



Sensibilisatie en hartautomatie

<https://hdl.handle.net/1874/288453>

Ague 192, 192/

**SENSIBILISATIE EN
HARTAUTOMATIE**

H. J. NIJHUIS

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

ht
7

1

**SENSIBILISATIE EN
HARTAUTOMATIE**

UNIVERSITEIT UTRECHT
BIBLIOTHEEK

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3969 3746

Diss. Utrecht 1927

SENSIBILISATIE EN HARTAUTOMATIE

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. NOORDTZIJ, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT
TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP
DINSDAG 7 JUNI 1927, DES NAMIDDAGS
TE VIER UUR, DOOR HERMAN JOHAN
NIJHUIS, OFFICIER VAN GEZONDHEID
2^e KLASSE DER LANDMACHT, GEBOREN TE
AMSTERDAM.

Druk van de Electriche Drukkerij S. A. DE MUINCK, Arnhem.

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJNE OUDERS

Sensibilisatie en Hartautomatie

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleraren der medische en philosophische faculteiten der Amsterdamsche universiteit, mijn dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Het is mij een groot voorrecht U, Hooggeleerde Zwaardemaker, Hooggeachte Promotor, te kunnen dank zeggen voor de welwillende hulp, die ik steeds van U mocht ondervinden.

De tijd, die ik tijdens den aanvang mijner proeven op Uw laboratorium doorbracht, zal mede door den aangenamen omgang met U, bij mij steeds in dankbare herinnering blijven.

Dat Gij mij, na een langdurige onderbreking mijner onderzoekingen, weer in de gelegenheid steltet verder te arbeiden, zal ik ten zeerste weten te waardeeren.

§ 1. INLEIDING.

Sedert geruimen tijd weten wij dat het geïsoleerde hart der koudbloedige dieren bij doorstroming met radio-actieve **Ringer'sche** vloeistof, des winters een grotere dosis radio-actieve stof noodig heeft ter verkrijging en tot het behouden van een ongestoorde automatie, dan des zomers het geval is. In het algemeen kan men aannemen dat de benedengrens voor kalium chloride des winters tot 50 mgr. KCl p. L. **Ringer'sche** vloeistof kan gaan, terwijl de bovengrens bij 600 mgr. KCl p. L. ligt. Des zomers vindt men een gemiddelde van 15 mgr. KCl p. L. **Ringer'sche** vloeistof. Het verschil in de benodigde hoeveelheid radio-actief element is dus zeer opvallend naar gelang van het jaargetijde, waarin men experimenteert. Sinds de uitvoerige bestudeering der bioradio-activiteit in de laatste jaren, heeft dit verschijnsel steeds de aandacht van de onderzoekers getrokken.

Naar aanleiding van dit ervaringsfeit is men gaan spreken — en voorloopig terecht — van zomer- en winterkikvorsch.

Alvorens hierop nader in te gaan zij nog opgemerkt, dat wij onder „benedengrens voor kaliumchloride” verstaan de kleinste hoeveelheid kaliumchloride per Liter **Ringer'sche** vloeistof, uitgedrukt in mgr. kaliumchloride, waarbij het hart weer krachtig en regelmatig gaat pulseeren, nadat het door voorafgegane doorstroming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof tot stilstand is gebracht.

De „bovengrens voor kaliumchloride” geeft aan de grootste hoeveelheid kaliumchloride per Liter **Ringer'sche** vloeistof, uitgedrukt in mgr. kaliumchloride, waarbij het hart nog krachtig en regelmatig gedurende langen tijd pulseert.

Intusschen blijkt dit opvallend verschil in gevoeligheid tusschen de geïsoleerde harten der winter- en zomer-kikvorsch niet zonder uitzondering te zijn. **Van den Bovenkamp** ¹⁾ haalt een geval aan waarbij in den zomer van 1920

1) **van den Bovenkamp**: Desensibilisatie van het hart voor Bèta-stralen, Proefschrift, Utrecht 1923.

(28 Juni tot 5 Juli) gemiddeld 500 mgr. KCl p. L. noodig was om de harten goed te doen kloppen. Dit neemt echter niet weg dat men als regel 's zomers een geringere dosis kaliumchloride nodig heeft dan 's winters en de, hoewel niet geheel juiste, verdeling in zomer- en winterkikvorsch en voorloopig nog bestendig kan worden.

Bij het experimenteren zal men echter uit den aard der zaak hierdoor belangrijk in zijn bepalingen bemoeilijkt worden, met name zal men herhaaldelijk voor de onzekerheid staan of een bepaald orgaan zich volgens het gesensibiliseerde of het niet-gesensibiliseerde type gedraagt, al geeft het jaargetijde hier weliswaar enig richtsnoer.

Soortgelijke verhoudingen als bij het onderzoek met kaliumchloride gelden voor de overige radio-actieve elementen. Op groote schaal is dit nagegaan voor uranium, thorium,¹⁾ radium,²⁾ en ionium.³⁾

Onderstaande tabellen geven een indruk van de benedengrens en bovengrens voor kaliumchloride en uranyl nitraat op ongeveer gelijke data.

TABEL I.

Beneden- en bovengrens voor kaliumchloride op eenige data.
(dosis in mgr. kaliumchloride)

Data	Benedengrens voor kaliumchloride	Bovengrens voor kaliumchloride	Samenstelling der Ringer'sche vloeistof voor alle data
21-9-'20	4 mgr.	8.5 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr.
21-9-'20	5 mgr.	9 mgr.	Chlor. natric. 6.5 gr.
22-9-'20	4.5 mgr.	9.5 mgr.	Chlor. calcic. 250 mgr.
24-9-'20	8 mgr.	18 mgr.	Aqua commun. 1000 gr.
25-9-'20	6 mgr.	12 mgr.	
19-10-'20	11 mgr.	30 mgr.	(Hierbij is rekening gehouden met het calciumgehalte van het leidingwater.
19-10-'20	12 mgr.	31 mgr.	
20-10-'20	30 mgr.	55 mgr.	
21-10-'20	280 mgr.	650 mgr.	
21-10-'20	350 mgr.	850 mgr.	

1) H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra, Verslag Kon. Akad. v. Wet. A'dam, 27-5-1916.

2) H. Zwaardemaker, Pflüger's Archiv, Bnd. 173, S. 35.

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

TABEL, Ia.

Beneden- en bovengrens voor kaliumchloride op eenige data
in 1926 en 1927.
(dosis in mgr. kaliumchloride)

Data	Benedengrens voor calciumchloride	Bovengrens voor calciumchloride	Samenstelling der <i>Ringer'sche</i> vloeistof voor alle data
25-9-'26	80 mgr.	175 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr. Chlor. natric. 6.5 gr. Chlor. calcic. 250 mgr. Aqua commun. 1000 gr. (Hierbij is rekening gehouden met het calciumgehalte van het leidingwater.)
29-9-'26	65 mgr.	150 mgr.	
10-10-'26	140 mgr.	300 mgr.	
16-10-'26	65 mgr.	160 mgr.	
18-10-'26	90 mgr.	190 mgr.	
19-10-'26	40 mgr.	95 mgr.	
28-10-'26	75 mgr.	140 mgr.	
10-11-'26	80 mgr.	170 mgr.	
12-11-'26	120 mgr.	260 mgr.	
27-11-'26	90 mgr.	210 mgr.	
14-12-'26	230 mgr.	480 mgr.	
20-12-'26	260 mgr.	560 mgr.	
22-12-'26	240 mgr.	500 mgr.	
8-1-'27	170 mgr.	400 mgr.	
14-1-'27	220 mgr.	480 mgr.	
18-1-'27	320 mgr.	700 mgr.	
22-1-'27	300 mgr.	640 mgr.	
10-2-'27	180 mgr.	350 mgr.	
21-2-'27	140 mgr.	300 mgr.	
11-3-'27	220 mgr.	400 mgr.	
18-3-'27	180 mgr.	350 mgr.	
24-3-'27	145 mgr.	270 mgr.	
26-3-'27	100 mgr.	225 mgr.	

Uit de tabellen blijkt, welke ontzaglijke verschillen er tus- schen de proefdieren kunnen voorkomen. Zonder meer spreekt dit reeds uit tabel 1 voor het kalium, maar nog meer treft de groote invloed der individualiteit, wanneer men de uraan-tabellen 2 en 2a onderling vergelijkt. Intusschen moet men rekening houden met de uiterste geleidelijkheid, waar- mee vooral in de proeven van begin October 1920 de toe- voeging van de zeer verdunde uraanoplossing aan de in- actieve **Ringer'sche** doorstromingsvloeistof geschiedde. Dan is er zooals veel later uit **G. M. Streef's** aschbepalingen ¹⁾ bleek gelegenheid tot steeds aangroeiende adsorptie van het uraan. De allerlaagste cijfers komt daarom slechts een schijn- waarde toe. Wij hebben ze niettemin mee opgenomen, om- dat wij geen onzer bevindingen wilden weglaten uit het ver- band en opdat latere proefnemers op de genoemde verwik- keling opmerkzaam zullen zijn. Het individueel sterk uiteen- gaan der doseeringen levert een der grootste moeilijkheden voor het experimenteren op radium-physiologisch gebied op.

TABEL 2.

Beneden- en bovengrens voor uranyl-nitraat op eenige data.
(dosis in mgr. uranyl-nitraat)

Data	Beneden- grens voor uranyl- nitraat	Boven- grens voor uranyl- nitraat	Samenstelling der <i>Ringer'sche</i> vloeistof voor alle data
5-10-'20	0.01 mgr.	0.02 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr.
7-10-'20	0.01 mgr.	0.03 mgr.	Chlor. natric. 6.5 gr.
13-10-'20	0.03 mgr.	0.07 mgr.	Chlor. calcic. 250 mgr.
18-10-'20	0.05 mgr.	0.20 mgr.	Aqua commun. 1000 gr.
18-10-'20	(0.05 mgr.	(0.12 mgr.	(Hierbij is rekening ge- houden met het calcium- gehalte van het leiding- water.
	(0.01 mgr.	(0.4 mgr.	
	(0.075 mgr.	(0.2 mgr.	
27-10-'20	(0.075 mgr.	(0.175 mgr.	
	(0.1 mgr.	(0.4 mgr.	
28-10-'20	(0.7 mgr.	(1.4 mgr.	
	(0.5 mgr.	(1.2 mgr.	
	(0.11 mgr.	(0.38 mgr.	
	(0.15 mgr.	(0.45 mgr.	
	(0.04 mgr.	(0.08 mgr.	
2-11-'20	(0.06 mgr.	(0.13 mgr.	
	(0.3 mgr.	(0.7 mgr.	
3-11-'20	(0.45 mgr.	(0.85 mgr.	

1) **G. M. Streef**, Diss. Utrecht 1926, p. 25.

TABEL 2a.

Beneden- en bovengrens voor uranyl-nitraat op eenige data in 1926 en 1927.
(dosis in mgr. uranyl-nitraat)

Data	Beneden- grens voor uranyl nitraat	Boven- grens voor uranyl nitraat	Samenstelling der <i>Ringer'sche</i> vloeistof voor alle data
27-9-'26	5 mgr.	11 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr.
2-10-'26	4 mgr.	8.5 mgr.	Chlor. natric. 6.5 gr.
14-10-'26	9 mgr.	17 mgr.	Chlor. calcic. 250 mgr.
22-10-'26	6.5 mgr.	12 mgr.	Aqua commun. 1000 gr.
28-10-'26	8 mgr.	17 mgr.	
29-10-'26	14 mgr.	26 mgr.	(Hierbij is rekening ge- houden met het calcium- gehalte van het leiding- water.
8-11-'26	7 mgr.	12.5 mgr.	
10-11-'26	4 mgr.	9 mgr.	
21-11-'26	8 mgr.	15 mgr.	
29-11-'26	6.5 mgr.	14 mgr.	
10-12-'26	20 mgr.	34 mgr.	
14-12-'26	12 mgr.	20 mgr.	
29-12-'26	10 mgr.	21 mgr.	
12-1-'27	11 mgr.	19 mgr.	
25-1-'27	9 mgr.	19 mgr.	
10-2-'27	10 mgr.	21 mgr.	
19-2-'27	7 mgr.	12 mgr.	
2-3-'27	11 mgr.	19 mgr.	
12-3-'27	8 mgr.	16 mgr.	
21-3-'27	6.5 mgr.	14 mgr.	
29-3-'27	10.5 mgr.	19.5 mgr.	
31-3-'27	16 mgr.	30 mgr.	

Kalium is het eenige radio-actieve element²⁾ dat normaliter in het dierlijk organisme voorkomt, o.a. in het bloedplasma, in de roode bloedlichaampjes en ook in de hartspier, evenals in alle andere spieren.

Men moet wel veronderstellen dat de toestand, waarin zich het organisme van de koudbloedige dieren des zomers en des winters bevindt, grooten invloed uitoefent op de chemische binding of op de colloïdale adsorptie van de ionen, daar de fysische eigenschappen van het radio-actieve atoom in den winter en in den zomer geheel dezelfde zijn.³⁾

Wat de chemische samenstelling van het bloedplasma

2) N. Campbell and A. Wood: Proceedings of the Cambridge Philosoph. Society, 1906. Vol. XIV, p. 5.

3) H. Zwaardemaker, Pflüger's Archiv. Bnd. 173, S. 40.

4) S. de Boer, Arch. néerland de physiol. T. 2, p. 325.

5) E. Smits, Onderz. Phys. Lab. 1925, blz. 147.

betreft, vond **Prof. H. J. Hamburger**, dat het calciumgehalte in den winter de helft bedraagt van dat in den zomer.^{4) 5)} Dit feit verklaart waarom wij des zomers meer calcium aan de vloeistof moeten toevoegen. Blijkbaar wordt hierdoor het adsorptie-evenwicht weer hersteld, zoowel tusschen de uni- en bivalente ionen als tusschen lichte en zware metalen, zoodat men een andere dosis in de vloeistof moet gebruiken om een bepaald aantal ionen gebonden te krijgen.

Evenwel beheerschen nog andere factoren den zomer- en wintertoestand der dieren. Men weet, dat tijdens den winterslaap van het dier alle functies in veel geringere intensiteit verlopen, zoo ook die der klieren met incretorische functie, wier belangrijken invloed op allerlei levensverrichtingen thans algemeen bekend is.

De mogelijkheid is niet uitgesloten dat 's winters een of eenige stoffen, die sensibiliseerend werken, in veel geringere mate aanwezig, of geheel afwezig zijn in het bloedplasma, in tegenstelling met de samenstelling hiervan in den zomer. Waarschijnlijk oefenen deze hypothetische stoffen dus bij de lacunaire doorstroming van het kikkvorschenshart een belangrijken invloed uit op de functie van dit orgaan. Op een andere wijze is het trouwens ook mogelijk het sterk uiteengaan der dosis te verstaan.

Bij de kunstmatige doorstroming met **Ringer'sche** vloeistof worden de bedoelde stoffen geleidelijk uit de hartspier gespoeld. De snelheid waarmede zij worden verwijderd zal dan verder afhankelijk zijn van den tonus, waarin de hartspier zich bevindt.

Zwaardemaker ¹⁾ veronderstelt dan ook, dat aan sensibiliseerende hormonen gedacht moet worden; op grond van de ervaring, dat adrenaline, choline, eosine en fluoresceïne ²⁾ sensibiliseerend werken. Daar choline en adrenaline beiden in het dierlijk organisme normaliter voorkomen, ligt de veronderstelling voor de hand, dat des zomers de kikkvorschens

1) **H. Zwaardemaker**, Zittingsversl. Kon. Ak. v. Wetens. 1917, p. 768.

2) **H. van Tappeiner**, Ergebnisse der Physiol., 1909, Bnd. VIII, S. 698.

door deze, of andere, nog onbekende stoffen, in een gesensibiliseerde toestand leven. Ook op de hoeveelheid depôt-kalium moet acht geslagen worden.

Wilson¹⁾ heeft er reeds op gewezen, dat het depôt-kalium der spieren in de zomermaanden bij kikvorschen gemiddeld grooter is dan in de wintermaanden.

Het is bekend dat een ongestoorde automatie van het hart alléén tot stand komt waneer een zekere dosis aan radio-activiteit²⁾ naast een juiste ionenbalanceering³⁾ aanwezig zijn. Normaliter is dus een zekere maat aan corpusculaire bestraling noodig, terwijl zoowel de alpha- als de bêta-stralers tot verandering van de hartautomatie aanleiding kunnen geven. De factoren, die de gevoeligheid van het orgaan kunnen verhoogen, noemt men sensibiliseerende, in tegenstelling van zulke, welke de gevoeligheid verminderen: de desensibiliseerende.⁴⁾ In hoeverre eenige, voor ons bekende stoffen in het organisme als adrenaline, choline en histamine door hunne aanwezigheid invloed kunnen uitoefenen op de benoedigde hoeveelheid radio-actieve stof, die in staat is, gedurende langen tijd een goede automatie aan het hart te geven, m.a.w. of deze producten sensibiliseerend of desensibiliseerend kunnen werken voor de radio-actieve elementen is het doel van dit geschrift.

1) **Wilson**, Journ. of Gen. Physiol. 1921, p. 45.

2) **H. Zwaardemaker** en **T. P. Feenstra**, Ned. Tijds. v. Gen. 1911, 2, blz. 1923.

3) **T. P. Feenstra**, Ionenbalanceering, Proefschrift Utrecht 1921.

4) **Van den Bovenkamp**, Desensibilisatie van het hart voor Bêta-stralen. Proefschrift Utrecht 1923.

H. C. A. Detmar. De invloed der aardalcali-metalen op de radio-actieven evenwichtstoestand onderzocht aan de K|U lijn, Proefschrift Utrecht 1919.

§ 2. TECHNIEK VAN HET DOORSTROOMEN.

Alle proeven werden genomen op het geïsoleerde kikvorschhart: *Rana esculenta* of *Rana temporaria*.

Het dier werd met den neksteek gedood en het hart blootgelegd. Nadat het pericardium ingeknipt was werd de sinus venosus door een knipje geopend, het septum atriorum met een fijne schaar verwoest en een **Kronecker'sche** canule tot in den ventrikel geschoven door de opening.¹⁾ De Kronecker'sche canule²⁾ heeft een wijdere uitvloeidan invloeiweg. Door een fijne draad werd, tusschen de sinus en de atrioventrikulairgrens, een ligatuur aangelegd en aldus de canule bevestigd. De vaten en weefsels die het hart verder fixeerden werden doorgeknipt. De aanvoerende buis van de canule van **Kronecker** werd bevestigd aan een nauw dikwandig slangetje van caoutchouc van ongeveer 4 c.M. lengte, dat door een stelsel van glazen buizen met een driewegkraan in verbinding stond met 3 flesschen van **Mariotte**. Op deze wijze heeft men het in de hand het hart achtereenvolgens te doen doorstromen met vloeistof uit één der drie flesschen. Tijdens de doorstrooming levert de door de vloeistof borrelende lucht voldoende zuurstof. De druk bedroeg ongeveer 0 c.M. water. Het hart zelf werd door middel van een serrefine aan de punt, opgehangen en met een draadje aan den korten arm van een hefboom verbonden, terwijl de lange arm gevormd werd door een lange, aan het einde wat omgebogen hefboom. Deze laatste registreerde op een beroet kymographion met een trommel van 60 c.M. omtrek, waarvan de omdraaiingsnelheid bekend was, de hartbewegingen.

Op deze wijze verkreeg ik curven tengevolge van de ventrikelcontracties. Het atrium werd niet doorstroomd en vormde eenvoudig een blind aanhangsel door een draadligatuur gescheiden van den ventrikel.

1) **R. Tigerstedt**, Die Physiologie des Kreislaufes. Aufl. 1893, S. 154.

2) **Kronecker**, Beitrage zur Anat. u. Physiol. Festaussgabe für Ludwig. Leipzig 1875, S. 174.

Het geïsoleerde hart ging na een voorbijgaanden stilstand van eenige minuten weer regelmatig pulseeren. Elke proef werd aangevangen met een voorloopige oriënteerende KCl-doorstroming, om daarna doorstroming met Kalium-vrije en dientengevolge inactieve **Ringer'sche** vloeistof te laten volgen, met de bedoeling het hart te ontdoen van diffusibel kalium.¹⁾ Hiertoe is in de verschillende gevallen een uiteenlopende tijd noodig om met niet radio-actieve **Ringer'sche** vloeistof (zonder kaliumchloride) het hart ten slotte te doen stilstaan. Indien een hart, aldus behandeld, zeer lang blijft pulseeren, moeten wij hier niet zoozeer veronderstellen, dat het kalium zoo langzaam verwijderd wordt, maar voornamelijk het feit in acht nemen, dat een hart, hetwelk men kaliumvrij tracht te maken, bij het achterblijven van een zeer geringe hoeveelheid kaliumchloride blijft kloppen.

