen, vooral voor het hart.

S. de Boer zegt: vergiftiging van een kikkerhart met bariumchloride maakt, dat het refractaire stadium zich verlengt, zoodat 't ventriculaire rythme gehalveerd wordt. Men kan door een inductieslag het normale rythme weer terug krijgen, mits men prikkelt op een bepaald moment van de diastole of na de pauze. Omgekeerd kan men door een inductieslag het normale rythme weer doen overgaan in het gehalveerde. Evenals bij de digitatisvergiftiging krijgen men als overgang tusschen normalen en gehalveerden rythmus een alternans van den ventrikel.

Slechts Detmar spreekt in zijn proefschrift zich scherp uit voor de geheele vervanging van Ca door Sr en Ba. Althans in sommige gevallen.

Het Ba vertoont een veel sterker werking dan het Ca en Sr. Alleen bij gezonde krachtige harten kan het, in matige hoeveelheid gebruikt, het  $\text{CaCl}_2$  in de Ringersche vloeistof vervangen.

Vervangt men het  $\text{CaCl}_2$  in de Ringersche vloeistof door  $\text{MgCl}_2$ , dan gedraagt de vloeistof ten opzichte van het hart zich als een Ca-looze vloeistof.

Hoe het ook zij, wanneer men van Ba dezelfde hoeveelheden gebruikt, die men van Ca neemt, krijgt men veel vroeger met moeilijkheden te kampen (als gevolg van te hoogen tonus van de hartspier) dan met Ca. Vandaar dat de meeste vervangingsproeven gedaan zijn met Sr en Mg.

B u s q u e t en P a c h o n hebben talrijke van dergelijke proeven gedaan met Sr en Mg en ook met Ba, en meenen daaruit te kunnen besluiten, dat de werking van Ca-zouten, van welken aard ook, specifiek is en door geen andere aardalkali vervangen kan worden, al hebben sommigen

van deze groep b.v. Sr. en Ba een werking die er iets op lijkt. Zij zijn vrijwel de eenigen, die hun meening daarom trent zoo scherp formuleeren. Sidney Ringer had reeds gevonden dat hij Sr inplaats van Ca gebruiken kon bij proeven op het kikkerhart, maar hij drukt deze mogelijkheid voorzichtig uit en meent dat Sr het Ca vervangen kan wat betreft de automatie van het hart.

G. R. Mines doorstroomde kikkerharten in situ, vanuit de vena cava inferior (aorta doorgesneden, serre fine en hefboom aan de punt) en prikkelde den vagus. Strontiumchloride of nitraat gaf na NaCl-doorstrooming weer toename van den verloren tonus, en herleving van de prikkelbaarheid van den vagus, maar niet zoo goed of zoo snel als het calcium. Barium kan niet of zeer moeilijk als plaatsvervanger van Ca dienen. In concentraties van 0.00007 mol. kwam er wat meer tonus en werden de uitslagen kleiner maar bij 0.0005 mol. traden vergiftigingsverschijnselen op: verslapping van den tonus en verkleining van de hefhoogte zonder herstel van de prikkelbaarheid van den vagus.

Magnesium-chloride staat geheel apart. In kleine concentratie ziet men geen effect, in grootere verslapping en stilstand in diastole, dus zeker niet de karakteristieke tonustoename. Mines spreekt nog als zijn meening uit over de vindingen van Busquet, dat het verschil daarin gelegen is, dat deze onderzoeker 0.6 % gebruikte en hij zelf 0.73 %.

Hij zoekt de oorzaak van de werking dezer stoffen in chemische omzettingen, daar Mg zoo apart staat en geeft als analogie het verschil in gedrag van Mg en van Ca, Sr en Ba tegenover  $\text{SO}_4$  ionen:  $\text{MgSO}_4$  is immers zeer oplosbaar  $\text{CaSO}_4$  weinig, Sr nog minder en  $\text{BaSO}_4$  het minst, zoodat zelfs sporen Ba in staat zijn als  $\text{BaSO}_4$  neer te slaan. Hij voegt eraan toe dat misschien hierin de reeds giftige werking van slappe Ba-concentraties gezocht zou kunnen worden.

Artus en Pagès vonden, dat een bloed-plasma,

eerst onstolbaar gemaakt door oxalaat-toevoeging, weer tot stolling gebracht kon worden door toevoeging van Ca-zouten, maar eveneens door Sr; niet echter door Ba en Mg. D a u m a s en eveneens S t a s s a n o vonden dat Ca het wel veel sneller doet dan de andere twee-waardige kationen, zooals Sr en Mg, maar dat er bovendien van Ba toch wel degelijk een kleinen invloed te bespeuren is. L o e b concludeert uit proeven over de stolbaarheid van kreeften-bloed dat eveneens pas stolt door toevoeging van weefselcoaguline, wanneer  $\text{CaCl}_2$  tevens aanwezig is, dat het Ca tweërlei werking heeft. In één kan men het vervangen door andere kationen, maar in de andere niet. Hij komt tot deze conclusie uit de proeven die hij nam om Ca te vervangen door Sr, Ba en  $\text{MgCl}_2$  en vond dat zij allen wel ter vervanging kunnen dienen, maar in mindere mate, en wel in kracht afnemend al naar de volgorde waarin zij hier staan, Mg is zelfs bijna zonder uitwerking.

Bij de proeven van H a m b u r g e r en d e H a a n werd gevonden, dat geen van deze drie tweewaardige kationen in staat zijn bij de phagocytose van leucocyten de werking van het Ca maar eenigszins over te nemen. Terwijl omgekeerd M a c C a l l u m uit zijne saponine-vergiftigings-proeven, waarbij haemolyse in het bloed optreedt, afleidde, dat alle drie van deze zouten, evenals Ca, in staat zijn de haemolyse te remmen of te verhinderen.

Uit de meeste proeven ziet men, dat Mg in elk geval wat apart staat; het werkt meestal verreweg het zwakst of in het geheel niet, zooals wij later zullen zien zelfs omgekeerd een enkele maal. L o e b deed proeven met Polyorchis, een zeekwal, en vond dat wanneer de pulsaties van dit dier in suikeroplossing opgehouden waren, zij weer opgewekt konden worden door Ca, eveneens, doch in geringere mate, door Sr en ook door Ba; Mg had echter in het geheel geen werking.

In de bekende narcose-proeven van M e l t z e r en A u e r kan men Ca gebruiken om een door Mg-inspuiting genarcotiseerd dier weer normaal te maken in enkele se-



conden, hier werkt Mg blijkbaar antagonistisch. Uit de reeks proeven, die *Wiechmann* nam over de Mg-narcose blijkt, dat Ca, Mn en Ni min of meer dezelfde werking hebben als Mg; dat Sr en Ba echter evenals Ca werken, dus antagonistisch aan de narcotiseerenden invloed van de eerste vier elementen.

Zooals wij zooveen reeds aangaven, blijkt, dat bij de bloedstolling wel Sr, niet echter Ba en Mg, het Ca kunnen vervangen. Bij melkstolling echter ziet men het eigenaardig verschijnsel, dat juist Ba het beste het Ca kan vervangen; Sr en Mg geven ook wel stolling, maar produceeren een makkelijk oplosbare caseïne (volgens proeven van *Sundberg*). Bij de activeering van pancreas, waar Ca een zoo noodzakelijke factor is, kan men Sr, Ba en Mg ook wel gebruiken. *Delezenne* meent echter, dat deze alkaliën slechts indirect werken, doordat zij Ca vrijmaken uit verbindingen, waarin het niet activeerend werkt.

Er zijn ook andere stoffen die de werking van Ca over zouden kunnen nemen, stoffen die chemisch niet verwant zijn aan Ca. *Fred. Ransom* o.a. beschrijft het volgende: „The absence of Ca from the perfusing fluid (of the frog heart) does not prevent the typical action of adrenalin, coffein, saponin, strophantin and veratin. These drugs in fact can more or less compensate the lack of the otherwise necessary element.” Vergiftigt men het kikkèrhart met citraat of oxalaat, onttrekt men dus alle Ca., ook aan de weefsels dan kan een sterke coffeine-oplossing (1 %) den ontstanen deprimeerenden invloed geheel opheffen, en tonus geven; een zwakkere oplossing echter niet. Eveneens met digitalis en saponine. Adrenaline en veratriene hebben een veel zwakker effect in dezen toestand van oxalaat-vergiftiging, hoewel zij bij gebruik van Ca-looze Ringer, zooals wij zooveen aanhaalden, het Ca blijkbaar geheel vervangen kunnen.

Nog twee onderzoekingen dienen hier vermeld te worden, het eene is het onderzoek van *Abderhalden* en *Gellhorn* over den invloed van zuurstof op het kikker-

hart. De zuurstofverzorging heeft vooral grooten invloed op de frequentie, de grootte der contracties (dus de hefhoopte) en de levensduur. Deze onderzoekers werken met een hartreepje, geprepareerd volgens Loewi, en zien daarbij o.a. dat gebrek aan zuurstof de hefhoopte (grootte van de contracties) verkleint. Geeft men nu aan zoo een hartreepje  $\text{CaCl}_2$  dan wordt de hefhoopte weer grooter;  $\text{SrCl}_2$  doet dit zelfs in nog sterkere mate; men moet echter iets grootere hoeveelheden gebruiken dan gewoonlijk.  $\text{BaCl}_2$  geeft zelfs bij zoo een praeparaat pas een concentratie die 3 maal zoo groot is als gewoonlijk een stilstand in systole. Hieruit zou men dus kunnen afleiden, dat zuurstoftoevoer dezelfde toniseerende werking geeft, welke wij door Ca krijgen, vooral daar men bij onthouding van  $\text{O}_2$  méér van de stoffen toe moet voeren om den tonus te herstellen. Immers bij het doen van gewone proeven wordt  $\text{O}_2$  altijd toegevoerd in den een of anderen vorm, en zou men dan dus daardoor reeds een toniseerenden invloed krijgen, wat minder Ca enz. noodig maakt.

Het tweede onderzoek is van E. H. Starling, het bekende werk over de wet van den arbeid van het hart. Hij neemt wel geen proeven met Ca, maar de beide uitkomsten (de zijne en die van dit onderzoek) gaan in menig opzicht parallel. Hij gebruikte een hart-long praeparaat, waarbij beiden afgesloten zijn van de groote kringloop, en verder temperatuur en druk in de vaten veranderd konden worden van buiten (door middel van een kunstmatigen weerstand = gummibuis, waarom luchtdruk verhoogd kon worden evenals de temperatuur).

Op dezelfde manier, waarop de gaswisseling ( $\text{CO}_2$  en  $\text{O}_2$ ) als een maatstaf voor de chemische omzetting in het heele lichaam kan dienen, zoo kan ook de gaswisseling van het hart dienst doen om de vrijgemaakte energie in dit orgaan na te gaan. Men vindt, dat iedere toename in arbeid van het hart vergezeld gaat met een overeenkomstige toename van de chemische omzettingen. Er moet ergens een mechanisme zijn, dat als het ware de toevoer-

kraan voor verbrandingsgassen opent wanneer er meer arbeid gevergd wordt. Het antwoord op de vraag, wat dit mechanisme is, tracht hij te geven door na te gaan welke veranderingen van hartvolumen en van druk de ventrikel ondergaan, als er meer arbeid gevergd wordt, (dus drukverhooging in de arterieën of vermeerderde veneuze toevoer). Hij onderzoekt harten van kikkers en schildpadden volgens een isometrische methode, die eenigszins op degene lijkt, die in dit proefschrift gebruikt wordt, n.l. een stijve membraan, waarbij dus het volume van het hart niet vergroot wordt, maar wel een zekere soort maat voor de „spanning in de hartspier” gevonden wordt.. Hij meet dus óók de kracht van het hart, maar noemt het de energie, wat dus eigenlijk iets anders is.

Hij komt tot de conclusie, dat hoe grooter het volume van het hart is (binnen physiologische grenzen) des te grooter is de energie, waarmee het zich contraheert en legt dit op de volgende wijze uit. Als het volume van het hart vermeerderd, gebeurt dit doordat de spiervezels langer worden. Is de lengte van een spier nu van belang voor de prikkelbaarheid of voor de reactie en energie-ontwikkeling, die volgen op een prikkel?

De Zweed Blix, later A. V. Hill, L. Evans en anderen hebben hierover proeven gedaan; zij vonden, dat energie, gemeten als „spanning” in de spier en warmte, evenredig aan de lengte van de spier toenamen. Hill toont aan, dat de energie van de spiercontracties als warmte, of als mechanische spanningswijziging gemeten kunnen worden, en dat deze 2 waarden  $\pm$  gelijk zijn; een dergelijke snelle omzetting van chemische in mechanische energie wijst erop, dat deze verandering, zooals Starling zegt, binnen moleculaire afmetingen plaats heeft, dus een oppervlakte-werking moet zijn.

Verder als de spier geprikkeld wordt, verandert onmiddellijk zijn electricischen toestand — ook dit moet een oppervlaktewerking zijn, hetzij chemisch, hetzij electricisch. Een rekking van de spier eindelijk beteekent oppervlakte-

vergrooting, dus meer plaats voor snelle chemische of elektrische omzettingen, en daardoor een vergrooting van de energie. Zoo luiden althans de niet volkomen scherp gehouden uiteenzettingen.



## HOOFDSTUK II.

### Emanatie.

---

---

In 1921 deden H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra een mededeeling aangaande de vervangbaarheid van kalium door radiumemanatie, die ook voor mijn onderzoek van overwegend belang is en daarom hier nader zal besproken worden.

Nadat in 1915—'16 door hen was aangetoond, dat kalium in de Ringersche vloeistof vervangen kan worden door andere radioactieve zouten, mits de radioactieve kracht aequivalent was aan die van de gebruikelijke hoeveelheid kalium en eveneens vervangbaar door bestraling met alpha- en bêta-stralen van buiten uit, bleek hen terstond daarna, dat ook radiumemanatie, gebracht in een Ringersche oplossing zonder kalium, in staat was een, door langdurige doorstroming met K-looze Ringer tot stilstand gebracht hart, weer tot kloppen te brengen. Het hart herkrijgt zijn automatie, de pulsaties worden even frequent als ze te voren geweest zijn en de tonus, die tijdens den stilstand verminderd was, komt weer op het oude peil.

Uit vele proeven bleek hen hetzelfde: Echter nog andere voor mij speciaal belangrijke feiten werden gevonden.

1e. dat verschillende doses emanatie wisselend van sterkte dit effect hadden,

2e. dat de balanceeringswet voor emanatie niet gold.

