



Emanatie en hart

<https://hdl.handle.net/1874/283151>

A. qu. 192, 192

EMANATIE EN HART



Diss.
Utrecht

1925

A. J. WIERINGA

1
Diss. Utrecht 1925

EMANATIE EN 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. H. F.
NIERSTRASZ, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT
VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TE VER-
DEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP DINSDAG
7 JULI 1925, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR
ANNES JOHAN WIERINGA, ARTS, GEBOREN TE
ARNHEM.



AAN MIJNEN VADER EN
AAN DE NAGEDACHTENIS MIJNER MOEDER.

Bij het beëindigen van mijne academische studie is het mij eene behoefte, een woord van dank aan U, Hooggeleerden en Lectoren der Philosophische en Medische Faculteiten te richten, niet alleen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen, maar ook voor den invloed op mijne wetenschappelijke vorming.

U, Hooggeleerden Zwaardemaker, Hooggeachten Promotor in het bijzonder mijn grooten dank. Ten allen tijde kon ik toch bij het bewerken van dit proefschrift op Uwe welwillende voorlichting en steun rekenen, kon ik tevens genieten van Uw groote kennis en oorspronkelijke inzichten ook op ander gebied.

Hooggeleerde Boeke, de tijd die ik in Uw laboratorium werkzaam mocht zijn, is mij steeds bijgebleven als tot de aangenaamste te behooren. Uwe persoonlijke leiding kon ik steeds waardeeren.

Zeër heb ik steeds Uwe welwillendheid en belangstelling op prijs gesteld bij mijne studie, Zeergeleerde van Herwerden; Uwe vriendschappelijke bereidheid en raadgevingen, Zeergeleerde Heringa.

U, Zeergeleerde Fabius ben ik dankbaar voor de leerzame tijd in het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem doorgebracht.

Ook U, Zeergeleerde van Wely, onder wiens leiding ik mij in de interne geneeskunde mocht bekwamen, dank te zeggen voor Uwe belangstelling en toewijding, is mij een groot genoegen.

Mijn dank nog voor den korten tijd, dat ik Uwe praktische lessen en aanwijzingen mocht volgen, Zeergeleerde Remijnse.

Ten slotte een woord van dank aan allen, die mij middellijk of onmiddellijk bij den arbeid van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest, inzonderheid aan de assistenten en aan het personeel van het laboratorium.



EMANATIE EN HART.

EMANATE IN HART

§ I. INLEIDING.

In 1900 ontdekte Rutherford ¹⁾, daartoe geleid door onregelmatige stralingen van thoriumverbindingen, dat door deze verbindingen radioactieve bestanddeelen werden uitgestrooid.

Deze „emanatie” had de eigenschap gasen te ioniseeren, verder veel eigenschappen, die aan gas deden denken. Kort hierna ontdekte Dorn ²⁾, dat radium eveneens een „emanatie” had. Deze emanatie verloor zijne activiteit, dit is de eigenschap gasen te ioniseeren, veel langzamer dan de thoriumemanatie. Eveneens levert actinium eene dusdanige emanatie, die zeer snel hare activiteit verliest. De emanatie's kunnen gecondenseerd worden, gedragen zich als gasen van de argongroep; het is onmogelijk ze in chemische verbindingen te brengen.

De speciale radiumemanatie is een radioactief gas, van hoog moleculair gewicht (222). ³⁾ Het gas condenseert bij lage temperatuur (ongeveer temperatuur van vloeibare lucht). Uit radiumverbindingen wordt het voortdurend in eene constante hoeveelheid nieuw afgescheiden. Zoo levert eene willekeurige radiumoplossing in een gesloten vat emanatie; het evenwicht tusschen de hoeveelheid nieuw gevormde en zelf weer opnieuw uiteenvallende emanatie is dan practisch bereikt in 3 à 4 weken. In evenwicht met 1 gram radium is bij N. T. P. een emanatie-volume van 0.62 mm³. Deze hoeveelheid wordt een „Curie” genoemd.

Het emanatiegas blijkt alleen alpha-stralen uit te zenden, het achterblijvende atoom wordt dan Radium A. In 3.85 dagen transformeert de helft van een besloten hoeveelheid in dit Radium A. Door houtskool wordt emanatie bij 15 °

¹⁾ *E. Rutherford*. Phil. Mag. 1900, deel 9, p. 1.

²⁾ *Dorn*. Abh. d. Naturf. Gesellschaft 1900.

³⁾ *Mad. P. Curie*. C. R. de l' Acad. des Sciences 1900, deel 126, p. 67, 647 en 1154.

temperatuur geabsorbeerd, bij verhitting geeft het echter alles weer af.

Gedurende een paar uur aan de open lucht blootgesteld, verdwijnt uit een oplossing de meeste emanatie zeer snel; het is dan ook in geringe mate in water oplosbaar, wat duidelijk uit de formule
$$\frac{\text{Em.} \times \text{volumen vloeistof}}{\text{Em.} \times \text{volumen lucht}} = 0,3 \text{ bij } 15^{\circ}$$

volgt. In zoutsoluties is het nog minder goed oplosbaar. Door gummi en celluloid wordt het eenigszins geabsorbeerd.

Volgens R a m s a y wordt het radiumzout, waaruit men de emanatie wil verkrijgen, opgelost in een kolf met water; een weinig HCl wordt toegevoegd. De lucht wordt geheel verwijderd; men laat dan deze oplossing een maand staan; tegelijk met de emanatie vormt zich dan H_2 en O_2 . Daarna wordt het gas in een luchtledige ruimte opgezogen, waarbij de vloeistof in de kolf gaat koken en de emanatie geheel overgaat in de luchtledige kolf, waarin zich dus nu emanatie, helium, H_2O damp, H_2 en O_2 en wat CO_2 gaat bevinden. Volgens een andere methode verkrijgt men emanatie uit een emanatorium, waarbij de emanatie oplost uit een bougie, waarin onoplosbaar radiumsulfaat aangebracht, en zij vermengd is met verdere transformatieproducten.

De ontwikkeling van emanatie uit oplossingen kan mede dienstbaar worden gemaakt aan de opsporing en meting van kleine radiumhoeveelheden, zelfs 1×10^{-9} mgr. radium kan met deze methode nog bepaald worden. Er wordt eene radiumoplossing gemaakt, waaruit emanatie door koken verwijderd wordt. Het emanatiegas wordt overgebracht in een emanatie-electroscop en men wacht dan vier uur tot de emanatie in evenwicht met de radium A., B. en C. is. Dan laadt men het goudblad en bepaalt de valsnelheid van het goudblad. Dan kan men hetzelfde met 'n standaard-oplossing doen en de uitkomsten vergelijken. Voor onze bepalingen werd een gewijzigde Dolezalek quadrantelectrometer in plaats van een electroscop gebruikt, waaraan een luchtdichte doos, een emanatievat, verbonden was, waarin de emana-

tie te brengen is en aldus de luchtionisatie te bepalen is.

In 1915—1916 was H. Zwaardemaker op het idee gekomen kalium in de zoogenaamde physiologische vloeistoffen te vervangen door andere radioactieve elementen.

Primair aan het behandelen van deze vraag moest intuschen eerst uitgemaakt worden, of de vervangers, die in plaats van kalium zouden moeten treden, tevens in voldoende mate voor de balanceering zouden kunnen zorgen. T. P. Feenstra ¹⁾ nam op zich deze vraag te beantwoorden en vond voor een aantal vervangers bevestiging. Toen dit vaststond, kon tot de discuteering van het algemeene vraagstuk worden overgegaan of werkelijk substitutie van kalium door eenige andere radioactieve elementen mogelijk is.

Volgens onderzoekingen van Campbell ²⁾ vertoonen alle kaliumzouten radioactiviteit, welke ongeveer aan 1/1000 van de beta-activiteit van uranium beantwoordt. Het bleek een specifiek atomische eigenschap te zijn, en niet op verontreiniging te berusten zooals bij lood. Evenzoo werden rubidiumzouten radioactief bevonden. De opsporing van atoomtransformatie's van kalium en rubidium mislukte. De kaliumstralen zijn heterogeen, van verschillend doordringend vermogen en bovendien afleidbaar door een magnetisch veld. Zij hebben dus een corpusculair karakter. De massa der corpuscula beantwoordt aan die van electronen, zij voeren eene negatieve lading en hebben eene snelheid gelijk aan 2/3 der lichtsnelheid.

Met deze gegevens voor oogen, moest derhalve allereerst de vervanging van kalium door rubidium beproefd worden. Dit was echter reeds te voren van geheel ander gezichtspunt uit door S. Ringer ondernomen. Eene bevestiging van diens uitkomsten werd gemakkelijk verkregen.

¹⁾ H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra. Konink. Akad. v. Wetensch. 1916, Deel 24, p. 1822; deel 25, p. 37.

²⁾ Campbell and Wood. Proc. Cambr. Phys. Soc. 1907, vol. 14, p. 15, 211; 1909, vol. 15, p. 11.

Het eerst werd, behalve door rubidium, het kalium vervangen door uranium, waarbij bleek, dat het kikvorschhart regelmatig klopte, mits de hoeveelheid uranium ongeveer radioaequivalent aan de hoeveelheid kalium in de Ringersche vloeistof is, bijv. kalium 53 mgr. per Liter, uranium 12 mgr. per Liter. Er werd meestal gebruikt uranyl-nitraat ¹⁾, doch ook andere uraanzouten; in deze is uranyl bivalent; quadrivalent uranium ion opzettelijk bereid, bleek ook geschikt te zijn. Vervolgens diende thorium ter vervanging en wel thoriumnitraat ²⁾; hiervan werd per Liter ongeveer 40-50 mgr. gebruikt; echter moesten de proeven in een paar uur eindigen, daar het thorium als thorium-hydroxyde neerslaat, waarom later tot colloïdaal thoriumhydroxyde ³⁾ werd overgegaan. Hiermede kon men het hart uren lang kloppende houden met ongeveer 50 mgr. per Liter. Ook de vervanging van kalium door radium ⁴⁾ werd aan de orde gesteld. Hoewel daarbij de vermelde balanceering niet gehandhaafd kan blijven, gelukten de vervangingsproeven toch.

Evenzoo bleek ionium in den vorm van colloïdaal ionium-thorium-hydroxyde ⁵⁾ in plaats van kalium in de Ringersche vloeistof gebracht, in hoeveelheden van 0.5—1 mgr. per Liter in staat te zijn, het hart kloppende te houden. Deze hoeveelheid was meer dan de radioaequivalente hoeveelheid, evenwel vlokt de ioniumsol met Ringersche vloeistof samengebracht snel uit.

In 1921 werd door H. Zwaardemaker en T. P.

¹⁾ T. P. Feenstra. Onderzoekingen Physiologisch Lab. Utrecht 1916, 5de reeks, deel 17, p. 137.

²⁾ H. Zwaardemaker. The American Journal of Physiology, deel 45, 1918, p. 147.

³⁾ A. M. Streef. Dissertatie. Utrecht 1918. (Onderz. Utrecht 5).

⁴⁾ H. Zwaardemaker. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1917, deel 169, p. 122.

⁵⁾ W. H. Levend. Dissertatie. Utrecht 1921. p. 53.

Feenstra eene mededeeling gedaan over de vervanging van kalium door radiumemanatie ¹⁾. Als proefobject werd het hart van aal en kikvorsch genomen; deze werden eerst doorstroomd met Ringersche vloeistof, waarin kalium, daarna emanatie.

„Avant de passer du liquide de Ringer ordinaire (contenant du potassium) au liquide à émanation sans potassium, on irriguait au moyen du liquide radioinactif jusqu' à ce que le ventricule fut complètement arrêté. Alors seulement, on passait au liquide radioinactif additionné d' une quantité déterminée d' émanation. Nous commençâmes par suivre d' abord dans treize expériences la substitution du potassium par l' émanation. Puis, nous examinâmes les valeurs minima et maxima. La notion que le potassium peut, dans le coeur de l' animal à sang froid, être remplacé par l' émanation du radium se base donc sur 39 expériences définitives.”

De emanatie werd verkregen uit een klein emanatorium, dat met Ringersche vloeistof zonder kalium werd gevuld.

Zoo werden doses emanatie genomen van 0,0036—0,036 microcurie. De stoornis van de verbroken balanceering, die door emanatie niet hersteld wordt, bleef in deze proeven zeer hinderlijk; een overwegend bezwaar was het intuschen niet, omdat de proeven wegens beperktheid van de emanatievoorraad toch niet lang voortgezet konden worden. In het eerste kwartier of half uur bleven de harten na herstel fraai kloppend, zelfs ondanks de debalanceering. Uren achtereen te werken zooals met uranium was, en wegens de debalanceering en wegens het ontsnappen van emanatie, in het geheel niet uitvoerbaar. De gevolgtrekking is als volgt: „ce fait n' admet qu' une interprétation radiophysiologique. L' émanation, en effect 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

¹⁾ H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra. C. R. Soc. de Biol. 1921. deel 84, p. 377.

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 radioinactif. Cette action radio-physiologique n' a rien à faire avec le balancement des ions décrit par J. L o e b, fait qui a déjà été relevé dans nos publications antérieures.

W. H. L e v e n d ¹⁾ nam in 1921 eveneens proefnemingen met emanatie en wel speciaal in verhouding tot ionium-hydroxyde, waarbij alle verwachtingen, die aan een alpha-straler konden gesteld worden, werden vervuld; het hart bleef ook regelmatig kloppen na van Io-houdende vloeistof op een emanatiehoudende gebracht te zijn.

Ook J. B. Z w a a r d e m a k e r ²⁾ gelukte het bij de prik de automatie gedurende een zekeren tijd met emanatiehoudende kaliumlooze Ringersche vloeistof te onderhouden.