De inactieve **Ringer'sche** vloeistof, die gebruikt werd, was van de volgende samenstelling: per Liter leidingwater was opgelost 6.5 gram Keukenzout, 200 mgr. Bicarb. natricus en in de meeste proeven 250 mgr. Calciumchloride zonder kristalwater, waarbij rekening gehouden werd met de samenstelling van het leidingwater dat te Utrecht ongeveer 60 mgr. Calciumchloride per Liter bevatte. In onderscheiding met de normale **Ringer'sche** vloeistof bevatte onze inactieve vloeistof dus geen Kaliumchloride.

Eenige malen werd tevens gebruik gemaakt van lecithine, waarvan ik 100 mgr. per Liter inactieve **Ringer'sche** vloeistof oploste. Hiertoe verwijs ik naar een verhandeling over lecithine van **Clark**.²⁾ Op het volkomen versche en krachtige hart oefent lecithine weinig invloed uit, doch op het hypo-

1) **A. J. Clark**, Journal of Pharmacol. and Exp. Therap. 1922, Vol. XVIII, p. 423.

H. Zeehuisen, Verslag Physiologendag, 12-XII-1925. Ned. Tijd. v. Geneesk. 1926, I, blz. 2123.

2) **Clark**, Journal of Physiology, Volume 47, p. 66.

Loewi, Pflüger's Archiv, Bnd. 187, S. 123.

van den Bovenkamp. Proefschrift Utrecht 1923, p. 40 e.v.

dynamische hart (d.w.z. een zwak pulseerend hart) werkt het positief inotrop.

Met harten, die groepvormige contracties vertoonden en dit onregelmatige rythme behielden, werden geen proeven gedaan.

Na de harten gemiddeld 40 minuten doorstroomd te hebben met K-looze **Ringer'sche** vloeistof, kwamen zij tot stilstand in diastole.

Daarna werd de benedengrens voor kaliumchloride bepaald door eerst per liter inactieve **Ringer'sche** vloeistof een kleine gift kaliumchloride toe te voegen, b.v. 2 mgr.; dan werd ongeveer 5 minuten gewacht. Hervatte het hart zijn pulsaties niet, dan werd de dosis kaliumchloride verhoogd, en na elke verhooging werd 5 minuten afgewacht om te kunnen nagaan of de benedengrens voor kaliumchloride reeds bereikt was. Was deze bereikt, dan werd overgegaan tot toetsing van de, op dit oogenblik in onderzoek zijnde, radio-actieve stoffen in de proefvloeistof.

Na elke vermeerdering werd weer 5 minuten gewacht om te kunnen nagaan of het hart nog regelmatig en krachtig als te voren bleef pulseeren.

Op deze manier werd nu ook de bovengrens voor kaliumchloride gevonden. Direct hierop volgde de doorstrooming met kaliumlooze **Ringer'sche** vloeistof om het hart uit te spoelen, waardoor weer stilstand intreedt. De gemiddelde duur van deze laatste doorstrooming was 20 minuten.

Wijze van bepalen der evenwichten

Kalium \longleftrightarrow Uranium.

Er werd begonnen met de harten te doorstroomen met een geringe dosis kaliumchloride b.v. 10 à 20 mgr. KCl per L. Bij stilstand van het hart kan deze dosis te groot of te klein zijn. In het eerste geval zal het hart, na doorstrooming met kaliumlooze **Ringer'sche** vloeistof, weer gaan kloppen, in het tweede geval blijft het hart in stilstand. Zoo tracht men van een kleine doseering uitgaande een gunstige grens te vinden. Nu tracht men het evenwicht op te sporen. Daartoe wordt het hart weer met de gevonden hoeveelheid kalium-

chloride doorspoeld en uranyl-nitraat in geringe hoeveelheid toegevoegd. Hiertoe is een radio-aequivalente hoeveelheid noodig. De uraan-dosis is meestal slechts 1/10 tot 1/20 van de gevonden kalium-dosis. Na de toevoeging van het uranyl-nitraat wordt 5 minuten gewacht om de uitwerking te kunnen observeeren. Indien de automatie doorgaat verhoogt men de dosis uranyl-nitraat tot het hart in diastole stilstaat. Bij een te groote dosis zou het hart na voorbijgaanden stilstand weer gaan kloppen.

Van dit laatste feit werd gebruik gemaakt, als door mij een hoog evenwicht verlangd werd en de bovengrenzen voor K en U laag waren. Dan werd, door trapsgewijze, de kalium- en de uraan-concentraties om beurten te verhoogen, verschillende lage evenwichten gepasseerd en op die manier een hoog evenwicht bereikt.

Zooals bekend is behoort het kalium tot de Bêta-stralers, terwijl het uranium een Alpha-straler is.

Vervolgens werd overgegaan tot de uitwerking van de, in de volgende hoofdstukken beschreven proeven.

Literatuur over evenwichten.

H. Zwaardemaker, C. E. Benjamins en T. P. Feenstra, Radiumbestraling en Hartswerking, Ned. Tijd. v. Gen. 1916, 2, No. 22.

H. Zwaardemaker, A Contribution Regarding the Shifting of Radio-active Equilibria under the influence of Fluorescein. Acad. Amst. 29. 1x. 1917.

H. Zwaardemaker, Een hart-paradoxon. Ned. Nat. en Geneesk. Congres, April 1917, den Haag.

Idem, Die Bedeutung des Kaliums im Organismus. Pflüger's Archiv, 1918, Bnd. 173, S. 28.

Idem, De radio-actieve evenwichten. Ned. Tijd. v. Geneesk. 1918, 1, p. 602.

Idem, Arch. f. d. ges. Physiol. 1917, Bnd. 169, S. 122.

Idem, On Polonium Radiation and Recovery of Function. Kon. Akad. Amsterdam, October 25, 1919.

Idem, Acquiradio-activity. The American Journal of Physiology, Vol. 45, No. 2, 1918, blz. 147.

H. C. A. Detmar, Over den invloed der Aardalcali-metalen op den Radio-actieven evenwichtstoestand onderzocht aan de K|U lijn. Proefschrift, Utrecht, 1919.

H. Zwaardemaker, Dierlijke electriciteit en dierlijke radioactiviteit. Ned. Tijd. v. Gen. 1920, 1, No. 4.

H. Zwaardemaker, Ergebnisse der Physiol. 1921, Bnd. 19, S. 326.

H. Zwaardemaker, La corpusculo-equivalence des dosages radiobiologiques une loi empirique. C. R. de la Soc. de Biol. T. 88, p. 720, 1923.

H. Zwaardemaker, Die Ka-Ca Aequilibrirung in tierischen Systemen. Bioch. Zeit. Bnd. 132, p. 95, 1922.

A. J. Wieringa, Emanatie en hart. Proefschrift Utrecht 1925.

§ 3. SENSIBILISATIE VAN HET GEISOLEERDE KIKVORSCHHART DOOR ADRENALINE VOOR HET RADIO-ACTIEVE ELEMENT: KALIUM.

De samenstelling van de gebruikte inactieve **Ringer'sche** vloeistof was als volgt:

Bicarb. natricus 200 mgr.

Chloret. calcir. 250 mgr.

Chloret. natric. 6.5 gr.

Aq. communis 1000 gr., waarbij rekening is gehouden met het calc. chloride gehalte van het leidingwater te Utrecht (60 mgr. per Liter).

Wat de techniek aangaat wordt verwezen naar de vorige paragraaf.

Adrenaline¹⁾ werd toegepast op de volgende wijze: Ik gebruikte de bekende oplossing van 1 : 1000, kortweg genoemd: adrenaline. De aan de inactieve

Ringer'sche vloeistof toegevoegde adrenaline, blijkt niet in staat te zijn om het stilstaande hart tot contractie te brengen. In alle concentraties bleek het adrenaline inactief.

Werd een, na doorstroming met inactieve **Ringer-oplossing** stilstaand hart, vervolgens doorstroomd met **Ringer-vloeistof**, die ook inactief was, maar per liter 5 mgr adrenaline bevatte, dan ging het hart op zich zelf niet kloppen, doch wel als een kleine hoeveelheid kaliumchloride werd toegevoegd. De benedengrens werd bepaald door steeds 0.1 mgr. kaliumchloride toe te voegen en dan telkens 5 minuten te wachten. Uit de proeven bleek dat de gesensibiliseerde benedengrens voor kaliumchloride veel lager lag dan de benedengrens voor kaliumchloride bij afwezigheid van adrenaline, zooals uit onderstaande tabel blijkt.

1) Als adrenalinepraeparaat werd gebruikt dat van **Parke Davis and Co.**

TABEL 3.

Invloed van adrenaline op de beneden- en bovengrens voor kaliumchloride.

(dosis in miligrammen kaliumchloride)

Data	Benedengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van adrenaline	Bovengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van adrenaline	Minimum hoeveelheid adrenaline; P. L. Ringer'sche vl.	Benedengrens	Bovengrens	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof
				bij aanwezigheid van adrenaline		
27-11-'20	5 mgr.	9 mgr.	2 mgr	1.1 mgr.	6 mgr.	Bicarb. natrie 200 mgr
27-11-'20	4 mgr.	8.5 mgr.	1.5 mgr	1 mgr.	6 mgr.	
7-12-'20	4 mgr.	9 mgr.	1 mgr.	1 mgr.	6.5 mgr.	Chlorit. natrie 6.5 gr. Chlorit. calc. 250 mgr
7-12-'20	7 mgr.	13 mgr.	1.25 mgr.	0.5 mgr.	7 mgr.	
8-12-'20	8 mgr.	18 mgr.	2 mgr.	2 mgr.	11 mgr.	Chg. commun. 1000 gr. in alle proeven
8-12-'20	4.5 mgr.	9.5 mgr.	1.5 mgr.	1.2 mgr.	6.1 mgr.	

Ook werd nagegaan wat de bovengrens was bij aanwezigheid van adrenaline. Daartoe gingen wij door met de vermeerdering van het kaliumchloridegehalte met 0.1 mgr. opklimmende, later met grotere trappen. Ook de bovengrens bleek sterk verlaagd te zijn.

Hierbij merken wij op dat aan den stilstand, bij het bereiken en het overschrijden der bovengrens, bij aanwezigheid van adrenaline, een langzamer, doch regelmatig pulseeren voorafgaat met kleiner worden van de contracties.

Nadat het hart eenige oogenblikken in stilstand heeft verkeerd, werd het doorstroomd met inactieve Ringer'sche vloeistof, dus zonder adrenaline en zonder radio-actief element. Eerst langzaam en klein, daarna geleidelijk krachtiger, sneller en grooter, keeren de contracties weer terug als bewijs dat de hartspeer niet gestorven is. Het duurde nu meestal veel langer voor het hart weer tot stilstand kwam. Gemiddeld duurde dit 60 minuten.

Wat kan de oorzaak zijn van dit laatste?

Misschien is het radio-actieve element kalium dat zich in het hart bevindt moeilijker uit te spoelen door den invloed van de adrenaline, misschien ook blijft het hart lang onder den invloed der sensibilisatie door adrenaline verkeerden

Wanneer het hart nu wederom tot stilstand was gekomen, werd door mij in een enkele proef nagegaan welken invloed adrenalinevermeerdering zou hebben, n.l. of deze vermeerdering in staat zou zijn nog sterker de beneden- en bovengrens voor kaliumchloride te verlagen. Daartoe werd het hart weer doorstroomd met inactieve **Ringer'sche** vloeistof, waarin, inplaats van 5 mgr. adrenaline, 10 mgr. werd toegevoegd per liter vloeistof. Hierbij werd echter dezelfde waarde voor de beneden- en bovengrens gevonden. Nog grootere adrenalineconcentraties brachten evenmin wijzigingen in de minimale en maximale kaliumchloride doseeringen.

Ter nadere toelichting moge nog dienen dat steeds eerst nagegaan werd wat ongeveer de minimale hoeveelheden adrenaline waren weermee ik regelmatige resultaten zou kunnen bereiken. Daartoe zocht ik eerst de benedengrens voor kaliumchloride op bij toevoeging van 5 mgr. adrenaline per liter **Ringer'sche** vloeistof. Dan verdubbelde ik de hoeveelheid in de proefflesch, door toevoeging van een evengroote hoeveelheid inactieve **Ringer'sche** vloeistof en bracht daardoor de concentratie van adrenaline en kaliumchloride op de helft der vorige waarden. Het hart begon nu geleidelijk langzamer te kloppen met steeds kleiner wordende contracties om tenslotte in diastole stil te staan. De adrenaline-concentraties gelijk latende vermeerderde ik weer geleidelijk het kaliumgehalte en wel met 0.1 mgr. kaliumchloride per liter.

Het bleek dat het hart eerst weer goed begon te pulseeren, als het kaliumgehalte was gestegen tot de voorheen gevonden benedengrens voor kaliumchloride bij aanwezigheid van adrenaline.

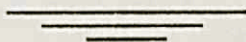
Hieruit kan dus volgen, dat ik in de meeste proeven met minder adrenaline kon toekomen. Bij voldoende hoeveelheid adrenaline bleven de waarden van de beneden- en bovengrenzen voor kaliumchloride onder invloed van adrenaline toch gelijk.

Door verdunningen bij instandhouding van de minimum hoeveelheid kaliumchloride voor de benedengrens, vond ik de minimum hoeveelheden adrenaline, die noodig is voor de

beïnvloeding van de beneden- en de bovengrens voor kaliumchloride. (Zie tabel 3).

Uit het bovenstaande blijkt dus dat het mogelijk is door toevoeging van een hormoon, in dit geval adrenaline, de beneden- en de bovengrens voor kaliumchloride te verschuiven, te verlagen, of met andere woorden: adrenaline sensibiliseert het orgaan voor het radio-actieve element kalium, want met geringere hoeveelheid kaliumchloride in vereeniging met adrenaline, kan hetzelfde bereikt worden, als met een grootere concentratie aan kaliumchloride zonder adrenaline.

Tijdens de proeven had ik vaak met moeilijkheden te kampen. Er werden harten aangetroffen die groepvormige contracties vertoonden, terwijl andere weer niet tot stilstand wilden komen bij doorstroming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof. Eigenaardig was dat deze harten tenslotte in tamelijk sterk gecontraheerden toestand pulseerden. In die gevallen was er vermoedelijk geen doorstroming, in ieder geval geen goede doorstroming. Met deze harten werd niet verder geëxperimenteerd.



TABEL 3a.

Invloed van adrenaline op de beneden- en bovengrens voor
kaliumchloride.

(dosis in mgr. kaliumchloride)

Data der proeven in 1926 en 1927.

Data der proeven	Benedengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van adrenaline	Bovengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van adrenaline	Benedengrens voor Kaliumchloride bij aanwezigheid van adrenaline	Bovengrens voor Kaliumchloride bij aanwezigheid van adrenaline	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof voor alle data
29- 9-'26	65 mgr.	150 mgr.	40 mgr.	120 mgr.	Bicarb natric 200 mgr.
10-10-'26	140 mgr.	300 mgr.	90 mgr.	200 mgr.	Chloretnatric 6.5 gr.
28-10-'26	125 mgr.	27 mgr.	85 mgr.	210 mgr.	Choretcaleic 250 mgr.
10-11-'26	80 mgr.	170 mgr.	60 mgr.	125 mgr.	Aqua communis
12-11-'26	120 mgr.	260 mgr.	85 mgr.	220 mgr.	1000 gram
27-11-'26	90 mgr.	210 mgr.	65 mgr.	165 mgr.	(Hierbij is rekening
14-12-'26	230 mgr.	480 mgr.	160 mgr.	400 mgr.	gehouden met het cal-
18-12-'26	270 mgr.	550 mgr.	140 mgr.	400 mgr.	ciumgehalte van het
20-12-'26	260 mgr.	560 mgr.	100 mgr.	300 mgr.	leidingwater.)
22-12-'26	240 mgr.	500 mgr.	110 mgr.	330 mgr.	
23-12-'26	140 mgr.	260 mgr.	70 mgr.	180 mgr.	
24-12-'26	120 mgr.	250 mgr.	55 mgr.	150 mgr.	
24-12-'26	210 mgr.	420 mgr.	80 mgr.	190 mgr.	
8- 1-'27	170 mgr.	400 mgr.	100 mgr.	300 mgr.	
12- 1-'27	120 mgr.	250 mgr.	50 mgr.	200 mgr.	
22- 1-'27	160 mgr.	400 mgr.	100 mgr.	250 mgr.	
5- 2-'27	200 mgr.	420 mgr.	140 mgr.	360 mgr.	
12- 3-'27	85 mgr.	200 mgr.	60 mgr.	150 mgr.	

§ 4. SENSIBILISATIE VAN HET GEISOLEERDE KIKVORSCHHART DOOR ADRENALINE VOOR HET RADIO-ACTIEVE ELEMENT URANIUM.

De samenstelling van de inactieve **Ringer'sche** vloeistof was de volgende:

Bicarbon. natric. 200 mgr.

Chloret. calcic. 250 mgr.

Chloret. natric. 6.5 gr.

Aqua communis 1000 gr., waarbij rekening werd gehouden met het calcium gehalte van het leidingwater te Utrecht.

Voor technische bijzonderheden, wat betreft de doorstroming van het gesuspendeerde kikkorschhart wordt verwezen naar het hoofdstuk Techniek (paragraaf 2).

Evenals bij de proeven met kaliumchloride in paragraaf 3 vermeld, werd ook hier de doorstroming van het hart begonnen met inactieve **Ringer'sche** oplossing. Na stilstand van het hart door uitspoeling met bovengenoemde vloeistof werd begonnen met de uranium-proeven.¹⁾ Als uraanzout werd gebruikt het uranyl nitraat: $UO_2(NO_3)_2$.

Er werd begonnen met een zeer kleine gift, meestal 2|100 mgr., toe te voegen. Wanneer na 5 minuten wachten, de pulsaties niet begonnen, werd de concentratie van het uranyl nitraat verhoogd totdat de benedengrens voor dit zout bereikt was, waarbij steeds weer na een verhoging van de concentratie 5 minuten gewacht werd, om zoo nauwkeurig mogelijk de minimum hoeveelheid benodigd uranium te bepalen.

Deze zeer voorzichtige, trapsgewijze verhoging van de concentratie van het uraan was juist daarom zoo gebiedend, omdat mij bij ervaring gebleken was dat bij de zending kikkorschichten, waarmede in dien tijd geëxperimenteerd werd, de

1) Zie voor deze noot pag. 28.

- 1) **H. Zwaardemaker**, Kon. Akad. v. Wet., A'dam, 27 Mei 1916.
 Idem, Kon. Akad. v. Wet. Amsterdam, 30 Sept. 1916.
 Idem, Kon. Akad. v. Wet. Amsterdam, 29 Sept. 1917.
 Idem, Journ. of Physiol. 53, p. 273, 1920.
Clark, Journ. of Physiol. 54, Proc. Physiol. Soc., 15, 1920.
H. Zwaardemaker, Ned. Tijd. v. Geneesk., 2, p. 1174, 1917.
T. P. Feenstra, Kon. Akad. Amsterdam, 28 April 1916.
H. Zwaardemaker, C. R. Soc. de Biolog., 7 Juni, 1919.
 Idem, Journ. of Physiol. Vol. 55, p. 33, 1921.
G. M. Streef, Quantitatieve bepalingen betreffende kalium en zijne radioactieve vervangers in het hart. Proefschrift, Utrecht 1926.
H. Zwaardemaker en **T. P. Feenstra**, On cathode Rays as Substitutes of Potassium. Kon. Akad. v. Wetens. Amsterdam, 27 Juni 1925 en in Onderzoek. Physiolog. Lab. Utrecht, 1926, 6e Reeks, deel 6.
H. Zwaardemaker, The Biological Action of Potassium and its Radioactivity, Journal of Pharmac. and exp. Therap. Vol. 21, p. 151, 1923.
H. Zwaardemaker, La corpusculo-equivalence des dosages Radio-biologiques une loi empirique. Onderzoek. Physiol. Lab. Utrecht 1925, 6e reeks, deel 5.
H. Zwaardemaker et **T. P. Feenstra**, Pulsations du coeur de la grenouille sous l' influence de l' émanation après enlèvement du potassium diffusible. C. R. de la Soc. de biologie T. 90, p. 1145, 1924.
H. Zwaardemaker, American Journal of Physiol. Vol. 44, p. 149, 1917.
E. H. Jannink en **T. P. Feenstra**. De vervangbaarheid van kaliumionen door uranylionen bij de doorstrooming van het geïsoleerde konijnshart. Ned. Tijd. v. Gen. 1920, 2, No. 15.
H. Zwaardemaker et **T. P. Feenstra**, Substitution de potassium par l' émanation de radium dans le liquide de Sidney-Ringer. C. R. de Soc. de Biolog., T. 84, p. 377, 1921.
H. Zwaardemaker et **J. W. Lely**, Les sels et le rayonnement radioactifs modifient la sensibilité du coeur à l' influence du nerf vague. Arch. Neerl. de Physiol. t. 1, p. 745, 1917.
S. Ringer, Journal of Physiol. Vol. 4, p. 370.
H. Zwaardemaker, Ned. Tijd. v. Gen. 1918, 1, S. 601.
 Idem, Die Bedeutung des Kaliums im Organismus. Pflüger's Archiv, 1918, Bnd. 173, S. 28.
T. P. Feenstra, Proefschrift Utrecht 1921.
-

uraan en ook de kaliumgrenzen zoo buitengewoon laag waren.