In het oorspronkelijk stuk <sup>1)</sup> vond ik, na hun bespreking over de balanceering van uraan, thorium e. a. ten opzichte van Ca het volgende vermeld, wat betreft de emanatie:

„Ces circonstances sont tout autres pout l'atome emanation. Tous nos effets n'ont pu réussir à démontrer

---

<sup>1)</sup> N.B. de daar gereproduceerde curve is foutief 180 ° gedraaid gedrukt. In de „onderzoekingen“ is dit hersteld.

l'existence d'un balancement vis à vis du calcium. Pour plus de simplicité, nous avons choisi une dose déterminée d'émanation et nous avons cherché les doses minima et maxima de chlorure de calcium permises dans chaque cas.

<i>Teneur en émanation en curies.</i>	<i>Minimum</i> CaCl <sub>2</sub> en mgr. p.L.	<i>Maximum</i> CaCl <sub>2</sub> en mgr. p. L.
36 × 10 <sup>-10</sup>	50	500
54 × 10 <sup>-10</sup>	"	"
72 × 10 <sup>-10</sup>	"	"
106 × 10 <sup>-10</sup>	"	"
180 × 10 <sup>-10</sup>	"	"
270 × 10 <sup>-10</sup>	"	"
360 × 10 <sup>-10</sup>	"	"

Quelle que soit la valeur permise de la dose d'émanation qu'on prenne, la dose limite de calcium reste la même. Cela est vrai pour le coeur d'Anguille comme pour le coeur de Grenouille. S' il y avait un phénomène de balancement entre le calcium et l'émanation, cela ne serait pas possible. Ce travail démontre donc qu' on peut substituer au potassium du liquide de circulation l' émanation à la dose de 54 à 360 × 10<sup>-10</sup> curie l' hiver, sans balancement avec le calcium. Ce fait n' admet qu' une interprétation radiophysiological. L' émanation, en effet, est un gaz indifférent, dont on ne peut attendre, même en solution, aucune action chimique ni ionique. Malgré cela, elle entretient la fonction du coeur aussi parfaitement que le potassium lui même en supposant, bien entendu, qu' on ait, au préalable fait disparaître le restant de l' élément léger par l' irrigation soignée au moyen de liquide de Ringer sans potassium. Si l' on néglige cette précaution le résultat peut être troublé par des phénomènes paradoxaur.

Cette action radiophysiological n'a rien à faire avec le balancement des ions décrit par J. Loeb, fait qui a déjà été relevé dans nos publications antérieures, et trouve une nouvelle confirmation dans l' absence de tout balancement troublé par des phénomènes paradoxaur.

Het waren juist de twee bovengenoemde eigenschappen

van de emanatie, die voor het calciumonderzoek van veel belang waren. Immers uit het eerste volgt, dat een verlies aan emanatie — wat wel nooit te vermijden is — tijdens de proef geen invloed heeft op de automatie afgezien van frequentie van het hart. Volgens daarop gerichte bepalingen geeft emanatie juist als kalium bij een bepaalde optimale hoeveelheid de grootste frequentie. Daarenboven dat we, wanneer maar van een groot radioactief vermogen werd uitgegaan, verzekerd waren van eenigen tijd regelmatig pulseeren.

Het feit, dat voor emanatie tegenover calcium de balanceeringswet niet gold, maakte het mogelijk den zuiveren invloed van calcium op de kracht van het hart na te gaan, omdat de eens voor altijd te voorschijn geroepen storing in de balanceering voorgoed constant blijft.

Voor ik overga tot de beschrijving van de manier, waarop het radioactief vermogen van de emanatieoplossing werd bepaald, nog enkele woorden over het onderzoek aangaande radiumemanatie.

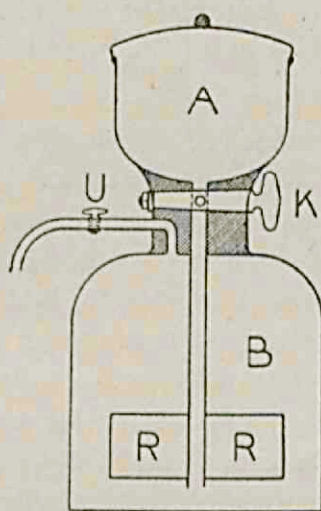
De naam Emanatie is afkomstig van Rutherford. Deze schreef de in 1899 door het echtpaar Curie en in 1900 door Mc Owens en Rutherford beschreven invloed van thoriumverbindingen op gassen of vaste stoffen, toe aan gassen, welke hij den naam emanatie gaf.

Wegens den langeren levensduur zijn tot nu toe onder de emanaties alleen de eigenschappen van de emanatie van radium onderzocht. Deze emanatie is een gas, zich geheel gedragend volgens de wet van Boyle. Zij ontwijkt uit vaste radiumzouten, voor ieder zout in verschillende hoeveelheid, echter zeer langzaam en in gering quantum; terwijl daarentegen oplossingen van het een of andere radiumzout de geheele hoeveelheid emanatie snel en gemakkelijk produceeren. Wat de hoeveelheid betreft: Ramsay en Soddy vonden na zuivering van de emanatie van zuurstof, waterstof, koolzuur en helium, dat een gram radium bij atmosferischen druk  $0.6 \text{ m.M}^3$  emanatie leverde.

Emanatie is in water en in sommige andere vloeistoffen

oplosbaar. Traubenberg en Hofmann vonden de oplosbaarheid van emanatie in water sterker dan in zoutoplossingen, en uiterst gering in verzadigde zoutsolutie.

Als emanatorium gebruikte ik een toestel volgens nevenstaande afbeelding.



EMANATORIUM

Het bestaat uit een vat A, dat met een deksel gesloten kan worden. Het vat A staat door de kraan *U* in verbinding met B door middel van een lange buis, die tot ongeveer op den bodem van B verloopt. In het vat B, dat met de kranen *K* en *U* luchtdicht gesloten kan worden, bevindt zich een radiumhoudende bougie (*R*) bestaand uit radiumbariumbromide. Wanneer nu B geheel met gedestilleerd water gevuld is, zal het uit A toegelaten water, vloeistof uit de buis *U* doen stroomen. Is B met water gevuld, dan zal de door de radiumhoudende bougie geleverde emanatie in dat water oplossen, zonder ergens te kunnen ontwijken.

Het toestel werd steeds met in glas gedestilleerd water gevuld en — om zeker te zijn, dat voldoende emanatie in oplossing was gegaan — voor het gebruik 24 uur aan zich zelf overgelaten. Dit bleek voldoende. In de praktijk was de vloeistof veel langer met radiumzout in aanraking, omdat per dag nooit meer dan 300 cc werden afgetapt en het

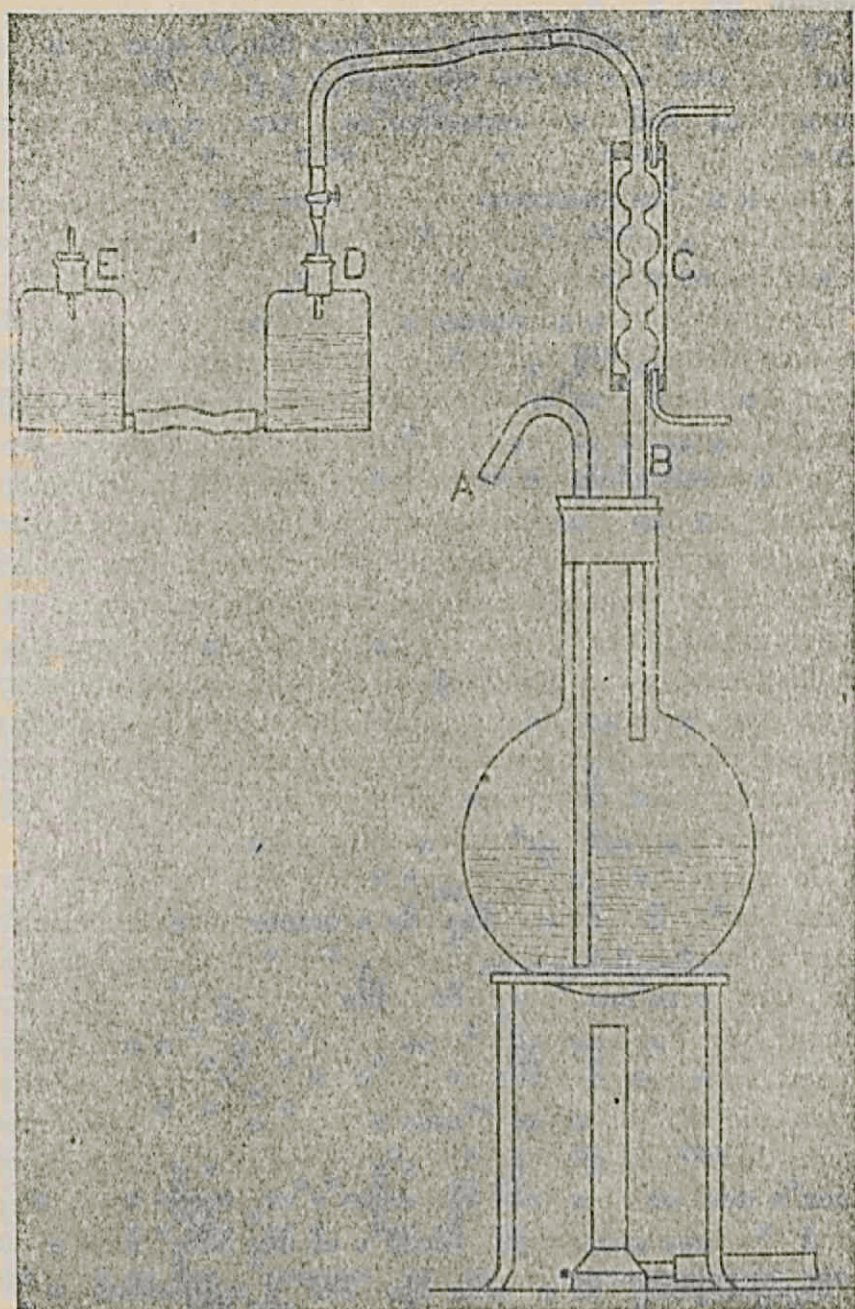


vat B ruim 2.5 liter kan bevatten. Voordat de geheele voorraad was vernieuwd verliep dus ruim een week.

Voor ik mijn proeven met emanatie-doorstroming begon, werd Prof. Ringer bereid gevonden op zijn speciaal daartoe ingericht laboratorium de radioactieve kracht van het emanatiewater te meten. Dit geschiedde met de uiterste nauwkeurigheid, zoodat ik meen dat de gevonden waarden zeer zuiver zijn.

Het onderzoek geschiedde op de volgende wijze. Uit het emanatorium werd een maatglas van 100 cc gedeeltelijk gevuld. De vulling had p'aats door een buisje, dat vanaf het emanatorium tot bijna op den bodem van het maatglas reikte. Vervolgens werd snel een pipet van 10 cc vanuit de onderste vloeistoflaag volgezogen en daarna 1 cc uit de pipet onder in een maatkolf met bekenden inhoud gedestilleerd water gebracht. Van dit water weer 1 cc onder in een anderen kolf. Deze kolf werd daarna onmiddellijk gesloten. Op deze wijze werd het ontwijken van emanatiegas tot een minimum teruggedbracht, omdat steeds de vloeistof onder uit het vat en onder uit de pipet werd genomen. Ter verwijdering van de emanatie uit de vloeistof werd gebruik gemaakt van koken.

De kolf werd gesloten met een dubbel doorboorde kurk volgens nevensgaande teekening en nu op de open vlam gedurende 10 minuten gekookt. De waterdamp ontwijkt door de buis B en wordt gecondenseerd in C, terwijl de emanatie en de te voren in het water aanwezige lucht naar D kan afstroomen. D is te voren geheel met verzadigde NaCl-oplossing gevuld en staat in verbinding met het vat E. Door wisselen van de hoogte tusschen D en E kan men ervoor zorgen, dat de vloeistof in D steeds onder geringen negatieven druk staat. Heeft de vloeistof 10 minuten gekookt, dan wordt de vlam weggenomen en nu door omlaagbrengen van E een zoodanige negatieve druk in D teweeg gebracht, dat de lucht, door A binnenstroomend, door de vloeistof borrelt en de laatste sporen emanatie uit



de vloeistof en de zich daarboven bevindende lucht mede-neemt.

Daarna worden de kranen aan de vaten D en E gesloten. Het vat D bevat dus nu als gas de geheele hoeveelheid emanatie boven den vloeistofspiegel van verzadigde zout-solutie.

De eigenlijke meting van het radioactief vermogen der emanatie geschiedt door middel van een gewijzigde Dole-zalek quadrantelectrometer.

De gewijzigde quadrantelectrometer, welke is opgesteld in een afzonderlijk vertrek en welke werd vervaardigd door den heer Stellema, chef-instrumentmaker, verschilt van het oorspronkelijke type in enkele opzichten.

In de eerste plaats is verandering gebracht in de samen-stelling van den draad, waaraan de vleugel is opgehangen. Vroeger werd deze vervaardigd van kwarts, dat om het geleidend te maken, verzilverd werd. De weerstand van dezen draad is zeer groot. Bij het nieuwe toestel werd ge-bruik gemaakt van den Wolleston-draad, welke, minstens even goed voor het doel geschikt, bovendien het voordeel van een uiterst geringen weerstand biedt. De vleugel werd vervaardigd van aluminium, steviger en in toto zelfs lichter dan het vroeger gebruikte zilverpapier.

De meest belangrijke verandering van het toestel be-staat hierin, dat onder den electrometer een luchtdichte doos is aangebracht, waarin een commutator aanwezig is, die naar verkiezing een der quadrantenparen met den inhoud van het emanatievat kan verbinden en het tegen-overstaande paar met de aarde of omgekeerd. De schake-laars, die dit tot stand brengen worden door ingeslepen conus, luchtdicht sluitend als kranen, van buitenaf bediend door middel van een latje reikend tot aan den afleeskijker. Daar de doos één geheel vormt met den electrometer en door openingen daarmede in directe verbinding staat, wordt zij dus ook door middel van een zijdelings aan den electrometer aangebracht glazen reservoir, gevuld met chloorcalcium, droog gehouden.

Het vat, waarin tenslotte de emanatie ter meting wordt opgesloten is van koper vervaardigd en kan met gummiringen luchtdicht worden afgesloten. Het is voorzien van een kwikmanometer en van 2 kranen, waarvan een in verbinding staat met een Gaede-pomp, welke door middel van een looden buis de aangezogen lucht buiten het gebouw brengt, terwijl de ander in verbinding kan worden gebracht langs een keten van 3 U-vormige buizen (twee gevuld met chloorcalcium, een met phosphorpentoxyde) met het tevoren beschreven glazen vat D.

Het emanatievat is direct onder den electrometer geplaatst, terwijl een korte soepele verbinding, van den electrometer gaande naar een, van den wand geïsoleerde in het midden van het vat aangebrachte, electrode, voor electrisch contact van den inhoud van het vat met den electrometer zorgt.