Eindelijk werd door S t e i j n s ³⁾ het hart met emanatiehoudende kaliumlooze Ringersche vloeistof doorstroomd. De techniek van de emanatie-doorstroomingen ondervond tengevolge van een door hem gevonden kunstgreep eene belangrijke verbetering, zoodat het zelfs mogelijk wordt de doorstrooming met emanatiehoudende Ringersche vloeistof gedurende meerdere uren voort te zetten. In het volgende hoofdstuk kom ik hierop terug.

In het voorjaar van 1923 werden door J. N. V o o r s t a d ⁴⁾ nog eenige proefnemingen met emanatie doorstrooming gedaan. Dit is des te merkwaardiger, omdat V o o r s t a d, evenals F e e n s t r a vroeger, ook weder emanatie uit een emanatorium gebruikte, welke emanatie door hare transformatieproducten vergezeld gaat en dus naast alpha-stralen enkele beta-stralen uitzendt. Uit andere laboratoria zijn mij nog slechts een paar publicaties bekend geworden:

¹⁾ W. H. Levend. l.c. p. 47.

²⁾ J. B. Zwaardemaker. Dissertatie Utrecht 1922, p. 16.

³⁾ M. J. E. M. Steijns. Dissertatie. Utrecht 1924. p. 70.

⁴⁾ J. N. Voorstad. Dissertatie Utrecht 1923. p. 39.

Zoo vond Th. A. Maasz ¹⁾ reeds voor Feenstra, doch uit een geheel ander uitgangspunt, dat de werking van radiumemanatie op het geïsoleerde kikvorschhart, zou zijn eene frequentievermindering en meer uitgesproken zijn van de diastole. Kleine hoeveelheden emanatie hadden echter eene verhooging der hartswerking ten gevolge. Intusschen, in zijn geval ontbrak eene voorafgaande kalium-onttrekking, zoodat van vervanging geen sprake is.

S. Zondek ²⁾ gebruikte bij eene quasi-herhaling van de proeven van Zwaardemaker en Feenstra emanatiedoses van 100 tot 15000 Mache-eenheden, doch vond geen herstel op emanatie; verder vond hij, dat verdere verhooging van het emanatiegehalte zonder meer geen stilstand geeft. Ook scheen de stilstand door verhooging van kalium (bijv. 800 mgr. per Liter) niet verhinderd te worden door emanatietoevoeging. De techniek der proeven is echter geheel afwijkend van die van Zwaardemaker en Feenstra. Vermoedelijk zijn geen voorzorgen tegen ontwijken van emanatie genomen, zoodat men niet het recht heeft van eene herhaling der vervangingsproeven te spreken, doch Zondek's experimenten als een geheel op zich zelf staande proefreeks moet beschouwen.

A. Fröhlich ³⁾ weer vindt, dat de radiumemanatie een gunstigen invloed op de werking van het beschadigde hart heeft; kan intusschen niet besluiten Zwaardemaker's theorie te aanvaarden. De emanatiewerkingen zouden „energetische Vorgänge ganz anderer Art am Werke” zijn, „die als atomare Zerfallsenergien und nicht als Affinitätsenergien aufzufassen sind.”

Men lette er intusschen wel op, dat door Fröhlich eene gewone Ringersche vloeistof werd gebezigd, waaraan

¹⁾ Th. A. Maasz. Med. Klinik 1911, p. 1143.

²⁾ S. Zondek. Biochemische Zeitschrift. 1921, deel 121, p. 76.

³⁾ A. Fröhlich. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. deel 35, p. 1.

emanatie was toegevoegd. Hij gebruikte dus uit den aard der zaak emanatie als een prikkel extra naast de gewone Ringersche vloeisof en niet als vervanger van kalium, zooals wij dit doen.



§ II. WIJZE VAN PROEFNEMING.

Als proefdieren werden kikker (deels *Rana esculenta*, deels *Rana temporaria*) en prik (*Petromyzon fluviatilis*) gebruikt.

Daar het hart van den kikker onder de organen, welke in hunne functie afhankelijk zijn van kalium, wegens een spontaan rhytmus ook aan den geïsoleerden ventrikel; het meest practisch object voor proefnemingen over kaliumvervanging bleek te zijn, werd er niet geaarzeld dit weer te gebruiken, vooral ook, omdat het zeer eenvoudig doorstroomd kan worden, de bewegingen zeer gemakkelijk na te gaan zijn en reeds vaak bestudeerd zijn.

Intusschen vele proeven hadden ook bij de prik plaats. Dan werd eerst het zenuwstelsel uitgeschakeld door rugmerg en hersenen met een naald te verwoesten. Daar het achtergedeelte van het lichaam gemist kon worden, werd dit verwijderd door een snede even onder de lever. Daarna werd het kraakbeenige hartezakje geopend en weggeknipt, waarbij zorg gedragen werd, een kleine arterie, die naar voren vanaf den bulbus arteriosus liep, te onderbinden, omdat bij het nalaten hiervan eenige malen door lekkage stoornis ontstond. Men bevestigt nu het priklichaam op een kurkplaat. In de vena cava werd dan een rechte glazen canule ingevoerd en deze met een speld op de kurkplaat vastgestoken.

Bij doorstrooming kon op die wijze de vloeistof uit de kieuwarterie, die te voren geopend was, het circulatiestelsel verlaten ¹⁾. Bij de prik betrof de doorstrooming het geheele hart met zijne vier opeenvolgende afzonderlijke holten.

De uitslagen van voorkamer en kamer konden worden geregistreerd, door ze elk afzonderlijk aan een eigen suspensiehefboom te bevestigen.

¹⁾ Voor verdere bijzonderheden zie de dissertatie van J. B. Zwaardemaker, p. 7. Utrecht 1922.

Bij den kikker werd eveneens eerst het ruggemerg en hersenen door een naald, vanuit den nek ingebracht, verwoest. Hierna werden de claviculae doorgeknipt en het sternum opgelicht, waarbij het hart vrij komt. Het hartezakje werd geopend, het weefselbandje aan de achterzijde werd doorgeknipt en dan het hart met de punt naar boven omgeklapt. De sinus venosus, die nu zichtbaar is, werd even open geknipt en met een fijne schaar het septum atriorum vernield.

Door de kleine opening werd een Kronecker'sche canule à double courant gevoerd, dan werd een ligatuur dicht bij den sulcus atrioventricularis gelegd. Langs de ligatuur werd het atrium afgeknipt, zoodat alleen de ventrikel aan de canule was bevestigd. De nauwste buis, diende voor invoer, de wijdeste voor afvoer van de doorstromingsvloeistof. Daar ik bij het opnemen van het electrocardiogram voor te veel prikkels op het hart zelf beducht was, werd bij deze proeven liever vanuit de vena cava doorstroomd, terwijl de vloeistof weer vrij door de aorta af kon stroomen.

De canules moesten voor het inbrengen met vloeistof gevuld worden, omdat luchtballen in het hart ernstige stoornissen gaven. Het doorstromingstoestel bestond uit een drietal Mariottesche flesschen, op een houten rekje opgesteld, zoodat onderling geen drukverschillen behoeften te bestaan.

De flesschen staan in verbinding met 3 glazen buizen met vrij nauw lumen door middel van zeer korte gummislangen. Ieder van de drie buizen was voorzien van een kraan en liep vervolgens uit in een verbindingsbuis, die door een korte gummislang weer aan de boven genoemde canules verbonden kon worden. Met opzet waren de gummislangen kort genomen. De Mariottesche flesschen werden dagelijks met leidingwater doorstroomd, evenzoo de glazen buizen, om mogelijke verontreinigingen te verwijderen. Voor elk der verschillende vloeistoffen werden steeds dezelfde flesschen gebruikt, om te voorkomen, dat mogelijke geïnduceerde activiteit, aangeslagen tegen de wanden, van de eene op de

andere vloeistof zou kunnen worden overgebracht.

De luchttoevoerende buizen in de Mariottesche flesschen werden op ongeveer 7 cM. boven het proefobject gesteld, zoodat hierop geregeld een druk was van ongeveer 7 cM. water. Bij het verwisselen van vloeistoffen kon op deze manier met zoo weinig mogelijk drukverschil gehandeld worden. Was een der flesschen opnieuw gevuld, dan werd eerst gezorgd, dat de luchtbellen verdwenen waren, voordat er met doorstrooming begonnen werd. De samenstelling van de doorstroomingsvloeistof was:

natriumchloride	6.5 Gram
bicarb. natricus	0.2 „
gedist. water	1000 „

Hierbij werd naar behoefte kaliumchloride-oplossing en calciumchloride-oplossing toegevoegd.

Glycose werd niet gebruikt (door L o c k e aangegeven om proeven langer te laten duren), mede omdat in glycose steeds kleine hoeveelheden kalium en andere onzuiverheden aangetoond konden worden.

Daar verontreinigingen zeer stoorden, moest steeds chemische controle plaats hebben; herhaaldelijk bleken de zouten, hoewel pro analyse afgeleverd, verontreinigd met kalium. Zulke zouten werden nimmer gebruikt, doch door betere vervangen.

Voor het calciumchloride werd van watervrij CaCl_2 uitgegaan. Eene goede kunstmatgie vloeistof moet eenen constanten osmotischen druk hebben, hoewel kleine afwijkingen weinig storend werken (S. d e B o e r ¹⁾). Verder moet de vloeistof met zuurstof verzadigd blijven; hieraan werkt de doorborrelende lucht in de Mariottesche flesschen mede.

Eindelijk moet zooveel natrium-bicarbonaat toegevoegd worden, dat de aciditeit ongeveer p. h. = 7.4 is (omslagpunt van neutraalrood). Men moet de temperatuur van de verschillende vloeistoffen zooveel mogelijk gelijk houden;

¹⁾ S. de Boer, Archiv. Néerl. de Physiol. 1918. t. 2, p. 352.

ook liefst niet te hooge temperatuur in het vertrek, waar men werkt, om uitdrogen van het preparaat te voorkomen.

Emanatie werd ook in mijne proefreeksen voor een deel der proeven verkregen uit een emanatorium.

Het bestaat uit een vat A, dat met een deksel gesloten wordt. Het vat A staat met een kraan K in verbinding met vat B door eene lange buis, die tot ongeveer den bodem van vat B loopt. Boven in het vat B bevindt zich eene omgebogen buis U. In vat B zit een radiumhoudende bougie R. B wordt nu geheel met gedistilleerd water gevuld, wanneer nu nog meer water uit A wordt toegelaten, stroomt de vloeistof uit U. Er werd steeds in glas gedistilleerd water gebruikt. Het vat B kon ruim 2,5 liter bevatten. Het emanatorium was vóór den oorlog door de Allg. Rad. Act. Ges. geleverd en eerst voor drinkkuren gebruikt; daarna sinds 1922 in het laboratorium; eene meting van de luchtionisatie door het emanatiewater uit dit toestel was door Prof. Ringer verricht ¹⁾. 1 ccm. van dit water bleek eene radioactiviteit van $5,79 \times 10^{-9}$ Curie te geven. Tevens werd toen aangetoond, dat het toestel in staat was per dag minstens 300 ccm. te leveren, zonder dat de radioactiviteit daalde, en dat inderdaad emanatie het hart doorstroomde en er weinig radioactief vermogen verloren ging vóór de vloeistof het hart bereikte. Voor het overbrengen van de vloeistof was aan buis U een gummibuisje, met een glazen rechte buis eindigend, bevestigd. Om fouten te vermijden, werd eerst zooveel vloeistof verwijderd, als geacht kon worden de gummibuis te hebben gevuld.

De andere methode lijkt eenigszins op die van Ramsay.

In een glazen kolf van 100 ccm werd gedurende een maand eene oplossing van RaBa-bromide bewaard en de kolf door een gummistop en dichtlakken volkomen afgesloten. Men kon dan verwachten, dat er evenwicht ontstaat tusschen de hoeveelheid gevormde emanatie en de oplos-

¹⁾ Dissertatie Steijns, p. 44.

sing van het radiumzout. De hoeveelheid emanatie kan dan berekend worden.

De soluties bevatten:

A.	op 1127 ccm	water	0.0082 mgr.	Ra.
B.	"	1 Liter	"	0.002 mgr. Ra.
C.	"	"	"	0.0002 mgr. Ra.
D.	"	"	"	0.02 mgr. Ra.

de emanatie hiermee hiermee in evenwicht is *per 100 ccm* Ringersche vloeistof: A.: 0.8 microCurie, B.: 0.2 microCurie, C.: 0.02 microCurie, D.: 2 microCurie.

De emanatie werd als volgt uit de vloeistof verwijderd:

Er werd een even groote andere glazen kolf genomen, voorzien van een glazen kraan (a), en aan de andere kant met een tweede kraan (b), overgaande in eene dikwandige korte caoutchoubuis. Nu werd deze kolf nadat de kranen en verbindingstukken wat ingevet waren, luchtledig gemaakt met een Gaede-luchtpomp. Dan wordt de gummistop van de oplossinghoudende kolf voorzichtig verwijderd en via kraan b aan de tweede kolf verbonden. Dan wordt de kraan geopend, waarbij uit de radiumoplossing eenige lucht-bellen ontwijken. Om alle emanatie te verwijderen, wordt de oplossing even verwarmd tot koken, dan de kraan weer gesloten en de radiumoplossinghoudende kolf verwijderd. Men kan nu aannemen, dat alle emanatie uit de eerste kolf in de tweede kolf is overgegaan. Thans wordt kraan a in eene Ringersche vloeistof zonder kalium geopend, zoodat de geheele kolf zich daarmee vult. Men heeft nu eene Ringersche vloeistof verkregen, waarin eene bekende hoeveelheid emanatie, deze kan dan verder gebruikt worden.

St e i j n s ¹⁾ had bij zijne proeven in het begin, evenals vorige onderzoekers met de moeilijkheid te kampen, dat de emanatie zeer snel uit de vloeistof, wanneer deze in een open vat, zooals de bovenbeschreven Mariottesche flesschen, is overgebracht, verdwijnt. Hij was toen op het idee

¹⁾ l.c. p. 56.

gekomen een flesch te nemen van 300 ccm inhoud, die gesloten werd met een doorboorde gummistop, waarin een gummidraineerbuisje tot den bodem van de flesch reikend. (Zie fig. 1).