Na op deze wijze de benedengrens voor uraan bepaald te hebben, werd door dezelfde, voorzichtige, trapsgewijze verhooging van de concentratie, de bovengrens voor uraan vastgesteld, waarna direct volgde de doorstroming van het hart met inactieve **Ringer**-oplossing. Wanneer de pulsaties door deze laatste doorstroming weer te voorschijn geroepen waren en daarna wederom opgehouden waren en het hart behoorlijk uitgespoeld was, werd begonnen met het nagaan van den invloed van adrenaline op de uraan-doseering, juist op dezelfde wijze als voor kaliumchloride uitvoerig beschreven in paragraaf 3.

Ook hier werd begonnen met toevoeging van 5 **mgr. adrenaline**.

Na deze toevoeging werd eerst 5 minuten gewacht, alvorens tot uraan-toevoeging over te gaan.

Er werd begonnen met een zeer geringe gift 1|200 mgr. uranyl-nitrat, waarna 5 minuten gewacht werd om den invloed te kunnen nagaan van deze begingift. Daarna werd wederom trapsgewijze de concentratie van het uraan verhoogd steeds met 1|400 mgr. met inachtneming van de controlepauzen van 5 minuten. Op deze wijze werd de benedengrens van het uraan onder invloed van het adrenaline bepaald.

Uit de bepalingen van de benedengrens bij een reeks kikkerharten, bleek dat er een zeer sterke sensibilisatie was van het adrenaline op het uraan. De benedengrens is zeer sterk verlaagd en werd al bereikt met een concentratie van uraan die 40 pct., ja in meerdere gevallen slechts 20 pct. was van het quantum dat noodig is om de benedengrens te bereiken zonder aanwezigheid van adrenaline.

Hierbij dient nog opgemerkt te worden dat in den tijd dat deze experimenten genomen werden, de minimale en maximale dos^{ts} uraan voor het kikkerhart abnormaal gering waren, waarbij het geen unicum was, dat de benedengrens en de bovengrens werden gevonden voor waarden resp. van 0.05 mgr. en 0.25 mgr. Analoge lage waarden, hoewel minder

uitgesproken werden ook gevonden voor kaliumchloride.

Evenals voor kaliumchloride werd ook na het opsporen van de benedengrens de waarde van de maximale dosis uranyl-nittraat onder invloed van adrenaline bepaald. Zooals bij de proeven met kaliumchloride, bleek ook hier de bovengrens voor uranyl-nittraat sterk verlaagd door het adrenaline. (Zie tabel 4).

TABEL 4.

Invloed van adrenaline op de beneden- en bovengrens voor uranyl-nittraat.
(dosis in mgr. uranyl-nittraat)

Data	Beneden- grens	Boven- grens	Minimum hoevee- heid adrenaline p. L. Ringer'sche vl.	Beneden- grens	Boven- grens	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof
	voor Uranyl-nittraat bij afwezigheid van adrenaline			voor Uranyl-nittraat bij aanwezigheid van adrenaline		
10-12-'20	0.03 mgr.	0.07 mgr.	2 mgr.	0.01 mgr.	0.04 mgr.	Bic. natr. 200 mgr.
10-12-'20	0.055 mgr.	0.20 mgr.	2 mgr.	0.01 mgr.	0.08 mgr.	
12-12-'20	0.055 mgr.	0.15 mgr.	1 mgr.	0.015 mgr.	0.75 mgr.	Chlor. natrie 6.5 gr.
12-12-'20	0.075 mgr.	0.18 mgr.	1.5 mgr.	0.024 mgr.	0.10 mgr.	
14-12-'20	0.70 mgr.	1.4 mgr.	2 mgr.	0.2 mgr.	0.80 mgr.	Chlor. calc. 250 mgr.
15-12-'20	0.50 mgr.	1.2 mgr.	2 mgr.	0.15 mgr.	0.70 mgr.	
15-12-'20	0.6 mgr.	1.3 mgr.	2 mgr.	0.15 mgr.	0.80 mgr.	Aqua com. 1000 gr.
16-12-'20	0.15 mgr.	0.45 mgr.	1.5 mgr.	0.04 mgr.	0.16 mgr.	in alle proeven.
18-12-'20	0.06 mgr.	0.18 mgr.	2 mgr.	0.015 mgr.	0.055 mgr.	Hierbij is rekening ge-
18-12-'20	0.08 mgr.	0.18 mgr.	2 mgr.	0.020 mgr.	0.09 mgr.	houden met het Cal-
19-12-'20	0.35 mgr.	0.70 mgr.	1.5 mgr.	0.120 mgr.	0.45 mgr.	cium-gehalte van het
19-12-'20	0.65 mgr.	1.55 mgr.	2 mgr.	0.20 mgr.	0.90 mgr.	leidingwater.

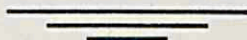
De pulsaties van de harten waren regelmatig en krachtiger, hetgeen ik toeschrijf aan de toevoeging van adrenaline. Na de bepalingen van de gesensibiliseerde beneden- en bovengrenzen, viel het mij bij doorspoeling met inactieve Ringer'sche oplossing, waarin ook adrenaline ontbrak, steeds op dat het aanmerkelijk langer duurt alvorens weer stilstand optrad, dan met harten het geval is, die niet te voren met adrenaline-houdende vloeistof doorspoeld waren. Wellicht ligt de oorzaak hiervan in de beïnvloeding van het spierweefsel door adrenaline, waardoor het hart beter in staat

gesteld kan zijn om het radio-actieve element langer vast te houden.

Speciaal met de proeven met uranyl-nitrat had ik vaak harten, die in sterken tonustoestand geraakten, of groepvormige contracties maakten en dan in tonustoestand geraakten waarmede niet te experimenteeren viel.

Bij alle proefnemingen, waarvan de waarden vermeld zijn in tabel 4, werd de minimum hoeveelheid adrenaline per L. **Ringer'sche** vloeistof bepaald op dezelfde wijze als dit door mij beschreven is bij de onderzoekingen over den invloed van adrenaline op de kalium-doseeringen bij het kikkerhart.

Bij enkele harten, waarbij onder de proefnemingen de pulsaties zeer zwak werden en tonustoestanden vertoonden, waarbij een doorspoeling ter verbetering geen resultaten opleverde, gelukte het soms door toevoeging van 100 mgr. lecithine per liter vloeistof den toestand van deze harten te verbeteren, waardoor verder experimenteeren weer mogelijk was. Dit gelukte echter lang niet bij alle verzwakte harten.



TABEL 4a.

Invloed van adrenaline op de beneden- en bovengrens voor
uranyl-nittraat.

(dosis in mgr. uranyl-nittraat)

Data der proeven in 1926 en 1927.

Data der proeven	Benedengrens voor Uranyl-nittraat bij afwezigheid van Adrenaline	Bovengrens voor Uranyl-nittraat bij afwezigheid van Adrenaline	Benedengrens voor Uranyl-nittraat bij aanwezigheid van Adrenaline	Bovengrens voor Uranyl-nittraat bij aanwezigheid van Adrenaline	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof voor alle data
27- 9-'25	5 mgr.	11 mgr.	1.50 mgr.	6 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr. Chloret natr. 6.5 gram Chloret calc. 250 mgr. Aq. comm 1000 gram (Hierbij is rekening gehouden met het Calciumgehalte van het leidingwater)
2-10-'26	4 mgr.	8.5 mgr.	2 mgr.	5 mgr.	
14-10-'26	9 mgr.	17 mgr.	4 mgr.	12 mgr.	
22-10-'26	6.5 mgr.	12 mgr.	4 mgr.	10 mgr.	
28-10-'26	8 mgr.	17 mgr.	2 mgr.	8 mgr.	
29-10-'26	14 mgr.	26 mgr.	8 mgr.	19 mgr.	
8-11-'26	7 mgr.	12.5 mgr.	3 mgr.	7 mgr.	
10-11-'26	4 mgr.	9 mgr.	1.5 mgr.	5 mgr.	
11-11-'26	9 mgr.	16 mgr.	4 mgr.	10 mgr.	
21-11-'26	9.5 mgr.	19 mgr.	6 mgr.	12 mgr.	
27-11-'26	8 mgr.	15 mgr.	5.5 mgr.	10 mgr.	
29-11-'26	6.5 mgr.	14 mgr.	5 mgr.	11 mgr.	
4-12-'26	9 mgr.	17 mgr.	4.5 mgr.	11 mgr.	
7-12-'26	11 mgr.	20 mgr.	6 mgr.	14 mgr.	
9- 1-'27	10 mgr.	19 mgr.	4 mgr.	9.5 mgr.	
11- 1-'27	8 mgr.	17 mgr.	2 mgr.	10.5 mgr.	

§ 5. SENSIBILISATIE VAN HET GEISOLEERDE KIKVORSCHHART DOOR CHOLINE VOOR HET RADIO-ACTIEVE ELEMENT KALIUM.

De samenstelling van de **Ringer'sche** vloeistof was de volgende:

Bicarbon. natricus 200 mgr.

Chloret. calcic. 250 mgr.

Chloret. natric. 6.5 gr.

Aqua communis 1000 gr., waarbij rekening is gehouden met het calciumgehalte van het leidingwater te Utrecht.

Voor de techniek van de doorstrooming zie men paragr. 2.

Nadat de harten onderworpen waren aan een doorstrooming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof en daardoor tot stilstand waren gekomen werden eerst de beneden- en bovengrenzen voor kalium, op de wijze als in paragraaf 3 beschreven, bepaald.

De gemiddelde duur van uitspoeling, totdat de harten tot stilstand gekomen waren, was 40 minuten.

Nadat de beneden- en bovengrenzen bepaald waren werd nagegaan, welken invloed choline uitoefende op de kaliumdoseeringen.

Als choline-praeparaat werd door mij steeds gebruikt **enzytol** van de „Vereinigde Chemische Werken”, Charlottenburg. Het is een 10 pct. waterige oplossing van boorzure choline. Het praeparaat is goed houdbaar.

Het is van groot belang na te gaan of choline een sensibiliseerende werking heeft op kalium, aangezien choline evenals kalium en adrenaline op vele plaatsen in het menschelijk lichaam wordt aangetroffen.

Ik begon met een oplossing van choline 1 : 1000, doordat ik 1 gram choline oploste in 1 Liter inactieve **Ringer'sche** vloeistof, van dezelfde samenstelling als die in de proef-

flesschen. Met deze oplossing werd in den regel geëxperimenteerd.

Opdat een zelfstandige werking van het choline op de doseeringen van het kalium kon worden uitgeschakeld, werd 5 c.M³. van de choline-oplossing toegevoegd aan een der proefflesschen waarin inactieve **Ringer'sche** vloeistof van den, in den aanhef van paragraaf 5 vermelde samenstelling was. Nadat eerst gecontroleerd werd gedurende 5 minuten, dat het hart, onder den invloed van deze hoeveelheid choline, niet begon te pulseeren, werd de hoeveelheid cholineopl. verhoogd tot 10 c.M³. en ook daarna eenige minuten afgewacht. Terwijl nu bleek dat het choline niet den minsten merkbaaren invloed had op de automatie van het hart, werd het kikkerhart onderworpen aan een doorstroming met inactieve **Ringer'sche** oplossing, waarin per liter was opgelost 5 mgr. choline en waarbij werd toegevoegd een zeer kleine hoeveelheid kaliumchloride.

Ter verduidelijking zal ik eenige voorbeelden uit de proevenreeks nader beschrijven:

Hart 1. Benedengrens voor kaliumchloride was 11 mgr.

Bovengrens voor kaliumchloride was 30 mgr.

Ter bepaling van de, door choline beïnvloede grenzen, werd na uitspoeling door inactieve **Ringer'sche** vloeistof en daarop volgende stilstand, 1 mgr. kaliumchloride per liter inactieve **Ringer'sche** vloeistof toegevoegd, waarin 5 mgr. choline opgelost was. Nu werd als gewoonlijk eerst 5 minuten gewacht waarbij vastgesteld werd, dat geen verandering van den toestand van het hart waarneembaar was. Daarna werd zeer voorzichtig trapsgewijs steeds met 1|10 mgr. kaliumchloride opklimmende de concentratie van het radio-actieve element verhoogd.

Bij aanwezigheid van 2 mgr. kaliumchloride per liter hervatte het hart zijn pulsaties, eerst klein en langzaam, doch bij verder verhooging van het kaliumgehalte tot 3 en 4 mgr. werden de pulsaties krachtiger en frequenter.

Door steeds de concentratie van het kaliumchloride te verhoogen, werd tevens de bovengrens bereikt. De maximale

dosis onder invloed van choline bleek hier te zijn 8 mgr. (bovengrens zonder choline 30 mgr.).

Hart 2. Hier werd op dezelfde wijze beneden- en bovengrens bepaald, zonder en met beïnvloeding van choline. Hier waren de waarden resp. 12 mgr. en 30 mgr. Na sensibilisatie met choline 2.5 mgr. en 11 mgr.

Er blijkt uit de proeven dat choline een sterk sensibiliseerend vermogen heeft op de kaliumdoseeringen.

De bovengrenzen zijn ook flink gesensibiliseerd, hoewel niet in die mate als dit met de minimaaldosis het geval is.

TABEL 5.

Invloed van choline op de beneden- en bovengrens voor kaliumchloride.

(dosis in mgr. kaliumchloride).

Data	Benedengrens	Bovengrens	Minimum hoeveelh. choline mgr. p. Li	Benedengrens	Bovengrens	Samenstelling der Ringersche Vloeistof
	voor Kaliumchloride bij afwezigheid van choline			voor Kaliumchloride bij aanwezigheid van choline		
20-12-'20	11 mgr.	30 mgr.	5 mgr.	2 mgr.	8 mgr.	Bic. nat. 200 mgr.
20-12-'20	12 mgr.	30 mgr.	5 mgr.	2.5 mgr.	11 mgr.	Chloret. nat. 6.5 gram
22-12-'20	9 mgr.	22 mgr.	4 mgr.	1.5 mgr.	6.5 mgr.	Chloret. calc. 250 mgr.
22-12-'20	30 mgr.	55 mgr.	5 mgr.	2 mgr.	15 mgr.	Aq. com. 1000 gram
- '20	21 mgr.	48 mgr.	5 mgr.	1.75 mgr.	9.5 mgr.	in alle proeven. (Hierbij
28-12-'20	13 mgr.	33 mgr.	4.5 mgr.	2.25 mgr.	8 mgr.	is rekening gehouden
28-12-'20	350 mgr.	850 mgr.	5 mgr.	27 mgr.	85 mgr.	met het Calciumgehalte
29-12-'20	280 mgr.	650 mgr.	5 mgr.	25 mgr.	78 mgr.	van het leidingwater.

Ook hier merkt men weer op, dat de uitspoelingstijd met inactieve Ringer'sche oplossing, na de cholineproeven, 20 tot 30 minuten langer duurt, dan dat dit het geval is wanneer vooraf geen choline gebruikt is.

Alhoewel de gegevens vooral loopen over proeven met kikvorschen waarbij een zeer lage kalium-doseering noodig was, zooals dit bijna steeds het geval is geweest in den tijd dat ik deze proeven nam, is het mij toch gelukt enkele malen kikkerharten te vinden met een hoogere kaliumdoseering.

Ook daar werd door mij een zeer sterke sensibiliseering gevonden voor choline, hetgeen blijkt uit de volgende cijfers:

Hart 3. Benedengrens 280 mgr. kaliumchloride.
Bovengrens 650 mgr. kaliumchloride.

Als gesensibiliseerde benedengrens, met 5 mgr. choline per liter werd 25 mgr. en als dito bovengrens 78 mgr. KCl.

Hart 4. Benedengrens 350 mgr. KCl.
Bovengrens 850 mgr. KCl.

Na sensibilisatie resp. 27 mgr. en 85 mgr. KCl.

Bij de laatste harten bracht een verhooging van de concentratie van choline van 5 op 10 mgr. een krachtiger pulseren met zich. Ditzelfde werd niet gevonden voor de harten met lage kaliumdoseeringen.

Op dezelfde wijze als bij de vorige proeven met adrenaline, werd door mij getracht het kaliumgehalte te verminderen, opdat ik op die wijze kon vaststellen wat de minimum hoeveelheid choline was, benodigd ter sensibilisatie van de kaliumdoseeringen.

Deze waren in de meeste gevallen niet noemenswaard beneden 5 mgr. choline, p. L. Ringer'sche vloeistof, zoodat in de meeste proeven steeds met 5 mgr. gewerkt werd.



TABEL 5a.

Invloed van Choline op de beneden- en bovengrens voor kaliumchloride.

(dosis in mgr. kaliumchloride)

Data in 1926 en 1927.

Data der proeven	Benedengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Choline	Bovengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Choline	Benedengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Choline	Bovengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Choline	Samenstelling der Ringer'sche Vleestof
25- 9-'26	80 mgr.	175 mgr.	60 mgr.	145 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr. Chloret natr. 6.5 gram Chloret calc. 250 mgr. Aq. comm. 1000 gram in alle proeven. Hierbij is rekening gehouden met het Calciumgehalte van het leidingwater.
28- 9-'26	95 mgr.	180 mgr.	50 mgr.	120 mgr.	
2-10-'26	125 mgr.	270 mgr.	70 mgr.	175 mgr.	
5-10-'26	75 mgr.	140 mgr.	45 mgr.	100 mgr.	
16-10-'26	65 mgr.	160 mgr.	40 mgr.	100 mgr.	
19-10-'26	40 mgr.	95 mgr.	18 mgr.	70 mgr.	
6-11-'26	100 mgr.	250 mgr.	45 mgr.	150 mgr.	
15-11-'26	150 mgr.	280 mgr.	120 mgr.	240 mgr.	
22-11-'26	135 mgr.	280 mgr.	90 mgr.	200 mgr.	
6-12-'26	200 mgr.	380 mgr.	115 mgr.	300 mgr.	
12-12-'26	225 mgr.	480 mgr.	150 mgr.	400 mgr.	
21-12-'26	180 mgr.	400 mgr.	125 mgr.	320 mgr.	
9- 1-'27	180 mgr.	380 mgr.	100 mgr.	290 mgr.	
18- 1-'27	200 mgr.	400 mgr.	160 mgr.	360 mgr.	
29- 1-'27	280 mgr.	600 mgr.	200 mgr.	500 mgr.	
30- 1-'27	275 mgr.	500 mgr.	150 mgr.	350 mgr.	
8- 2-'27	200 mgr.	450 mgr.	110 mgr.	300 mgr.	
24- 2-'27	120 mgr.	250 mgr.	70 mgr.	160 mgr.	
10- 3-'27	150 mgr.	325 mgr.	90 mgr.	260 mgr.	
16- 3-'27	100 mgr.	250 mgr.	65 mgr.	200 mgr.	

§ 6. SENSIBILISATIE VAN HET GEISOLEERDE KIKVORSCHHART DOOR CHOLINE VOOR HET RADIO-ACTIEVE ELEMENT URANIUM.