Om de soepele, geïsoleerde verbinding is een koperen bus aangebracht in contact met de doos, maar geïsoleerd van het emanatievat. De geheele omhulling van den electrometer (dus ook de doos waarin de schakelaars en commutator) is met de aarde verbonden, zoodat zich nergens een electrisch veld kan vormen.

Met het aanbrenge van de beschreven doos onder den electrometer is bereikt, dat alle verbindingen van quadranten met commutator en emanatievat, zoo kort mogelijk zijn en — wat van veel grooter belang is — isolatie-droog en stofvrij. Bovendien is alles (zelfs de laatste soepele verbinding met het emanatievat) omgeven door een met de aarde verbonden ring.

Het aflezen van den uitslag geschiedt door een kijker, ingesteld via het spiegeltje in den electrometer op een boogvormige schaalverdeeling, vlak voor den kijker geplaatst.

Het principe, waarop de methode van meting berust, is dat der luchtionisatie. Vandaar, dat het noodzakelijk is alvorens tot de eigenlijke meting over te gaan het zooge-

naamd luchtlek te bepalen. Onder luchtlek verstaat men de geringe luchtgeleiding, die steeds bestaat.

Daartoe wordt de vleugel van den electrometer door een accumulatoren-batterij op een potentiaal van 40 volt gebracht en daarop constant gehouden, terwijl op den wand van het emanatievat 500 volt spanning komt te staan.

Na een kwartier wachten wordt het, met de electrode in het emanatievat in verbinding staande, quadrantenpaar van de aardeverbinding uitgeschakeld en door aflezen van den uitslag van het spiegelkje waargenomen, hoe dit quadrantenpaar geladen wordt. Pas wanneer het blijkt, dat deze uitslag zeer gering is (dus b.v. beneden 4 streepjes per minuut) wordt op de nauwkeurige meetzuiverheid van het toestel vertrouwd en tot meting overgegaan.

Daartoe wordt het emanatievat door middel van de zuigpomp luchtledig gezogen (de kwikbarometer laat de luchtverduunning aflezen) en de kraan leidende naar de pomp gesloten.

Het vat D wordt nu met korte gummislang in verbinding gebracht met de U-vormige buizen, die op hun beurt weer via de 2e kraan met het emanatievat communiceren. Wordt deze kraan geopend, dan zal het luchtledig in het emanatievat de emanatiehoudende lucht uit D aanzuigen. Nadat nog eenige malen gewone lucht in D is toegelaten en wederom door het emanatievat aangezogen, wordt D als vrij van emanatie beschouwd en dus aangenomen, dat zich nu de totale te meten hoeveelheid emanatie in het emanatievat van den electrometer bevindt.

Op de beschreven wijze wordt de uitslag afgelezen en aangeteekend. Voor een nauwkeurige meting bij emanatie is het noodig 3 uur af te wachten voor de definitieve aflezing kan geschieden.

Het bleek, dat na de te voren beschreven verduunning van het van 't emanatorium afkomstige emanatiehoudend gedestilleerd water 0.0102 cc oplossing was onderzocht. De totale hoeveelheid emanatie hieruit gaf 54 strepen per minuut uitslag van den electrometer.

$$1 \text{ cc dus } \frac{1.00}{0.01} \times 54 \text{ str.} = 5400 \text{ str. p.m.}$$

$$\text{per seconde dus } \frac{5400}{60} = 90 \text{ strepen.}$$

Om de sterkte in bekende maat te kunnen uitdrukken, werd de emanatiesterkte van een radiumoplossing, welke gedurende minstens een maand te voren was bereid (ter verkrijging van evenwicht) onderzocht.

Het bleek dat  $9 \times 10^{-7}$  mgr. radium 14 strepen uitslag per seconde gaf. Dit berekenend op de waarde, die voor het emanatiehoudende water werd gevonden, komen we tot de volgende waarde voor 1 cc:

$$\frac{90}{14} \times 9 \times 10^{-7} \text{ mgr. Ra} = 6.43 \times 9 \times 10^{-7} \text{ mgr. Ra}$$

$$57.87 \times 10^{-7} \text{ mgr. Ra of } 57.87 \times 10^{-10} \text{ gr. Ra} = 5.79 \times 10^{-9} \text{ Curie.}$$

Wanneer ik dus verder over emanatieoplossing 75/300 spreek, wordt daarmee bedoeld een oplossing, die  $75 \times 5.79 \times 10^{-9}$  Curie per 300 cc Ringer bevat, of 1.4 microcurie per Liter.

Er werden nog verschillende andere metingen door Prof. Ringer verricht, die ten doel hadden te bewijzen, dat het gebruikte emanatorium in staat was tenminste 300 cc emanatiehoudend water, dagelijks gedurende eenige dagen te leveren, van ongeveer gelijke sterkte en in de 2e plaats, dat inderdaad emanatie het hart doorstroomde en niet door een fout of door mogelijke adsorptie aan gummi het radioactief vermogen verloren ging, alvorens de vloeistof het hart had bereikt. Om het eerste te bewijzen werden eerst 300 cc emanatiewater uit het emanatorium afgetapt en daarna pas op de boven beschreven wijze de nu afstroomende vloeistof gemeten.

Het bleek, dat slechts een zeer gering verschil in radioactief vermogen bestond tusschen deze vloeistof en de te voren onderzochte.

Om het tweede na te gaan werd op de gewone wijze een hart met 75/300 emanatie-Ringer doorstroomd (zie hoofd-

stuk: „Wijze van proefneming") en de uitstroomende vloeistof in een reageerbuisje opgevangen.

Het bleek, dat deze vloeistof ongeveer de helft van het radio-actief vermogen van de oorspronkelijke vloeistof bezat. Deze waarde mag dan misschien zijn beneden de waarde, die men zou verwachten, maar er moeten verschillende omstandigheden, die pas hun invloed doen gelden, nadat de vloeistof het hart heeft doorstroomd, in rekening gebracht worden.

In de eerste plaats gaat het doorstromen langzaam; druppel voor druppel vult zich het reageerbuisje, zoodat in dien tijd veel emanatie verloren kan gaan en in de 2e plaats werden, om besmetting van de meetkamer te voorkomen de doorstromingsproeven in een bijgebouw van het laboratorium verricht, zoodat tusschen het moment van doorstroming en dat van de meting nog weer een grootere tijd verliep. Wanneer men deze factoren in rekening brengt, meen ik wel te mogen aannemen, dat de sterkte aan emanatie van de, het hart doorstroomende, vloeistof zeker dicht bij de oorspronkelijke waarde van  $75 \times 5.79 \times 10^{-9}$  curie zal liggen, dan bij de waarde gevonden voor de uitstroomende vloeistof. Het verlies aan emanatie in de straks te beschrijven Mariottesche flesch en doorstromingsbuis is zeker geringer dan het verlies daarna.

---

### HOOFDSTUK III.

#### Wijze van proefneming.

---

Bij de proeven werd steeds gebruik gemaakt van het geïsoleerde hart van *Rana esculenta* of liever nog alleen van den ventrikel van het hart.

Het dooden van het proefdier geschiedde door verwoesting van hersenen en ruggemerg, door middel van een naald, vanuit den nek in het ruggemergskanaal en herenholte geboord. Na doorknippen van de claviculae en losmaken van het sternum komt het hart vrij te liggen. Het pericard wordt voorzichtig geopend, het ligamentje aan de achterzijde doorgeknipt en nu het hart met de punt naar de craniale zijde omgeslagen om den sinus zichtbaar te maken. Vervolgens wordt de sinus met een fijne schaar even opengeknipt en vanuit de opening met een stomp pincet het septum atriorum verwoest. Dit is noodzakelijk, omdat straks anders de openingen van de canule door het septum verstopt zouden kunnen worden. In de opening wordt een Kronecker-canule à double courant gevoerd, zoover, dat de cardiale openingen ervan juist in den ventrikel reiken en het aan de canule aangebrachte borstje tot de hoogte van den sulcus atrioventricularis komt. Een ligatuur wordt op den sulcus atrioventricularis gelegd even onder het borstje van de canule. Bij de proeven over hartkracht is het van het grootste belang dat geen lek in het hart of het systeem aanwezig is. Daarom werd steeds te voren nagegaan of niet door oxydatie een verbinding tusschen de beide buizen van de canule was ontstaan. De Kronecker-canule à double courant immers, bestaat uit twee nieuw zilveren buisjes van ongelijke wijdte, waarvan de nauwste dient tot toevoer, de wijdste voor afvoer van de doorstroomingsvloei-stof.



Andere kansen op lek worden bestaan door het aanpakken van het hart met een pincet, of door het te sterk snoeren van de ligatuur. Daarom mag het hart bij het omklappen ter vrijlegging van den sinus alleen met de punt van een doek worden aangeraakt. En daarom ook moet bij het ligeeren de eerste ligatuur losjes worden gelegd, terwijl dan de volkomen waterdichte fixatie wordt bereikt door eenige wikkeldoeren met draad (liefst zeer fijn, gewast bindtouw). Bovendien moet de canule vóór het inbrengen met vloeistof worden gevuld omdat anders de in de canule achtergebleven lucht in het hart zich zou ophoopen en storend werken op een regelmatige doorstroming.

Een op die manier behandeld en van zijn omgeving losgemaakt hart kan urenlang blijven doorkloppen, mits gezorgd wordt voor een doorstromingsvloeistof van bepaalde samenstelling, behoorlijke zuurstofvoorziening en bepaalde doorstromingsdruk.

Het doorstromingstoestel bestond uit een drietal flesschen van Mariotte, geplaatst op een houten bankje ongeveer 8 c.M. boven de hoogte, waarop het proefobject werd opgesteld. De flesschen staan door middel van korte dikwandige gummi-slangen in verbinding met 3 glazen buizen, ieder voorzien van een kraan en vervolgens gemeenschappelijk uitmondende in een verbindingsbuisje, dat op zijn beurt weer met een korte gummi slang in verbinding met de Kronecker canule kan worden gebracht. Met opzet spreek ik herhaalde malen over korte gummi slang, omdat het bij de proeven van veel belang is zoo min mogelijk gummi met de doorstromingsvloeistof in aanraking te brengen; anders zouden allicht fouten door adhaesie in de buizen het gevolg kunnen zijn. De dikke wand is een vereischte bij de proeven over krachtmeting, opdat men geen last zal hebben van rekking der slang en dus geen foutieve aanwijzingen krijgt. Werden nu de luchttoevoerende buizen in de Mariottesche flesschen nauwkeurig op dezelfde hoogte gesteld en wel zoo, dat hun laagste opening zich op ongeveer 10 c.M. boven het hart bevond, dan was het

zonder tijdverlies en zonder kans op verstoringen van de opstelling en de rust van het proefobject, mogelijk, door achtereenvolgens sluiten van een kraan en openen van een andere, de vloeistof (van verschillende samenstelling) uit ieder der Mariottesche flesschen, onder nauwkeurig denzelfden druk, het proefobject te doen doorstroomen.

Was een der Mariottesche flesschen opnieuw gevuld en dus de druk van de vloeistofkolom nog niet in evenwicht met de andere, dan werd, door uitnemen van den tap van de betreffende kraan, de druk gelijk gemaakt, m.a.w. dus zoolang met doorstroming gewacht, totdat de lucht uit de onderste opening van de luchtbuis in de Mariottesche flesch was geborreld.

De samenstelling van de doorstromingsvloeistof was bij de eerste proeven als volgt:

natriumchloride	6.5 gram
kaliumchloride	wisselend
calciumchloride	wisselend
bicarb. natricus	0.2 gram
gedest. water	1000 gram

Daar mijn proeven steeds van betrekkelijk korten duur waren was het onnoodig om, zooals Locke aangaf, glycose aan de vloeistof toe te voegen. Bovendien leek dit niet wenschelijk, omdat uit ervaring bekend is, dat glycose nooit volkomen chemisch zuiver te verkrijgen is en het voor mijn doel noodzakelijk was althans van de doses calcium volkomen zeker te zijn. De zouten werden geleverd door de Pharmaceutische Groothandel te Utrecht en te voren op hun zuiverheid onderzocht. Een enkele maal werden ook zouten afkomstig uit de fabrieken van Poulenc te Parijs gebruikt, die eveneens chemisch volkomen zuiver bleken.

Bij mijn opgave van de samenstelling der vloeistof plaatste ik met opzet achter kalium en calcium de woorden „wisselende” doses. Waarom dit geschiedde, is voor het calcium zonder meer duidelijk. Immers in dit proefschrift wordt juist de invloed van de verschillende doses Ca op

het hart nagegaan. Echter nog om andere redenen is dit „wisselend" voor Ca noodig en ook juist om *deze* redenen voor kaliumchloride.

Als eerste reden, moet hier genoemd worden de invloed van het jaargetijde op de proefdieren. Het is een feit, dat iedere nieuwe onderzoeker weer tegenkomt en dat hem veel teleurstelling en mislukken van proeven kan bezorgen, vooral in lente en herfst, dat kikvorschharten in den zomer een geheel andere samnstelling der doorstromingsvloeistof noodig hebben dan in den winter. De Boer heeft dit verschijnsel in 1918 nader onderzocht en kon aantoonen, dat 's zomers de optimum samenstelling een andere was dan de gewone. Zwaardemaker verklaart deze verandering door de rol, die sensibilisatoren zouden spelen. Bovendien schijnt niet in alle gevallen deze verandering op te treden.

Volgens Feenstra, vertoonden de harten in den winter 1920/'21 geen afwijking met de zomerdoses. Hoe het zij, voor een vergelijkend onderzoek is het niet goed mogelijk de twee soorten van harten te gebruiken. Ik heb daarom getracht de verschillende deelen van mijn onderzoek ieder voor een bepaald soort harten te verrichten.

Bij het nagaan van en concludeeren uit mijn bevindingen moet verder worden gelet of eventueele fouten tegen de balanceering zijn begaan. Feenstra heeft aan dit verschijnsel zijn proefschrift gewijd, nadat te voren Loeb de volgende verhouding der zouten in de doorstromingsvloeistof had opgesteld:

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}} = \text{constant.}$$

Ik heb noodzakelijk, juist omdat ik wisselende doses Ca wilde onderzoeken, tegen de balanceeringswet moeten zondigen, doch heb dit echter zooveel mogelijk trachten goed te maken door bij de wisselende calcium-doses ook allerlei proeven met wisselende kalium-doses te verrichten, om a priori de tegenwerping, dat mijn uitkomsten op

fouten tegen de balanceering zouden berusten, te ontzenuwen.