Om de doorboorde gummistop met buisje wordt een dun gummi condom gebonden en de stop op de flesch gedrukt. Is de flesch geheel met vloeistof gevuld, dan is het condom slap, neemt weinig plaats in. Bij het leegloopen der flesch komt de lucht in het condom, deze zet uit, maar er komt geen lucht in aanraking met de vloeistof. Het bleek spoedig, dat een condom eerst zijne elastische spanning diende te verliezen voor het gebruikt werd. Dit geschiedde zeer eenvoudig door overrekking gedurende een paar dagen. Ook dit toestel werd nader beproefd en overwogen, of veel radio-activiteit verloren gaat door absorbtie, hetgeen echter niet het geval bleek te zijn.

De bezwaren tegen deze methode zijn:

- 1°. dat er niet voldoende zuurstof door de voorraadflesch borrelt, hetgeen verholpen werd door de vloeistof onmiddellijk voor het gebruik flink met zuurstof te verzadigen.
- 2°. dat de druk niet geheel constant is, dat wil zeggen in het begin hooger dan aan het eind van de proeven.
- 3°. Bij de andere Mariottesche flesschen kan men tijdens de proef vloeistoffen toevoegen, dit was nu uitgesloten. Om hieraan tegemoet te komen, nam ik een Mariottesche flesch met twee openingen van boven. In de eene opening werd zooals in de vorige de doorboorde stop met condom gestopt, in de andere werd eveneens een doorboorde gummikurk gestoken, waarin een trechter van een kraan voorzien, zoodat men nu eerst de trechter met de gewenschte vloeistof vult; daarna de kraan opent en dit toe laat stroomen, waarbij geen luchtbellens toetreden en de emanatie niet met de lucht in aanraking komt.

Om nu de emanatiehoudende vloeistof in dit fleschje te doen, wordt als volgt te werk gegaan:

A. Voor het geval, dat men het emanatorium gebruikt:

Men vult het Mariottesche fleschje van 300 ccm met 150 ccm Ringersche vloeistof in dubbele concentratie zonder kalium, daarna zoover met gedistilleerd water, dat er juist voldoende ruimte over is voor het emanatiehoudende water, dat men wil toevoegen. Dan werd het fleschje bijgevuld uit het emanatorium met een glazen buisje, dat reikte tot op den bodem van het fleschje waardoor de emanatie zoo min mogelijk kon ontsnappen; waarop het fleschje zoo gesloten werd, dat geen luchtbellens aanwezig waren. Zijn er n.l. luchtbellens aanwezig, dan hoopt de emanatie zich daarin op, zoodat er in de vloeistof weinig overblijft.

B. Wanneer de emanatie uit een kolfje komt, zooals in de tweede methode, vult men eerst het fleschje zoover met Ringersche vloeistof zonder kalium, dat er nog net 100 ccm vloeistof of minder, zooveel als men gebruiken wil, bij kan; men voegt nu ook CaCl_2 eraan toe, blaast vervolgens het condom op tot er geen lucht meer in het fleschje is, en sluit weer zorgvuldig af. Hierop wordt het emanatiehoudende kolfje aan de afvoerbuis verbonden zonder luchtbellens er tusschen en laat men het water toevloeien, waarna het kolfje gemakkelijk verwijderd kan worden zonder dat veel emanatie verloren is gegaan.

Het buizenstelsel, waardoor de emanatie geleid werd, werd nooit voor andere doorstrooming gebruikt, omdat misschien van de wanden nog emanatie vrij zou komen, die te voren geabsorbeerd was.

Voor de registratie werd gebruik gemaakt van een kymographion met beroeten cylinder en een suspensiehefboom van aluminium. Deze hefboom is zoo gebalanceerd, dat het draadje gespannen van het korte eind naar een haakje, dat om de hartpunt klemde, juist strak stond. Het lange einde diende om te schrijven op den trommel; desgewenscht kon

een meer of mindere vergrooting van hartuitslagen verkregen worden (20 à 30 maal).

Voor het electrocardiogram werd de actiestroom afgeleid van het buitenoppervlak van den ventrikel met behulp van de onpolariseerbare elektroden van Noyons ¹⁾. Ze werden liefst zoover mogelijk van elkaar gezet, zonder de voorkamer te raken.

Voor meting der potentiaalverschillen werd een snaargalvanometer klein model Edelman gebruikt met permanente magneet. De platinasnaar was 0,025 m.M. dik, de weerstand 5200 Ohm. De snaarspanning blijft gedurende de proef hetzelfde.

Voor projectie en vergrooting van de snaaruitslagen waren op een optische bank aangebracht een lichtbron, een kleine Leitz booglamp; daarop volgend een lens om het licht te concentreeren, dan een picrinezuurfilter; vervolgens weer een objectief Zeiss A om het licht op de snaar te werpen, dan de galvanometer en een microscoop voorzien van objectief Zeiss A en projectie-oculair 4.

Het aldus gevormde beeld van de snaar werd geprojecteerd op een horizontale spleet, waarachter fotografisch papier door een uurwerk werd voortbewogen (van een metaalen voorraadkastje naar een ander kastje waartusschen een mes aangebracht was, zoodat telkens een stuk kon afgesneden worden).

Dit apparaat stond op 1 M. afstand van den galvanometer. Eveneens was voor de spleet een electrisch tijdsignaal van 0.2 sec. aangebracht. Om te gelijk registratie van de suspensie-hefboom te verkrijgen, werd op eenigen afstand van het draaipunt een licht stiftje aangebracht, loodrecht op den hefboom; deze werd nu met de geheele verdere inrichting voor de spleet geplaatst, zoodat de uitslagen ervan duidelijk konden geregistreerd worden. Er werd natuurlijk niet voortdurend geregistreerd, maar alleen

¹⁾ A. K. M. Noyons. Zeitschr. für biol. Meth. u. Techn. 1909. bd. 1, p. 265.

dan, wanneer eene verandering in het electrocardiogram kon verwacht worden, dus telkens 10 minuten na de verwisseling van vloeistoffen en dan slechts gedurende enkele minuten.

Bij de bovenbeschreven afleiding van het electrocardiogram van den geïsoleerden ventrikel van het kikvorschhart is het niet mogelijk voor de verschillende proefobjecten eenen constanten vorm te verkrijgen, ook niet bij doorstrooming met eene bepaalde hoeveelheid kalium en calcium. Dit is trouwens begrijpelijk, daar elk hart weer een andere dosis kalium vereischt met een daarbij corresponderende dosis calcium. Wel is aan het electrogram een bepaald type te onderscheiden.

Het electrocardiogram vangt aan met eene snelle stroomschommeling gevolgd door eene langzame. Deze kunnen resp. R en T genoemd worden. Een Q en een S-top werd zelden waargenomen.

Samoiloff ¹⁾ rangschikte de vele typen, die hij vond bij het kikkerhart in situ: vele van zijne typen kon ik terug vinden.

Ook de afbeeldingen van Slooff ²⁾ kwamen met mijne electrogrammen overeen; afwijkingen zijn verklaarbaar uit den abnormalen toestand van het hart door de wegname uit het lichaam, de uitdrooging, de tegenstand van de elektroden, de invloed van de suspensie. Ter gedeeltelijke vervanging van deze bezwaren werd ook enkele malen het hart in situ gelaten en vanaf de vena cava inf. doorstroomd, hetgeen het electrogram compliceert door bijkomen van den P-top van de voorkamer, die bij de eerste opnamen steeds was uitgeschakeld. De invloed van doorstroomingsvloeistoffen is op deze wijze zeer goed te bestudeeren, ook hieruit blijkende, dat na eene emanatie vloeistof, de oorspronkelijke vloeistof weer ongeveer het oorspronkelijke electrogram geeft.

¹⁾ A. Samoiloff. Pflüger's Archiv. deel 135, 1910. p. 417.

²⁾ J. P. Slooff. Dissertatie. Utrecht 1922. p. 35 en 41.

§ 3. VERVANGING VAN KALIUM DOOR EMANATIE.

bij *Rana esculenta*
en bij *Petromyzon fluviatilis*.

In het voorjaar van 1924 begon ik mijne proefnemingen; eerst werden de proeven, zooals *Zwaardemaker* en *Feenstra* die beschreven hebben, herhaald ¹⁾.

Al spoedig bleek, opnieuw, dat een geïsoleerd hart, stilstaande op kalilooze Ringersche vloeistof, door eene emanatiehoudende steeds weer aan het kloppen gebracht kon worden.

Een hart werd doorstroomd met eene normale Ringersche vloeistof en er werd nagegaan op welke kaliumdosis het hart goed klopte; deze dosis varieerde tusschen 50 en 300 mgr. kaliumchloride per Liter. Daarna werd het hart op eene kalilooze R. V. (a) gebracht met een even hoog calciumgehalte als de eerste vloeistof, 100—200 mgr. calciumchloride per Liter.

Het hart begon dan onregelmatiger te kloppen en hield ten slotte op, meestal na 15-60 minuten. Een enkele maal stootten wij bij zulke voorbereidende proeven op een hart, dat na eenige minuten stil gestaan te hebben, zonder dat iets verder was geschied, weer opnieuw samentrekkingen maakte, meestal niet van langen duur, doch niettemin verwarring veroorzakend.

Een onderzoek naar de oorzaak van zulk afwijkingen der harten op kaliumvrije vloeistof werd door *A. M. Streef* ²⁾ verricht; hij wees toen op het onvoldoende doorspoelen van het hart.

Inderdaad kon ik dit bij de enkele proeven, waarbij het voorkwam, als de waarschijnlijkste oplossing aannemen.

(a) R. V. afkorting voor Ringersche vloeistof.

¹⁾ l.c. *C. R. Soc. de Biologie* 1921. deel 84, p. 377.

²⁾ *A. M. Streef*. Dissertatie. Utrecht 1918. p. 16.

Afgezien van deze bijzonderheid zag ik nu en dan bij het prikkehart, dat met een groot deel van het lichaam verbonden bleef, de stilstand lang uitblijven; waarschijnlijk omdat het kalium in die gevallen minder snel uitgespoeld werd, dan uit het geïsoleerde kikkerhart.

Wanneer ten slotte het hart, ten gevolge van kaliumonttrekking was gaan stilstaan, en dit minstens 10 minuten had aangehouden, kon het zeer goed door een prikkel tot een enkele contractie gebracht worden. Nadat dit behoorlijk vaststond en dus tevens de zekerheid, dat het orgaan niet uit zich zelf zou gaan kloppen, werd het hart doorstroomd met eene emanatiehoudende Ringersche vloeistof van 0,2—2 microcurie per Liter. In al mijne proeven op een zeer gering aantal na, ging hiermede het hart regelmatig kloppen. (Zie fig. 2.)

Soms trad het herstel in enkele minuten in, nadat de emanatievloeistof toegevoerd werd, soms duurde het tot 15 à 30 minuten, voordat het hart begon te kloppen. Het komt mij voor, dat bij grootere doses het herstel vlugger intreedt dan bij de lagere. Zooals reeds opgemerkt, gelukte het een enkele maal niet om binnen het half uur tijds een herstel te verkrijgen. Dan onderbrak ik de proef. Dit had plaats bij de allerlaagste emanatiedoses of wanneer het lang (meer dan $1\frac{1}{2}$ uur) geduurd had, voordat de stilstand was ingetreden. Misschien zouden de kloppingen nog teruggekeerd zijn, wanneer ik de emanatie-doorstrooming van gering gehalte langer dan een half uur had voortgezet, maar hiervan werd op praktische gronden afgezien.

Bij het kikkerhart werd de frequentie vaak groter dan op de oorspronkelijke kaliumhoudende vloeistof; de vorm van de samentrekking veranderde evenzoo, d.w.z. soms werd de uitslag kleiner, een andere keer groter en zwiepte het hart door.

De uitslag bleef vrijwel hetzelfde bij een geschikte gemiddelde dosis, bij grootere hoeveelheden werd de uitslag steeds kleiner, soms zelfs zeer veel. Bij de lagere doses was

cok weer een afname van den uitslag waar te nemen.

Ik kreeg den indruk dat de frequentie van de gebruikte emanatiedosis rechtstreeks afhankelijk is. Bij verhooging van een aanvankelijke kleine dosis nam de frequentie toe tot een bepaald bedrag om daarna een kort poosje gelijk te blijven, om bij weer dalen der dosis emanatie voor geringer frequentie plaats te maken. Overschrijdt men het optimum te zeer, dan gaat het hart tenslotte stilstaan. Soortgelijke proeven werden op het prikkehart genomen, de voorbereiding en proefopstelling gelijk hierboven vermeld is.

Bij het prikkehart in situ werd steeds voorkamer en kamer tegelijk geregistreerd; wanneer kalilooze R. V. werd gebruikt stond óf de voorkamer óf de kamer stil, voordat het geheele hart stilstond; m.a.w. er ontwikkelde zich een blok of wel er openbaarde zich een sino-ventriculaire rhythmus.

De frequentie bleek voor *Petromyzon* toe te nemen bij stijgende doses kaliumchloride tot een zeker optimum (soms reeds bij 75 mgr. per Liter gelegen); dan bleef zij een poos op dezelfde hoogte, om bij zeer hoge doses weer af te nemen, tegelijk werd de hartactie onregelmatig en hield eindelijk op (bij 600—700 mgr KCL per Liter). Dit stemt vrijwel overeen met wat J. B. Zwaardemaker voor dit zelfde proefdier (*Petromyzon*) vond ¹⁾.