De samenstelling van de inactieve **Ringer'sche** vloeistof was als volgt:

Bicarbonas natr. 200 mgr.,

Chloret. calcic. 250 mgr.

Chloret. natric. 6.5 gr.

Aqua communis 1000 gr., waarbij rekening is gehouden met het calciumgehalte van het leidingwater te Utrecht.

Voor de techniek en de wijze van vooraf bepalen van de boven- en benedengrens voor het uraanzout verwijs ik naar de voorafgaande paragrafen.

Ook werd nog, vóórdát de invloed van den sensibilisator op de doseeringen van het uraanzout bepaald werd, onderzocht of choline zonder aanwezigheid van het uraanzout in de inactieve **Ringer'sche** vloeistof, invloed op het door uitspoeling tot stilstand gebracht kikkerhart kon hebben. Eerst toen duidelijk bleek, dat dit niet het geval was, werd met de eigenlijke proeven aangevangen.

Ook nu weer lagen de beneden- en bovengrenzen voor het uraanzout zeer laag. Een benedengrens van 0.05 mgr. uranyl-nitrat en een bovengrens van 0.15 mgr. waren geen zeldzaamheden. Het was daarom een eerst vereischte, om bij het zoeken van gesensibiliseerde grenzen, met zeer kleine giften uraanzout als uitgangspunt te beginnen en de concentratie van het uraanzout in de **Ringer'sche** oplossing, waarin choline aanwezig was met nog kleinere giften, meestal een decimale fractie van de beginndosis, tragsgewijze te verhoogen. Harten waarbij groepvormige contracties optraden of waarbij spoedig sterke tonustoestand intrad, hetgeen in deze periode waarin geëxperimenteerd werd veelvuldig voorkwam, werden voor verdere proefnemingen uitgeschakeld.

Het was in dien tijd een veelvuldig geuite klacht, dat men zoo moeilijk kon experimenteeren met uranium, daar reeds bij geringe dosis uraanzout spoedig verlamming van de harten intrad. Dit is misschien ten deele te verklaren door het feit dat de beneden- en bovengrens voor het uraanzout zoo abnormaal laag waren.

Er bleek uit de genomen proeven ten duidelijkste dat choline een sensibiliseerenden invloed uitoefende op de uraandoseeringen. Die sensibilisatie was echter veel geringer dan die welke choline op het kaliumzout had en ook geringer dan de invloed van adrenaline op uraan.

Als voorbeeld deel ik de uitkomsten mede van den invloed van choline op het hart waarbij als benedengrens gevonden werd 0.075 mgr. en als bovengrens 0.2 mgr. uraanzout zonder sensibilisatie en waarbij de grenzen onder invloed van het choline resp. 0.2 mgr. en 0.09 mgr. werden. Voor verdere waarden raadplege men onderstaande tabel 6.

TABEL 6.

Invloed van choline op de beneden- en bovengrens voor uranyl nitraat.

(dosis in mgr. uranyl nitraat).

Data	Benedengrens voor Uranyl nitraat bij afwezigheid van choline	Bovengrens voor Uranyl nitraat bij afwezigheid van choline	Minimum hoeveelheid choline p. L. Ringersche vloeistof in mgr.	Benedengrens	Bovengrens	Samenstelling v/d Ringer'sche Vloeistof
				voor Uranyl nitraat bij aanwezigheid van choline		
5-1-'21	0.075 mgr.	0.2 mgr.	5 mgr.	0.04 mgr.	0.15 mgr.	Bic. natr. 200 mgr.
5-1-'21	0.08 mgr.	0.2 mgr.	4 mgr.	0.045 mgr.	0.16 mgr.	Chloret. natr. 6.5 gr.
6-1-'21	0.70 mgr.	1.5 mgr.	5 mgr.	0.55 mgr.	niet te bepalen	Chloret. calc. 250 mgr.
6-1-'21	0.11 mgr.	0.38 mgr.	5 mgr.	0.085 mgr.	0.28 mgr.	Aq. communis 1000 gr.
7-1-'21	0.04 mgr.	0.085 mgr.	4.5 mgr.	0.025 mgr.	0.055 mgr.	in alle proeven, waarbij rekening is gehouden
7-1-'21	0.90 mgr.	2.10 mgr.	5 mgr.	0.85 mgr.	1.80 mgr.	met het calciumgehalte
8-1-'21	0.15 mgr.	0.40 mgr.	5 mgr.	0.095 mgr.	0.35 mgr.	v/h leidingwater.

Er blijkt tevens uit de proeven dat de bovengrenzen voor het uraanzout niet zoo sterk gesensibiliseerd werden als de

benedengrenzen. Er waren ook enkele gevallen waarbij geen merkbaaren invloed waar te nemen viel van choline op de bovengrens van het uraanzout. Bij een enkel hart zelfs hielden de pulsaties regelmatig aan, met elke willekeurige dosis uraanzout, hoe hoog ook, terwijl hierbij een pulseeren in sterk gecontraheerden toestand werd waargenomen. Het leek mij alsof de tonus het hart ondoorstroomd gemaakt had.

Ik experimenteerde in deze proeven meestal met 5 mgr. choline per liter **Ringer'sche** vloeistof, iets meer dan de minimale hoeveelheid benodigd choline. In de proeven in tabel 6 vermeld werd tevens de minimale hoeveelheid choline die noodig was opgezocht.

Tijdens een reeks proeven werd het cholinegehalte verhoogd. 10 mgr choline voldeed ook goed, hogere concentraties 20 mgr. en hooger werkten beslist vergiftigend op de harten.

Na het bepalen van de gesensibiliseerde grenzen voor het uraanzout, kwamen de harten bij het wederom uitspoelen met inactieve **Ringer'sche** oplossing veel spoediger tot stilstand als dat het geval was bij de proeven met het kaliumzout en choline, en van het uraanzout met adrenaline. Het schijnt dat de choline het uraanzout niet zoo goed in het hart vasthoudt.¹⁾

1) G. M. Streef, Kalium en zijn radio-actieve vervangers. Proefschrift Utrecht 1926.

TABEL, 6a.

Invloed van choline op de beneden- en bovengrens voor
Uranylnitraat.

(dosis in mgr. uranylnitraat)

Data in 1926 en 1927.

Data der proeven	Benedengrens voor Uranylnitraat bij afwezigheid van Choline	Bovengrens voor Uranylnitraat bij afwezigheid van Choline	Benedengrens voor Uranylnitraat bij aanwezigheid van Choline	Bovengrens voor Uranylnitraat bij aanwezigheid van Choline	Samenstelling van de <i>Ringer'sche</i> Vloeistof
4-10-'26	5.5 mgr.	12 mgr.	4.5 mgr.	11 mgr.	Bicarb. natric. 200 mgr. Chloret. natric. 6.5 gram Chloret. calcic 250 mgr. Aqua communis 1000 gram in alle proeven. Hierbij is rekening gehouden met het Calcium-gehalte van het leidingwater.
6-10-'26	7 mgr.	15 mgr.	6 mgr.	14 mgr.	
20-10-'26	6 mgr.	14 mgr.	5.5 mgr.	11 mgr.	
27-10-'26	9 mgr.	20 mgr.	7 mgr.	18 mgr.	
6-11-'26	8.5 mgr.	16 mgr.	8.5 mgr.	16 mgr.	
8-11-'26	10 mgr.	19 mgr.	7 mgr.	14 mgr.	
16-11-'26	12 mgr.	23 mgr.	10.5 mgr.	21 mgr.	
26-11-'26	8 mgr.	17 mgr.	6 mgr.	14 mgr.	
30-11-'26	11 mgr.	20 mgr.	9 mgr.	20 mgr.	
3-12-'26	14 mgr.	26 mgr.	14 mgr.	26 mgr.	
5-12-'26	13 mgr.	25 mgr.	9 mgr.	22 mgr.	
20-12-'26	9.5 mgr.	20 mgr.	9 mgr.	19 mgr.	
20-12-'26	12 mgr.	25 mgr.	11 mgr.	23 mgr.	
13- 1-'27	14 mgr.	26 mgr.	10 mgr.	20 mgr.	
25- 1-'27	7 mgr.	15 mgr.	6.5 mgr.	13 mgr.	
8- 2-'27	7.5 mgr.	16 mgr.	6 mgr.	15 mgr.	
20- 2-'27	7.8 mgr.	16.3 mgr.	7 mgr.	15 mgr.	
6- 3-'27	12 mgr.	25 mgr.	10 mgr.	22 mgr.	
22- 3-'27	8 mgr.	15 mgr.	6.5 mgr.	14 mgr.	

§ 7. INVLOED VAN ADRENALINE EN CHOLINE OP HET EVENWICHT KALIUM $\leftarrow \rightleftharpoons$ URANIUM.

In deze paragraaf is het ons doel na te gaan welken invloed adrenaline en choline tezamen hebben op de radioactieve elementen kalium en uranium.

Het bleek het beste dezen invloed zoowel bij hooge als bij lage evenwichten na te gaan.

Nadat een evenwicht ontstaan was op de wijze, zooals dit in de paragraaf over de techniek beschreven is, werd dus nagegaan welken invloed de toevoeging van adrenaline hierop had.

Als experimenteervloeistof werd gebruikt een adrenaline-oplossing 1 : 1000 van Parke Davis en Co., waarvan één gr. werd gebracht in een liter inactieve **Ringer'sche** oplossing.

Er werd begonnen met toevoeging van 1 cc. van deze adrenaline-oplossing per liter vloeistof aan het evenwichtsmengsel. Hierop werd eenige minuten gewacht, om den invloed te kunnen nagaan van den sensibilisator. Deze toevoeging bleek te gering, om een merkbaaren invloed te veroorzaken. Daarom werd met kleine giften, trapsgewijze, eerst met 1 cc., later met grootere giften, de concentratie van den sensibilisator verhoogd.

Ter verduidelijking van het hierboven vermelde willen wij nagaan, wat er gebeurde bij een der proefnemingen. Wij hadden een evenwicht verkregen van kalium en uranium in de verhouding van 110 mgr. kaliumchloride en 0.4 mgr. uranyl-nitrat, d.w.z. het hart, dat doorstroomd werd met een **Ringer'sche** vloeistof waarin p. L. aanwezig waren 110 mgr. KCl. en 0.4 mgr. uranyl-nitrat, was door deze vloeistof tot stilstand gekomen. In het vervolg zullen wij de evenwichten korthedshalve als volgt aangeven: 110 KCl. + 0.4 uranyl-nitrat = 0.

Bij toevoeging van adrenaline zagen wij dat het evenwicht werd verbroken door 8 mg. van deze vloeistof. Het

hart ging van stilstand over in fraai pulseeren. Aangezien dit pulseeren onder den invloed van de adrenaline ontstaan is, spreken wij hier van: adrenaline-kloppen. Het verbreken van het evenwicht kan alleen verklaard worden door het vermogen van adrenaline om uranium in sterkere mate in de hartspier vast te houden dan dit met kalium het geval is. Dit heeft **G. M. Streef** onlangs in zijn onderzoekingen quantitatief vastgesteld.¹⁾

Welken invloed zal nu toevoeging van choline hebben op dit, door adrenaline verbroken, evenwicht?

Op dezelfde wijze als dit met adrenaline gebeurde werd aan de vloeistof choline toegevoegd, voorzichtig met kleine giften, trapsgewijze, later met grootere giften opklimmend. Indien nu de concentratie van choline ongeveer 4 mgr. per liter **Ringer'sche** vloeistof bedraagt, zien wij dat het evenwicht door deze toevoeging weer hersteld wordt.

Bij steeds verdere verhooging van de cholineconcentratie, verlaat het hart zijn evenwichtstoestand en begint weer krachtig en regelmatig te pulseeren. Aangezien dit pulseeren onder invloed van choline ontstaat noemen wij het: choline-kloppen. Het sensibiliseerende choline heeft dus den invloed van den sensibilisator adrenaline op het evenwicht $K \leftarrow U$ opgeheven, waardoor wederom evenwicht intrad. Wij hadden dus een evenwicht voor ons waarin 4 stoffen een rol spelen, namelijk 2 radio-actieve stoffen (één Alpha- en één Bêta-straler) en 2 sensibilisatoren, waarvan de ééne een sterkeren invloed voor uraan ende andere een sterkeren invloed voor kalium heeft. Want choline sensibiliseert voor kalium sterker dan voor uraan en houdt daarenboven het kalium veel beter vast in de hartspier. Wij zouden kunnen spreken van een evenwicht tusschen adrenaline en choline (4 mgr. choline en 8 mgr. adrenaline = 0).

Zooals opgemerkt, is in de proef het cholinegehalte nog vermeerderd tot 60 mgr., waardoor choline-kloppen ontstond. Wij zijn in onze proefneming nog verder gegaan en ver-

1) **G. M. Streef**, Proefschrift Utrecht 1926.

hoogden weer de concentratie van de adrenaline, terwijl de hoeveelheden choline, kalium en uranium constant bleven. Als de adrenaline-concentratie weer zoo ver gestegen is dat eerst stilstand en bij verdere verhooging, adrenaline-kloppen intreedt, wordt wederom choline toegevoegd. Er werden door beurtelingsche concentratieverhoogingen der sensibilisatoren ,op deze manier verscheidene evenwichten bereikt. Opgemerkt dient nog te worden dat de hoeveelheden adrenaline en choline, die tot herstel en verbreking van de evenwichten noodig zijn, steeds grooter werden. In onze proef was het laatste evenwicht bij choline 140 mgr. en adrenaline 200 mgr. Op de hier beschreven wijze werden meerdere proeven genomen. Bij een andere reeks werd het aanvankelijke evenwicht verbroken door eerst choline toe te voegen waarna het door adrenaline-toevoeging weer hersteld werd. Op deze wijze krègen wij nog een aantal choline-adrenaline evenwichten.

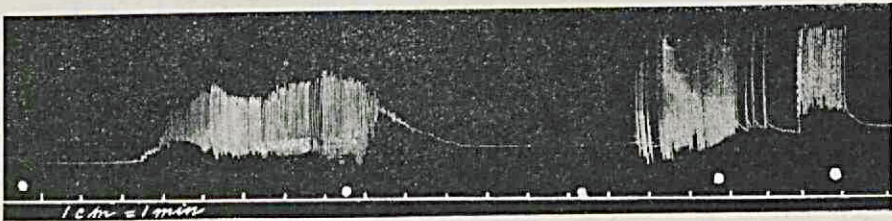


TABEL 7.

Data	Evenwichten Kalium \leftrightarrow Uranium in mgr.	Evenwichten, ontstaan uit het oorspronkelijk evenwicht K \leftrightarrow U door toevoeging van adrenaline en choline in mgr.			Samenstelling van de <i>Ringer'sche</i> vloeistof
1-2-'21	480 K + 2 U = 0	8 adr. + 2 ch. = 0	320 adr. + 150 ch. = 0	700 adr. + 250 ch. = 0	Bicarb. natrie 200 mgr. Chloret. natrie 6.5 gr. Chloret. calc. 250 mgr. Aq.com. 1000gr. (waarbij rekening is gehouden met het calc.-geh. v/h leidingwater).
3-2-'21	110 K + 0.4 U = 0	8 adr. + 4 ch. = 0	180 adr. + 60 ch. = 0	200 adr. + 140 ch. = 0	
3-2-'21	800 K + 3 U = 0	140 adr. + 25 ch. = 0	250 adr. + 50 ch. = 0	670 adr. + 150 ch. = 0	
4-2-'21	450 K + 1.5 U = 0	70 adr. + 15 ch. = 0	290 adr. + 130 ch. = 0	750 adr. + 310 ch. = 0	
4-2-'21	750 K + 4 U = 0	150 adr. + 24 ch. + 0	220 adr. + 20 ch. = 0	350 adr. + 110 ch. = 0	
6-12-'26	350 K + 20 U = 0	200 adr. + 100 choline = 0			
9-12-'26	650 K + 42 U = 0	300 adr. + 220 choline = 0			

FIGUREN 1 EN 2.

Overgang van adrenaline-kloppen (links op de curve) in choline-kloppen (rechts op de photo).



Figuur 1.

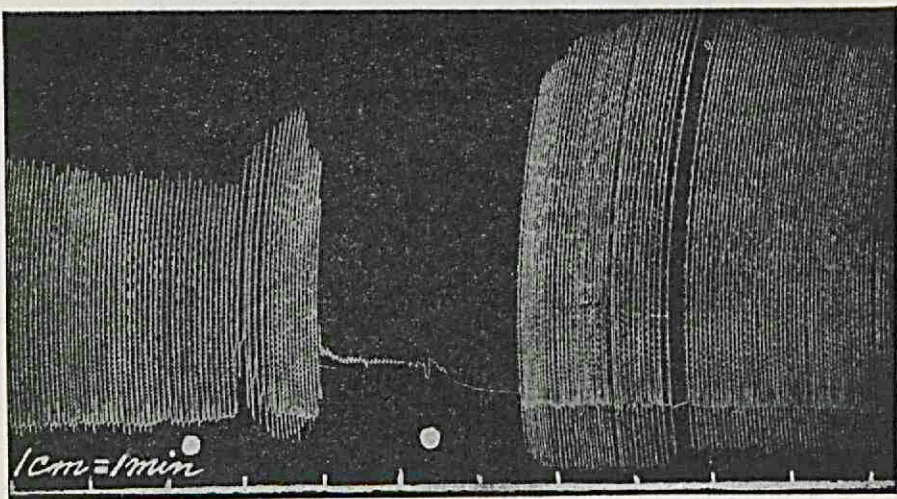
Evenwichten adrenaline-choline, ontstaan uit het oorspronkelijk evenwicht: 350 mgr. KCl. + 20 mgr. Ur.nitrat = 0.
Eerste witte stip van links: 200 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht Kalium—Uraan.

Tweede witte stip: 100 mgr. choline p. L. doet den evenwichtstoestand herstellen.

Derde witte stip: Verbreking van het evenwicht door toevoeging van 350 mgr. adrenaline p. L.

Vierde witte stip: Toevoeging van 150 mgr. choline p. L.

Vijfde witte stip: Verdere toevoeging van 100 mgr. choline doet het evenwicht weer herstellen.



Figuur 2.

Evenwicht adrenaline-choline, ontstaan uit het evenwicht:
650 mgr. KCl. + 42 mgr. Ur.nitrat = 0.

Links op de figuur ziet men fraaie hartpulsaties ontstaan door verbreking van het evenwicht Kalium—Uraan, door 300 mgr. adrenaline p. L. (adrenaline-kloppen).

Bij de eerste witte stip van links af, wordt 220 mgr. choline p. L. toegevoegd; hierdoor werd de evenwichtstoestand hersteld.

Tweede witte stip: Verdere verhooging van de choline-concentratie met 130 mgr. choline p. L., waardoor het hart wederom begint te pulseeren (choline-kloppen).

§ 8. INVLOED VAN ADRENALINE OP HET EVEN- WICHT KALIUM \longleftrightarrow URANIUM.

In deze paragraaf willen wij den invloed van den sensibilisator adrenaline op de evenwichten en de betrekkingen van de radio-actieve elementen tot dien sensibilisator nader bestudeeren.

Hiertoe werd gebruik gemaakt van de cascade methode.

Bij een reeks harten werden evenwichten gezocht voor kalium en uraan. Op de in het vorige hoofdstuk beschreven wijze werd nu adrenaline toegevoegd aan deze evenwichten, terwijl men de concentratie van den sensibilisator tragsgewijze dusdanig verhoogde, dat het evenwicht verbroken werd. Nadat het hart dan na dien verbroken evenwichtstoestand gedurende 5 minuten regelmatig gepulseerd had, hetgeen noodig was om tijdelijke herleving der pulsaties door inwendige prikkels te kunnen uitsluiten, werd kalium aan de doorstromingsvloeistof toegevoegd. Terwijl tragsgewijze een zekere dosis hiervan was toegevoegd, veranderde de toestand waarin het hart verkeerde.

Nadat gedurende eenige minuten het pulseeren langzamer en met kleiner uitslag doorging, ging het hart wederom tot stilstand over. Het evenwicht was aldus hersteld door toevoeging van kalium.