Daar echter tenslotte bleek, dat het nooit mogelijk zou zijn bij toevoeging van kalium de werking van het calcium geheel zuiver te onderzoeken, omdat we toch bij kalium met nog andere dan radioactieve eigenschappen te doen hebben, (ik bedoel hier de tonolytische eigenschappen, nog afgezien dan van zijn rol als kation bij de balanceering) ben ik overgegaan tot het gebruik van radiumemanatie in Ringersche vloeistof als middel om de automatie te verzekeren. Hierbij kon ik ongestoord calcium-doses wisselen, omdat hier van balanceering K/Ca geen sprake is, en ook de andere, bij mijn onderzoek hinderlijke eigenschappen van het kalium werden geëlimineerd.

Reeds vroeger was door Feenstra aangetoond, dat een, door langdurige doorstrooming met K-looze vloeistof tot stilstand gekomen, hart, na doorstrooming met emanatiehoudende Ringer weer tot kloppen werd gebracht, niettegenstaande de balanceering gestoord bleef. Hij maakte daarbij gebruik van een klein emanatorium van de Allg. Rad. Act. Gesellschaft, dat in 't geheel 150 cc. vloeistof kon bevatten en handelde dan steeds zoo, dat hij het radiumpraeparaat direct met Ringersche oplossing in aanraking bracht, om dan na 24 uur staan de vloeistof te gebruiken.

Voor een snelleren gang van zaken, waarbij dus meer emanatie-water noodig zou zijn, maakte ik gebruik van een grooter emanatorium als beschreven in Hoofdstuk II. Dit toestel was jaren te voren door de Allg. Rad. Act. Ges. geleverd als apparaat voor drinkkuren, toen ter tijd nuttig geacht bij chronisch gewrichtslijden. Het bleek ondanks zijn jarenlange rust nog in goeden staat en zooals in mijn Hoofdstuk Emanatie beschreven, nog zeer sterk radioactief.

Om iedere bron van fouten door mogelijke veranderingen van den wand van het emanatorium door de Ringersche oplossing te ontgaan, vulde ik het toestel steeds met

in glas gedestilleerd water om dit later, buiten het emanatorium, door toevoegen van sterkere zoutsolutie physiologisch te maken.

De op een dag gebruikte hoeveelheid emanatiewater ging 300 cc. nooit te boven.

Bij het begin van mijn proeven had ik met dezelfde moeilijkheid als vorige onderzoekers te kampen. De emanatie heeft als gas n.l. de eigenschap zeer snel uit de vloeistof te verdwijnen, bij geopende flesch. Daarom was het ten hoogste 20 minuten mogelijk proeven te nemen, terwijl dan steeds toch nog — door het ontsnappen der emanatie — een groot vraagteken achter de, waarschijnlijk in de vloeistof aanwezige, hoeveelheid moest worden geplaatst. Ik heb aan dit bezwaar vele dagen en proefdieren opgeofferd voor ik op de zeer eenvoudige gedachte kwam, als hieronder aangegeven.

Een Mariottesche flesch (voor mijn proeven van 300 cc. inhoud) wordt gesloten met een doorboorde kurk, waarin een gummi draineerbuisje steekt, reikend tot ongeveer den bodem van de flesch. Om het buisje en de stop wordt nu een gummi condom gebonden en de stop stevig op de flesch gedrukt. Wordt nu de flesch, liggende, vanuit de onderste opening gevuld, dan zal het geheel saamgevouwen condom bij de meting der flesch ternauwernood ruimte beslaan, terwijl nu — nadat de flesch met de onderste opening in verbinding met de doorstroomingsbuis is gebracht — de lucht vrij in het condom kan binnentreden zonder echter met de in de flesch aanwezige vloeistof in aanraking te komen. Op deze wijze kan de flesch geheel leeg loopen, omdat tenslotte het condom zich geheel tegen den binnenwand der flesch aanlegt. Het bleek dus noodzakelijk het condom zijn elastische spanning te doen verliezen door het gedurende een paar dagen met water gevuld in overrekten toestand te bewaren. Dan ontplooit het zich bij het leegloopen der flesch zonder spanning en blijft dus de druk bij de doorstrooming ongeveer gelijk.

Met deze kleine verandering aan het toestel bleek het

mogelijk urenlang met het emanatiewater te werken, terwijl van een afname van de radio-actieve kracht weinig werd waargenomen. De straks beschreven metingen door Prof. Ringer toonden aan, dat de vloeistof na geruimen tijd met het condom in aanraking te zijn geweest en vervolgens, na doorstroming van het hart, in een open buisje opgevangen, nog ruim de helft van zijn oorspronkelijk radio-actieve vermogen bezat (zie hoofdstuk Emanatie). Men mag dus gerust aannemen, dat de, het hart doorstromende, vloeistof ongeveer van gelijke samenstelling was, in aanmerking genomen de betrekkelijk korten tijd van proefneming ( $\pm 2$  uur).

Eén bezwaar is aan deze afsluiting der flesschen door middel van een condom verbonden. Terwijl nl. in de gewone Mariottesche flesschen de onophoudelijk doorborrelende lucht voor voldoende zuurstofvoorziening zorg draagt, is bij de nieuwe vinding toevoer van  $O_2$  aan de doorstromingsvloeistof uitgesloten. Dit bezwaar werd als volgt ondervangen: In het met een condom voorziene fleschje wordt 150 cc. van de bovenbeschreven oplossing in dubbele concentratie gedaan, daarna 75 cc. aq. dest. Nu wordt gedurende eenige minuten  $O_2$  door de vloeistof geblazen en pas daarna het fleschje voor het resterende deel met emanatiehoudend water gevuld, door middel van een buisje, reikend vanaf het emanatorium tot op den bodem van het doorstromingsfleschje. Het reiken tot onder den vloeistofspiegel van het emanatie toevoerende buisje is noodig, om zoo min mogelijk ontsnappen van emanatiegas te doen plaats hebben. Op deze manier wordt een concentratie bereikt aangeduid met 75/300 Em. Met hoeveel millicurie dit overeenkomt kan men in het hoofdstuk Emanatie nagaan. Wanneer een andere concentratie dan 75 op 300 werd gewenscht, werd een grootere resp. kleinere hoeveelheid gedestilleerd water aan de 150 cc. dubbel geconcentreerde zoutsolutie toegevoegd.

Bij het vullen van de fleschjes is het van het grootste belang ook de kleinste luchtbel te doen ontwijken. Het is

mij uit verschillende mislukkingen duidelijk geworden, dat het emanatiegas blijkbaar gelegenheid vindt zich in een dergelijk kleine hoeveelheid lucht op te hoopen, althans sneller uit de oplossing te verdwijnen; terwijl het dan natuurlijk niet in staat is zijn werking op het hart te ontvouwen.

Het was op deze wijze mogelijk een hart zonder kalium regelmatig te doen kloppen.

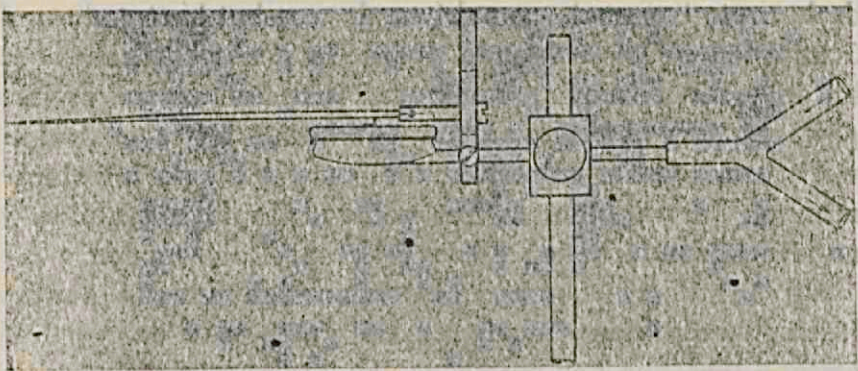
Ter meting van de hartskracht werd oorspronkelijk gebruik gemaakt van een aan het afvoerbuisje van de Kroecker-canule verbonden U-vormige buis, die met kwik gevuld en van een schaalverdeling in m.M. voorzien, als manometer dienst doet. Deze buis is met een T-stuk ingeschakeld in de afvoerende buis, die weer met een kraan gesloten kan worden. Er wordt nu steeds als volgt gehandeld. Na geruimen tijd doorstromen met een vloeistof van bepaald calciumgehalte wordt de kraan in de afvoerbuis gesloten. Er wordt nu een diastole van het hart afgewacht en vervolgens, wanneer deze zijn maximum heeft bereikt ook de toevoerende kraan gesloten. Als het hart dus in systole komt, kan de uitgedreven vloeistof alleen naar den manometer ontwijken en uit het daarin veroorzaakt hoogteverschil der vloeistofspiegels in de twee beenen van de U-buis de druk in m.M. kwik worden afgelezen.

Het bleek al spoedig, dat het niet goed mogelijk was op die manier de kracht te meten. Immers het hart was steeds in de gelegenheid zich geheel samen te trekken, zoodat niet de kracht, maar het volumenschil tusschen diastole en systole zich op den manometer opteekenden. Om dit bezwaar te ontgaan, heb ik eerst getracht het volumen van den U-buis zeer nauw te nemen, zoodat de maximum druk, die het hart kon uitoefenen, bereikt was, voor het zich geheel had geleidigd. Daarbij deed zich weer het bezwaar voor, dat de wrijving in de buis te sterk werd en dat capillaire verhoudingen de metingen onzuiver maakten. Ook was het zeer bezwaarlijk nauwkeurig het drukverschil af

te lezen in het korte moment van systole, terwijl registratie, anders dan de omslachtige fotografische, weer op groote moeilijkheden stuitte.

Het bleek dus al spoedig noodig deze wijze van krachtmeting te laten varen en tot een andere over te gaan, die aan het voordeel van de isometrie het gemak van registratie paarde.

Daartoe werd gebruik gemaakt van een toestel volgens nevensgaande afbeelding.



Het bestaat uit een klein metalen schoteltje A boven overtrokken met een dik gummi vlies, waarop met lak een licht aluminium plaatje is bevestigd. Op dit plaatje rust een aluminium hefboom scharnierend bij B. Schoteltje en buizen zijn geheel met vloeistof gevuld. Eventueele lucht-bellen geven door hun samendrukbaarheid fouten in de uitslagen van den krachtmeter. Wordt nu eerst de opvoerende kraan gesloten en vervolgens bij maximale diastole ook de toevoerende, dan zal het hart bij zijn systole moeten werken tegen de kracht van het gespannen vlies in en daarbij de hefboom opheffen, welke heffingen dan weer op de beroete trommel kunnen worden opgeschreven. Na eenige proeven lukte het een vlies van zoodanige dikte en spanning te nemen, dat het hart ook bij grootere kracht niet in staat was voldoende druk uit te oefenen om zijn geheel inhoud uit te drijven. Dit was hetgeen ik wenschte. Nu konden zeer fijne en ook grootere krachtsuitingen in den



vorm van kleinere of grootere uitslagen op de beroete trommel worden vastgelegd en later, door ijking van den krachtmeter met cM. waterdruk, de juiste maat van de kracht worden berekend. Het bleek mij na voltooiën der proefopstelling, dat een verwante inrichting reeds te voren door Starling was gebruikt.

Ik ging steeds zóó te werk, dat een hart gedurende uren uitgespoeld werd met een vloeistof, bevattende de laagste dosis Ca, waarmede ik dit bepaalde hart wilde beproeven. Vervolgens werd op de beschreven wijze een opname op de beroete trommel gemaakt en daarna het hart gedurende 3 minuten op de volgende doses Ca gezet. Telkens werd bij stijgende doseering 3 minuten tusschen iedere opname gewacht, terwijl het, wanneer van hooge tot lage Ca-dosis werd overgegaan, experimenteel noodig bleek, minstens 5 minuten te wachten. In het volgend hoofdstuk zullen de nadere bijzonderheden hierover besproken worden.

Bij het doorstroomen met emanatiehoudende zoutoplossing werd nauwkeurig er op gelet, dat de verticale afstand tusschen den meniscus van de doorstroomingsvloeistof en het hart gelijk was. Daardoor werden eventueele veranderingen in de hefhoogte van den krachtmeter door verschillen in druk van de doorstroomingsvloeistof vermeden.

In dit proefschrift zullen verder nog enkele onderzoekingen worden medegedeeld aangaande de rekbaarheid van het hart bij doorstrooming met wisselende Ca-doses.

Om de moeilijkheid van het aflezen tijdens pulsatie te ontgaan werd dan gebruik gemaakt van de hartpunt. Een Kronecker-canule, voor dit doel met een zeer dun gummibuisje omspannen, wordt tot aan de hartpunt in den ventrikel gevoerd. Een ligatuur wordt in den sulcus atro-ventricularis gelegd en nu, door omwinding tot bijna aan de cardiale openingen van de canule toe, de ventrikel om de Kronecker gefixeerd. Er blijft daarbij dus een zeer klein gedeelte van het hart buiten de ligatuur, een gedeelte, dat zijn automatie heeft verloren.

Het toestel, waarvan bij het nagaan van de rekking van het hart werd gebruik gemaakt, was als volgt samengesteld:

In de buis leidend van de flesch met doorstromingsvloeistof naar de Kronecker is een T-stuk met een tweewerfkraan aangebracht. Met het derde been van het T-stuk staat een lange glazen buis in verbinding met schaalverdeeling in cM. Deze buis is tot bepaalde hoogte met physiologisch water gevuld en dient als middel om overdruk op het hart te zetten. De tweewerfkraan kan óf de flesch met doorstromingsvloeistof óf de overdrukbus met de Kronecker in verbinding brengen. De afvoerende buis is eveneens voorzien van een kraan. Om het hart wordt een soort oncometer aangebracht, gevuld met physiologische zoutsolutie. De oncometer staat in verbinding met een U-vormige stijgbuis, voorzien van schaalverdeeling in mM. Werd nu, nadat de hartpunt geruimen tijd met een bepaalde Ca-concentratie was doorstroomd de afvoerende kraan gesloten en de tweewerfkraan op de overdrukbus gezet dan konden door uitslagen in de U-vormige buis de volumen-verandering van de hartpunt worden afgelezen. Nauwkeurig werd daarbij zorg gedragen, dat de meniscus in de U-buis op de hooge van het hart stond, om fouten, door eventueele positieven of negatieven druk in den oncometer, vóór het nemen van de proef te vermijden.

Toen het noodig bleek zeer fijne uitslagen zichtbaar te maken werd met een electriche lamp een evenwijdige lichtbundel door de U-buis geworpen en de bewegingen van den meniscus op die wijze  $40 \times$  vergroot op een scherm geprojecteerd.

Bij de opstelling werd steeds zorg gedragen voor een nauwkeurige reiniging van de gebruikte flesschen en buizen, bij gebruik van emanatie met verdund zoutzuur. Gebeurt dit niet dan zijn allicht fouten hiervan een gevolg, waar, zooals uit mijn onderzoek zal blijken, kleine verschillen in de Ca-dosis reeds duidelijk merkbaar zijn.