Een voorbijgaande frequentie-verhoging openbaarde zich, wanneer in het begin der proef na kaliumhoudende vloeistof, die het eerst gebruikt was om het hart te leeren kennen, met kalilooze vloeistof doorstroomd werd. Dan nam onmiddellijk de frequentie zeer veel toe, vaak tot de dubbele hoeveelheid b.v. van 28 uitslagen in de minuut tot 40 uitslagen. (Zie fig. 3a.) Na een tijdje nam de frequentie weer af en hield het hart ten slotte op met kloppen. Zelfs bij de laagste dosis kalium bleef de versnelling bij kaliumonttrekking niet geheel uit, was echter veel korter en geringer. Een echte voorbijgaande frequentieversnelling dus, voerend tot stilstand. De uitslagen werden dan ook vaak eerst groter om

¹⁾ J. B. Zwaardemaker. Arch. Néerl. de Phys. 1923. deel 8, p. 414.

zeer spoedig af te nemen. Steeds zorgde ik ervoor, dat de temperatuur en het calciumgehalte van beide vloeistoffen gelijk waren. Als vaste regel werd met een lage dosis kalium aangevangen, n.l. 10 mgr. per Liter; vandaar uit werd opgeklommen.

Ik vond eveneens, dat bij overgang van een groote dosis kalium, bijv. 200 mgr. naar een vrij lage, bijv. 10 mgr. per liter, geen versnelling optreedt. Zoodra echter minder dan 10 mgr. kalium aanwezig was, kwam de versnelling voor den dag.

Er werd toen getracht deze versnelling door toevoeging van caesiumchloride (gezuiverd, niet radioactief) weg te krijgen. En werkelijk, zoodra eene behoorlijke dosis gezuiverd caesiumchloride aanwezig was, bleef de versnelling achterwege. Er had in het geheel geen verandering plaats, noch in frequentie, noch in uitslag. (Zie fig. 3b). De hiertoe vereischte dosis bleek ongeveer 200 mgr. caesiumchloride per liter te zijn, werd minder gebruikt, dan kwam toch eene geringe versnelling tot stand.

Hierna¹⁾ werd beproefd ook voor verschillende emanatiedoses de frequentie te bepalen, wat met allerlei moeilijkheden gepaard ging.

In een geringer mate dan bij de kalilooze vloeistof, gaf vaak eene emanatievloeistof volgend op eene kaliumvloeistof eene sterke voorbijgaande frequentie-vermeerdering. (Zie fig. 4a). Werde echter gezuiverd radioinactief caesium-

¹⁾ Ook werd nagegaan welke invloed het vermeerderen van een dosis radium in de doorstroomingsvloeistof op de frequentie van het hart had.

Ik gebruikte van eene radiumbariumchloride-oplossing $0,1$ tot 10×10^{-9} gram radium per liter vloeistof. Hierbij bleek een grootere dosis radium per liter eerst de frequentie te vermeerderen, daarna had slechts eene vermeerdering van de frequentie der voorkamer plaats, bleef echter de kamer op de helft van die frequentie doorkloppen, die dan minder was dan de frequentie even tevoren. Nog iets hooger nam de frequentie zoowel van atrium als ventrikel af, terwijl bij ongeveer 10×10^{-9} gram radium geen enkel onderdeel van het hart meer klopte. De optimale dosis lag bij ongeveer $0,5 \times 10^{-9}$ gram radium per liter.

chloride aan de emanatieoplossing toegevoegd in eene juiste hoeveelheid, dan bleef ook hier de frequentie-vermeerdering achterwege. (Zie fig. 4b). Door deze kunstgreep kon dus de complicatie van frequentie-verandering ondervangen worden.

Eene andere moeilijkheid was het niet constant blijven van de frequentie tijdens permanente, ongewijzigde emanatie-doorstrooming; zij is misschien aan ontsnappen van emanatie, misschien ook omgekeerd aan opstapeling van emanatie te wijten. Het laatste is zelfs min of meer waarschijnlijk, omdat blijkt dat het uitwasschen van emanatie uit het hart zeer moeilijk is. Om deze tweede verwikkeling uit den weg te gaan, werd bij voorkeur met opklimmende doseeringen gewerkt. Nadat ik op de beide zoeven genoemde complicaties opmerkzaam was geworden en geleerd had ze te vermijden, trachtte ik het verband tusschen emanatiedosis en frequentie nader vast te stellen.

Er werd steeds begonnen met een kalium-vloeistof gedurende $\frac{1}{4}$ uur; onmiddellijk hierna werd met eene emanatie-vloeistof van verschillende sterkten doorstroomd.

Dan werden twee werkwijzen gevolgd: Volgens de eerste werd eerst een tijdje met eene zekere emanatiesterkte gewerkt, en daarna de dosis gewijzigd. Bij de tweede methode werd tusschen de verschillende emanatievloeistoffen telkens tot kaliumhoudende of inactieve vloeistof overgegaan.

De uitkomst was als volgt:

In een groote reeks proeven bleek de frequentie bij hogere dosis emanatie toe te nemen. Boven het optimum echter komt in het algemeen weer eene vermindering voor, welk stadium in mijne proeven intusschen zeer kort was en spoedig voor stilstand van het hart plaats maakte.

Had ik in zulk een proefreeks een gemiddelde emanatiedosis bereikt, dan bleek de frequentie in het algemeen matig, ongeveer even groot als de frequentie bij normale kalium Ringerdoorstrooming.

Aan den anderen kant werd bij het prikkehart door zeer lage emanatie-doseeringen een opmerkelijke tijdelijke toename van de frequentie waargenomen, vermoedelijk een verschijnsel identiek aan het boven beschreven frequenter worden van den hartslag, zoodra minder dan 10 mgr. kaliumchloride aanwezig is (bij de prik).

Wat betreft de maximale hoeveelheden emanatie, die gebruikt konden worden, bleek 4 microcurie per Liter stellig reeds te veel; de uitslagen werden dan klein, de hartactie onregelmatig, soms trad geleidelijk stilstand in.

De ondergrens is veel moeilijker te bepalen, want eene herleving na stilstand door kaliumonttrekking is met een kleine dosis emanatie niet spoedig te verkrijgen. De terugkeer der pulsaties laat lang op zich wachten. Als kleinste dosis gebruikte ik 0.005 microcurie per Liter.

De beste hartswerking kreeg ik bij de kikvorsch met 0,3-1 microcurie per Liter, bij de prik met 0,1 tot 0,5 microcurie.

A. J. Clark eischt van een ideale doorstroomingsvloei-stof, dat het hart daarbij meer dan 24 uur blijft doorkloppen in hetzelfde rythme als in natuurlijke omstandigheden, terwijl in het electrogram geen veranderingen mogen optreden. Dit is met emanatie natuurlijk niet te bereiken, omdat in 24 uur ongeveer 20 % van de emanatie in Radium A is overgegaan. Niettemin constateerde ik, dat op een emanatiedosis van 0.5 microcurie het hart vele uren kan voortkloppen en dat, indien zulk een proef gedurende een paar uur voortgezet werd de frequentie en hartactie slechts weinig achteruit ging. Dit gelukte bij lage doseering; bij grootere dosis emanatie trad daarentegen een opeenstapeling van emanatie op in een zoodanige mate, dat ten slotte stilstand het gevolg was.

§ 4. PARADOXON. — EMANATIE - KALIUM.

Reeds in het begin der proefnemingen omtrent de vervanging van kalium in de Ringersche vloeistof werd opgemerkt, dat, wanneer tijdens eene doorstrooming, een kalium- of rubidium-vloeistof vervangen werd door een uranium- of thorium-bevattende vloeistof, het hart onmiddellijk stilstand, om dan na eenige minuten weer te beginnen.

Dit vonden *Zwaardemaker* en zijn medewerkers ¹⁾ paradoxaal; eene verklaring kon toen niet gevonden worden, en zij noemden het paradoxon I. Weldra intusschen bleek, dat, wanneer men de twee vloeistoffen bij elkaar voegt, men een blijvenden stilstand te weeg kan brengen, terwijl elk van de vloeistoffen op zich zelf het hart aan het kloppen kan houden.

De vloeistoffen moeten dus bestanddeelen bevatten, die onderling antagonist zijn. Stelselmatig onderzoek bracht aan het licht, dat deze bestanddeelen zijn eenerzijds kalium of rubidium, die bèta- en gammastralen uitzenden en anderzijds thorium, uranium, ionium, radium of emanatie, die alpha-stralen uitzenden. De alpha- en bètastralen, die wat ionisatie of fotografische werking betreft, elkaar steunen, blijken dus in een vitaal systeem tegengesteld te werken.

De stilstand duurt zoo lang, tot de oude vloeistof in het hart grootendeels door nieuwe is vervangen.

Wanneer ik een hart 10 minuten op emanatie van 0,1 tot 1 microcurie per liter liet kloppen en deze vloeistof dan verwisselde voor een kaliumhoudende R. V. van ongeveer 50 tot 100 mgr. per liter, zoo zag ik vaak plotseling hartstilstand optreden, die geruimen tijd kon duren. Spontaan begint het hart later weer te kloppen, soms in dezelfde fre-

¹⁾ *H. Zwaardemaker. Ergebnisse der Physiologie. 1921. deel 19, p. 362.*

H. Zwaardemaker. Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1917. I, p. 1176.

quentie, soms eerst langzaam en dan geleidelijk het gewone tempo aannemend. (Zie figuur 6.)

Om een verband te vinden tusschen het al of niet optreden van een paradoxon werden eerst na een vaste, onveranderlijke emanatiedosis verschillende hoeveelheden kaliumchloride aangewend; vervolgens na verschillende emanatie-doses een bepaald kaliumquantum.

Samenvattend blijkt, dat een paradoxon van emanatie naar kalium verschijnt, wanneer per Liter de hoeveelheid kalium van de doorstromingsvloeistof ten naaste bij radio-aequivalent is met de emanatiedosis. Wanneer de kalium-dosis kleiner of grooter is, komt geen paradoxon tot stand. Bij een kaliumquantum, kleiner dan de radio-aequivalente hoeveelheid, krijgt men een laat paradoxon, dat zeer lang kan duren, hetgeen verklaard zou kunnen worden, doordat eerst een belangrijk deel van de emanatie moet weggespoeld worden voor de kaliumautomatie kan hervat worden; onder die omstandigheden ziet men ook wel geen paradoxon.

Omgekeerd van een kaliumhoudende naar een emanatievloeistof overgaande, treedt het verschijnsel minder vaak op, de pauze is meestal korter: het paradoxon blijkt hier in het algemeen aanwezig te zijn bij eene emanatiehoeveelheid hooger dan de aequivalente kalium-dosis: bijv. emanatie 2 microcurie, kalium 50 mgr.



§ 5. EVENWICHT. — EMANATIE - KALIUM.

Het antagonisme tusschen emanatie en kalium, dat bij de paradoxa te voorschijn komt, uit zich zooals zooeven reeds meegedeeld, ook bij vermenging van beide vloeistoffen. Dit kan men nagaan voor de optimale doseeringen, doch evenzeer voor hoogere, resp. lagere doses-paren.

Nog op een derde manier komt dit antagonisme voor den dag: gebruikt men namelijk een giftige kaliumdosis (waarop dus een hart niet klopt), dan kan men hierop een hart doen kloppen, mits men tegelijk een sterke emanatiehoeveelheid toevoegt ¹⁾.

Wanneer in de beide eerste gevallen de hoeveelheden elkaar geheel onwerkzaam maken, het hart dus stilstaat, zijn de elementen klaarblijkelijk in radioactief evenwicht. In het derde geval is er een overschot, op zich zelf voldoende om de automatie te onderhouden.

Men vereenigde reeds vroeger de evenwichten in een graphische voorstelling, zoodat de doses van het lichtere element op de abscis, van het zwaardere element op de ordinaat kwamen; van deze punten werd dan het gemiddelde genomen en deze gemiddelden in een lijn vereenigd ²⁾. Elk punt van zulk een lijn geeft de samenstelling van een evenwichtsvloeistof aan. De evenwichtsvloeistof bevat van elk der tegengestelde werkende stoffen zooveel, dat zij elkaars werking neutraliseeren. Bij het klimmen der doses van de alpha-straler moest meer van den bèta-straler toegevoegd worden dan de evenredigheid zou vorderen, om evenwicht, dit is stilstand, te verkrijgen.

¹⁾ Dit herinnert aan het geval van *Zwaardemaker*. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1918. I, p. 607, toen 3 gram KCl p. Liter ontgift werden door 14 mgr. U-nitraat.

²⁾ *H. Zwaardemaker*. Proceedings. Royal Acad. Amsterdam. 1917. Vol. 19, p. 1043.

Dit bleek bij het evenwicht van kalium en uranium, kalium en thorium, rubidium en uranium en kalium en ioniumhydroxyde.

De lijnen hadden daardoor een eenigszins naar onderen concaven vorm.

De calciumchloridehoeveelheid in de vloeistof oefent invloed op het verloop van zulke lijnen. Meer calcium in de vloeistoffen drukte de lijn sterk naar beneden. Voor het uranium-kalium evenwicht is dit aangetoond door B. C. A. Detmar ¹⁾, voor de thorium-kalium-evenwichten door Streef ²⁾, voor het kalium-ioniumhydroxyde evenwicht door W. H. Levend ³⁾.

De bepalingen van het evenwicht werden meest gedaan op het kikkerhart, men zocht eerst een laag evenwicht door aan de alpha-vloeistof kaliumchloride toe te voegen; wanneer zoo een evenwichtsvloeistof gevonden was, vermeerderde men een der beide radioactieve stoffen, totdat het hart weer begon te kloppen; daarna werd de andere verhoogd tot er wederom evenwicht was, enz.

Het radiophysiologisch evenwicht heeft drie kenmerken:

1. tijdens stilstand in een evenwicht geeft een aanraking een contractie;
2. een in evenwicht stilstaand hart vangt met spontane kloppingen aan, wanneer het op radioinactieve vloeistof wordt overgebracht.
3. een in evenwicht stilstaand hart kan door verhooging van de dosis van een der componenten in de vloeistof opnieuw aan het kloppen worden gebracht.

Het is begrijpelijk, dat een schijndood hart het tweede kenmerk niet zal vertoonen, een vergiftigd hart het derde niet.

¹⁾ H. C. A. Detmar. Dissertatie. Utrecht 1919. p. 10.