Dit berust op het in sterker mate vasthouden van uraan in de hartspier dan van kalium door den invloed, die adrenaline op het orgaan ten opz. van de beide elementen heeft. ¹⁾

Door deze eigenschap verbrak de evenwichtstoestand en kreeg men feitelijk uraankloppen. Door verhooging van de kaliumconcentratie werd die evenwichtstoestand weer hersteld. Als men aan dit nieuwe evenwicht wederom adrenaline toevoegt, ziet men bij een zekere doseering wederom het evenwicht verbroken worden, terwijl bij toevoeging van

1) G. M. Streef, Dissertatie, Utrecht 1926.

nieuw kalium in stijgende doseering weer een nieuw evenwicht ontstaat.

Op die manier kan men een reeks evenwichten vinden. Echter, om het evenwicht opnieuw te herstellen zijn steeds grootere hoeveelheden kalium noodig, terwijl ook de benoedigde dosis adrenaline tot verbreking van het evenwicht, zich in stijgende richting beweegt.

Als voorbeeld diene de volgende proefneming: Er was een evenwicht $200 \text{ KCl} + 7 \text{ U.} = \text{O}$. Hierbij werd gevoegd eerst 10 mgr. adrenaline¹⁾ na 5 minuten wachten werd de hoeveelheid vermeerderd tot 15 mgr., 20 mgr. adrenaline, enz.

Bij aanwezigheid van 30 mgr. adrenaline per liter Ringer'sche vloeistof werd het evenwicht verbroken en kreeg men fraai en krachtig pulseeren te zien. Nadat het hart 5 minuten lang flink doorgeklopt had, werd begonnen met verhooging van de kaliumconcentratie trapsgewijze met kleine giften opklimmend tot dat er 10 mgr. toegevoegd was. Hierop herstelde zich het evenwicht.

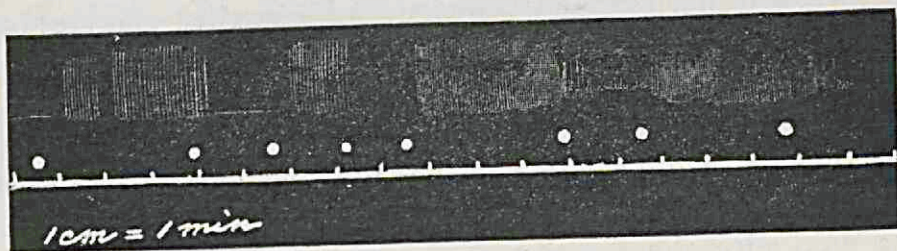
Daarna werd weder de adrenalineconcentratie met 10 cc. verhoogd en daardoor verbreking van het evenwicht ontstond, dat zich weer herstelde door toevoeging van 10 mgr. kaliumzout. Met 25 mgr. adrenaline weer verbreking en herstel met 200 mgr. kaliumchloride. Dus ook de kaliumdoseering beweegt zich in stijgende lijn. Tenslotte kon het evenwicht weer verbroken worden met 85 mgr. adrenalineoplossing en herstel van het evenwicht trad in bij toevoeging van 300 mgr. kaliumchloride. Voorts weer verbreking met 160 mgr. adrenalineoplossing en herstel met 400 mgr. kaliumchloride. En ten laatste nog verbreking met 360 mgr. adrenalineoplossing en herstel met 500 mgr. kaliumchloride. (Zie figuur 3 en 4).

Er zijn dus steeds grootere hoeveelheden adrenaline noodig ter verbreking, en tevens een steeds toenemende hoeveelheid kalium tot herstel van het evenwicht.

Op deze wijze werd met een reeks harten geëxperimenteerd en werden vele sensibilisatie-evenwichten gevonden. Opmerkelijk was, dat de harten zeer groote hoeveelheden

¹⁾ Solutio adrenalini van Parke Davis.

radioactieve stof en adrenaline verdroegen na beurtelingsche verbreking en herstellen van de evenwichten dor continue verhooging van die stoffen.



Figuur 3.

Evenwicht: 200 mgr. KCl + 7 mgr. Ur.nitrat = 0.

Eerste witte punt: 30 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

Tweede witte punt: 10 mgr. KCl p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte punt: 10 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

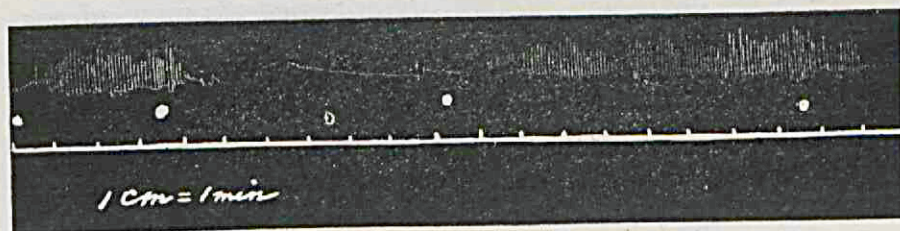
Vierde witte punt: 10 mgr. KCl p. L. herstelt den evenwichtstoestand.

Vijfde witte punt: 25 mgr. adrenaline verbreekt het evenwicht.

Zesde witte punt: 200 mgr. KCl. p. L. herstelt het evenwicht.

Zevende witte punt: 85 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

Achtste witte punt: 300 mgr. KCl. herstelt den evenwichtstoestand.



Figuur 4. (Vervolg van figuur 3).

Eerste witte punt van links: 160 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

Tweede witte punt: 400 mgr. KCl p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte punt: 360 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

Vierde witte punt: 500 mgr. KCl herstelt den evenwichtstoestand.

In onderstaande tabel 8 heb ik eenige evenwichten vastgelegd en de waarden voor adrenaline en kaliumchloride ter verbreking en herstel van het evenwicht erbij aangeteekend.

Ter toelichting van de tabel het volgende:

In de eerste kolom is achtereenvolgens voor 6 harten de benodigde hoeveelheid uraan zout en kaliumzout opgegeven, waarbij een evenwichtstoestand aanwezig was. In de tweede kolom geef ik achtereenvolgens voor dezelfde harten het aantal cc. sol. adrenaline 1 : 10⁶ dat noodig was om het evenwicht weer te verbreken. In de derde kolom vindt men het aantal mgr. kaliumchloride, dat noodig was om het evenwicht van dezelfde harten weer te herstellen. Zoo eenige malen voortgaande kan men de evenwichten steeds weer verbreken en herstellen en deze waarden vindt men in de opvolgende kolommen weer vermeld. In enkele gevallen werd 300 mgr. calciumchloride per liter Ringer'sche vloeistof gebruikt om het hart beter in staat te stellen deze hoge doseeringen te verdragen.

TABEL 8.

Invloed van adrenaline op het evenwicht $\text{Kalium} \rightleftharpoons \text{Uranium}$.
(dosis in mgr. der zouten)

Data	Evenwicht K/U	Adrenaline in mgr.	Kaliumchlo- ride in mgr.	Adrenaline in mgr.	Kaliumchlo- ride in mgr.	Adrenaline in mgr.	Kaliumchlo- ride in mgr.	Adrenaline in mgr.	Kaliumchlo- ride in mgr.	Adrenaline in mgr.	Kaliumchlo- ride in mgr.	Adrenaline in mgr.	Kaliumchlo- ride in mgr.	Samenstelling van de <i>Ringersche</i> vloeistof
6-2-'21	200 K + 7 U = 0	30	10	10	10	25	200	85	300	160	400	360	500	Bicarb. natr. 200 mgr.
6-2-'21	110 K + 7 U = 0	20	250	100	650	180	800	stilstand d. Kalium onder sterk hartwoelen					Chloret. natr. 6.5 gr.	
7-2-'21	800 K + 22 U = 0	30	160	450	500	660	880	(300 mgr. Ca cl 2 p. L.)					Chloret. calc. 250 mgr.	
7-2-'21	550 K + 22 U = 0	10	70	140	100	270	130	400	300	1200 (300 mgr. Ca cl 2 p. L.)			(tenzij anders vermeld)	
9-2-'21	760 K + 21 U = 0	20	140	320	440	550	750	840	1000	(300 mgr. Ca cl 2 p. L.)			A qua comm. 1000 gr.	
9-2-'21	160 K + 9 U = 0	25	190	085	470	240	830	620	1200	960				
		Verbreking v/h evenwicht	Herstel v/h evenwicht	Verbreking v/h evenwicht	Herstel v/h evenwicht	Verbreking v/h evenwicht	Herstel v/h evenwicht	Verbreking v/h evenwicht	Herstel v/h evenwicht	Verbreking v/h evenwicht	Herstel v/h evenwicht	Verbreking v/h evenwicht	Herstel v/h evenwicht	

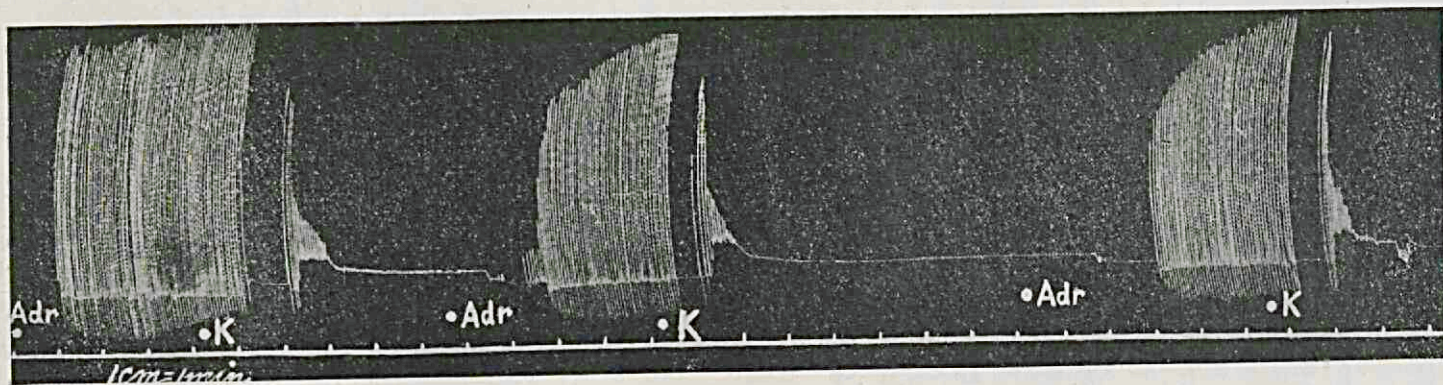
Bij een andere reeks harten werden soortgelijke resultaten als hierboven aangegeven gevonden. Echter waren er onder deze harten enkele, waarbij na een paar evenwichten verkregen te hebben, waarschijnlijk door vergiftiging, een blijvende verlamming intrad, waarna er dus niet meer mee te experimenteren viel.

Tenzij anders vermeld (in tabel 8) werd steeds de **Ringer'sche** vloeistof van onderstaande samenstelling gebruikt:

Bicarb. natric.	200 mgr.
Chloret. natric.	6.5 gr.
Chloret. calcic.	250 mgr.
Aqua communis	1000 gr.

**Invloed van adrenaline op een hoog evenwicht
Kalium \longleftrightarrow Uraan.**

Figuur 5, 6, 7, 8 en 9. No. 3 en 4 van Tabel 8.



Figuur 5.

Evenwicht: 800 mgr. KCl + 22 mgr. Ur.nitrat = 0.

Eerste witte punt van links: 30 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

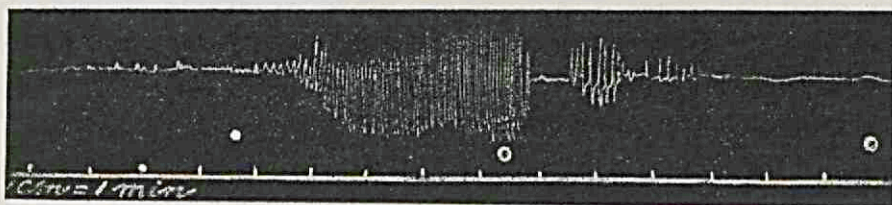
Tweede witte punt: Toevoeging van 160 mgr. KCl p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte punt: 450 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

Vierde witte punt: 500 mgr. KCl. p. L. herstelt het evenwicht.

Vijfde witte punt: 660 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht.

Zesde witte punt: 880 mgr. KCl. p. L. herstelt het evenwicht.



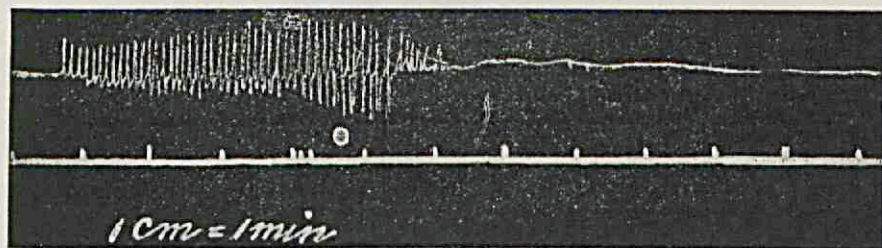
Figuur 6.

Evenwicht: 550 mgr. KCl + 22 mgr. Ur.nitrat = 0.

Eerste witte stip: 10 mgr. adrenaline p. L. toegevoegd aan het evenwicht, waardoor de evenwichtstoestand verbroken wordt.

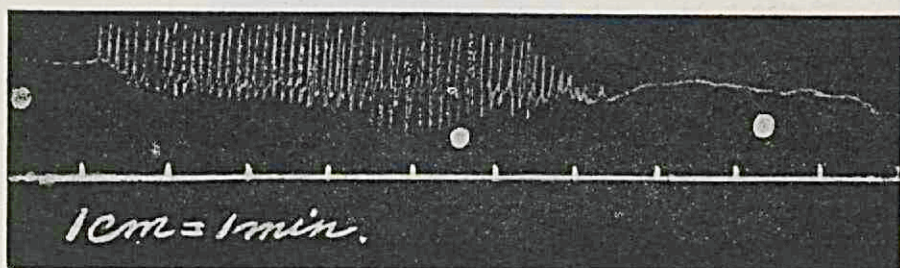
Tweede witte punt (van links): Toevoeging van 70 mgr. KCl p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte punt: Toevoeging van 140 mgr. adrenaline p. L. verbreekt wederom het evenwicht. (Ziet het vervolg op de onderstaande figuur).



Figuur 7. (Vervolg van de bovenstaande figuur 6).

Bij de witte punt wordt 100 mgr. KCl p. L. toegevoegd, waarop het evenwicht weer intreedt.



Figuur 8. (Vervolg van figuur 7).

Eerste witte punt van links: Toevoeging van 270 mgr. adrenaline p. L. Verbreking van het evenwicht.

Tweede witte punt: 130 mgr. KCl p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte punt: 400 mgr. adrenaline p. L. verbreekt het evenwicht. (Ziet vervolg op figuur 9).

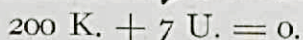


Figuur 9. (Vervolg van figuur 8).

Eerste witte punt van links: 300 mgr. KCl p. L. herstelt den evenwichtstoestand.

Tweede witte punt: 1200 mgr. adrenaline p. L. doet het evenwicht verbreken.

Invloed van adrenaline op een evenwicht



Hart 3. (No. 1 van tabel 8).

§ 9. INVLOED VAN CHOLINE OP HET EVENWICHT KALIUM \rightleftharpoons URANIUM.

Op soortgelijke wijze als in paragraaf 7 de invloed van adrenaline op de radioactieve elementen werd nagegaan, werden proeven gedaan omtrent den invloed van den sensibilisator choline op het kalium-uranium evenwicht, terwijl tevens nauwkeurig nagegaan werd, in welke verhouding choline en de radioactieve elementen in een mengsel tot elkaar staan. Choline sensibiliseert voor kalium sterker dan voor uraan, hetgeen uit de voorgaande onderzoeken gebleken is. Tevens blijkt dit uit de onderzoeken van **G. M. Streef**.¹⁾ Deze onderzoeker toonde quantitatief aan, dat choline het kalium bij doorstroming in veel sterker mate vasthield dan dit met uraan het geval is.

Indien choline toegevoegd wordt aan een evenwicht, zal het zijn invloed doen gelden, zoowel op de kalium-, als op de uraanwerking, doch wij kunnen, afgaande op het vooraf besprokene, reeds vermoeden, dat zijn invloed zich vooral zal doen gelden op de kalium-werking. Er kan dus verondersteld worden dat choline de werking van kalium op het hart in meerdere mate zal versterken dan die voor uranium. Het evenwicht moet volgens dezen gedachtengang, verbroken worden door de sensibilisatie met behulp van choline.

Deze veronderstelling werd aan de practijk getoetst. Daartoe werd bij een reeks harten, de kalium-uranium evenwichten ingesteld, waarna zij werden behandeld met choline.

Zooals om zuivere uitkomsten te verkrijgen, noodzakelijk is, werd met toevoeging van kleine giften van den sensibilisator begonnen en de concentratie met intervallen van 5 minuten, ter observatie van den toestand, waarin het doorstroomde hart verkeerde, verhoogd.

Nadat een zekere concentratie van het choline bereikt was,

1) **G. M. Streef**, Kalium en zijn radio-actieve vervangers. Proefschrift, Utrecht 1926.

merkt men op, dat het hart zijn stilstand verbreekt en fraai begint te pulseeren, m.a.w. : evenwichtsverbreking door ongelijke sensibilisatie door het choline.

Aangezien het bekend is, dat choline het kalium het sterkst sensibiliseert, zal het mogelijk zijn, dat verhooging van de uraanconcentratie, die meerdere sensibilisatie zal kunnen opheffen. Er werd daartoe uraniumzout aan de doorstromingsvloeistof toegevoegd, weder in zeer kleine dosis, trapsgewijs stijgend en steeds 5 minuten na elke verhooging afwachtend, wat er gebeuren zal. Werkelijk blijkt dat de toevoeging van het uraanzout in zekere hoeveelheid in staat is den evenwichtstoestand te herstellen, dus de meerdere sensibilisatie weer de neutraliseeren. Er is een tweede evenwicht ontstaan waarin het kalium constant gebleven is, doch waar de uraandosis hooger ligt. Door choline toevoeging gelukt het weer om het evenwicht opnieuw te verbreken. Zoo doorgaande, eerst met uraan, dan weer met choline, vinden wij bij de serie harten, die wij voor dit onderzoek gebruikten, een reeks evenwichten.

Opgemerkt dient te worden, dat zooals dit in de vorige proeven met adrenaline en het kalium het geval was, steeds grootere (met groote sprongen stijgend) hoeveelheden choline en uraan ter verbreking en herstelling van het evenwicht noodig zijn.

In tabel 9 zullen eenige voorbeelden van proeven gegeven worden. De harten verdragen, op enkele uitzonderingen na, zeer goed hooge doseeringen en blijven op de steeds varierende concentraties krachtig en fraai pulseeren.



TABEL 9.

Invloed van choline op het evenwicht Kalium \longleftrightarrow Uranium.
(dosis in mgr. uranyl nitraat)

Data	Evenwicht K/U	Choline in mgr. Verbreking v/h evenwicht	Uraan in mgr. Herstel v/h evenwicht	Choline in mgr. Verbreking v/h evenwicht	Uraan in mgr. Herstel v/h evenwicht	Choline in mgr. Verbreking v/h evenwicht	Uraan in mgr. Herstel v/h evenwicht	Choline in mgr. Verbreking v/h evenwicht	Uraan in mgr. Herstel v/h evenwicht	Choline in mgr. Verbreking v/h evenwicht	Uraan in mgr. Herstel v/h evenwicht	Choline in mgr. Verbreking v/h evenwicht	Hoeveelheid Ca cl 2 in mgr.
11-2-'21	500 K + 29 U = 0	20	8	50	10	90	12	150	15				300
11-2-'21	120 K + 6 U = 0	10	2	30	3	50	4.2	60	5.5	88]	7		250
13-2-'21	130 K + 6 U = 0	40	2	60	3	100	12	40	30				250
13-2-'21	110 K + 6 U = 0	20	2.5	35	4	80	6.25	130	9				250
14-2-'21	250 K + 5 U = 0	20	6	80	11	200	25						250
15-2-'26	110 K + 5 U = 0	20	1	04	5	120	Er bestaat geen evenwicht meer hoe groot de dosis Uraan ook.					250	
15-2-'21	650 K + 32 U = 0	0.015	6	39	9	85	14						300

Bij het evenwicht 500 K. en 29 U. = 0, werd door 20 mgr. choline de rustoestand verbroken; door 8 mgr. uraan toe te voegen werd het weer hersteld. Wederom verbrekking door 50 mgr. choline en weer hersteld door 10 mgr. uraan. Op deze manier doorgaande werden nog eenige hoogere evenwichten bepaald. In deze proefnemingen en in nog eenige, waarin een oorspronkelijk hoog evenwicht als uitgangspunt werd gebruikt, verhoogden wij het calciumgehalte tot 300 mgr. per liter Ringer'sche vloeistof, opdat het hart deze evenwichten en de daardoor ontstane kans op vergiftigingen zou kunnen doorstaan.