## HOOFDSTUK IV.

### **Eigen onderzoek.**

---

In den winter van 1923 kwam ik, bij nadere qualificatie van de positieve inotropie door Ca, tot het inzicht, dat verhooging van de calcium-dosis gepaard ging met een grootere kracht van het hart. Oorspronkelijk leidde het verschillend gedrag tijdens de systole van het hart tot deze gedachte. Werd nml. een hart doorstroomd met een physiologische zoutoplossing, waaraan behalve bicarb. natric. en kalium, een geringe dosis (bv. 75 mgr. p. L.) Ca was toegevoegd, dan zag ik, ofschoon de frequentie ten naastebij gelijk bleef, een — wat ik zou willen noemen — trage systole optreden. Als ongaarne verrichtte het hart zijn werk, om dadelijk, nadat de systole was bereikt, weer met een ruk te verslappen. Geheel anders klopte datzelfde hart, wanneer meer calcium was toegevoegd. De pulsaties werden dan abrupter en de systole werd eenigen tijd volgehouden. Wat daarbij mij steeds opviel, was het bestaan van iets als een contractie-ring. Deze ring bevindt zich op  $\frac{2}{3}$  van de hoogte van den ventrikel, gerekend vanaf den sulcus atrioventricularis en beslaat ongeveer  $\frac{1}{6}$  van de geheele hoogte van den ventrikel. Wanneer de diastole op het punt is over te gaan in systole begint eerst deze ring te snoeren, daarna het er onder gelegen gedeelte van het hart (naar den sulcus toe) en tenslotte pas de hartpunt. Dit geschiedde regelmatig en keerde telkens weer bij ieder hart terug, zoodat ik meen hier van een physiologisch feit te mogen spreken. Ook bleef de contractiering het laatst zich samentrekkende deel van het hart, wanneer de rest tenslotte door steeds geringere calciumdoseering tot stilstand was gebracht, althans geen, voor het bloote oog zichtbare, contracties meer uitvoerde.

Werd aan de doorstromingsvloeistof neutraalrood toegevoegd (zooals gewoonlijk om de reactie te bepalen, welke dan eventueel met een spoor carb. natric. zwak alkalisch werd gehouden), dan zag ik het hart na eenige pulsaties licht rood kleuren als bewijs, dat bij de werking zuur vrijkwam. Duidelijk was het dan steeds, dat de contractiering als een donkerroode band tegen de lichtere omgeving afstak, m.a.w. *daar* kwam de grootste hoeveelheid zuur vrij.

Wanneer tenslotte de Ca-dosis tot 300 mgr. p. L. werd opgevoerd, werd de systole geruimen tijd volgehouden en soms had ik den indruk, dat de diastole niet ten einde was gebracht voor de nieuwe systole intrad. In ieder geval bleek dan bij meting het *volumen*-verschil van het hart in systole en diastole geringer dan bij lagere Ca-dosis.

Oorspronkelijk begon ik, nadat een hart gedurende eenige minuten op de te onderzoeken Ca-dosis had geklopt, met het opmeten van de kracht. Later bleek mij, dat ik dan geen zuivere uitkomsten kon verkrijgen. Hoe dit te verklaren? Is hier sprake van een additie van het in het hart nog aanwezige Ca bij het Ca van de doorstromingsvloeistof of moeten we aannemen, dat het onvoldoende uitwassen van lecithine en cholesterine oorzaak is van de fouten in de uitkomsten?

H. Lieb en O. Loewi toonden door verschillende proeven aan, dat geïsoleerde harten, gebracht in zoutoplossingen met verschillende Ca-concentratie (van 0 tot 110 mgr. p. L.), steeds dezelfde hoeveelheid Ca aan de omringende vloeistof afstonden.

Zij komen tot de volgende conclusie:

„Es wird die Grösse der Calciumabgaben von Seiten des künstlich gespeisten Herzens an seine Speisungsflüssigkeit quantitativ bestimmt. Es ergibt sich dabei, dass das Herz unter allen Umständen Calcium an diese abgibt. Die Grösse der Abgabe ist sowohl von der Calciumkonzentration der Speisungsflüssigkeit unabhängig als auch von deren Bikar-

bonatkonzentration sowie von der Stärke der Herztätigkeit."

Zij vonden een gemiddelde afscheiding van 0.01 mgr.  $\text{CaCl}_2$  per cc. omspoelingsvloeistof per uur. Zijn het misschien dus deze, aan het hart eigen hoeveelheden Ca, die we, na langdurig uitwasschen, verwijderen en waardoor de aan een versch hart verrichte metingen minder constant zijn?

In de verschillende curven zal men kunnen zien, hoe bij ongewasschen harten de beginkracht steeds aanzienlijk hooger is dan de beginkracht van gewasschen harten, gerekend dan met dezelfde dosis Ca in de doorstromingsvloeistof.

Onder gewasschen harten versta ik in dit verband, die, welke gedurende minstens 2 uur waren doorstroomd met een vloeistof bevattend de minimum-hoeveelheid Ca, waarop dit hart nog wilde kloppen.

Dat dit uitwasschen niet behoeft te geschieden met een vloeistof, die geringer Ca-concentratie heeft dan het hart zelf, volgt eveneens uit de beschreven proeven van Lieb en Loewi. Immers volgens hun onderzoek maakt noch de Ca-concentratie, noch die van het bicarb. natr. eenig verschil in de hoeveelheid van het door het hart afgestaan calcium. Voorloopig zal ik mij dus bepalen tot het onderzoek van gedurende minstens 2 uur uitgewasschen harten. Daarom spreek ik van gedurende minstens 2 uur uitgewasschen harten, omdat het gebleken is uit vele proeven, dat dan pas van vaste verhoudingen sprake kan zijn.

Ik zou nu mijn proeven in verschillende groepen willen onderbrengen, waarvan de *eerste* den invloed van verschillende doses calcium op het hart bij gelijkblijvende kaliumdoses omvat, de *tweede* de uitkomsten bij gelijkblijvende Ca-dosis en wisselende kaliumdoses.

Vervolgens wat betreft het onderzoek van den zuiveren invloed van Ca (dus bij gebruikmaken van emanatiehoudende Ringer als middel om de automatie te verzekeren):

- 1e. wisselende Ca-dosis bij gelijke hoeveelheid emanatie,
- 2e. de mogelijke invloed van wisselende dosis emanatie op de kracht van het hart.

I. De invloed van verschillende dosis Ca op de kracht van het hart bij gelijkblijvende kalium-dosis.

A. Samenstelling van de vloeistof:

bicarb. natr.	0.200
chlor. natr.	6.5
chlor. kalic.	0.100
chlor. calc.	0.075—0.300
aq. dest.	1000

Hiermee werden 10 harten onderzocht. Voor ieder hart loopen de uitkomsten der verschillende achtereenvolgens verrichte metingen zoo weinig uiteen, dat daartusschen zonder kans op fouten het gemiddelde genomen kan worden.

In tabel gebracht kreeg ik voor de 10 harten de volgende uitkomsten:

Hart	Calcium-dosis in mgr p. L. (kalium chloride 100)		
	75	150	300
1	15	26	41
2	15	31	34
3	15	32	42
4	16	32	39
5	18	33	42
6	19	33	39
7	19	33	42
8	20	35	44
9	20	31	42
10	18	32	42
gemiddeld	18	32	41 = in m.M. water: 144—256—328

De kracht is in de tabel uitgedrukt in mM. curve.

Om ditzelfde in cM. waterdruk over te brengen is het voldoende te weten, dat volgens ijking 1 mM. uitslag van den krachtmeter, overeenkwam met 8 mM. waterdruk. Dit geldt voor alle in dit proefschrift voorkomende tabellen. Voor deze doorstromingsvloeistof zal ik voor de eerste 5 harten de waarden aangeven vóórdát de harten voldoen-

de gewasschen waren. Het blijkt dan duidelijk hoe groot de verschillen zijn, zoodat het onnoodig is ook de waarden voor de andere harten te geven.

Ik vond voor deze harten:

	75 CaCl <sub>2</sub>	150 CaCl <sub>2</sub>	300 CaCl <sub>2</sub>	
1	39	52	60	
2	38	52	55	
3	39	51	56	Kalium
4	41	53	59	100 mgr.
5	42	52	56	p. L.
gemiddeld	40	52	57	
Dit in m.M. water	320	416	456	onvoldoende gespoeld.

B. Met 200 mgr. kaliumchloride per Liter doorstrooingsvloeistof werden 5 harten onderzocht na minstens 2 uur uitwassen. Onderstaande tabel geeft de gevonden waarden aan in mM. uitslag van den krachtmeter.

CaCl <sub>2</sub> doses in mgr. p. L.	75	150	300	
1	12	31	39	
2	15	32	40	200 K
3	22	30	34	
4	24	32	37	
5	25	34	39	
gemiddeld ongeveer in m.M. curve	20	32	38	
Dit in m.M. water	160	256	304	

In deze tabel komt duidelijk het individueele krachtverschil van ieder hart tot uiting. Dit verschijnsel is wel zonder meer duidelijk.

C. Met 300 mgr. kalium p. L. en wisselende Ca-doses werden eveneens 5 harten onderzocht met onderstaand resultaat.

Ca-doses in mgr. p. L.	75	150	300	
1	10	21	33	
2	10	21	36	
3	13	27	38	300
4	13	24	41	kalium
5	20	35	40	p. L.
Gemiddeld in m.M. curve	13	26	38	
Dit in m.M. water wordt	104	208	304	

D. Met 400 mgr. kaliumchloride p. L. en wisselende Ca-doses werden 14 harten onderzocht. In deze curve komt duidelijk tot uiting de geringere kracht bij de metingen met lage Ca-dosis. Daar doet zich dus de negatief inotrope werking van het kalium zeer duidelijk gevoelen, in verhouding sterker dan bij de hoogere Ca-doses, zooals we later nog onder II zullen zien.

De gevonden waarden worden door onderstaande tabel aangegeven.

	CaCl <sub>2</sub> -dosis per Liter in mgr.			
	75	150	300	
1	4	21	35	
2	4	17	36	
3	4	24	31	
4	4	22	32	
5	4	22	35	
6	6	25	33	
7	8	29	44	
8	9	29	51	
9	10	32	41	400
10	10	36	41	kalium
11	15	38	50	p. L.
12	16	35	44	
13	19	32	45	
14	25	40	48	
Gemiddeld in m.M. curve	10	29	41	
Dit in m.M. water wordt	80	232	328	

II. In de tweede plaats zal worden in tabel gebracht, welke waarden dit onderzoek aangaf voor de kracht van het hart bij gelijkblijvende Ca-dosis en wisselende kaliumdosis.

Onderzocht werden telkens 5 harten.

A. Harten doorstroomd met een physiologische vloeistof, die steeds 75 CaCl<sub>2</sub> p. L. bevat, een kaliumdosis wisselend van 100—400 mgr. p. L.



Kalium-doses	100	200	300	400	
1	19	12	10	4	75 CaCl <sub>2</sub>
2	19	15	10	4	
3	20	22	13	4	
4	26	24	13	4	
5	23	25	20	4	
Gemiddeld in m.M. curve	21	20	13	4	
Dit in m.M. water	168	160	104	32	

B. 5 harten werden onderzocht, waarbij in de vloeistof 150 CaCl<sub>2</sub> voorkwam en kaliumdosis wisselend van 100—400 mgr. p. L.

Kaliumchloride in mgr. p.L.	100	200	300	400	
1	33	31	21	21	150 CaCl <sub>2</sub>
2	33	32	21	17	
3	35	30	27	24	
4	31	33	35	22	
5	33	34	35	22	
Gemiddeld in m.M. curve	33	32	28	21	
Dit in m.M. water	264	256	224	168	

C. 5 harten werden onderzocht met 300 mgr. CaCl<sub>2</sub> p. L. en 100—400 KCl p. L.

Kaliumchloride in mgr. p.L.	100	200	300	400	
1	39	39	33	35	300 CaCl <sub>2</sub>
2	42	40	36	36	
3	44	34	38	31	
4	42	37	41	32	
5	42	39	40	35	
Gemiddeld in m.M. curve	42	38	38	32	
Dit in m.M. water	336	304	304	264	

Nemen we uit de 3 tabellen II A. B. en C. de gemiddelden en daarvan weer de uiterste waarden, dan zien we voor:

75 CaCl<sub>2</sub> 21 en 4 bij resp. 100 en 400 mgr. kalium  
 150 " 33 en 21 " " " " " " "  
 300 " 42 en 33 " " " " " " "

Brengen we deze waarden tot gelijke beginwaarden terug, dan krijgen we een verhouding

8 : 27 : 33.

Deze verhouding geeft in omgekeerden zin aan den invloed, die de verhooging van de kaliumdosis kan uitoefenen op de kracht van het hart bij verschillende Ca-doses en wel zoo dat deze invloed bij 75  $\text{CaCl}_2$  per liter ongeveer 4  $\times$ , bij 150  $\text{CaCl}_2$  p. Liter ongeveer 3  $\times$  sterker is dan bij hooge dosis van 300 mgr.  $\text{CaCl}_2$  per Liter.

Bij al de onderzoeken, waar kalium gebruikt werd als middel om de automatie van het hart te verzekeren waren de uitkomsten, hoe fraai overigens ook in denzelfden zin wijzende, toch sterk beïnvloed door de bijkomstige werkingen van het kalium. Deze bijkomstige werkingen maken de uitkomsten gecompliceerd en min of meer onzeker en ontnemen eraan veel van hun bewijskracht.

Daarom werd overgegaan tot het onderzoek van de invloed van het calcium in wisselende dosis op de kracht met gebruikmaking van radiumemanatie, als middel om de automatie te verzekeren.

Vóór dit onderzoek kon plaats hebben, moest eerst gezocht worden naar een gunstige dosis emanatie, die zonder beschadiging van het hart gedurende langen tijd de automatie kon in stand houden. Omdat we ons als eisch gesteld hadden, dat een hart minstens 2 uur moest zijn uitgewassen voor het bruikbaar werd voor de proeven en het in dien tijd vaak gebeurde, dat het hart bij gebrek aan radioactief element ging stilstaan, moest vaak de emanatie reeds lang op het hart gewerkt hebben voor met de krachtmeting een aanvang werd gemaakt. Vandaar de noodzakelijkheid nauwkeurig de doseering te bepalen.

Feenstra had te voren reeds een mededeeling over de dosis emanatie gedaan, maar omdat ik met een ander toestel werkte en omdat de metingen door Feenstra anders werden verricht dan op het laboratorium voor Physiologische Chemie moest ik proefondervindelijk te werk gaan.