²⁾ A. M. Streef. Onderzoekingen. Phys. Lab. Utrecht. 5de reeks, deel 19, p. 32.

³⁾ W. H. Levend. Dissertatie. Utrecht 1921, p. 42.

Tusschen kalium en emanatie werd door Voorstad ¹⁾ een evenwicht gevonden, n.l. kalium 50 mgr. en emanatie 1,4 microcurie per liter; door beide kranen tegelijk open te zetten: gedurende 4 minuten kon hij dit evenwicht bewaren. Verder kon ik zelf eenige evenwichtspunten bepalen, niet door het openzetten van beide kranen, doch op de geijkte wijze kaliumchloride aan de emanatievloeistof toe te voegen, hetgeen door een tweede toegangsbuis (met kraan gesloten) naar het condomfleschje geschiedde.

Als object diende het prikkehart; eerst werd het met kaliumhoudende vloeistof doorstroomd, waarop het hart goed klopte (bijv. KCl 50 CaCl 100). Na 15 minuten werd het op kalilooze R. V. overgebracht: na een 20 minuten houdt het hart stil. Werd nu een emanatievloeistof aangebracht, dan gaat het vrij regelmatig functioneeren. Aan deze vloeistof werd kaliumchloride toegevoegd tot stilstand bereikt is. Overbrenging op kalilooze R. V. geeft regelmatig kloppen. Dezelfde dosis emanatie werd meerdere malen aldus met eenige kaliumdoses samengebracht en zoo een zeker gemiddelde gevonden. Evenzoo werden van andere hoeveelheden emanatie de bijpassende hoeveelheden kalium gezocht. Zoo werden de volgende hoeveelheden gevonden: 0,5 microcurie emanatie gemiddeld 15 mgr. kalium p. Liter

0,9	"	"	"	25	"	"	"	"
1,4	"	"	"	45	"	"	"	"
1,9	"	"	"	50	"	"	"	"
2,8	"	"	"	75	"	"	"	"
3,0	"	"	"	80	"	"	"	"
4,2	"	"	"	100	"	"	"	"
5,2	"	"	"	125	"	"	"	"

(Zie fig. 7.)

Daar het verder een nog niet opgeloste quaestie is, of de evenwichten door calcium-verhooging zouden verschuiven, hetgeen bij uranyl-nitraat, thorium-nitraat, en ioniumhydro-

¹⁾ J. H. Voorstad. Dissertatie. Utrecht 1923, p. 41.

xyde was aangetoond, doch bij collodiaal thorium onzeker bleef, gaf ik ook daaraan mijn aandacht.

Zeër aanzienlijke verschillen in calciumchloride-toediening in het leven te roepen, was wegens de betrekkelijk nauwe grenzen, waaraan we gebonden zijn, niet mogelijk. Bij emanatiedoorstrooming gebruikten wij immers in den regel 30—100 mgr. CaCl_2 per Liter.

Er werden dus slechts twee reeksen proefnemingen gedaan; een met 50 mgr. CaCl_2 en een reeks met 100 mgr. CaCl_2 per Liter.

De evenwichtslijnen, die verkregen werden, bleken niet noemenswaardig te verschillen; er werden dus ongeveer dezelfde resultaten bereikt als bij colloidaal thoriumhydroxyde gevonden waren ¹⁾.



¹⁾ A. M. Streef. l. c. p. 33.

§ 6. HET ELECTROCARDIOGRAM VAN HET MET EMANATIE IN PLAATS VAN MET KALIUM KLOPPENDE HART.

Rana esculenta: Dit electrocardiogram, door mij bestudeerd op de wijze vroeger beschreven, bleek in hoofdtrekken met het normale electrocardiogram ¹⁾ van het blootgelegde kikvorschhart overeen te stemmen; alleen op den duur d.w.z. na een half uur of langer komen verschillen voor den dag.

Alleen zag ik ook reeds in het eerste kwartier van de emanatie-doorstrooming van den geïsoleerden ventrikel de R-top vaak een weinig hooger worden; de breedte werd tegelijk iets kleiner.

De T-top had zijn normaal aspect, soms eveneens iets hooger, de breedte van den T-top nam intusschen regelmatig toe.

De afstand van het voetstuk van den R-top tot het hoogtepunt van den T-top werd eveneens aanzienlijker.

De totale duur van het electrisch verschijnsel groeit in vergelijking tot den duur der hartperiode altijd iets aan.

In het tweede kwartier beginnen zich allerlei veranderingen voor te doen. Zoo ziet men in een aantal voorbeelden de R-top van richting veranderen, de T-top in aanzienlijke mate lager worden bij eene gelijktijdige verbreeding. Aan uitdroging kunnen deze bijzonderheden niet worden toegeschreven, want bij hernieuwde kaliumdoorstrooming na emanatie-doorstrooming komt het oude electrgram bijna volkomen terug.

Na een half uur komt het meestal tot een vereenvoudiging van het electrocardiogram, men krijgt een diphasische stroomwisseling.

¹⁾ A. Samailoff. Pflüger's Archiv, 1910, deel 135, p. 417.

" " " " 1914, " 155, p. 471.

Wanneer men in dit stadium de emanatie door gewone Ringersche vloeistof vervangt en de overgang heeft met een paradox plaats, dan houdt bij mechanischen stilstand ook onmiddellijk het electrisch verschijnsel op.

Voert men den overgang van Em. tot K. uit in het eerste kwartier, dan zijn beide electrogrammen voor en na den stilstand niet bijzonder verschillend.

In het tweede of derde kwartier van een continueele emanatiedoorstrooming overgaand, zijn uit den aard der zaak de verschillen voor en na het paradoxon aanmerkelijk; heeft de overgang zonder paradoxon plaats, dan ziet men de bedoelde veranderingen in het electrocardiogram tijdens den overgang geleidelijk tot stand komen.

Petromyzon fluviatilis.

Van het prikkehart werd op dezelfde manier een electrogram afgeleid. Daar hier de voorkamer tevens aanwezig is, kon vele malen een duidelijke P-top onderscheiden worden.

In het eerste kwartier werd de R-top wat kleiner; de breedte bleef vrijwel gelijk.

De T-top bleef vrijwel gelijk in hoogte zoowel als in breedte. De afstand van het voetpunt van den R-top tot het hoogtepunt van den T-top was vrijwel constant, een enkele maal iets kleiner.

Eveneens neemt de totale duur van het electrisch verschijnsel in vergelijking met den duur der hartperiode eenigszins toe. (Zie fig. 8a en 8b.).

In het tweede kwartier wordt de R-top nog iets kleiner, soms met verandering van richting en tegelijk wat breeder. De T-top is terzelfder tijd vlakker en breeder geworden.

Opvallend is de verkorting van den afstand tusschen den P-top en den R-top, een enkele maal kon ik voordat de P-top voltooid was, een begin van den R-top waarnemen.

Later wordt ook dit electrogram eenvoudiger.

Tijdens een paradoxon kon ook bij dit dier geen electrische uitslag waargenomen worden. (Zie fig. 9).

Bij den overgang van emanatie naar Ringersche vloeistof

zonder paradoxen kwamen dezelfde veranderingen geleidelijk tot stand.

De door Slooff ¹⁾ gevonden verschillen tusschen de doorstroomingen met alpha- resp. bèta-vloeistoffen zijn bij de Petromyzon geringer dan bij de Rana. Individueele verschillen doen zich intusschen steeds voor. Belangrijker dan alle verscheidenheid schijnt mij intusschen toe, dat het emanatie-electrogram verschilt van het electrogram, dat ontstaat bij doorstrooming met inactieve vloeistof. Wordt na een gewone R. V. een kalilooze naar het hart gevoerd, dan ontstaan bij Petromyzon geleidelijk tusschen de R- en T-toppen nog eenige andere verheffingen. De R- en T-top wordt kleiner en breeder.

Wordt van deze vloeistof overgegaan naar emanatie, dan komt het oude electrogram met de kleine bovenbeschreven afwijkingen terug. Ik kan mij daarom niet onttrekken aan den algemeenen indruk, dat een volmaakt goede dosis emanatie, waarbij een geschikte dosis gezuiverd *radioinactief* caesiumchloride een volkomen gelijk electrogram zou kunnen geven dus de veranderingen van bijkomstigen aard zijn, hetgeen mij een enkele maal gelukte: bijv. emanatie 0,4 microcurie, CaCl_2 100 mgr., caesiumchloride 200 mgr.



¹⁾ J. P. Slooff. Dissertatie. Utrecht 1922, p. 49.

§ 7. CALCIUM EN EMANATIEDOSEERING.

De balanceering kalium/calcium werd onderzocht bij verschillende hoeveelheden calciumchloride. Men nam een bepaalde hoeveelheid calciumchloride en bepaalde dan minimum- en maximum-hoeveelheid kalium, waarbij het hart juist kloppen bleef. Daarna werden andere hoeveelheden calcium genomen, zoodat men een tabel kon vormen en in een graphische voorstelling de waarden overzichtelijk samenstellen, waarbij de ionenconcentratie in grammoleculen, van de hoeveelheden calcium op de abscis, van de hoeveelheden kalium op de ordinaat werden afgezet.

Men krijgt dus twee lijnen ¹⁾, waartusschen een zone; de balanceeringszone, waarin corresponderende waarden CaCl_2/KCl den ventrikel van het hart normaal zouden doen kloppen.

Bij uraan werd een dergelijke curve ontworpen (Feenstra) ²⁾. Streef ³⁾ vond een dergelijke balanceering bij de colloïdale thoriumoplossing; Levend ⁴⁾ vond iets dergelijks bij de colloïdale ioniumhydroxyde oplossing.

In tegenstelling hiermee kon bij emanatie ⁵⁾ geen balanceering met calciumchloride gevonden worden; vermeerdering van emanatie in een vloeistof gaf wel stilstand op een bepaald punt, maar deze stilstand kon niet opgeheven worden door vermeerdering van het calciumgehalte.

Ter nader onderzoek werden voor verschillende emanatiedoses de minimum- en maximum-hoeveelheden calcium-

¹⁾ T. P. Feenstra. Dissertatie. Utrecht 1921, p. 35 en fig. 3.
H. Zwaardemaker. Proceedings. Kon. Acad. Amsterdam. 1917. Vol. 19, p. 1043.

²⁾ T. P. Feenstra. Dissertatie. Utrecht 1921. p. 30.

³⁾ A. M. Streef. Dissertatie. Utrecht 1918. p. 27 en fig. 4.

⁴⁾ W. H. Levend. Dissertatie. Utrecht 1921. p. 37 en fig. 3.

⁵⁾ H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra. Comptes rendus Soc. de Biologie, Tome 84, 1921. p. 37.

chloride bepaald. Voor elke dosis emanatie bleef het minimum en maximum hetzelfde, namelijk 50 mgr. CaCl_2 per Liter als minimum en 500 mgr. als maximum. Dit was zowel bij het kikvorsch- als bij het aal-hart aldus. *Steijns*¹⁾ vond daarentegen oorspronkelijk als maximum, waarmede gewerkt kon worden, 50 mgr. CaCl_2 per Liter als minimum ongeveer 3.5 mgr. CaCl_2 per Liter. Ook volgens de proeven van *Steijns* geldt de balanceeringswet hier niet.

Nader onderzocht ik de minimumhoeveelheden calciumchloride, die noodig waren bij een bepaalde emanatie-oplossing om het hart behoorlijk te doen functioneeren.

Er werd uitgegaan van een bepaalde emanatiedosis en daarvoor de minimumwaarde van CaCl_2 vastgesteld.

Eerst werd een prikkehart op de eerder beschreven wijze behandeld en op kaliumhoudende R. V. gebracht bijv. KCl 50 mgr., CaCl_2 100 mgr. per liter om te zien of het hart als normaal kon worden beschouwd; daarna werd met kalilooze R. V. de kalium uitgespoeld tot het niet meer klopte. Nu werd een vloeistof toegevoegd waarin emanatie, bijv. Em. 1,9, maar geen calciumchloride. (Zie figuur 5).

Hierop begon het hart te kloppen met eenige groote uitslagen, die onmiddellijk kleiner werden, en hield spoedig weer stil.

Deze dosis Calcium was dus te laag. Daarna werd het hart op kalilooze R. V. gebracht, waarop het even klopte en spoedig ophield door gebrek aan radioactief bestanddeel. Het hart wordt nu op een hogere dosis calciumchloride gebracht, bijv. 25 mgr. per Liter, waarop het weer spoedig stilstaat; zoo voortgaande kan bij benadering de minimumdosis gevonden worden.

Zoo zijn bij allerlei emanatie-doses de volgende minima gevonden voor de calciumchloride-hoeveelheid:

Tabel: Minimum calcium behorend bij een bepaalde emanatie-concentratie.

¹⁾ *M. J. E. M. Steijns*. Dissertatie. Utrecht 1924. p. 70.

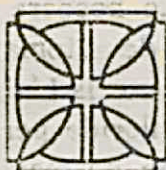
Emanatie	6.0	microcurie	p.L.	CaCl ₂	0 mgr.	en	5 mgr.	p.L.
"	4.8	"	"	"	0	"	5	"
"	4.2	"	"	"			5	"
"	3.4	"	"	"	5	"	10	"
"	2.8	"	"	"	10	"	20	"
"	1.9	"	"	"	15	"	25	"
"	0.9	"	"	"	20	"	30	"
"	0.57	"	"	"	25	"	35	"
"	0.48	"	"	"	35	"	40	"
"	0.2	"	"	"	45	"	48	"
"	0.13	"	"	"	50	"	55	"

Er was dus ook bij de hoogere emanatiedoses nog een spoor calcium noodig om de automatie van het hart in stand te kunnen houden; dit spoor is kleiner dan 2 mgr., het calcium in 5 mgr. calciumchloride per Liter vervat. Op ongeveer gelijke wijze werden de maximum hoeveelheden calcium bepaald; men voegde CaCl₂ toe aan een geschikte emanatievloeistof, waarop een orgaan pulseerde, zoolang, totdat het hart ophield met kloppen; te voren, dicht bij de bovengrens, begon het hart reeds onregelmatiger te worden; hielden de samentrekkingen dan bij verder stijgen ten slotte op, zoo werd door middelen weer de volgende getallenreeks gevonden.