Invloed van Choline op het evenwicht Kalium—Uranium. (Zie figuur 10 en 11).



Figuur 10.

Evenwicht: 120 mgr. KCl + 6 mgr. Ur.nitraat = 0.

Eerste witte stip van links. 10 mgr. choline p. L. verbreekt het evenwicht.

Tweede witte stip: 2 mgr. Ur.nitraat p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte stip: 30 mgr. choline p. L. verbreekt het evenwicht.

Vierde witte stip: Herstel van den evenwichtstoestand door toevoeging van 3 mgr. Ur.nitraat p. L.

Vijfde witte stip: Verbrekking van het evenwicht door 50 mgr. choline p. L.

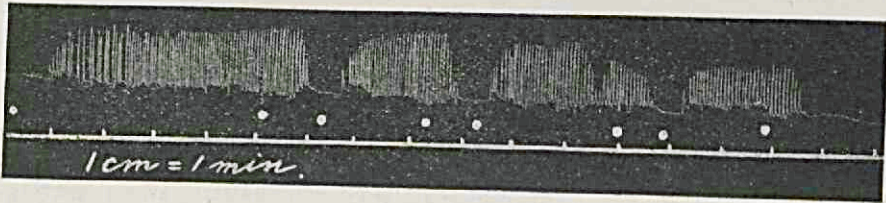
Zesde witte stip: 4.2 mgr. Ur.nitraat p. L. herstelt den evenwichtstoestand.

Zevende witte stip: 60 mgr. choline p. L. verbreekt den evenwichtstoestand.

Achtste witte stip: 5.5 mgr. Ur.nitraat p. L. doet het evenwicht herstellen.

Negende witte stip: Toevoeging van 88 mgr. choline p. L. doet den evenwichtstoestand verbreken.

Tiende witte stip: 7 mgr. Ur.nittraat p. L. herstelt het evenwicht.



Figuur 11.

Evenwicht: 450 KCl + 23 Ur.nittraat = 0.

Bij eerste witte punt: toevoeging van 20 mgr. choline p. Liter, waardoor de evenwichtstoestand verbroken wordt.

Tweede witte punt: Uraanconcentratie verhoogd met 4 mgr. p. Liter, waardoor het evenwicht hersteld wordt.

Derde witte punt: Toevoeging van 55 mgr. choline p. Liter verbreekt wederom het evenwicht.

Vierde witte punt: 6 mgr. Ur.nittraat p. Liter herstelt den evenwichtstoestand.

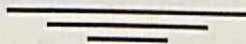
Vijfde witte punt: 75 mgr. choline p. Liter verbreekt het evenwicht.

Zesde witte punt: 9 mgr. Ur.nittraat p. Liter herstelt den evenwichtstoestand.

Zevende witte punt: 100 mgr. choline p. Liter verbreekt het evenwicht.

Achtste witte punt: Herstel van het evenwicht door toevoeging van 12 mgr. Uranyl nittraat per Liter.

N.B. Het calciumgehalte werd in deze proef verhoogd tot 300 mgr. p. Liter.



§ 10. INVLOED VAN DE TEMPERATUUR OP DE SENSIBILISATIE EN DE EVENWICHTEN.¹⁾

Het grootste deel der proeven werd verricht in het laboratorium bij kamertemperatuur van ongeveer 15 gr. Celcius. Bij lagere temperaturen zijn ook een reeks harten onderzocht op sensibilisatie en evenwichten (temperatuur was hierbij ongeveer 4 gr. Celcius).

Er werden verder proeven gedaan bij een temperatuur die om het nulpunt lag. Daartoe werd de flesch van Mariotte in een onverwarmd vertrek geplaatst in een groote stolp, waarin stukken ijs gelegd waren. Met een thermometer werd voortdurend geconstateerd, dat de temperatuur om het nulpunt bleef en dat dit ook het geval was met de doorstrooingsvloeistof.

Er werden bij de op deze wijze onderzochte harten geen duidelijke verschillen gevonden in sensibilisatie door hormonen ten opzichte van harten, die onderzocht waren bij kamertemperatuur.

Evenmin werden verschillen gevonden voor de proeven met evenwichten bij deze temperaturen.

Evenwichten, die bij kamertemperatuur waren gevonden, werden niet verstoord door daling van de temperatuur tot het vriespunt. Harten, die door sensibilisatie, bij een sterk verlaagd gehalte aan radioactieve stof, bij de nieuwe ondergrens begonnen te pulseeren, bleven doorkloppen.

Ditzelfde was het geval, indien de temperatuur verhoogd werd, nadat bij het nulpunt de gesensibiliseerde benedengrens bereikt was.

1) A. M. Streef, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht. 5e Reeks, deel 19, bldz. 1.

§ 11. SENSIBILISATIE VAN HET GEISOLEERDE
KIKVORSCHHART DOOR HISTAMINE, VOOR
HET RADIO-ACTIEVE ELEMENT KALIUM.

Evenals de in de vorige paragrafen beschreven proeven, was de samenstelling van de inactieve **Ringer'sche** vloeistof als volgt:

Bicarb. natric. 200 mgr.

Chloret. calc. 250 mgr.

Chloret. natric. 6.5 gr.

Aqua communis 1000 gr., waarbij rekening werd gehouden met het calciumgehalte van het leidingwater.

Voor de technische bijzonderheden, wat betreft opstelling en doorstroming van het gesuspendeerde kikkerhart wordt verwezen naar de paragraaf over de techniek.

Alvorens met de eigenlijke histamine-proeven te beginnen, werden de harten eerst doorstroomd met inactieve **Ringer'sche** vloeistof, tot stilstand ingetreden was. Dit duurde gemiddeld 30 minuten.

Histamine komt voor in het waterig extract van *secale cornutum*. Het is het Bêta-imidazol-aethylamine en is het eerst ontdekt door **Barger** en **Dale**.¹⁾

Histamine, dat een contractie van gladde spieren, o.a. van de uterus, veroorzaakt, werkt vaatverwijdend en bloeddrukverlagend.

W. Einis ging de werking op het geïsoleerde kikkerhart na.²⁾ Hij zag verschil in werking al naar mate de concentratie van het histamine was. Bij een concentratie van 1 : 100.000 zag hij frequentievermindering en versterking van de contracties. Bij sterkere concentratie van 1 : 10.000 tot

1) **Barger** en **Dale**, *Journal of Physiol.* Bnd. 40, 1910.

2) **W. Einis**, *Biochem. Zeitschrift*, Bnd. 52, S. 69.

1 : 5000 en nog hooger zag hij groepenvorming en periodieke hartstilstand optreden.

Door mij werk gebruikt Ergamine van Burroughs Wellcome en Co., dat in tablettenvorm in den handel gebracht wordt.

Ook **Halbertsma**) vond bij zijn onderzoekingen betreffende den invloed van radioactieve stoffen en hormonen op de vasomotorische prikkelbaarheid, invloed van histamine op de gevoeligheid der vaten voor de radio-actieve elementen en op de evenwichten. Ook **Mes** ²⁾ vond sensibilisatie en o.a. fraaie verbreking van evenwichten bij zijn onderzoekingen der automatische bewegingen van het kikvorschrectum.

Op ongeveer de zelfde wijze als bij adrenaline en choline werd bij histamine de sensibilisatie van het orgaan nagegaan voor het radio-actieve element kalium. Onder invloed van het histamine klopten de harten fraai en regelmatig zonder tonusverhooging. De mate van sensibilisatie was, bij de verschillende harten, nogal uiteenlopend.

Nadat eerst de beneden- en de bovengrenzen voor kalium waren vastgesteld, werden de harten wederom doorspoeld door inactieve **Ringer'sche** vloeistof totdat door uitspoeling stilstand was ingetreden. Eerst daarna werden de gesensibiliseerde beneden- en bovengrenzen bepaald.

In de meeste gevallen was 1 tablet Ergamine voldoende voor 1 Liter vloeistof.

De mate van sensibilisatie was verschillend en liep zeer uiteen, van 65 pct. tot 20 pct., gemiddeld 30 pct. Dit geldt voor de minimum hoeveelheid kalium.

Ook de bovengrens voor kalium wordt door histamine beïnvloed, echter niet in die mate als dit met de benedengrens het geval is.

Onderstaande tabel 10 geeft enkele waarden van beneden- en bovengrenzen weer, voor kalium met en zonder sensibilisatie door Histamine.

1) **K. T. A. Halbertsma**, De vasomotorische prikkelbaarheid onder invloed van radio-actieve elementen en Hormonen. Proefschrift, Utrecht, 1922.

2) **L. Mes**, Dissertatie, Utrecht 1926.

TABEL, 10.

Invloed van Histamine op de beneden- en bovengrens voor
Kaliumchloride.

(in mgr. kaliumchloride).

Data der proeven	Benedengrens voor K Cl. bij afwezigheid van Histamine	Bovengrens voor K Cl. bij afwezigheid van Histamine	Benedengrens voor K Cl. bij aanwezigheid van Histamine	Bovengrens voor K Cl. bij aanwezigheid van Histamine	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof
16-8-'26	500 mgr.	1100 mgr.	200 mgr.	700 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr.
17-8-'26	300 mgr.	700 mgr.	160 mgr.	550 mgr.	Chloret. natr. 6.5 gr.
15-8-'26	200 mgr.	450 mgr.	100 mgr.	375 mgr.	Chloret. calc.
18-8-'26	250 mgr.	560 mgr.	165 mgr.	470 mgr.	250 mgr.
18-8-'26	400 mgr.	750 mgr.	220 mgr.	640 mgr.	Aq. comm. 1000 gr.
19-8-'26	120 mgr.	260 mgr.	80 mgr.	200 mgr.	in alle proeven.
22-8-'26	28 mgr.	600 mgr.	700 mgr.	550 mgr.	Hierbij is rekening
22-8-'26	240 mgr.	555 mgr.	160 mgr.	490 mgr.	gehouden met het
25-8-'26	450 mgr.	860 mgr.	260 mgr.	750 mgr.	Calcium-gehalte van
1-9-'26	140 mgr.	300 mgr.	110 mgr.	270 mgr.	het leidingwater.

G. M. Streef vond als gemiddelde waarde voor de sensibilisatie van histamine voor kalium 25 pct. en stelde eveneens groote verschillen in sensibilisatie vast. 1)

Zoals bij de proeven met adrenaline en in mindere mate met choline, reeds opgemerkt werd, treft het ook hier dat de harten, die voor de histamineproeven gebruikt zijn, na doorstroming met inactieve Ringer'sche oplossing zoo lang blijven doorkloppen. In verband met de aschbepalingen van **G. M. Streef**, waaruit bleek dat het kalium in tegenwoordigheid van histamine door de hartspier niet wordt vastgehouden, indien de doseering van het kalium beneden de optimale doseering zonder sensibilisator is gebleven, zoekt men de verklaring voor het bovengenoemde langdurig pulseren in de grootere gevoeligheid van de histamineharten.

1) **G. M. Streef**, Quantitatieve bepalingen betreffende kalium en zijn radio-actieve vervangers in het hart. Proefschrift, Utrecht 1926.

§ 12. SENSIBILISATIE VAN HET GEISOLEERDE KIKVORSCHHART DOOR HISTAMINE, VOOR HET RADIO-ACTIEVE ELEMENT URANIUM.

Ook bij deze proeven werden de beneden- en bovengrenzen voor kalium vastgesteld en daarna met inactieve **Ringer'sche** vloeistof doorspoeld tot stilstand ingetreden was. Daarna werden de minima en maxima voor uranyl-nitrat onder invloed van histamine opgezocht.

Ook hier zijn weer groote verschillen in sensibilisatie op te merken. Bij alle proeven echter is zij duidelijk merkbaar. Er werden harten aangetroffen met 70 pct. sensibilisatie, terwijl de laagste waarden 20 pct. bedroegen. Als gemiddelde vond ik bij een reeks harten een sensibilisatie van 35 pct., dus een eenigszins hoogere waarde als voor de kaliumproeven.

Tonusverhooging onder invloed van histamine werd door mij niet gevonden. Ook de chronotrope en inotrope functie was bij de uraanproeven met en zonder histamine dezelfde.

Ter toelichting diene onderstaande tabel II, waarin de tweede en derde kolom de beneden- en bovengrenzen aangeven voor uranyl-nitrat (in mgr.) bij afwezigheid van histamine, terwijl de vierde en vijfde kolom de waarden voor de beneden- en bovengrenzen voor uranyl-nitrat (in mgr.) aangeven bij aanwezigheid van histamine. De eerste kolom vermeldt de data der proeven. In de laatste kolom tenslotte de samenstelling van de **Ringer'sche** vloeistof. De waarden voor het uranium zijn in alle kolommen uitgedrukt in mgr. uranyl-nitrat per Liter **Ringer'sche** vloeistof, terwijl in de proeven steeds 1 tablet Ergamine per Liter gebruikt werd.

In al deze proeven werd gebruikt *Rana esculenta*, geleverd door de Nederlandsche Heidemaatschappij te Arnhem.

Harten, die groepen vormden, werden van verdere proefnemingen uitgesloten.

G. M. Streef ¹⁾ vond een sensibilisatiewaarde van 25 pct.

1) loc. cit.

bij zijn uraanproeven, terwijl hij ook groote verschillen in sensibilisatie vaststelde.

TABEL II.

Invloed van Histamine op de beneden- en bovengrens voor Uranylnittraat.
(in mgr. uranylnittraat)

Data der proeven	Benedengrens voor Uranylnittraat bij afwezigheid van Histamine	Bovengrens voor Uranylnittraat bij afwezigheid van Histamine	Benedengrens voor Uranylnittraat bij aanwezigheid van Histamine	Bovengrens voor Uranylnittraat bij aanwezigheid van Histamine	Samenstelling van de Ringer'sche Vloeisiof
13-8-'26	9 mgr.	17 mgr.	2 mgr.	4.5 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr. Chloret. natr. 6.5 gr. Chloret. calc. 250 mgr. Aq. comm. 1000 gr. in alle proeven. Hierbij is rekening gehouden met het Calcium-gehalte van het leidingwater.
13-8-'26	4 mgr.	9 mgr.	1.5 mgr.	6 mgr.	
15-8-'26	7 mgr.	15.5 mgr.	4 mgr.	12 mgr.	
16-8-'26	5.5 mgr.	12 mgr.	2.5 mgr.	8 mgr.	
19-8-'26	8 mgr.	15 mgr.	5 mgr.	12.5 mgr.	
19-8-'26	10 mgr.	19 mgr.	7 mgr.	16 mgr.	
20-8-'26	6 mgr.	13 mgr.	1.5 mgr.	5.5 mgr.	
20-8-'26	13 mgr.	27 mgr.	8 mgr.	21 mgr.	
21-8-'26	8 mgr.	17 mgr.	3 mgr.	9 mgr.	
23-8-'26	12 mgr.	25 mgr.	10 mgr.	22 mgr.	
2-9-'26	8.5 mgr.	18 mgr.	6 mgr.	14 mgr.	
3-9-'26	6.5 mgr.	12 mgr.	2.5 mgr.	8.5 mgr.	

Uit bovenstaande waarden ziet men tevens, evenals dat met kalium het geval was, sterke beïnvloeding van de beneden- en bovengrens van uranium, waarbij echter opgemerkt moet worden, dat de sensibilisatie van de bovengrens zwakker is dan van de benedengrens.

Evenals bij de kaliumproeven duurt het bij deze uraanproeven opvallend lang, alvorens de inactieve Ringer'sche oplossing het hart door uitspoelen tot stilstand brengt, wanneer het te voren met histamine is behandeld.

Onder den invloed van dezen sensibilisator wordt het uraan door de hartspier langer vastgehouden. Uit quantitative bepalingen ¹⁾ is dit gebleken en tevens, dat uranium door histamine meer vastgehouden wordt dan kalium, een eigenschap die deze sensibilisator, hoewel in geringere mate, gemeen heeft met adrenaline.

1) G. M. Streef, loc. cit.

§ 13. INVLOED VAN HISTAMINE OP HET EVENWICHT KALIUM $\leftarrow\rightleftharpoons$ URANIUM.

Evenals bij de proeven met adrenaline en choline, werd de invloed van histamine nagegaan op de evenwichten van kalium en uranium. Deze evenwichten werden vastgesteld op de, in de paragraaf over de techniek, uitvoerig beschreven wijze.

De inactieve **Ringer'sche** vloeistof was van de volgende samenstelling:

Bicarbon. natric. 200 mgr.

Chloret. calcic. 250 mgr.

Chloret. natric. 6.5 gr.

Aqua communis 1000 gr., waarbij rekening is gehouden met het calciumgehalte van het leidingwater.

Er werden verscheidene proeven genomen met hooge evenwichten, die trapsgewijze werden gevonden, uitgaande van een laag evenwicht met verbreking, door toevoeging van uranyl-nitrat, en herstel van den evenwichtstoestand, door voorzichtige verhooging van de kaliumchloride-concentratie. Zoo voortgaande werd het hooge evenwicht vastgesteld.

Aan de proefnemingen met zeer hooge evenwichten is echter het risico verbonden, hoewel niet bij al deze evenwichten, dat de verbreking niet makkelijk intreedt en dan nog met weinig fraaie contracties, terwijl een verlamming van de hartspier door vergiftiging in kan treden, zoodat verdere proefnemingen uitgesloten zijn.

Tevens werd bij de proeven met het histamine opgemerkt, dat het evenwicht niet zoo spoedig beïnvloed wordt, als dit het geval was met adrenaline en choline. Het duurt langer, voordat een zich merkbaren invloed van histamine op de hartspier vertoont.

Tevens werd gevonden dat het door histamine verstoorde evenwicht hersteld kon worden door toediening van kaliumchloride. Dit komt doordat de sensibiliseerende werking voor

uranium sterker is dan voor kalium. Trouwens is met quantitative bepalingen ¹⁾ gevonden, dat de hartspier onder invloed van histamine het uranium meer bindt dan kalium. Ter toelichting van het bovenstaande volgt hier tabel 12, waarin eenige evenwichten vermeld worden. De eerste kolom geeft de data der proeven aan. De tweede kolom geeft de evenwichten aan, waarvan uitgegaan werd, terwijl de daaropvolgende kolom de hoeveelheid histamine aangeeft, uitgedrukt in tabletten, die noodig was om het evenwicht te verstoren. De vierde kolom geeft aan de hoeveelheden kaliumchloride in mgr. uitgedrukt, die noodig zijn om den evenwichtstoestand weer te herstellen, terwijl daarop volgt een kolom met de waarden voor de hoeveelheid histamine die noodig is, om het nieuwe evenwicht te doen verbreken. In de laatste kolom vindt men de samenstelling van de inactieve **Ringer'sche** vloeistof.

In alle evenwichtsproeven werden harten met groepvormige contracties of woelen van verdere proefneming uitgesloten.

1) **G. M. Streef**, loc cit.

TABEL 12.