Het bleek, dat een vermenging van 50—100 cc emanatiehoudend gedestilleerd water (uit het te voren beschreven emanatorium) op 300 cc zoutoplossing samen in physiologische concentratie de optimum samenstelling voor

een goede hartswerking was. Er werd echter ook gewerkt met 35, 50 en 150 cc emanatiehoudende Ringer. Volgens de metingen verricht door Prof. Ringer, beschreven in het hoofdstuk Emanatie komt dit per cc overeen met  $5.79 \times 10^{-9}$  curie.

Het bleek nu al spoedig, dat met de door Feenstra aangegeven waarden  $\text{CaCl}_2$  in mijn geval niet gewerkt kon worden. Als maximum vond ik steeds bij de boven aangegeven emanatiesterkte 50 mgr.  $\text{CaCl}_2$  per liter. Als minimum ongeveer 3.5 mgr. Waaraan deze verschillen moeten worden toegeschreven is later duidelijk geworden. De invloed van het jaargetijde speelt geen rol, omdat het mij gelukte met emanatie uit het toestel, dat Feenstra indertijd gebruikte, met hogere dosis Ca (zooals ook Feenstra aangeeft) te werken. Ook werd gedacht aan de mogelijkheid, dat een stof met gelijke werking als het Ca, door het, door mij gebruikte emanatorium zou geleverd worden en dat daarom slechts met 50  $\text{CaCl}_2$  p. L. maximum kon gewerkt worden. Deze meening bleek echter niet houdbaar, toen ik vloeistof uit mijn emanatorium na lang staan en schudden (dus nadat alle emanatie ontweken was) in het toestel van Feenstra bracht. Het bleek dan weer mogelijk met de door hem beschreven hogere doseering te werken. De grootere hoeveelheid emanatie en het dus hooger radioactief vermogen kon volgens speciaal daartoe verrichte proeven geen invloed op de kracht uitoefenen. Zooals uit onderstaande tabel blijkt wordt bij gelijke dosis Ca de kracht niet vermeerderd door sterker concentratie emanatie. Ik ging steeds uit van 50 mgr.  $\text{CaCl}_2$  p. L. en wisselde de emanatiedosis van 75 tot 125 cc op 300 kalium en calcium-looze Ringer samen in physiologische concentratie.

Bedoelde onderstaande tabel geeft voor verschillende harten de kracht aan in mM, uitslag bij wisselende emanatie-doses en gelijke calcium-doses. Natuurlijk zijn er individueel sterke verschillen tusschen de harten, terwijl echter ieder hart zichzelf in kracht gelijk blijft bij wisselende sterkte van de doorstromingsvloeistof aan emanatie.

	75/300 Em.	100/300 Em.	125/300 Em.	
1	64	64	63	
2	60	58	62	
3	58	58	59	
4	55	55	55	
5	51	53	53	50
6	44	44	42	CaCl <sub>2</sub>
7	26	27	26	
8	26	26	26	
9	24	22	23	
10	22	22	26	
11	22	22	23	
12	18	18	19	
13	19	19	17	
14	17	16	17	
15	17	17	20	

Deze vinding is niet alleen van belang in verband met het verschil, dat bestaat tusschen Feenstra's en mijn onderzoek, maar vooral daarom, omdat zij de tegenwerping, dat ik bij langer duur der proeven met andere emanatie-doses werkte (omdat ontsnappen toch nooit geheel is te vermijden) en dat zulks invloed zou kunnen uitoefenen op de uitkomsten van mijn verschillende krachtmetingen, ontzenuwt <sup>1)</sup>.

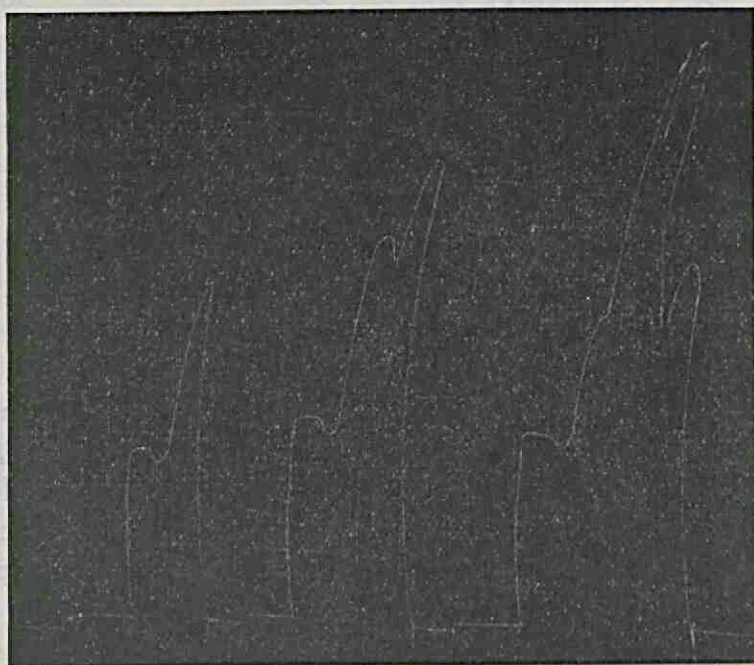
Met emanatie en calcium werden 10 harten onderzocht. Bij ieder der harten werden vele krachtmetingen verricht, die zeer weinig verschillen, zoodat ook hier weer het gemiddelde van al de waarnemingen van één hart in tabel is gebracht.

Om niet tot de hoogste waarde (50 mgr. p. L.) van het calcium te gaan, waarbij ik telkens gehinderd werd door het

<sup>1)</sup> Het verschil in Feenstra's en mijn bevindingen moet uitsluitend gezocht worden in het verschil in emanatiesterkte, waarmede wij werkten. Later zal daarover nader worden bericht. Voorloopig zij het — voor dit onderzoek voldoende mede te deelen, dat emanatie in sommige opzichten in denzelfden zin werkt als Ca — b.v. wat tonus betreft, en dat dus een stilstand van het hart in tonus eerder tot stand komt (bij gelijke Ca-dosis) met veel dan met weinig emanatie.

in tonus stilstaan der harten, heb ik hier gewerkt met een minimum van 7.5 mgr.  $\text{CaCl}_2$  p. L. en 30 mgr. als maximum.

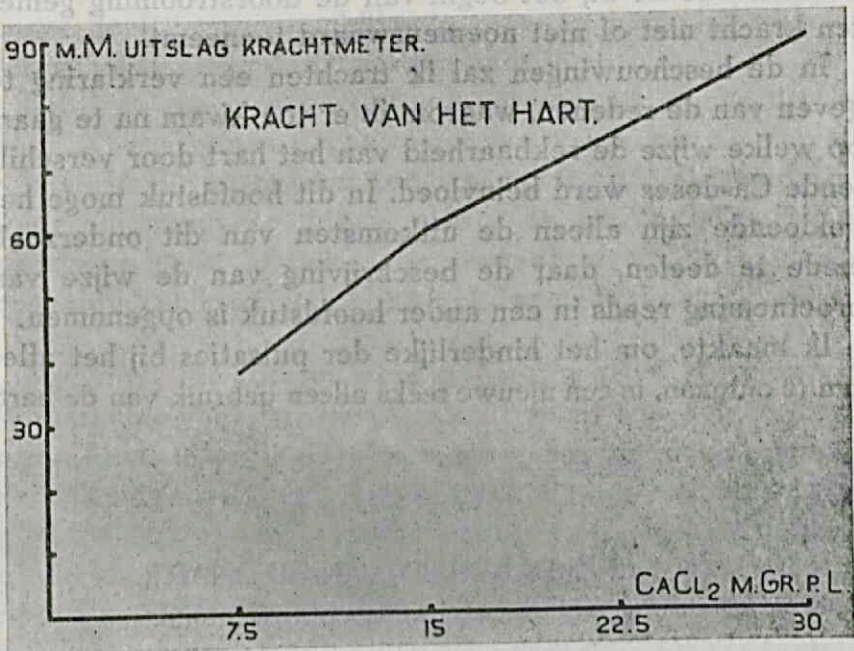
Hoe een curve geteekend door den uitslag van den wijzer van den krachtmeter er inderdaad uitziet, toont onderstaande reproductie.



In tabel gebracht verkrijgen we voor de 10 onderzochte harten, doorstroomd met een physiologische vloeistof waarin 75/300 Emanatie en wisselende calciumdoses, de volgende waarden.

	$\text{CaCl}_2$ 7.5 mgr.	15 mgr.	30 mgr. p. L.
1	60	78	110
2	48	70	105
3	48	72	104
4	40	60	91
5	35	54	70
6	33	54	78
7	32	56	84
8	26	60	86
9	26	58	81
10	24	52	80
Gemiddeld in m.M. curve	37	61	90
Dit in m.M. water	296	488	720

We zien hierin een zeer fraaie regelmaat bij de verschillende harten, hoewel natuurlijk niet voor allen de absolute waarden gelijk zijn. Wanneer we deze gegevens in curve brengen verkrijgt men een vrijwel rechte lijn, die de krachtstijging bij telkens verdubbelen van de calciumdosis aangeeft.



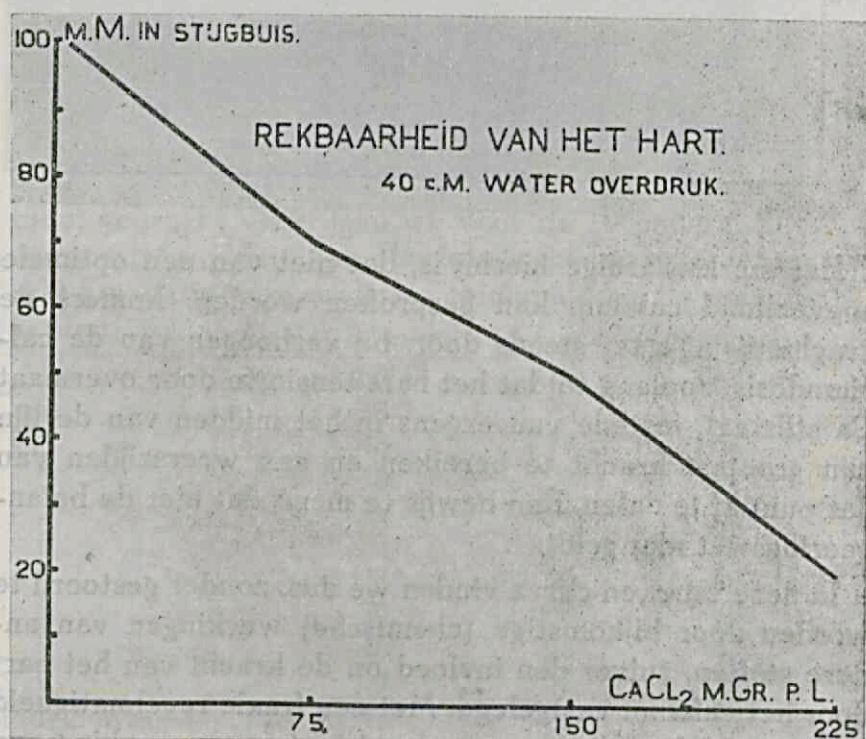
Het merkwaardige hierbij is, dat niet van een optimale hoeveelheid calcium kan gesproken worden. Immers de krachtstijging gaat steeds door, bij verhoogen van de calciumdosis, zoolang totdat het hart tenslotte door overmaat Ca stilstaat, in stede van ergens in het midden van de lijn zijn grootste kracht te bereiken en aan weerszijden van dat punt af te dalen. Een bewijs te meer, dat hier de balanceringswet niet geldt.

In deze tabel en curve vinden we dus, zonder gestoord te worden door bijkomstige (chemische) werkingen van andere stoffen, zuiver den invloed op de kracht van het hart door het calcium vastgelegd. Met een fraaie regelmatigheid keeren steeds dezelfde waarden terug en de werking van

het calcium is daarbij oogenblikkelijk. Nauwelijks heeft de vloeistof met hooger calciumgehalte het hart bereikt of een grootere krachtsuiting vertoont zich. Dit gaat zoo plotseling, dat we haast gedwongen worden hier een werking op de oppervlakte waar te nemen. Het eigenaardige is ook, dat door langduriger doorstroming met een bepaalde Ca-concentratie de bij het begin van de doorstroming gemeten kracht niet of niet noemenswaard toeneemt.

In de beschouwingen zal ik trachten een verklaring te geven van de redenen, waarom ik er toe kwam na te gaan, op welke wijze de rekbaarheid van het hart door verschillende Ca-doses werd beïnvloed. In dit hoofdstuk moge het voldoende zijn alleen de uitkomsten van dit onderzoek mede te deelen, daar de beschrijving van de wijze van proefneming reeds in een ander hoofdstuk is opgenomen.

Ik maakte, om het hinderlijke der pulsaties bij het aflezen te ontgaan, in een nieuwe reeks alleen gebruik van de hart-



punt. Deze werd met het gewone doorstroomingstoestel achtereenvolgens doorstroomd met kalilooze Ringersche oplossing, waarin zich 75, 150 of 225 mgr.  $\text{CaCl}_2$  p. L. bevond. Na 5 minuten doorstroomen werd het proefobject aan een inwendigen druk van 40 cM. water blootgesteld en nu op de beschreven wijze de volumenverandering in de stijgbuis van den oncometer afgelezen. Nevenstaande curve geeft voor verschillende proeven bij enkele harten genomen de gevonden waarden aan.

Uit deze curve volgt, dat een vermeerdering van de Cadosis steeds gepaard gaat met een vermindering van de rekbaarheid van het hart en wel heeft deze vermindering wederom ongeveer lineair plaats. Ik heb ook hierbij er steeds op gelet of ook deze verandering in de hartspier oogenblikkelijk optrad. Dit bleek inderdaad het geval.

Met ditzelfde toestel werd nagegaan of de paradox van Weber ook voor het hart bestond, m.a.w. of ook de hartspier bij contractie (systole) meer rekbaar was, dan bij verslapping (diastole). Daar we alleen met de hartpunt werkten en dus iedere automatie was uitgesloten werd de prikkel tot contractie gegeven door een enkelen inductieslag (soms ook met een Neefschens hamer, hetgeen op hetzelfde neerkomt, daar aan het hart geen tetanus voorkomt). Het electrisch contact met het hart werd verkregen eenerzijds langs de Kronecker canule en anderzijds door middel van een schotelvormige platina electrode, die in den oncometer zacht op de hartpunt rustte. Slechts een *vlakke*, nooit een *puntvormige* electrode mag met het hart in aanraking gebracht worden, omdat uit ervaring blijkt, dat bij den grooten overdruk, waaraan het hart wordt blootgesteld zeer gemakkelijk lekken optreden, die dan natuurlijk iedere verdere proefneming onmogelijk maken. Daar we hier met uiterst geringe verschillen te doen hebben werd de beweging van den meniscus door middel van een evenwijdigen lichtbundel  $40 \times$  vergroot op een scherm met schaalverdeeling geprojecteerd.