Tabel: Maximum calcium behorend bij een bepaalde emanatieconcentratie.

Emanatie van	6.0	microcurie	per	Liter	ong.	50 mgr.	CaCl ₂
"	"	4.8	"	"	"	60	"
"	"	3.4	"	"	"	75	"
"	"	2.8	"	"	"	90	"
"	"	1.9	"	"	"	100	"
"	"	0.9	"	"	"	200	"
"	"	0.48	"	"	"	250	"

Er is dus geen ionenbalanceering tusschen emanatie en calcium aan te toonen ¹⁾. Eerder een gansch andere betrekking, n.l. $\text{emanatie} \times \text{calcium} = \text{constant}$ ²⁾.



¹⁾ Tusschen Radium en Calcium kon evenmin een balanceering gevonden worden. Het was volmaakt onverschillig hoeveel Ca er toegevoegd werd bij verschillende Radiumsterkten; met name doses tusschen 0,1 en 10×10^{-9} mgr. Radium per Liter.

²⁾ *H. Zwaardemaker, T. P. Feenstra en M. J. E. M. Steijns.*
Kon. Acad. Amsterdam. 19 Maart 1924.

§ 8. TONUS IN VERBAND MET EMANATIE.

Onder „tonus” verstaat men het nablijven van den verkortingstoestand van de hartspier tijdens de diastole. De mate varieert tusschen de maximale verslapping en de krampachtige samentrekking. Bij normale hartswerking is dus steeds een zekere mate van tonus aanwezig. Met aanzienlijken tonus gaat een langzamer ontstaan der onvolkomen diastole gepaard. Dientengevolge vervalt ook het zwiepen, dat een snel dalen van den schrijfboom vergezelt. Doorstrooming met gewone R. V. geeft geen tonus-verandering; wordt daarna met een uranyl-nitrat R. V. doorstroomd dan merkt men vaak een lichte tonusvermeerdering op, die zich bovendien uit in een ophouden der veerende nawerking en langzamer verloopende diastole.

De tonusvermeerdering komt alleen tot stand bij overmaat van alpha- of bèta-doseering. Volgens A. v. d. Willigen ¹⁾ doet Ca-onttrekking de tonusvermeerdering verdwijnen. Slooff ²⁾ vond bij doorstrooming met alpha-elementen altijd een tonusvermeerdering, die weer verdween bij hernieuwde doorstrooming met kaliumvloeistof. Bij het kikkerhart komt bij emanatie-aanwending soms duidelijk eene tonusvermeerdering tot stand, die veel gelijk op de doorstrooming met kalilooze vloeistof, slechts een enkele maal bleef elke vermeerdering van tonus uit. Zelfs vermindering van tonus heb ik gezien. Het hart, dat oorspronkelijk niet doorveerde, bracht op emanatiehoudende vloeistof eene veerende nawerking. Ik heb echter geen nader verband kunnen vinden. Wanneer de vloeistof eene optimale samenstelling had, scheen de meeste kans op een gelijk blijven van tonus te bestaan. Zoowel bij lagere als bij hoogere calciumdoses zag ik in dit opzicht hetzelfde.

Wanneer bij emanatie-doorstrooming een tonusverhoo-

¹⁾ A. v. d. Willigen. Dissertatie. Utrecht 1924. p. 53.

²⁾ J. P. Slooff. Dissertatie. Utrecht 1922. p. 25.

ging was tot stand gekomen, gelukte het vaak haar weer te doen verdwijnen door met normale Ringersche vloeistof te doorstroomen; een enkele maal bleef intusschen de verhoogde tonus ook dan bestaan, misschien tengevolge van het achterblijven van emanatie.

Bij het prikkehart trof ik ongeveer dezelfde verschijnselen aan; alleen kwam bij dit proefdier bij doorstroomen met kalilooze R. V. regelmatig allereerst een geringe tonusvermindering, dan spoedig een tonusvermeerdering.

Wanneer de hartverslapping langzamer plaats vindt, terwijl de frequentie van het hart in evenredigheid hetzelfde blijft, treedt soms een nieuwe systole in voordat de diastole geheel volledig is. J. B. Zwaardemaker ¹⁾ noemde dit „interceptie”, omdat hij zich voorstelde, dat de diastole onderschept werd.

Eenige malen kon ik dit verschijnsel waarnemen en wel bij de hogere doses van emanatie, bijv. 2 microcurie per liter, zoowel bij het kikker- als bij het prikkehart; men ziet voordat de vorige mechanische uitslag weer op het nulpunt is teruggekeerd, een nieuwe hartslag beginnen, zoodat bij de registratie het voetpunt van de curve naar boven verplaatst.

Bij de gemiddelde of lagere emanatie-hoeveelheden, zooals 0.5 microcurie per liter, heb ik het geen enkele maal kunnen waarnemen.

Naar het mij voorkomt, houdt het interceptie-verschijnsel, geen verband met de wijziging der frequentie. Nauwe samenhang met de tonusvermeerdering is er echter wel; waarschijnlijk dus is de tonusvermeerdering zelfs de aanleidende oorzaak. Evenals bij het electrogram duidelijk eene verlenging van den duur van het electrisch verschijnsel, vooral bij groote emanatiedoses, voorkomt, zoo laat ook de mechanische verslapping op zich wachten, zoodat al bij een snel verschijnen der volgende klopping alle gelegenheid tot onderscheppen bestaat.

¹⁾ J. B. Zwaardemaker. Dissertatie. Utrecht 1922. p. 42.

§ 9. INVLOED VAN CHOLINE.

Er zijn allengs eenige stoffen bekend geworden, die toegevoegd aan onze doorstroombingsvloeistoffen de werking der radioactieve bestanddeelen kunnen versterken. Dit is bijv. het geval met fluoresceïne ¹⁾; 100 mgr. hiervan per Liter in eene doorstroombingsvloeistof, beïnvloedde de hartswerking zoodanig, dat met een belangrijk kleinere hoeveelheid radioactief element kon worden volstaan. Vooral de elementen met alphastraling moeten bij aanwezigheid van fluoresceïne in belangrijk kleinere hoeveelheden worden gebruikt, zoowel het minimum, dat voor een goede hartswerking vereischt is, als het maximum, dat vergiftiging geeft, is belangrijk lager dan gewoonlijk. Ook werd in bepaalde mengsels van alpha en bèta elementen een bestaand evenwicht door toevoeging van fluoresceïne verbroken, omdat het alphabestanddeel het overwicht van werking verkreeg.

Een tweede dergelijke stof is choline ²⁾; choline sensibiliseert reeds duidelijk bij toevoeging van 1 mgr. per Liter, doch nu wordt in hoofdzaak de gevoeligheid voor het bètabestanddeel verhoogd. Vandaar, dat in een mengsel van bijv. kalium en uranium in evenwicht, door 1 mgr. choline de kloppingen weer beginnen en wel door overwicht van werking van het bètastralend element. Ook voor het emanatiegeval kan men de sensibilisatie door choline vaststellen en wel onder drieërlei omstandigheden:

1. bij doorstrooming met normale Ringersche vloeistof.
2. bij doorstrooming met emanatiehoudende vloeistof.
3. bij doorstrooming met een evenwichtsmengsel van kalium en emanatie in de vloeistof.

¹⁾ *H. Zwaardemaker*. Royal Acad. Amsterdam 1917. vol. 20, p. 768.

²⁾ *S. M. Neuschloss*. Pflüger's Archiv. 1925. Bd. 207, p. 27.

ad. 1. Wij doorstroomen eerst het hart met een Ringersche vloeistof, waarin zoo min mogelijk kalium (bijv. 20 mgr. per Liter) aanwezig was, doch waarop het hart niettemin normaal klopte. De toevoeging van 1 mgr. choline per Liter vloeistof is dan voldoende om de frequentie toe te doen nemen en de hartswerking te versterken. Bij opnieuw doorstroomen met normale Ringersche vloeistof, dus zonder choline, komt langzamerhand de oude toestand weer voor den dag.

ad. 2. Hetzelfde bemerken wij bij emanatie-doorstrooming. Ook hier is een duidelijke verbetering van de hartswerking te bespeuren, vooral bij de lagere doses bijv. 0.05 microcurie, waarbij een duidelijke verbetering optrad, bestaande uit: eene vergrooting der frequentie en van den uitslag. Bij de grootere hoeveelheden emanatie is de werking niet zoo duidelijk: bijv. bij 1.9 microcurie was alleen een weinig grootere uitslag merkbaar.

ad. 3. Bij het vermengen van beide vloeistoffen, in hoeveelheden, die evenwicht geven (bijv. bij emanatie 0,9 microcurie en kalium 25 mgr. per Liter), geeft eene toevoeging van 1 mgr. choline per Liter een weer beginnen van de hartswerking; vermeerdering van kalium in de vloeistof baat niet, brengt daarna geen stilstand, verhooging van de emanatiedosis echter wel.

Choline verschuift dus een evenwicht tusschen emanatie en kalium naar den kaliumkant.

Ik leid uit sub 1 en 2 af, dat choline een sensibiliseerende werking voor radioactieve elementen bezit, zoowel voor die welke alpha- als die welke bèta-deeltjes uitzenden. Uit sub 3 volgt, dat het effect in het kaliumgeval veel grooter is dan in het emanatiegeval.



§ 10. BESCHOUWINGEN.

In de Ringersche vloeistof is, naast de noodzakelijke aanwezigheid van natrium-, kalium-, en calcium-kationen en van chloor- en bicarbonaat-anionen, ook een bepaalde verhouding van de kalium- en calcium-hoeveelheden noodzakelijk. ¹⁾

Op grond hiervan sprak L o e b ²⁾ van „physiologisch aequilibrirten Salzlösungen” en dacht daarbij aan een ontgifting door de zouten onderling.

Volgens M i n e s ³⁾ moet de elektrische lading van de celoppervlakten in het hart binnen zekere grenzen gehouden worden, wil het hart goed functioneeren; om dit te bereiken moeten in de doorstroomingsvloeistof de zouten in bepaalde verhouding aanwezig zijn. F e e n s t r a ⁴⁾ sluit zich hierbij aan, doch zoekt in tegenstelling tot Mines niet in ionen-adsorpties de oorzaak van de overal gelijke lading doch in de „Lösungstension” der metaalpunten.

Een doorstroomingsvloeistof moet mede in verband met het voorgaande aan de volgende eischen voldoen:

1. Constante osmotische druk.
2. Een juist zuurstofgehalte.
3. Een gemiddelde, liefst lage temperatuur.
4. Een geringe graad van alcaliciteit.
5. Een goede balanceering van de ionenconcentraties.
6. De aanwezigheid van radioactief vermogen.

¹⁾ S. Ringer. Journal of Physiology. 1882. bd. 3, p. 380.

1884. bd. 5, p. 247.

²⁾ J. Loeb. Biochem. Zeitschrift. 1910. bd. 31, p. 450.

³⁾ J. R. Mines. Journal of Physiology. 1911. Vol. 42, p. 251, 309.

J. R. Mines. Journal of Physiology. 1911, Vol. 43, p. 46.

J. R. Mines. Journal of Physiology. 1913. Vol. 46, p. 188.

⁴⁾ T. P. Feenstra. Dissertatie. Utrecht 1922. p. 42.

Aan de eerste vier voorwaarden voldoet de door mij gebruikte emanatievloeistof, aan de vijfde niet, aan de zesde voorwaarde wel, ofschoon we met een alpha-straling in plaats van met een bèta-straling, zooals in het natuurlijke geval van de kalium Ringersche vloeistof, te doen hebben.

Emanatie-vloeistoffen, waarbij de balanceering der ionen aan die in de gewone Ringersche vloeistof gelijk gemaakt was door toevoeging van gezuiverd en daardoor inactief caesiumchloride, bleken het hart eenigszins beter te doen kloppen, dat wil zeggen: regelmatig en met meer verslapping in de diastole.

Niettemin, blijft er verschil met kaliumvrije Ringersche vloeistof bestaan; ook in het electrogram komt het te voorschijn. Het verschil, dat het electrocardiogram tegenover gewone Ringersche vloeistof aanbiedt, is echter onbeduidend en bestaat alleen in eenige verkorting van de elektrische pauze en een soms wat eenvoudiger vorm; bij andere alpha-stralers zijn, zooals Slooff beschreven heeft, de verschillen veel meer uitgesproken.

In het geval van de alpha-straling zijn de uitgestooten deeltjes de dragers van positieve electriciteit; in het geval van de bèta-straling van negatieve. Het ligt voor de hand met dit verschil het onderscheiden gedrag der organen in physiologisch opzicht in verband te brengen. Wanneer men de uitwerking der zwakke radioactieve stralingen in het hart als een gevolg van het verschil in lading der geëmitteerde deeltjes opvat, kan men in het paradoxon eene uiting van dit physiologisch radio-antagonisme zien, door een tijdelijk buiten werking stellen van deze elektrische werkingen aan te nemen. De prikkels, die zooals gezegd van elektrischen aard worden verondersteld, vallen in, wanneer kort na elkaar alpha- en bèta-deeltjes in het orgaan worden geslingerd. De eenige moeilijkheid is, dat het tijdstip van emissie van een alphadeeltje niet samenvalt met dat van een bèta-deeltje, ook al zouden beiden gemiddeld binnen den duur van bijv. 1 seconde plaats hebben. Er dient dus

een nablijven van den door de electriche werking te voorschijn geroepen prikkelingstoestand te worden aangenomen. De aard van deze nablijvende werking moet in het alphasgeval tegengesteld zijn aan die in het bètagewal. Om dit te verklaren kan men, indien men wil, een hypothetische anelectrotonus, resp. katelectrotonus veronderstellen, of het ontstaan van twee tegengesteld werkzame stoffen aannemen. Dit is echter niets dan hypothese. Feitelijk is alleen de tegenstelling der werkingen, die wij in verband willen brengen met het verschil in lading der geëmitteerde deeltjes.