Invloed van Histamine op de evenwichten
 Kalium \longleftrightarrow Uranium.
 (in mgr. kaliumchloride en uranyl nitraat)

Data der proeven	Evenwicht Kalium \longleftrightarrow Uranium	Verbreking v/h evenwicht Histamine in tabl.	Herstel v/h evenwicht Kaliumchloride in mgr.	Verbreking v/h evenwicht Histamine in tabl.	Herstel v/h evenwicht Kaliumchloride in mgr.	Samenstelling v/d enactieve Ringer'sche Vloeistof
13-11-'26	150 K + 5 U = 0	2 tabl.	30	3 tabl.	55	Bicarb. natr. 200 mgr.
20-11-'26	180 K + 9 U = 0	1 tabl.	35	2.5 tabl.	60	Chloret. natr. 6.5 gr.
2-11-'26	220 K + 25 U = 0	2 tabl.	45			Chloret. calac 250 mgr.
12-11-'26	70 K + 15 U = 0	1 tabl.	12	2 tabl.	25	Aq. communis 1000 gr.
22-11-'26	450 K + 35 U = 0	2 tabl.	100	3.5 tabl.	160	waarbij rekening ge- houden is met het Calciumghalte van het leidingwater.
18-11-'26	600 K + 45 U = 0	2 tabl.	120	4 tabl.	200	
27- 8-'26	180 K + 18 U = 0	2 tabl.	30	3 tabl.	80	
7- 8-'26	650 K + 48 U = 0	1 tabl.	100	1 tabl.	150	
25- 8-'26	700 K + 40 U = 0	2 tabl.	80	2 tabl.	170	
5- 8-'26	650 K + 50 U = 0	1 tabl.	70	2 tabl.	200	
2- 9-'26	600 K + 50 U = 0	2 tabl.	60	2 tabl.	140	
2- 9-'26	250 U + 20 U = 0	1 tabl.	40	1.5 tabl.	70	
20- 9-'26	450 K + 50 U = 0	1 tabl.	80	2 tabl.	140	

Bij enkele proeven bleek, zooals in de tabel in de derde proef, dat (na herstel van den nieuwen evenwichtstoestand), het door toevoeging van kaliumchloride niet meer mogelijk is het nieuwe evenwicht te verstoren. Hoogstwaarschijnlijk heeft hier het hart te veel te lijden gehad door vergiftiging door de verschillende chemische stoffen die er op ingewerkt hebben.

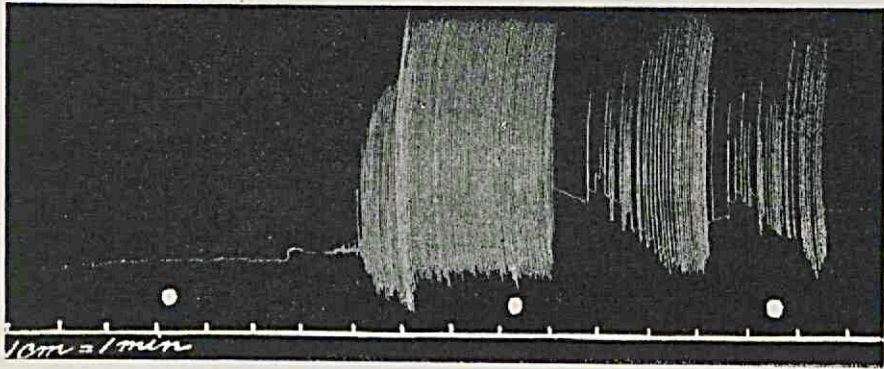
Evenals bij de evenwichtsproeven met choline en adrenaline, hoewel niet zoo duidelijk als daar, valt wederom op, dat bij elke nieuwe verbreking van het evenwicht en vooral bij elk herstel van een evenwicht door kaliumchloride steeds grootere hoeveelheden noodig zijn.

Onderstaande curven kunnen liet hier besprokene nog nader toelichten.

Invloed van Histamine op het evenwicht

Kalium \longleftrightarrow Uranium.

(Zie figuren 12 en 13).



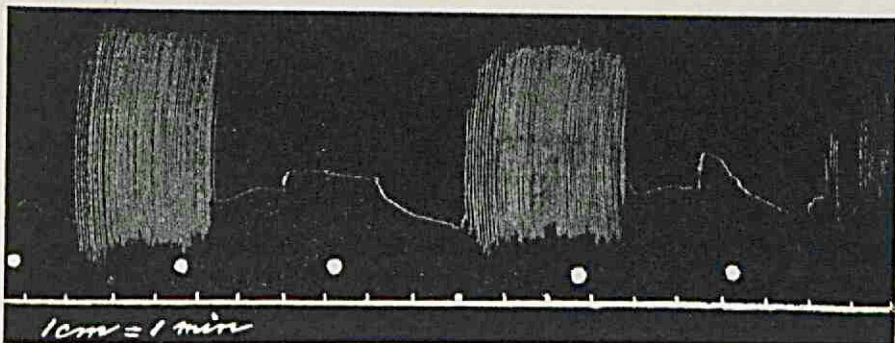
Figuur 12.

Evenwicht: 650 mgr. KCl + 48 mgr. Ur.nitraat = o.
Eerste witte stip: Toevoeging van 1 tablet Ergamine p. L. Hierdoor verbreking van het evenwicht.

Tweede witte stip: Toevoeging van 60 mgr. KCl p. L.

Derde witte stip: Toevoeging van 40 mgr. KCl p. L.

Door deze KCl concentratieverhoging wordt de evenwichtstoestand hersteld.



Figuur 13. (Vervolg van figuur 12).

Eerste witte stip: Toevoeging van 1 tablet Ergamine p. L. waardoor evenwichtstoestand verbroken wordt.

Tweede witte stip: 100 mgr. KCl p. L. herstelt het evenwicht.

Derde witte stip: 2 tabletten Ergamine p. L. toegevoegd. Verbreking van den evenwichtstoestand.

Vierde witte stip: 250 mgr. KCl p. L. toegevoegd, waardoor het evenwicht hersteld wordt.

Vijfde witte stip: Toevoeging van 3 tabletten Ergamine: Verbreking van het evenwicht.



§ 14. TEGENSTELLING VAN HISTAMINE EN
CHOLINE BIJ HET EVENWICHT

KALIUM \longleftrightarrow URANIUM.

Evenals er een tegenstelling bestaat tusschen adrenaline en choline in sensibiliseering voor de radio-actieve elementen kalium en uranium, bestaat er ook een antagonisme tusschen histamine en choline. De eerste stof sensibiliseert het sterkst voor de Alpha-stralers, terwijl choline dit het meest doet voor de Bêta-stralers. In casu sensibiliseert histamine uranium méér dan kalium, terwijl choline voor kalium méér sensibiliseert dan voor uranium. Indien men beide sensibilisatoren hun invloed laat uitoefenen op een bestaand evenwicht kalium \longleftrightarrow uranium, zullen zij ieder op zichzelf in staat zijn het evenwicht te verbreken. Aangezien echter de eene het evenwicht verbreekt door het te verschuiven naar de uraanzijde, terwijl de andere dit doet naar de kaliumzijde, kan men, althans theoretisch, verwachten dat er door toevoeging van beide sensibilisatoren in zekere verhouding, een nieuw evenwicht ontstaat. Het is a.h.w. een evenwicht tusschen de sensibilisatoren histamine en choline. Het is mij in een reeks proeven gelukt dit evenwicht tusschen histamine en choline vast te leggen en door verdere toevoeging van één dezer sensibilisatoren het evenwicht weer te verbreken. Door verhooging van concentratie van den anderen sensibilisator werd in de tusschentijden telkens weer een nieuw evenwicht teruggewonnen.

In de practijk bleek het niet zoo eenvoudig om de evenwichten vast te leggen tusschen histamine en choline als dit het geval was met adrenaline en choline. De tegenstelling tusschen histamine en choline ik ook niet zoo groot als die van adrenaline en choline.

In een paar proeven heb ik het oorspronkelijk evenwicht Kalium \longleftrightarrow Uranium eerst verbroken door histamine, daarna het evenwicht hersteld door toevoeging van choline en

door verdere concentratieverhooging van laatstgenoemden sensibilisator wederom verbreking van het evenwicht verkregen (choline-kloppen), waarna ik het hart uit zijn choline-kloppen wederom in een evenwichtstoestand terug bracht door toevoeging van adrenaline, waarna ik tenslotte door verdere verhooging van het adrenalinegehalte, adrenaline-kloppen verkreeg. De samenstelling der **Ringer'sche** vloeistof was dezelfde als in de vorige paragrafen opgegeven is.

Ter toelichting laat ik hier onderstaande tabel 13 volgen met enkele evenwichten, waarop de invloed is nagegaan van de sensibilisatoren onderling.

TABEL 13.

Tegenstelling van Histamine en Choline bij het evenwicht

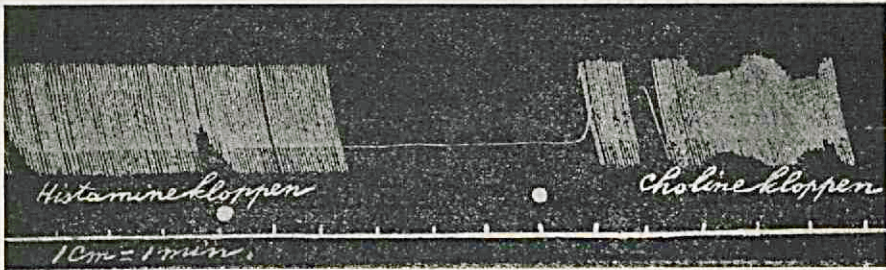
Kalium \longleftrightarrow Uranium.

(KCl en Uranyl nitraat in mgr.)

(Choline in c.M³., Histamine in tabletten Ergamine)

Data der proeven	Evenwichten, ontstaan uit het oorspronkelijk evenwicht Kalium-Uranium, door toevoeging van de sensibilisatoren Histamine en Choline in grammn.	Samenstelling der <i>Ringer'sche</i> Vloeistof
13-11-'26	150 KCl + 5 U = 0	2 tabl. Hist. + 0.01 Chol. = 0
18-11-'26	600 KCl + 25 U = 0	3 tabl. Hist. + 0.1 Chol. = 0
10-11-'26	150 KCl + 10 U = 0	1 tabl. Hist. + 0.05 Chol. = 0
15-11-'26	130 KCl + 18 U = 0	2 tabl. Hist. + 0.075 Chol. = 0
20- 8-'26	550 KCl + 40 U = 0	2 tabl. Hist. + 0.01 Chol. = 0
12- 9-'26	450 KCl + 32 U = 0	1.5 tabl. Hist. + 0.002 Chol. = 0
2-10-'26	850 KCl + 64 U = 0	2 tabl. Hist. + 0.01 Chol. = 0
15-11-'26	700 KCl + 45 U = 0	3 tabl. Hist. + 0.015 Chol. = 0
22-11-'26	650 KCl + 38 U = 0	3 tabl. Hist. + 0.02 Chol. = 0
25- 8-'26	750 KCl + 40 U = 0	2 tabl. Hist. + 0.02 Chol. = 0

Bicarb. natr. 200 mgr.
 Chloret. natr. 6.5 gr.
 Chloret. calc.
 250 mgr.
 Aq. communis
 1000 gr.
 waarbij rekening is
 gehouden met het
 Calcium-gehalte van
 het leidingwater.



Figuur 14.

Invloed van histamine en choline op het evenwicht

Kalium $\leftarrow = \rightarrow$ Uranium.

Datum 27-8-'26.

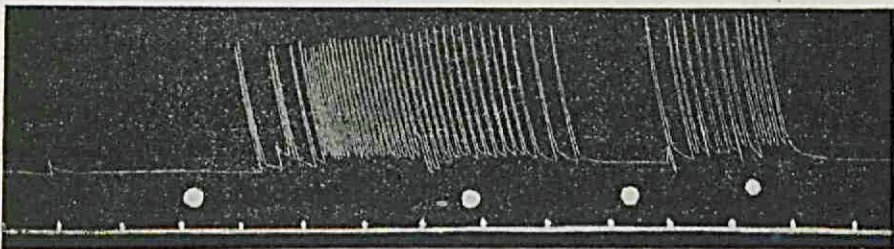
130 mgr. KCl en 18 mgr. Ur.nitraat = 0.

Door toevoeging van 2 tabletten Ergamine (Histamine) p. liter wordt het evenwicht verbroken (histamine-kloppen, links in de figuur).

Eerste witte stip van links: Toevoeging van 500 mgr. enzytol p. L. Hierdoor herstel van den evenwichtstoestand.

Tweede witte stip: Wederom toevoeging van 500 mgr. enzytol p. L. Hierdoor wordt het evenwicht verbroken (choline-kloppen in de figuur).

Toevoeging van 2 tabletten Ergamine p. L. herstelt den evenwichtstoestand.



Figuur 15.

Evenwicht: 150 mgr. KCl + 10 mgr. Ur.nitraat = 0.

Eerste witte stip van links: Toevoeging van 1 tablet Ergamine p. L. waardoor het evenwicht verbroken wordt.

Tweede witte stip: Toevoeging van 400 mgr enzytol p. L. waardoor er evenwichtstoestand intreedt.

Derde witte stip: Verdere toevoeging van 500 mgr. enzytol p. L. verbreekt het evenwicht.

Vierde witte stip: 2 tabletten Ergamine herstellen het evenwicht.

Invloed van de sensibilisatoren histamine, choline en adrenaline op het evenwicht Kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ Uranium.



(Zie figuur 16 en 17).

Evenwicht: 160 mgr. KCl + 12 mgr. Ur.nitrat = 0.

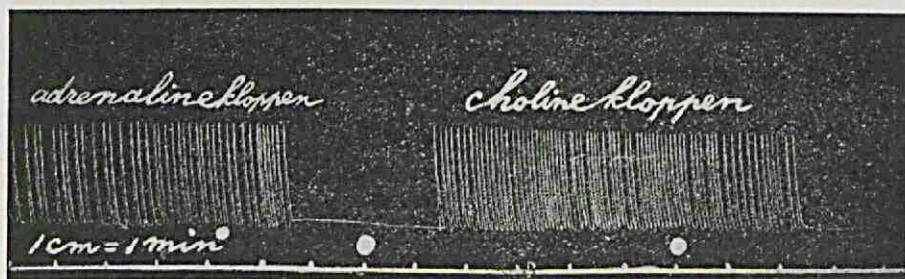
Eerste witte stip: Verbreking van het evenwicht door 2 tabletten Ergamine p. L. (Histamine-kloppen).

Tweede witte stip: 500 mgr. enzytol p. L. herstelt het evenwicht. (Choline-kloppen).

Derde witte stip: 500 mgr. enzytol p. L. verbreekt het evenwicht.

Vierde witte stip: 100 mgr. adrenaline herstelt het evenwicht.

Vijfde witte stip: 100 mgr. adrenaline p. L. verbreekt den evenwichtstoestand (adrenaline-kloppen) rechts in de figuur en op de vervolgfiguur links.

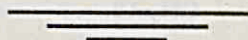


Figuur 17. (Vervolg figuur 16).

Eerste witte stip: 2 grm enzytol toegevoegd, waardoor evenwichtstoestand intreedt.

Tweede witte stip: 1 ga. enzytol doet het evenwicht verbreken (Choline-kloppen).

Derde witte stip: 4 tabletten Ergamine p. L. herstellen den evenwichtstoestand.

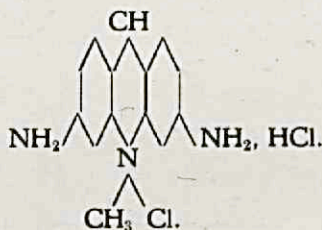


§ 15. INVLOED VAN TRYPAFLAVIN OP DE
 GEVOELIGHEID VOOR DE RADIO-ACTIEVE
 ELEMENTEN KALIUM EN URAAN.

Trypaflavin is een bruinrood, reukeloos poeder, dat het eerst door Benda werd gemaakt met de bedoeling het te gebruiken voor chemotherapeutische onderzoeken op trypanosomen ziekten, waarvoor Ehrlich het preparaat aanbevolen had.

Ehrlichs leerling Browning toonde later de groote waarde van trypaflavin als wond-antisepticum aan.

Trypaflavin is zuur. 3.6 diamino — 10 methyl-acridinium chlorid van de formule



Trypaflavin is zeer goed oplosbaar in water. Geconcentreerde oplossingen zijn donkerrood, bij verdunde oplossingen gaat de kleur over naar geel, terwijl sterke verdunningen groen fluoresceeren.

Evenals dit werd nagegaan met het onderzoek van adrenaline, choline en histamine op het sensibilisatievermogen, werd door mij eerst nagegaan, welken invloed trypaflavin had op de beneden- en bovengrens van kalium.

De proefnemingen werden begonnen met 50 mgr. trypaflavin op te lossen in een liter inactieve **Ringer'sche** vloeistof en vast te stellen, dat dit mengsel zonder meer niet in staat is, het orgaan tot kloppen te brengen. Daarna werd eerst de beneden- en bovengrens zonder aanwezigheid van trypaflavin opgezocht, dan het hart door uitspoeling met inactieve **Ringer'sche** vloeistof tot stilstand gebracht en ten slotte onderworpen aan doorstroming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof waarin trypaflavin was opgelost.

De toevoegingen van kaliumchloride geschieden in kleine giften (pl.m. 1/10 van de waarde van de juist gevonden benedengrens van kaliumchloride en deze toevoegingen stap voor stap herhaald.

Door trapsgewijze verhooging der concentratie van het element kalium, werd tenslotte de benedengrens en bij verdere concentratie verhooging ook de bovengrens van het radioactieve element gevonden onder invloed van trypaflavin.

Evenals bij adrenaline, choline en histamine werd een sterke beïnvloeding van de beneden- en bovengrens door trypaflavin vastgesteld.

De benedengrens werd het sterkst beïnvloed en werd gemiddeld 25 pct. verlaagd.

Ter illustratie verwijs ik naar de onderstaande tabellen.

Invloed van trypaflavin op de beneden- en bovengrens van Kalium.

Data der proeven	Benedengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Trypaflavin	Bovengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Trypaflavin	Benedengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Trypaflavin	Bovengrens voor Kaliumchloride bij afwezigheid van Trypaflavin	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof
25- 1-'27	80 mgr.	190 mgr.	62 mgr.	145 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr.
3- 2-'27	120 mgr.	270 mgr.	80 mgr.	240 mgr.	Chloret natr. 6.5 gram
12- 2-'27	95 mgr.	220 mgr.	82 mgr.	200 mgr.	Chloret calc. 250 mgr.
21- 2-'27	60 mgr.	165 mgr.	50 mgr.	145 mgr.	Aq. comm. 1000 gram
23- 2-'27	75 mgr.	150 mgr.	50 mgr.	120 mgr.	

Opgemerkt werd bij het experimenteren met trypaflavin, dat dit de tonus van de doorstroomde harten verhoogt.

Om deze reden werd het overeenkomstig met uranyl nitraat achterwege gelaten, hetgeen zonder bezwaar kan geschieden, omdat de aanstonds te beschrijven verbrekingen en terugdringen van het evenwicht Kalium—Uraan, op zichzelf de sensibilisatie van het orgaan ook voor den uraan-invloed met voldoende zekerheid aan het licht brengen.

§ 16. INVLOED VAN TRYPAFLAVIN OP HET EVENWICHT KALIUM—URAAAN.

Door mij werd bij een reeks evenwichten den invloed nagegaan van trypaflavin op evenwichten.

Nadat er evenwicht was gevormd werd trypaflavin hieraan toegevoegd.

Meestal werd daartoe 50 mgr. van deze acridin kleurstof per liter evenwicht gebruikt, welke ik even tevoren in een weinig water had opgelost.

Er trad zeer spoedig verbreking van het evenwicht op. Het evenwicht bleek te worden verschoven naar de uraanzijde. Door toevoeging van kalium wist ik het evenwicht te herstellen.

Trypaflavin werkt in zekere concentratie giftig op de hartspier.

Reeds 150 mgr. trypaflavin per liter werkt verlamdend op het kikkerhart. De tonus van het hart wordt snel grooter en er komt stilstand in sterk geconcentreerden toestand. In de meeste gevallen herstelt het hart zich niet met doorstroming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof van deze vergiftiging.

Het schijnt, dat de hartspier het trypaflavin stevig vasthoudt. Tenminste behoudt het hart zelfs nog na uren doorstromen met inactieve **Ringer'sche** vloeistof de typisch geelgroene tint.

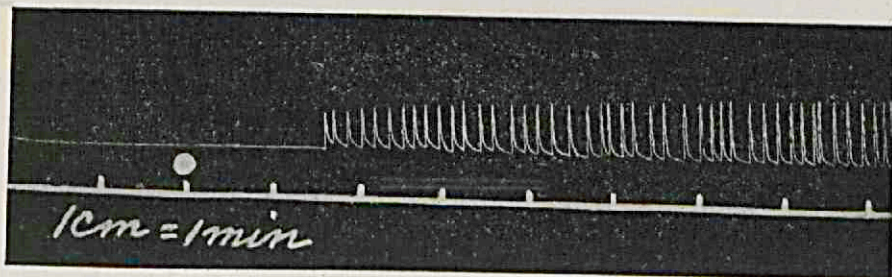
Na afloop der proeven moeten de flesschen en buizen langdurig gespoeld worden om van trypaflavin gereinigd te zijn.

Invloed van trypaflavin op het evenwicht Kalium—Uraan.