De hartpunt wordt nu, na eenigen tijd met Ringersche vloeistof doorstroomd te zijn, inwendig onder 40 cM. waterdruk gebracht. De uitslag van den meniscus wordt op de schaalverdeeling afgelezen. Nu wordt de electriche prikkel in werking gebracht en dan door een helper (in mijn geval iemand, die niet op de hoogte gebracht was van hetgeen kon gebeuren) de verandering in den stand van den meniscus afgelezen. Het bleek nu, op een enkele uitzondering na, mogelijk de Webersche paradox ad oculos te demonstreeren door een duidelijk merkbaaren uitslag van den meniscus in den zin van meerdere rekbaarheid van de hartspier. Ofschoon niet in direct verband met de bedoeling van mijn proefschrift meende ik toch als curiosum dit te kunnen mededeelen.

Het leek nu verder van belang ook andere factoren, die de rekbaarheid van de hartspier beïnvloeden na te gaan. Door Noyons en Boukaert was te voren reeds gevonden, dat een hart, doorstroomd met Ca-looze oplossing bij 0 ° C. bleef voortkloppen even regelmatig alsof bij kamertemperatuur CaCl<sub>2</sub> in de vloeistof aanwezig was. A priori was dus reeds aan te nemen, dat een dergelijk hart ook tot een krachtsuïting in staat zou zijn.

Een hart wordt op de gewone wijze met een K en Ca-looze Ringer doorstroomd. Voordat de doorstromingsvloeistof het hart bereikt wordt deze geleid door een glazen spiraal, die in een reservoir gevuld met koudmakend mengsel (ijs en zout) op — 4 ° C. is vevat. De doorstromingsvloeistof heeft dan een temperatuur van ten naastenbij 0 ° C. Het bleek, dat de kracht van het hart ongeveer dezelfde was als bij doorstroming bij 15 ° C. met 40 CaCl<sub>2</sub> per Liter. Merkwaardig is het in dit verband mede te deelen, dat een hart kloppend op de glyucose-oplossing aangegeven door Noyons (0.400 NaHCO<sub>3</sub> en 35 gr. glyucose p. L.) volkomen dezelfde kracht vertoont als het hart doorstroomd met Ca-looze vloeistof bij 0 ° C.

Het is niet zeker te zeggen hoe dit moet worden opgevat. Twee meeningen zijn verdedigbaar. De eerste, dat noch door de beschreven glyucose-oplossing, noch door Callooze vloeistof bij  $0^{\circ}$  zouten uit het hart worden gespoeld. Dat m.a.w. het hart hier zou kloppen op zijn eigen zouten en dus in beide gevallen ongeveer gelijken uitslag geven. De andere mogelijkheid is, dat de lage temperatuur en de glyucose-oplossing beiden in colloid-chemischen zin dezelfde harding op de hartspier zouden uitoefenen. Hoe de verklaring ook moge luiden het feit echter bestaat. Herhaaldelijk zag ik het met dezelfde nauwkeurigheid optreden.

### Vervanging van het Calcium.

Volgens verschillende auteurs is calcium in meerdere of mindere mate te vervangen door Sr, Ba, Be, Mg.

Ook over de vervangbaarheid van Ca als middel tot krachtsuiting verrichtte ik verschillende proeven met Be, Mg, Sr en Ba. Het bleek toen, dat alleen Sr het Ca in zijn werking op de hartskracht en dan nog slechts ten deele kan vervangen.

Van de andere elementen van de reeks kon noch afzonderlijk noch gedeeltelijk (dus in samenwerking met een lage dosis  $\text{CaCl}_2$ ) een werking op de kracht worden aangetoond. Telkens weer gaf de krachtmeter dan den uitslag aan alsof *alleen*  $\text{CaCl}_2$  aanwezig was. Van vermeerdering of vermindering van de dosis Be, Mg en Ba was op de kracht van het hart niets merkbaar, tenzij men tot zeer hooge dosis van de zouten van deze elementen ging, in welk geval beschadiging (vergiftiging) van het hart optrad en stilstand in diastole.

---

## HOOFDSTUK V.

### BESCHOUWINGEN.

---

Blijkens hetgeen in Hoofdstuk I aangaande andere onderzoekers is medegedeeld, was tot nu toe over de werking van het calcium, behoudens zekere effecten op de automatie, die hier buiten bespreking kunnen blijven, bekend zijn positieve werking op de inotropie. Tot meting van dit positief effect werd steeds gebruik gemaakt van de verandering die toediening van wisselende doses calcium bracht in de hefhoogte. Dit nu is m.i. een niet geheel juiste methode. Immers hefhoogte beteekent de afgelegde weg en dus niet kracht. Dat die factoren niet samengaan, althans niet in de uitersten blijkt wel uit het feit, dat een hart stilstaande in tonus door te veel calcium niet meer in staat is een hefboom te bewegen (dus het meten van de hefhoogte onmogelijk maakt), terwijl dan toch nog de kracht aanzienlijk kan zijn. Beneden deze uiterste grens vindt men bij meting van de hefhoogte zeker foutieve waarden voor de kracht omdat daar twee factoren, beiden afhankelijk van het calcium, elkander tegenwerken.

Ik bedoel met deze factoren de toniseerende werking van het calcium en zijn werking op de kracht. Want, wordt door meer calcium de hartskracht grooter, dan zal, door het tegelijk optreden van tonus, het hart niet, of niet geheel in staat zijn de vermeerderde kracht in vergrooting van de hefhoogte om te zetten. Het in rekening brengen van de fout door het verhoogen van den tonus gemaakt, is tot nu toe niet mogelijk gebleken.

Energie is het product van kracht en hefhoogte. Starling's onderzoek geeft dus niet de zuivere kracht van het hart, maar de *mechanische* energie.

Mijn onderzoek was er nu speciaal op gericht om de

eerste factor van het product door Starling onderzocht direct te meten en wel met de isometrische methode als beschreven in Hoofdstuk III.

Door emanatie in plaats van kalium te gebruiken als middel om de automatie te verzekeren, was het mogelijk de tonolytische en, in groote doses, negatief inotrope werking van dit element te ontgaan. Met behulp van de radium-emanatie meen ik dus de *zuivere* werking van het calcium op de hartspier te hebben gemeten, daar aan de emanatie toch nooit andere dan radioactieve werking kan worden toegeschreven.

Toch zou het ook mogelijk zijn, dat iemand, die met de methode Starling werkte, ongeveer parallel verloopende uitkomsten verkreeg. Immers mech. energie = kracht  $\times$  weg. De eerste factor: kracht, wordt door calcium beïnvloed, de tweede: weg, eveneens, blijkens het onderzoek o.a. van v. d. Willigen.

Calcium werkt op de kracht. Calcium werkt eveneens op den weg, in matige doses direct, in hooge dosis indirect alleen door tusschenkomst van den toniseerenden invloed en dan dus in tegengestelden zin.

Hieruit volgt dus, dat calcium kan influenceeren op de mechanische energie, zonder die zelf voort te brengen.

Hoe moeten we ons dan die invloed van het calcium op de kracht denken, waar het als energiebron vervalt?

Calcium zou een voorwaarde voor het tot *uiting* komen van kracht kunnen zijn en wel zoo, dat het door stevig maken, m.a.w. door vermindering van de rekbaarheid van de hartspier werkte. We kunnen ons denken dat een hart groote mogelijkheden tot krachtsuiting herbergt zonder in staat te zijn — als gevolg van volkomen rekbaarheid van zijn spierweefsel — deze kracht als beweging ten toon te spreiden. Door deze redeneering ben ik er toe gekomen de rekbaarheid van de hartspier bij wisselende Ca-doorstroming te meten. Inderdaad bleek de rekbaarheid ongeveer rechtlijnig met de stijging van de Ca-doses af te nemen (Hoofdstuk IV). Althans één der factoren, die de werking

van het Ca op het hart beïnvloeden is hiermede vastgelegd, zonder daarmede ook maar in het minst te willen spreken over Ca als *eenige* factor. Ik denk me de werking ongeveer dezelfde als die van het zwavel bij het vulcaniseerproces van de rubber met dit verschil dan, dat de calciumwerking een tijdelijke verbinding van cel en element geeft, terwijl bij de rubber dit proces tot nu toe onomkeerbaar is gevonden. Het is mij niet gelukt een andere, meer algemeene verklaring voor de werking van het calcium te vinden.

Mogelijk is het nog met mijn onderzoek in de richting te komen van een verklaring voor het feit, dat bij — voor het bloote oog — stilstaand hart (door calciumonttrekking) het E. K. nog lang ongestoord doorgaat. Einthoven vond reeds geruimen tijd geleden, dat E. K. en mechanogram even lang werkzaam blijven, mits de methode van registratie van het mechanogram fijn genoeg genomen werden. Ter verklaring van de schijnbare tegenstrijdigheid zou ik de calciumwerkingen willen splitsen in een op de kracht en een op de automatie. Uit mijn onderzoek blijkt dat ten slotte de kracht — bij steeds dalende Ca-dosis — = 0 wordt. Het is dan dus gekomen tot dien toestand van het hart, als boven beschreven, waarin het hart nog vele mogelijkheden in zich bergt, maar er door een gebrek aan „bindmateriaal” tusschen die mogelijkheden en het zichtbaar maken daarvan voor den oppervlakkigen beschouwer een doodsche rust heerscht. In dat geval is dus het mechanogram schijnbaar afwezig terwijl het E. K. rustig doorgaat. Pas wanneer het hart werkelijk ook zijn automatie heeft verloren staakt eveneens het E. K.

Ongedwongen meende ik op die manier het verschil tusschen Einthoven's en anderer meening te kunnen verklaren.

---

## Feitelijke uitkomsten.

---

---

1. Calcium is noodzakelijk in de doorstromingsvloeistof, óók om het hart in staat te stellen kracht uit te oefenen.
2. De kracht van het hart stijgt ongeveer lineair met de vermeerdering van de calciumdosis in de doorstromingsvloeistof.
3. De vermeerderde kracht treedt oogenblikkelijk op, zoodra de vloeistof met meer calcium het hart bereikt.
4. De krachtvermeerdering blijft aanhouden, bij stijging van de calciumdosis, zoolang de automatie blijft bestaan en omgekeerd.
5. De rekbaarheid van het hart neemt evenredig met de stijging van de calciumdosis in de doorstromingsvloeistof af.
6. Deze verminderde rekbaarheid is althans één van de factoren, die het hart tot meerdere krachtsuiting in staat stellen.
7. Deze zuivere meting van de hartskracht kan alleen geschieden, bij vervanging van het kalium in de Ringersche vloeistof door radiumemanatie.
8. In de reeks Be, Mg, Ca, Sr, Ba kan alleen het Sr in het beschreven opzicht met Ca worden gelijkgesteld.



## LITTERATUUR.

---

*E. Abderhalden* und *E. Gellhorn*.

Das Verhalten des Herzstreifenpräparates nach Loewi unter verschiedenen Bedingungen.

Pflüg. Arch. Bd. 183, S. 303.

*W. C. Arbeiter*. Phenomènes mecaniques et électriques dans le coeur de grenouille après soustraction de Calcium.

Arch. Néérl. de Ph. 1921. p. 185—235.

*R. Arima*. Ueber Spontanerhohlung.

Pflüg. Arch. Bd. 157, S. 531. (1914).

*Arthus et Pagès*. Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang.

Arch. de Phys. 22, p. 739. (1890).

*Berkely and Beebe*. Physiology and Chemistry of parathyreoid glands.

Journ. of med. R. 20. (1909) p. 149.

*Biedermann*. Rhythmische durch chemische Reizung bedingte Kontraktion gestreifter Muskeln. Sitzungsber. Wiener Akad. 82, S. 257 (1880).

*Blake*. Med. Journ. of Edinb. 56, bld. 111. (1841).

*L. Blum*. L'action antiphlogistique des sels de Calcium.

C. R. Soc. Biol. (1921) T 85, p. 1156—1158.

*Boehm*. Arch. f. Exp. Path. u. Ph. Bd. 75., S 230. (1913)

*Boekelman und Staal*. Zur Kenntnis der Kalkausscheidung im Harn.

Ach. f. Exp. Path. u. Ph. 56; s. 260. (1907)

*S. de Boer*. Le liquide de perfusion. Arch. Néérl. de Phys. T 2, p. 352 (1918).

*Id.* Ueber den Einfluss von Bariumchloride auf das Froschherz.

Pflüg. Arch. (1921) Bd 187; s. 283.

- J. J. Bouckaert et J. P. Noyons.* Rapport entre les effets des ions potassium et calcium et le coefficient de température du coeur de grenouille.  
Arch. Int. de Phys. T 19 H; p. 160—182. (1922)
- Brunton.* On the use of calcium salts as cardiac-tonics in pneumonia and heart disease.  
Brit-med. Journ. (1907) p. 616.
- W. Burridge.* Localisation of Calcium. Journ. of Phys. Vol 51; p. 45 (1917).
- W. Burridge.* Effects on the frog's heart of varying the alkalinity and calcium content of the perfusing fluid.  
Journ. of Phys. Vol 55; N<sup>o</sup>. 1—2; p. 111—113; (1921).
- Burton.* L'action de l'alcool sur la force du coeur.  
Arch. Néerl de Phys. T VII; p. 157; (1922).
- Busquet et Pachon.* Journ. de Phys. et de Path. génér. XI; p. 807—851; (1909)  
*Id.* Compt. Rend. de l'Ac. d. Sc. 65 (1908).
- J. B. Mac Callum.* Zie M.
- J. ten Cate.* L'influence des ions Ca. et K. sur l'inhibition du coeur par le nerf vague. Arch. Néerl. de phys. de l'homme et des animaux. Bd. 6. Liefg. 3, 8, 372—387 (1922).
- R. Chiari und H. Januschke.* Hemmung von Transsudat und Exsudatbildung durch Kalzium Salze. Wien: Klin. Wochensch. XXIII no. 12 (1910) S. 427.
- A. J. Clark.* The Action of Ions and of Lipoids on the Frog's heart. Jnl. of Physiol. XLVII 1913, p. 66—107.  
*Id.* The Influence of Ions upon the action of Digitalis 1912. Proc. R. S. med. V, p. 1—17.
- A. J. Clark and G. Tate.* The Action of potassium and calcium upon the isolated Uterus. Arch. inter. de pharmacodynamie et de thérapie. Bd. 26, H 1—2, S. 103—114. (1921)
- Closson and Underhill.* The mechanism of Salt glycosuria. Amer. Journ. of Phys. 15. (1906) p. 321.