Duidelijker nog is de indruk, die door de evenwichten gegeven wordt. Deze stilstanden kan men toch geruimen tijd onderhouden. Daar echter bij aangehouden doorstrooming de emanatie sterker opgestapeld wordt dan het kalium, komt ook hieraan ten slotte een eind in den vorm van een hernieuwde automatie. Dergelijke stilstanden kunnen nooit anders dan door het antagonisme verklaard worden. De emanatie is volkomen zonder chemische affiniteit, chemische verbindingen kunnen dus niet gevormd worden en van chemische vergiftiging of ontgiftiging is geen sprake.

F e e n s t r a neemt aan, dat de gebalanceerde toestand beantwoordt aan een overal ongeveer gelijke statische lading der oppervlakten der cellen. Deze statische ladings-toestand wordt onderhouden door de „Lösungstension" der niet gedissocieerde natrium-, kalium- en calciumpunten. Bij kaliumlooze doorstrooming is na gemiddeld een half uur ook het onderscheid in lading zeer sterk geworden. Toevoeging van emanatie aan de doorstroomingsvloei stof herstelt de automatie, maar niet de gelijkheid van de statische negatieve lading der celoppervlakten, die het gevolg is van de „Lösungstension" der metaalpunten. *Het door mij waargenomen herstel staat dus buiten het balanceeringsvraagstuk.* Anders bij de evenwichten, die door mij zijn beschreven als vrij lang aanhoudende stilstanden en die optreden in op die oogenblikken

volledig gebalanceerde harten. De natrium-, kalium- en calcium-ionen van L o e b waren in de juiste verhouding aanwezig; de metaalpunten van F e e n s t r a geven de door M i n e s verlangde overal gelijke statische ladingstoestand. Desniettegenstaande klopten de harten niet, omdat de radioactiviteit ontbrak, welke in de lijst der voorwaarden even boven genoemd de zesde plaats inneemt en even noodzakelijk is als de vijf vorige voorwaarden.

Vermeerdering, hetzij van het kalium of van het emanatiegehalte, geeft een opnieuw beginnen. Van uit zulke evenwichten openbaart zich het bioradioactieve herstel dus in zijn zuiversten vorm, vrij van balanceeringsherstel.

Uit het bestaan van de betrekking $Em. \times Ca = \text{constant}$ zou men kunnen denken aan een gedeeltelijke vervanging der beide elementen over en weer. Ook is het mogelijk dit verschijnsel op te vatten als een werking van de emanatie op de calcium-adsorptie van het hart, of wellicht omgekeerd veroorzaakt calciumchloride een grootere en gemakkelijker adsorptie van emanatie; in ieder geval is minder calcium in de emanatie als in de kalium vloeistof nodig: 5 mgr. $CaCl_2$ is voldoende in plaats van 50 mgr. Emanatie kan het calcium dus niet geheel ontbeeren; zelfs bij de hoogst gebruikte, nog bruikbare, dosis emanatie is steeds een minimum hoeveelheid calciumchloride noodzakelijk. De oorzaak ligt misschien in de noodwendigheid van krachtsuitingen, want het electrocardiogram blijft doorgaan, ook zonder dat calcium aanwezig is. (Immers een op emanatie kloppend hart kan calcium niet ontbeeren, omdat de kracht dan weg is. (S t e i j n s)). Radioactiviteit is echter om geheel andere reden onmisbaar: zonder haar geen automatisme, waarvan het electrocardiogram de fijnste uiting is. Intusschen is het zeer goed denkbaar, dat calcium bovendien invloed heeft bijv. door de zooeven genoemde versterkingen van de adsorptie.

Choline heeft vooral beteekenis voor de kaliumwerking. Op emanatie is de invloed veel minder. Eenige invloed

blijft echter altijd op een emanatievloeistof te bemerken.

Emanatie kan, alles samengenomen, dus als een goede vervanger van kalium in de doorstromingsvloeistoffen opgevat worden, mits men eenige voorzorgen in acht neemt omtrent doseering en verhouding ten opzichte van calcium. Als minimum voor emanatie geldt 0.01 microcurie, als maximum 6 microcurie; voor het calcium minimaal 5 mgr. Calciumchloride, maximaal 500 mgr. Calciumchloride, beide per Liter doorstromingsvloeistof.



§ 11. CONCLUSIES.

I.

Zoowel een kikvorsch- als een prikkehart, geprepareerd volgens Kronecker, of voorzien van een rechte glazen canule in de vena cava, dat na doorstrooming met kalium-vrije R. V. zonder ander radioactief bestanddeel stilstaat, kan doorstroomd met emanatie- in plaats van kalium-houdende R. V. weer aan het kloppen worden gebracht.

II.

De emanatie-doorstrooming, in een goede dosis gekozen, voldoet aan de eischen, welke men aan een gewone R. V. doorstrooming mag stellen; met andere woorden klopt het hart even regelmatig en even krachtig op een bovenbedoelde vloeistof en dit gedurende geruimen tijd (drie uur).

III.

De dosis van de emanatie in deze vloeistof heeft invloed op het rythme van het hart en de volledigheid van de samentrekking.

IV.

Uiterste doseeringen zijn 6 microcurie en 0,01 microcurie per Liter R. V. zonder kalium; de optimale hoeveelheid ligt bij ongeveer 0,1 tot 0,5 microcurie per Liter (bij elk hart iets verschillend). Voor het prikkehart is de optimum dosis meestal iets lager dan voor het kikkerhart.

V.

Het bleek in gunstige gevallen mogelijk zelfs gedurende meer dan 3 uur een hart kloppende te houden op een emanatievloeistof van 0,5 microcurie.

VI.

De z.g. evenwichtslijn tusschen emanatie en kalium loopt aanvankelijk snel naar boven, doch gaat geleidelijk in horizontale richting over. Deze lijn wordt door de aanwezigheid van diverse doses calcium in haar beloop niet beïnvloed.

VII.

Het paradoxon van emanatie tegenover kalium treedt op bij optimale doseering der beide elementen. Het vertoont zich geregelder van emanatie naar kalium dan omgekeerd.

VIII.

In het ventrikel electrogram zijn bij emanatiedoorstroming een duidelijke R- en T-top aanwezig. De vorm vertoont groote overeenkomst met het electrogram bij kaliumdoorstroming.

IX.

Tusschen emanatie- en calciumdosis in de Ringersche vloeistof bestaat geen balanceering.

X.

Voor de verschillende, te gebruiken emanatiesterkten bestaat een bepaalde minimum en een bepaalde maximum waarde voor de hoeveelheid toe te voegen calciumchloride.

XI.

Tonusvermeerdering is bij vele emanatiedoorstromingen opgemerkt, zonder onmiddellijk verband met de doseering.

XII.

De z.g. „interceptie" wordt slechts bij hooge emanatiedoses opgemerkt.

XIII.

De invloed van choline in de emanatievloeistof is sensibiliseerend; in de evenwichtsvloeistof verschuift het evenwicht naar den kaliumkant.

XIV.

Gezuiverd en daardoor inactief caesiumchloride aan een emanatie vloeistof toegevoegd in een juiste hoeveelheid, verzekert aan het prikkehart een goede hartswerking. Abnormale frequentie bij gebruik van een kalilooze R. V. wordt normaal door 200 mgr. caesiumchloride per Liter extra toe te voegen.

Fig. 1.

Emanatiefleschje volgens Steijns.

Fig. 2.

Herstel op Emanatie.

Prikkehart heeft eerst op een R. V., waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr., een 15 min. geklopt; dan overgebracht op kaliumlooze R. V., tot dat het na 20 min. stilstaat. Zeker wetende, dat het hart niet uit zich zelf gaat kloppen, wordt het op een emanatiehoudende vloeistof gebracht, in de fig. aangegeven door een witte stip, waarop de kamer van het hart na ongeveer 20 min. regelmatig gaat kloppen; de voorkamer begint een tijdje later.

Fig. 3a en 3b.

In fig. 3a klopt een prikkehart op R. V., waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr., regelmatig; bij overgang op kalilooze Ringersche vloeistof bij de witte stip treedt eene plotseling versnelling in, die pas langzamerhand verdwijnt.

In fig. 3b. klopt hetzelfde hart eerst regelmatig op een gewone R. V. van kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr. Bij de stip wordt het overgebracht op kalilooze R. V., waarbij 200 mgr. gezuiverd inactief caesiumchloride is gevoegd. Nu komt geen versnelling tot stand.

Fig. 4a en 4b.

In fig. 4a klopt een prikkehart op R. V. waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr.; bij overgang op emanatie 0,9 microcurie en calciumchloride 100 mgr., bij de witte stip, eene belangrijke versnelling.

In fig. 4b regelmatig kloppend prikkehart op R. V., waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr. Bij de witte stip wordt het hart overgebracht op emanatie 0,9 microcurie en calciumchloride 100 mgr., waarbij bovendien 200 mgr. gezuiverd inactief caesium-chloride is gevoegd. Nu komt geen versnelling tot stand.

Fig. 5.

Prikkehart heeft eerst 15 min. op R. V., waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr. geklopt; dan overgebracht op kalilooze R. V. tot stilstand. In figuur ziet

men eerst dezen stilstand; dan bij eerste witte stip wordt doorstroomd met een vloeistof, bevattende emanatie 0,9 microcurie en calciumchloride 0 mgr. Hierop een duidelijk herstel, dat echter van korten duur is door gebrek aan calcium. Overbrenging op kalilooze R. V. bij tweede teeken geeft weer kloppen, dat ook weer spoedig ophoudt door gebrek aan radioactief vermogen. Dan bij laatste teeken overgebracht op emanatie 0,9 en calciumchloride 20 mgr., waarbij herstel.

Fig. 6.

Prikkehart klopt regelmatig op een R. V., waarin kaliumchloride 100 mgr. en calciumchloride 100 mgr. Bij overgang op emanatie 1,9 microcurie en calciumchloride 100 mgr. bij eerste teeken een stilstand „paradox” gedurende $\frac{1}{2}$ min. en weer regelmatig kloppen. Dan bij het tweede teeken wordt weer kalium R. V. toegevoegd, waarop langere stilstand van bijna 2 min. en langzamerhand regelmatige hartactie.

Fig. 7.

Dit figuur stelt de evenwichtspunten voor als beschreven in § 5; op de abscis is aangebracht de dosis van het kalium in mgr. per liter. Op de ordinaat de dosis van de emanatie in microcuries per liter. Elk punt geeft de samenstelling van een evenwichtsvloeistof aan.

F.g. 8a en 8b.

In deze figuren, boven aan, de mechanische uitslagen van een prikkehart: de uitslag is naar beneden gericht. Daaronder volgt het electrocardiogram en hieronder is de tijd aangegeven. De afstand tusschen elk streepje is 0,2 sec. In figuur 8a een hart kloppend op de gewone R. V., waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr.; in figuur 8b kloppende op emanatie 0,9 microcurie en Calciumchloride 100 mgr.

Fig. 9.

De mechanische uitslagen en het electrocardiogram staan op dezelfde plaats als vorige figuren. Eerst het prikkehart kloppende op emanatie 0,9 microcurie, calciumchloride 60 mgr. Bij het teeken overgebracht op een R. V., waarin kaliumchloride 50 mgr. en calciumchloride 100 mgr. Men ziet een paradox en dan langzamerhand weer een beginnen.



Fig. 1.

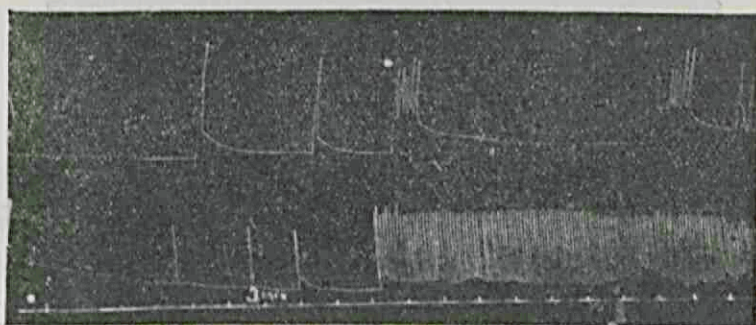


Fig. 2.

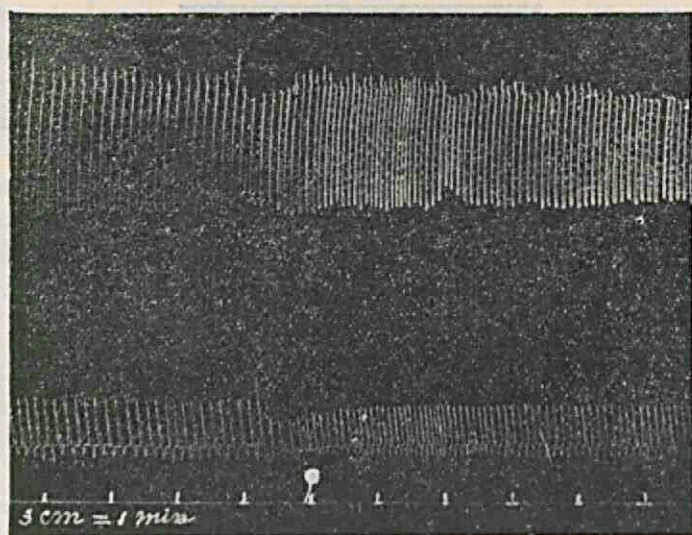


Fig. 3a.