- Crombie*. On the use of chloride of Calcium in the treatment of pneumonia. Practitioner, 1893.
- Mad. P. Curie*. Traité de Radioactivité. T. I, p. 201.
- A. R. Cushny*. The Colloid-free filtrate of serum, Journ. of Phys. Vol LIII, p. 390.
- A. Daumas en H. Stassano*. Zie Stassano.
- Delezenne*. Sur l'activation du suc pancréatique par les sels du calcium. C. R. Soc. Biol. 59 (1904) p. 614.
- H. C. A. Detmar*. De invloed der Aardalkali metalen op den radioactieven evenwichtslijn, onderzocht aan den K. U. lijn. Diss. Utr. 1919.
- T. P. Feenstra*. Dissert. Utrecht 1921.
- M. H. Fischer*. On the production and suppression of glycosuria in rabbits through electrolyts.  
Univer. of Calif. Public. Physiol. I. 87. (1904)  
id. Pfl. Arch. Bd. 124. (1908) S. 69.
- Franke*. Ueber die Giftwirkung der Calciumsalze. Diss. Würzburg. 1889.
- E. Freudenberg und P. György*. Bioch. Zeitsch. Bd. 129. H 1—2. S 134—137 en 138—143. (1922).
- A. Fröhlich und R. Gussenbauer*. Die Wirkung der Erdalkaliën auf das Elektrogramm normaler und oxalatvergifteter Kaninchen. Arch. f. exp. Path. u Pharm. Bd. 97, H. 1—6, S. 61—78.
- Folmer Mej. H. J.* A new electrometer, specially arranged for radioactive investigations. Kon. Akad. van Wetensch. Amsterd. (1918) p. 684.
- E. Gellhorn u E. Abderhalden*. Zie Abderhalden.
- Goethlin*. Skand. Arch. f. Phys. Bd. 12, S 1, 1902.
- H. Goszmann*. Ing. Diss. Erlangen, 1898.
- Grosz*. Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösungen für das isolirte Säugtierherz. Pflüg. Arch. 99. S 264 (1903)
- R. Gussenbauer und A Fröhlich*. Zie Fröhlich.
- P. Gyorgy und E. Freudenberg*. Zie Freudenberg.

- H J. Hamburger.* The Influence of small amounts of Ca on the motion of Phagocytes, Proc. of Kon. Akad. Amsterd. 1910. p. 66—79.
- Id. Ueber den Durchtritt van Ca-ionen durch die Blutkörperchen und dessen Bedingungen, Zeitsch f. physik. Chemic. 69. S. 663. (1909).
- H. Hamburger en de Haan.* Bioch. Zeitsch. 24. (1910) S. 470.
- id. en *E. Hekma.* Quantitatieve Studiën über Phagocytose. Bioch. Leitsch. IX, 275. (1908)
- K. Hansen.* Beobachtungen über die Wirkung des Calciumentzugs am überlebenden Froschherz. Zeitsch f. Biol. Bd. 73, H 8—9, S. 191—204 (1921).
- Hansteen.* Jahrbücher Wiss. Botanik. 47. (1910) S. 289.
- Idem 53, S. 536 (1914).
- Hekma.* Over een bevorderenden invloed van calcium chloride en van darmwand-extract op Trypsine werking. Verslag Kon. Akad. v. Wet. Afd. Wis. en natuur. 25 Febr. 1911.
- Id. en *H. Hamburger.* Quantitatieve Studiën über Phagocytose. Bioch. Zeitsch IX. 275. (1908)
- Rud. Höber.* Lehrbuch der Physiologie des Menschen 1919, S. 203.
- Id. Zur Analyse der Kalziumwirkung. Pfl. Arch. 1920) Bd. 182, S. 104.
- Id. Phys. Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig und Berlin (1914) S. 446.
- Id. Beiträge zur Theorie der physiol. Ca. Wirkung Pfl. Arch. 166, S. 531 (1917).
- Id. Deut. med. Wochensch. (1920) n<sup>o</sup>. 16.
- Hoffmann.* Die Wirkung einiger organ. Salze auf das Säugetierherz. Zeitsch f. Biol. Bd. 66 (1915) S. 319.
- Id. Ueber eine neue Entstehungsweise von Melliturie Arch. Du Bois Reymond (1871); S. 550.
- Hofmann.* Marx Handbuch der Radiologie (1905); S. 337.
- Hooker.* The chemical regulation of vascular tone as studied upon perfused blood vessels of the frog. Amer. Journ. of Phys. 28, (361—367)

- Howell*. Amer: Journ: of Physiol. 2. p. 79. 1898)  
 id. An analysis of the influence of sodium, potassium and Ca.salts on the automatic contractions of heart-muscle. Amer. Journ. of Physiol. (1901) 6, p. 184.
- Hueck en Langendorff*. Zie Langendorff.
- Isovesco*. Le chlorure de calcium dans le mal de Bright. C. R. Soc. Biol. 62, p. 314. (1907)
- J. Katz*. Die mineralischen Bestandteilen des Muskelfleisches. Pfl. Arch. 63, I. (1896)
- R. Kolm u. E. P. Pick*. Ueber die Bedeutung des Calciums für die Erregbarkeit der Sympathischen Herznervendigungen. Pfl. Arch. Bd. 189, S. 137.
- Kreftings*. Verg. Hansteen, loc. cit.
- Langendorff und Hueck*. Die Wirkung des Calciums auf das Herz. Pflüg. Arch. 96, 1903, S. 473.
- Laqueur*. Ueber den Casein als Säure und seine Unterschiede gegen den durch Lab veränderten Casein. Theorie der Labgerinnung. Hofmeisters Beiträge. 7. 1906, S. 273.
- Id. Wirkung des Labferments auf Milch und Casein. Bioch. Centralblatt 4; S. 333; 1905.
- Lazarus*. Handbuch der Radiologie.
- Lieb u Loewi*. Ueber Spontanerhohlung des Froschherzens bei unzureichender Kationenspeisung. Pflüg. Arch. Bd. 173, 1918, S. 152.
- E. Lehmann*. Zur wirkung des Kohlensäuren Kalks und der Kohlensäuren Magnesia. Berl. Klin. Wochenschrift 19, 1882, S. 320.
- Leopold und von Reusz*. Ueber die Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkbestand des Organismus. Wien. Klin. Woch. 1908, S. 1243.
- R. Lillie*. The general biological significance of changes in the permeability of the surface layer of living cells. Biol. Bull. 17. 1909; p. 188.

- Idem.* The relation of stimulation and contraction in irritable tissues to changes in the permeability of the limiting membrane.  
 Amer. Journ. of Phys. 1911; V. 28; p. 197.
- Frank Locke.* Notiz über den Einfluss Physiologischer Kochsalzlösung auf die Erregbarkeit von Muskel und Nerv.  
 Zentralbl. f. Phys. 8, 1894; S 166.
- J. Loeb.* The stimulating and inhibitory effects of Mg. and Ca upon the rythmical contractions of a jelly-fish. (Polyorchis).  
 Journ. of Biol. chemistry 1; p. 427, 1906.
- Idem.* Am. Journ. of Phys. 6; 1902; p. 411.
- Idem.* An apparently new form of muscular irritability (contact irritability) produced by solutions of salts whose anions are liable to form insoluble Ca-compounds.  
 Am. J. of Phys. 5; p. 362; 1901.
- Idem.* Ueber Ionen welche rythmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen.  
 Festschrift f. A. Fick. Braunschweig 1899.
- Idem.* Ueber die anticytolytische Wirkung von Salzen mit zweiwertigen Metallen-Bioch. Zeitschr. 5; S 351; 1907.
- O. Loewi.* Ueber die Wirkung von Lipoiden auf die hypodynamie und deren Beziehung zum Kalium. Pflüg. Arch. f. Phys. 187; H 1—3; S 123.
- Idem.* Pfl. Arch. Bd. 170 (1918). S. 677.
- Idem.* The physiological rôle of mineral nutrients. Bull. U. S. Dep. of Agriculture. Washington, 1899; No. 18.
- Lundberg.* Kleinere Beiträge zur Koagulierung des Kaseins. Maly's Jahrb. f. Tierchemie. 6; S. 11; 1877.
- Mac Owens.* Phil. Mag. Oct. 1899.
- Mac. Callum u. Voegtlin.* Ueber die Beziehung der Parathyreoidea zum Kalziumstoffwechsel. Zentrbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. und. Chir. 11; 1908. S 6.

- Idem.* On the relation of tetany to the parathyreoid glands. Journ. Exp. med. 11; 1909; p. 118.
- Mac Callum.* The influence of Calcium and Baryum on the secretory activity of the Kidney.  
Univ. of Calif. publ.; Phys. 2; 1904; p. 31.
- E. G. Martin.* Amer. Journ. of Physiol. 1906. 16, p. 219.
- Meltzer u Auer.* Ueber die Beziehungen des Calciums zu den Hemmungswirkungen des Magnesiums bei Tieren. Zentrbl. f. Phys. 21; 1908; p. 788.
- Meltzer.* Die Einflüsse von NaCl und CaCl<sub>2</sub> auf die indirekte und directe Erregbarkeit von Froschmuskeln. Zentrbl. f. Phys. 23; 1909; S. 350.
- Mickwitz.* Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Salze der Alkaliën und Alkalischen Erden. Diss. Dorpat, 1874.
- G. R. Mines.* On the replacement of Calcium in certain neuromuscular mechanisms by allied substances. J. of Phys. 42; 1911; p. 251.
- Netter.* Le chlorure de calcium dans la pneumonie. Compt. R. S. B. 62; 1907; p. 632.
- S. M. Neuschlosz.* Die kolloidchemische Bedeutung des Physiologischen Ionenantagonismus und der aequilibrirten Salzlösungen. Pflüg. Arch. 1920; Bd. 181. S. 17.
- Van Noorden.* Zur behandlung der Harnsäuren Nierenkremeunte. 14 Kongr. f. Inn. Med. 1896; S. 312.
- Overton.* Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflüg. Arch. 105; 1904; S. 237.
- Oidtmann.* Die organischen Bestandteile der Leber und Nier, und der meisten andern tierischen Drüsen. Würzb. Preisschr. 1858.
- W. Osterhout.* Permeability of protoplasm to ions and the theory of antagonism. Science. 1912; 35; p. 112.

*Idem.* Reversible changes in permeability produced by electrolyts.

Science. 1912; 36; p. 350,

R. G. Pearce. Untersuchungen zur Dynamik der Gefäßverengerung und Erweiterung.

Zeitschr. t. Biol. 62; S. 243.

Pietrowski. Arch. f. Exper. Path. und Pharm. Bd. 81. (1917) S. 35.

*Idem.* Bd. 85. S. 300.

Ramsay and Soddy. Proc. Roy. Soc. 1904.

F. Ransome. Calcium and the action of certain drugs on the frog's heart.

Journ. of Phys. V. 51; 1917; p. 176.

S. Ringer. Concerning the influence exercised by each of the constituents of blood on the contraction of the ventricle. J. of Phys. 3; 1882; p. 380.

*idem.* Regarding the effect of the saline ingredients of the blood on the contraction of the heart.

Brit. Med. Journ. 1885; p. 730.

Rutherford. Marx' Handbuch der Radiologie. S. 462 und 608.

*Idem.* Phil. mag. Jan. 1900.

Rutkewitsch. Die Wirkung der Kalzium — und Strontiumsalze auf das Herz und Blutgefäßsystem. Pflüg. Arch. 129; 1909; 487.

L. Sabattani. Fonction biologique du calcium. Arch. Italiennes de Biol. 36; 1901; p. 416.

*Idem.* Arch. Itali. de Biol. 44; 1905; p. 361.

R. Siebeck. Ueber die Wirkung des Kaliums auf Froschmuskeln.

Pflüg. Arch, 150; 1913; S. 316.

B. Slowtsoff. Zur Chemie des menschlichen Sperma. Zeitschr. f. Phys. Chemie. 35; 1902; 358.

K. Spiro. The calcium-potassium action.

Schweitzer med. Woch. 51; p. 457.

*E. Starling.* Das Gesetz der Herzarbeit.

Abhandl. und monogr. a. d. G. d. Biol. u. Med.

*Stassano et Daumas.* Du rôle double du calcium dans la coagulation du sang et de la lymphe.

Compt. R. Ac. d. S. 150; 1910, p. 937.

*Steensma.* Over den invloed van gelatineoplossingen op de bloedstolling.

Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1902; p. 1218.

*Tojonaga.* Ueber die Verteilung des Kalks im tierischen Organismus.

Bull. of the Coll. of Agric. Tokio. 5; 1902; p. 143 en 6; 1904; p. 89.

*Traubenberg.* Phys. Zeitsch p. 130. (1904)

*J. Voorstad.* Diss. Utrecht 1923.

*E. Wiechmann.* Ueber die Beseitigung von Giftwirkungen am Herzen durch Calcium und andere zweiwertige Kationen.

Pflüg. Arch. Bd. 195; H. 6. S. 588.

*Idem.* Zur Theorie der Magnesium Narkose. Pflüg. Arch. Bd. 182; (1920) S. 74.

*Idem.* Ber. über die Deutsch. Phys. Gesel. in Hamburg II, 1920. S. 2.

*Wright.* Die Wirksamkeit der Kalksalzen bei Haemophilie und Blutungen.

Ther. Monatsheft. 1893; S. 618.

*Wright and Ross.* Lancet, 21 Oct. 1903.

*Zoethout.* Der Einfluss von Kalium und Kalziumionen auf den quergestreichten Muskel.

Jahr. f. Tierchemie. 32; 1903; S. 543.

*H Zwaardemaker.* La loi de la substitution équiradioactive et la sensibilisation.

Arch. int. de Phys. T. 18; p. 282; 1921.

*Idem.* Ueber die Bedeutung der Radioaktivität f. d. tierische Leben.

Ergeb. der Phys. Bd. XIX, S. 329.

*Idem.* Kon. Akad. van Weten. Verslagen.

Deel 29, p. 390.

en Deel 29, Jan. 1921.







# STELLINGEN.

---

---

## I.

Bij het verwijderen van een corpus alienum achter uit den bulbus oculi door middel van den reuzenmagneet, volge men den perscleralen weg.

## II.

Bij habitueelen abortus tengevolge van lues (latent of niet) geve men in latere zwangerschappen kleine doses neosalversan.

## III.

Directe infectie van den foetus met lues door den vader is ondenkbaar.

## IV.

Indicatie tot prostatectomie worde afhankelijk gesteld van den uitslag van herhaald functioneel nieronderzoek. Hierbij is de constante van AMBARD zeer bruikbaar.

## V.

Icterus neonatorum staat niet in verband met de „fragilité globulaire” van het kind.

## VI.

Bij menstruatiepijn, die niet afhankelijk kan worden gesteld van uteruscontracties, denke men aan verdwaalde uterusklieren op het ovarium.

## VII.

Het verdient aanbeveling tijdens en na den partus de vagina te spoelen met  $\frac{1}{2}\%$  superoloplossing, vooral, wanneer vermeerderde kans op infectie bestaat.