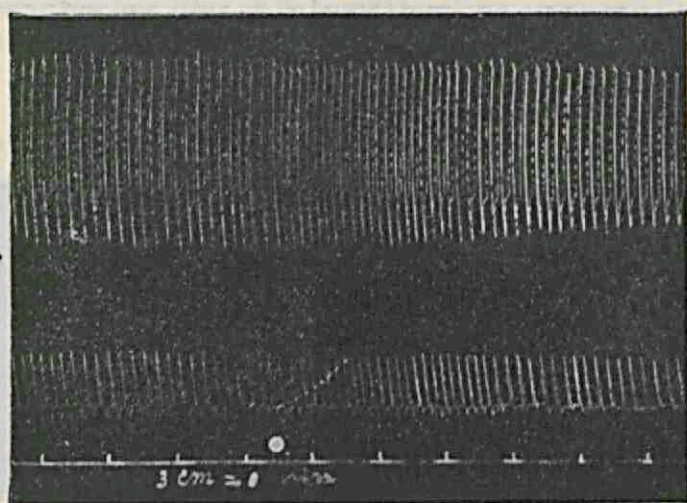


Fig. 3b.

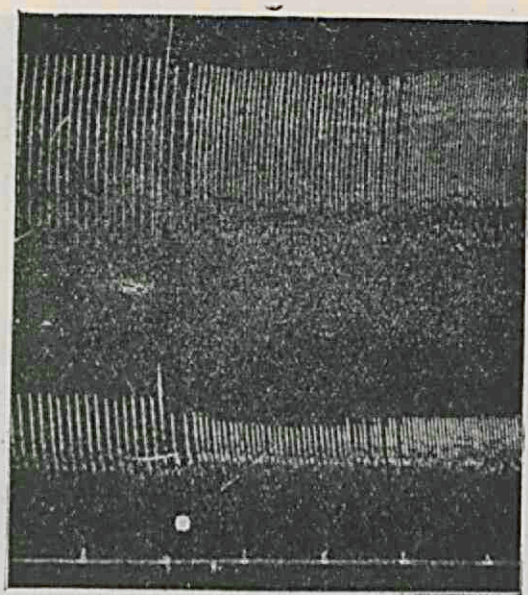


Fig. 4a.

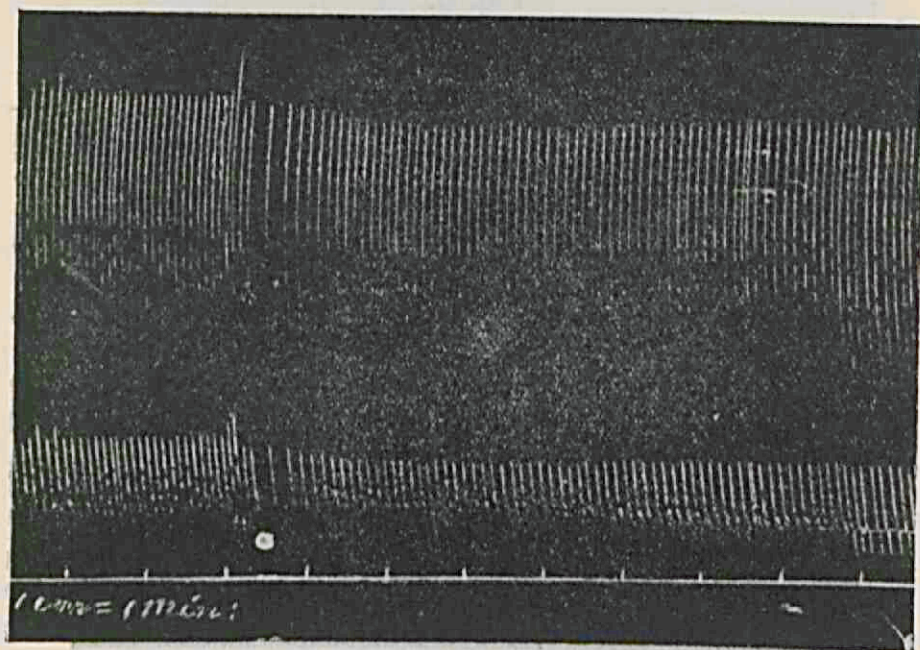


Fig. 4b.

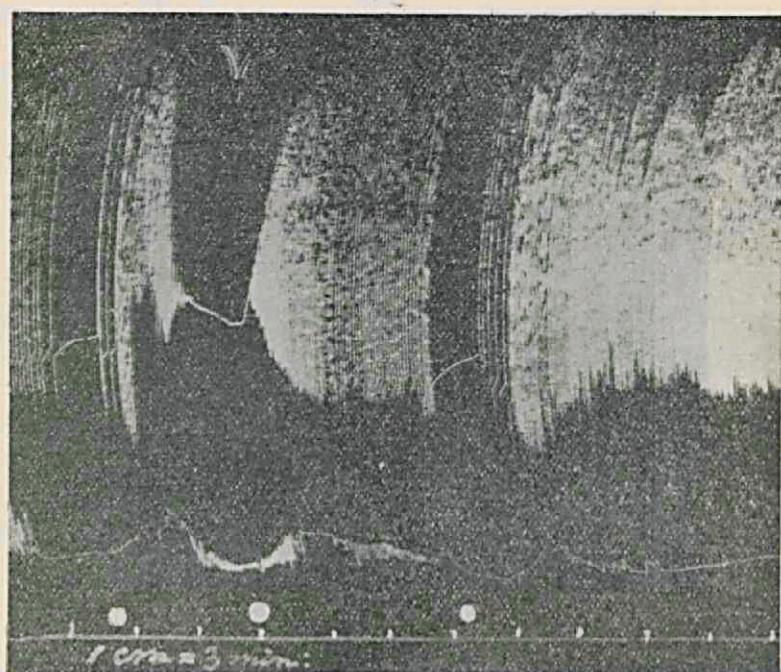


Fig. 5.

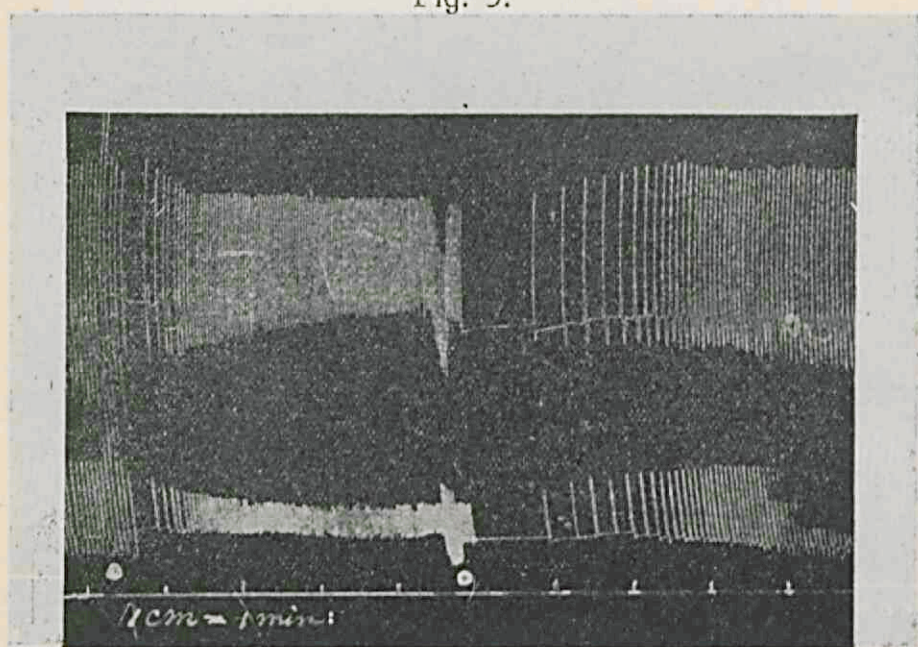


Fig. 6.

Fig. 7.

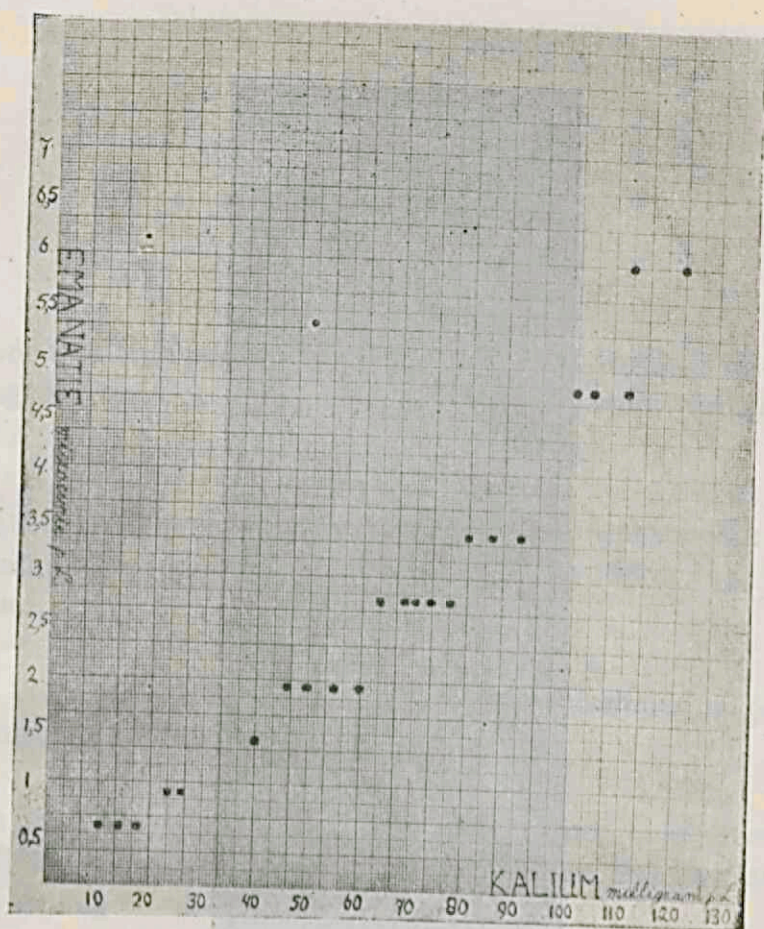


Fig. 8b.

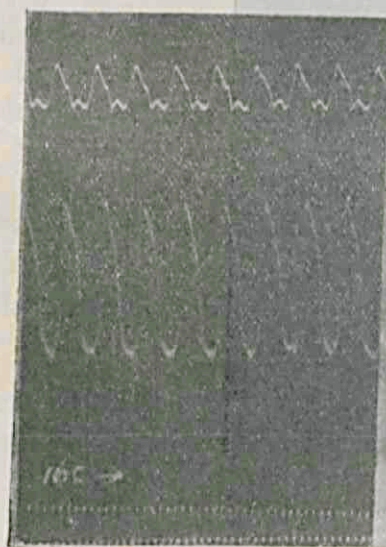
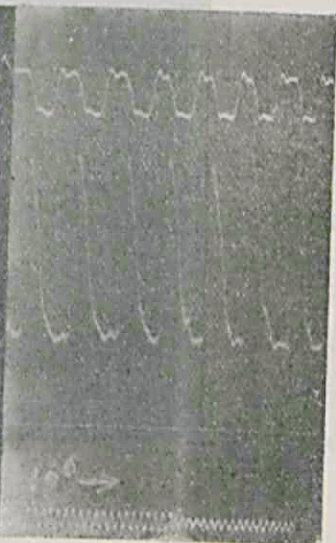


Fig. 8a.



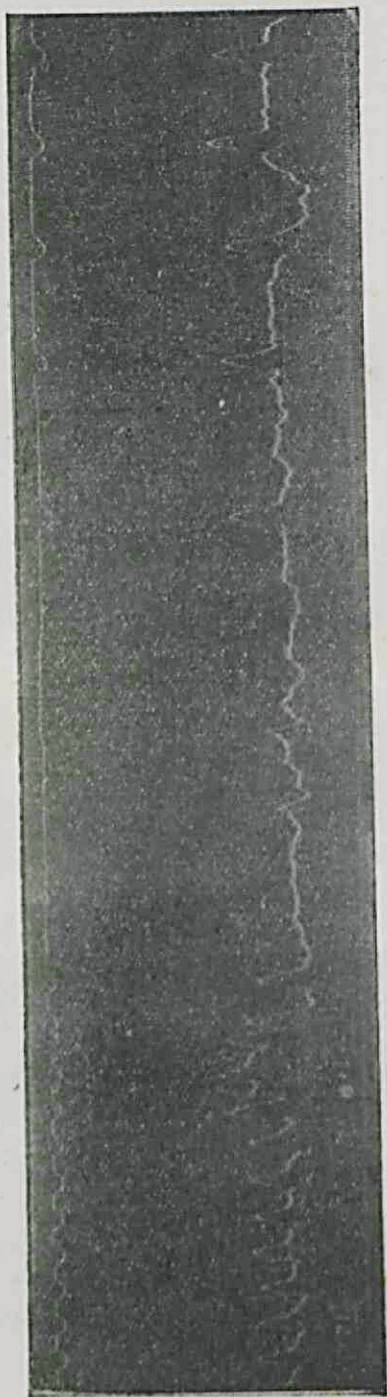


Fig. 9.

STELLINGEN.

I.

Voor de diagnose en prognose van de roodvonk is de bepaling der eosinophile cellen in het bloedbeeld van groot belang.

II.

Bij bepaalde vormen van struma is het wenschelijk na strumectomie jodium toe te dienen ter voorkoming van recidief.

III.

De „Sensitive Beziehungswahn“ van Kretschmer is geen zelfstandige ziekte.

IV.

Het verdient geen aanbeveling den naam „amelanosaroom“ te gebruiken voor witte tumoren, die iets met pigmentvorming te maken hebben.

V.

Bij de aetiologie van het glaucoom, moet men ook overwegen, dat de intraoculaire druk afhankelijk is van de waterstof-ionen-concentratie van het kamerwater.

VI.

Gezichtsbeharing bij vrouwen behoeft niet noodwendig verklaard te worden als stoornis in de inwendige secretie zooals Berblinger doet.

VII.

Het bewijs, dat de streptococcen door Dick beschreven de verwekkers van de roodvonk zijn, is nog niet geleverd.