Data der proeven	Evenwicht Kalium-Uraan in mgr. van het K. en U. zout	Verbreking van het evenwicht door Trypaflavin in mgr. p. L. Ringersche Vloeistof	Herstel van het evenwicht door toevoeging van Kaliumchloride mgr. p. L.	Samenstelling der Ringer'sche Vloeistof
4- 3-'27	450 KCl. + 32 Ur. nitraat = O	50 mgr.	50 mgr.	Bicarb. natr. 200 mgr.
6- 3-'27	600 KCl. + 40 Ur. nitraat = O	100 mgr.	80 mgr.	Chloret natr. 6.5 gr.
7- 3-'27	400 KCl. + 22 Ur. nitraat = O	60 mgr.	70 mgr.	Aq. comm. 1000 gr.
15- 3-'27	240 KCl. + 15 Ur. nitraat = O	50 mgr.	100 mgr.	
21- 3-'27	360 KCl. + 20 Ur. nitraat = O	100 mgr.	65 mgr.	
26- 3-'27	250 KCl. + 18 Ur. nitraat = O	50 mgr.	40 mgr.	
3- 4-'27	300 KCl. + 22 Ur. nitraat = O	50 mgr.	55 mgr.	
10- 4-'27	500 KCl. + 32 Ur. nitraat = O	100 mgr.	90 mgr.	
16- 4-'27	450 KCl. + 27 Ur. nitraat = O	50 mgr.	100 mgr.	
18- 4-'27	550 KCl. + 35 Ur. nitraat = O	50 mgr.	80 mgr.	
20- 4-'27	280 KCl. + 18 Ur. nitraat = O	100 mgr.	40 mgr.	
24- 4-'27	700 KCl. + 45 Ur. nitraat = O	100 mgr.	125 mgr.	

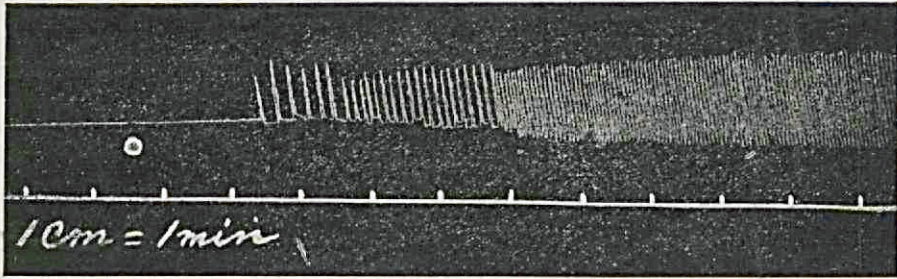
Onderstaande figuren 18 en 19 illustreeren de verbreking van het evenwicht door trypaflavin.

Figuur 18.



Evenwicht: 300 mgr. KCl + 16 mgr. Ur. nitraat = o.

Bij de witte punt wordt 50 mgr. Trypaflavin aan het evenwicht toegevoegd. Hierdoor hervat het hart zijn pulsaties.



Figuur 19 (15-3-1927)

Evenwicht: 240 mgr. KCl + 15 mgr. Ur.nitrat = 0.

Bij de witte stip wordt 50 mgr. Trypaflavin p. L. aan het evenwicht toegevoegd. Hierdoor wordt het evenwicht verbroken.

Trypaflavin, dat toegevoegd wordt aan een evenwicht, verbreekt dit, zooals uit de bovenstaande proeven gebleken is.

Die evenwichtsverbreking berust op ongelijke sensibilisatie van trypaflavin voor kalium en uraan. Uit de onderzoekingen bleek tevens, dat de verschuiving van het evenwicht door trypaflavin, teruggedrongen werd door toevoeging van kaliumchloride, dus door verhooging van de kaliumconcentratie.

Trypaflavin heeft dus voor uraan een sterker sensibilisatievermogen, als voor kalium.

Die sterke sensibilisatie voor uraan wordt opgeheven door verhooging der kaliumconcentratie.

=====

§ 17. SAMENVATTING.

ad paragraaf 1.

1. In den regel is voor het onderhouden der hartautomatie der winterkikvorschen een grootere dosis radio-actieve stof noodig dan voor die der zomerkikvorschen.
2. Uitzonderingen op dezen regel komen voor en maken het noodzakelijk zich steeds door toetsing met kalium omtrent den aard der te onderzoeken harten te oriënteren, alvorens proefnemingen te doen.
3. Het is niet onwaarschijnlijk, dat de afwezigheid of het in mindere mate aanwezig zijn van hormonen (adrenaline, choline), oorzaak is van dit verschil in gedrag t.o.v. de dosis radio-actieve stof.
4. Het hart der zomerkikvorschen is dan op te vatten als een gesensibiliseerd hart.

ad paragraaf 3.

1. Inactieve **Ringer'sche** vloeistof met adrenaline is op zich zelf niet in staat de hartautomatie te onderhouden. Men moet een geschikte dosis van een radio-actief element toevoegen.
2. Adrenaline werkt sensibiliseerend op het orgaan, wat zijn gevoeligheid voor de inwerking van de straling van kalium betreft.
3. De benedengrens wordt sterker gesensibiliseerd dan de bovengrens.
4. Bij het bereiken der bovengrens gaan zwakke, regelmatige contracties aan den stilstand vooraf.
5. Na doorstrooming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof keeren de contracties geleidelijk terug.
6. Stilstand treedt hier, bij voortzetting der doorstrooming met kaliumlooze vloeistof zonder adrenaline, later op dan bij harten waar tevoren geen adrenaline gebruikt is.
7. Verhooging van het adrenalinegehalte heeft geen merk-

baren invloed op de verschuiving van de beneden- en bovengrenzen.

ad paragraaf 4.

1. Adrenaline werkt sensibiliseerend op het orgaan, wat zijn gevoeligheid voor de straling van het radio-actieve element uranium betreft.
2. De benedengrens wordt sterker verlaagd dan de bovengrens.
3. De minimale hoeveelheid adrenaline voor de sensibilisatie voor de elementen kalium en uranium is ongeveer dezelfde.
4. Na doorstroming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof (zonder adrenaline) keeren de contracties geleidelijk terug.
5. Stilstand treedt bij de uraanharten later op dan wanneer tevoren geen adrenaline gebruikt is.
6. Verhoging van het adrenalinegehalte heeft geen merk-baren invloed op de verschuiving der boven- en beneden-grenzen.

ad paragraaf 5.

1. Inactieve **Ringer'sche** vloeistof met choline is op zich zelf niet in staat de hartautomatie te onderhouden.
2. Choline werkt sensibiliseerend voor het radio-actieve element kalium.
3. De benedengrenzen worden het sterkst verlaagd.
4. Na doorstroming met inactieve **Ringer'sche** oplossing (zonder choline) treedt later stilstand op dan bij de harten, die te voren niet met choline behandeld zijn.
5. Bij hogere kaliumdoseeringen sensibiliseert choline evenzeer. Er is dan een hogere dosis noodig.

ad paragraaf 6.

1. Choline werkt zwak sensibiliseerend voor het radio-actieve element uranium.

2. De bovengrenzen worden weinig of niet verlaagd.
3. Na doorstrooming met inactieve **Ringer'sche** vloeistof (zonder choline) treedt sneller stilstand op dan dit bij de proeven met choline en kalium en bij die met adrenaline en uranium tijdens de uitspoeling het geval was.

ad paragraaf 7.

1. Adrenaline is in staat het evenwicht kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uranium te verbreken, doordat het uranium sterker gebonden wordt dan het kalium (adrenalineklappen).
2. Door choline kan het evenwicht weer hersteld worden, omdat het kalium sterker gebonden wordt dan het uranium.
3. Bij een grootere dosis choline wordt het evenwicht weer verbroken (cholineklappen).
4. Bij afwisselend herstel en verbreken der evenwichten zijn steeds grootere hoeveelheden adrenaline en choline nodig.
5. Wordt eerst choline en daarna adrenaline gebruikt ter herstelling en verbreking der evenwichten dan blijven de resultaten dezelfde.

ad paragraaf 8.

1. Na verbreking van het evenwicht kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uranium door adrenaline, door sterkere binding van het uranium (uraniumklappen) kan het evenwicht weer hersteld worden met kalium en weer verbroken met adrenaline, enz.
2. Er zijn steeds grootere hoeveelheden van deze stoffen nodig om achtereenvolgens de evenwichten te verbreken en te herstellen.

ad paragraaf 9.

1. Na verbreking van het evenwicht kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uranium door choline, door sterkere binding van het kalium (kaliumklappen), kan het weer hersteld worden met uranium en weer verbroken worden met choline, enz.
2. Er zijn steeds grootere hoeveelheden van deze stoffen nodig om achtereenvolgens de evenwichten te verbreken en te herstellen.

ad paragraaf 10.

1. Bij temperaturen van 15 gr. C., 4 gr. C., 0 gr. C., werd geen merkbaar verschil in het verloop van de proeven gevonden.
2. De evenwichten werden door daling van de temperatuur niet verstoord.
3. Bij lage temperatuur bleven harten bij de ondergrens doorkloppen.
4. Indien bij het nulpunt een evenwicht bereikt was, bleven de harten bij het stijgen van de temperatuur in stilstand.

ad paragraaf 11.

1. Histamine sensibiliseert in eenigszins uiteenlopende mate voor het radioactieve element kalium.
2. De bovengrens voor kalium wordt het minst beïnvloed.
3. Na uitspoeling met inactieve **Ringer'sche** oplossing bleven de harten lang doorkloppen, evenals dit met adrenaline en in mindere mate met choline het geval was.
4. Wellicht berust dit op de grootere gevoeligheid van de histamineharten voor kalium. (**Streef** vond dat het kalium door histamine niet vastgehouden werd).

ad paragraaf 12.

1. Histamine sensibiliseert in eenszins uiteenlopende mate voor het radioactieve element uranium.
2. De sensibilisatie van de bovengrenzen is het geringst.
3. Na doorstrooming met inactieve **Ringer'sche** oplossing kwam later een stilstand dan dit het geval is met harten die te voren niet met histamine behandeld zijn.
4. Onder invloed van histamine wordt uranium langer vastgehouden door de hartspier dan kalium, evenals dit met adrenaline het geval is.

ad paragraaf 13.

1. Histamine heeft niet zo'n sterke invloed op het evenwicht kalium \longleftrightarrow uranium, als dit met adrenaline en choline het geval is.

2. Het door histamine verstoorde evenwicht kan hersteld worden door toevoeging van kalium, omdat de sensibilisatie voor uranium sterker is dan voor kalium.
3. Er zijn steeds grootere hoeveelheden histamine en kaliumchloride noodig voor verbreking en herstel van de achtereenvolgens te verkrijgen evenwichten.

ad paragraaf 14.

1. Histamine sensibiliseert het sterkst voor de Alpha-stralers (uranium). Het evenwicht wordt naar de uraanzijde verschoven.
 2. Choline sensibiliseert het sterkst voor Bêta-stralers (kalium). Het evenwicht wordt naar de kaliumzijde verschoven.
 3. Door beide sensibilisatoren samen te voegen is een nieuw evenwicht mogelijk.
 4. De tegenstelling histamine-choline is niet zoo groot als die van adrenaline-choline.
-

§ 18. BESLUIT.

In 1909 beschreef **Tappeiner** ¹⁾ voor de stralen van het zichtbare licht en in 1917 **Zwaardemaker** ²⁾ voor de corp. stralen der radio-actieve elementen, dat fluoresceïne en eosine gevoeligheid van sommige organismen, resp. organen voor de stralen verhoogden.

Wat de sensibilisatie voor radio-activiteit betreft, bleek fluoresceïne de sterkste werking voor de alpha-stralers, eosine voor de bèta-stralers te hebben.

Zwaardemaker zocht in verband met dezen vondst het verschil in gedrag tusschen de winter- en zomerkikvorschen, te verklaren door een sensibiliseerenden invloed door hormonen aan te nemen. Gaan wij na, hoe het gedrag van een op sensibilisatie te onderzoeken stof het best kan geschieden, dan blijkt hiervoor in het bijzonder in aanmerking te komen de beïnvloeding van het radio-physiologisch evenwicht door die stof. Bij gelijktijdige aanwezigheid van een aantal (negatief-geladen) bèta-stralen en een radio-aquivalente hoeveelheid (positief geladen) alpha-stralen, staat het hart stil. Begint het hart na toevoeging der te onderzoeken stof te pulseeren, dan heeft één der radio-actieve elementen van het mengsel de overhand. Door na te gaan welk van de elementen nog toegevoegd moet worden om opnieuw een evenwicht te krijgen, kan men bepalen welke van de radio-actieve stoffen het overwicht gekregen had. De stof kan dan sensibiliseerend voor het ééne, of desensibiliseerend voor het ander element gewerkt hebben. Door proeven als in de vorige paragrafen beschreven, is dit nagegaan.

Wanneer men zich een denkbeeld wil vormen van de wijze waarop de radio-actieve ionen de spiercel beïnvloeden, ligt

1) **H. von Tappeiner**, *Ergebnisse der Physiolog.* 1909, Bnd. 8 pag 698

2) **Zwaardemaker**, *Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetens.* 1917, Vol. 20, No. 6, p. 768.

Idem, *Deel 29*, p. 390, 1920.

Idem, *Archiv. internat. de physiolog.* t. 18, pg. 292.

de aannahme van een adsorptie-binding meer voor de hand, dan die van een chemische binding. Immers indien men de hartspier afwisselend met verschillende radio-actieve stoffen doorstroomt, reageert het hart zoo goed als onmiddellijk hierop, terwijl de processen ook onmiddellijk omkeerbaar zijn.

Men kan hier een analogie trekken met de herhaaldelijk beschreven gelijktijdige adsorptie van azijnzuur en een zout der alkali-metalen aan beenderkool met de hieruit resulterende verhooging van de adsorptie-constante.

Bij een deel der sensibilisatoren hebben wij te doen met een **adsorptie-bevordering** der radio-actieve ionen aan de spiercel en niet met een verdringing dezer ionen.

Bij een evenwicht zijn er tweeërlei soort ionen aan de cel gehecht. Wordt het evenwicht verbroken, dan kan men zich voorstellen, dat één dezer radio-actieve ionen sterker geadsorbeerd wordt dan de andere en daarmee het radio-physiologisch evenwicht opgeheven wordt.

G. M. Streef ¹⁾ vond bij zijn quantitative bepalingen dat lingen dat het kalium, in de proeven met adrenaline, **niet** in meerdere mate vastgehouden wordt dan bij doorstroming met dezelfde kaliumdosis zonder adrenaline. De sensibilisatie moet hier gezocht worden in een directen invloed van den sensibilisator op de gevoeligheid van het hart, tengevolge waarvan met een minder sterke prikkel volstaan kan worden. De invloed van het licht speelt hierbij geen rol.

Bij het uranium hebben wij met andere verhoudingen te doen. Hier wordt het uraan **wel** in meerdere mate door de spier vastgehouden, zooals ook door **Streef** is aangetoond. Wellicht hebben wij hier te doen met een aanvankelijke adsorptie gevolgd door één praecipitatie. Het uraan kan weer uitgespoeld worden, terwijl voor de praecipitatie pleit de door **Streef** opgemerkte tegenstrijdigheid, dat het uraan enerzijds in de **Ringer'sche** vloeistof slechts binnen nauwe grenzen toelaatbaar is, terwijl de hoeveelheid uraan, die door de spier vastgehouden wordt zeer aanzienlijk kan toenemen

1) loc. cit.

zonder dat stilstand intreedt. De weeke straling van de alpha-stralen van het uranium, zou hierbij een remmenden invloed ondervinden van het praecipitaat der uraanzouten op de binnenvlakte van het cor. Adrenaline kan hier de oorzaak zijn van het beter vasthouden der uraanzouten in de hartspier.

In de proeven met choline op het element kalium moeten wij ons ook voorstellen, dat het element kalium in **hoogere** mate wordt vastgehouden dan dit zonder den sensibilisator het geval zou zijn. Quantitatieve bepalingen bleken dit te bevestigen. (**Streef**).

Bij de quantitatieve bepalingen omtrent den invloed van choline op de hoeveelheid uraan, bleek dit laatste **niet** in meerdere mate vastgehouden te worden.

Uit de laatste twee beschouwingen volgt reeds, dat bij een evenwicht kalium-uranium, door toevoeging van choline, een verschuiving naar het kalium (bêta-kant) zal plaats hebben, daar de sensibilisatie t.o.v. het uranium zwak is en dit ook niet in meerdere mate wordt vastgehouden, wat wel het geval is met het kalium.

Adrenaline zal het evenwicht kalium—uranium verschuiven naar de uraniumzijde (alpha-kant), daar het uranium in sterke mate wordt gebonden en van grooter beteekenis is dan de vermeerderde gevoeligheid van de kaliumharten onder adrenaline-invloed.

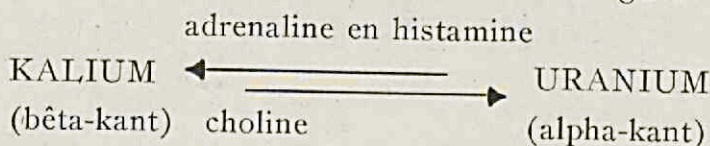
Evenals bij de proeven met de adrenaline-harten, bleken de histamine-harten na doorstrooming met kaliumvrije **Ringer**-oplossing langer te blijven doorkloppen dan dit het geval is met de choline-harten. Nu vond **Streef**, dat de aanwezigheid van histamine geen invloed had op het kalium-gehalte der harten, gelijk dat ook voor adrenaline t.o.v. kalium reeds vermeld is. De verhoogde gevoeligheid door de aanwezigheid van adrenaline of van histamine schijnt ook geruimen tijd aanwezig te kunnen blijven.

Bij de proeven met histamine t.o.v. het element uranium werd een duidelijke sensibilisatie gevonden, die evenals bij de proeven met adrenaline t.o.v. uranium blijkt te berusten op een in sterkere mate vasthouden van het element uranium

door de aanwezigheid van het histamine. Dit feit is ook door **Streef** bij zijn aschbepalingen vastgesteld.

De evenwichten kalium-uranium worden door histamine verschoven naar de uraniumzijde (alpha-kant).

Histamine gedraagt zich t.o.v. kalium-uranium evenwichten m.a.w. als adrenaline t.o.v. de evenwichten. Schematisch voorgesteld hebben wij onderstaande verhoudingen:

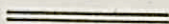


Uitgaande van de, in de inleiding opgeworpen veronderstelling, is het zeer wel mogelijk te achten, dat de zomerkikvorsch en in een gesensibiliseerden toestand leven, voornamelijk door den invloed van hormonen. In dezen gedachtingang zou het begrijpelijk mogen heeten, dat de doseeringen zoo geweldig verschillen voor de individueele harten. Wanneer bepaalde sensibilisatoren aanwezig zijn, kan het orgaan aan deze een buitengewone gevoeligheid danken, welke het inboet, wanneer op den duur de bedoelde sensibiliseerende stoffen worden weggespoeld. Ontbreken in een bepaald jaargetijde of in een bepaalden toestand van gevangenschap en ondervoeding deze hypothetische sensibilisatoren, dan wordt plotseling veel radio-activiteit vereischt om het orgaan kloppende te houden.



CONCLUSIES.

1. Adrenaline sensibiliseert het hart voor de inwerking zowel van kalium- als van uraanstraling.
2. Een kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uraan evenwicht wordt door adrenaline verschoven op zoodanige wijze, dat de invloed van uranium de overhand krijgt en dientengevolge de functie terugkeert.
3. Choline sensibiliseert het hart voor de inwerking zowel van kalium- als van uraanstraling, doch eerstgenoemde invloed is veel sterker dan de tweede.
4. Een kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uraan-evenwicht wordt door choline verschoven op zoodanige wijze, dat de invloed van kalium de overhand verkrijgt en dientengevolge de functie terugkeert.
5. Histamine sensibiliseert het hart voor de inwerking zowel van kalium- als van uraanstraling.
6. Een kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uraan-evenwicht wordt door histamine verschoven op zoodanige wijze, dat de invloed uranium de overhand verkrijgt en dientengevolge de functie terugkeert.
7. Trypoflavin sensibiliseert het hart voor de inwerking zowel van kalium als uranium.
8. Het evenwicht kalium $\leftarrow \rightleftharpoons \rightarrow$ uranium wordt door trypoflavin verschoven en wel zoodanig, dat de uranium-werking de overhand krijgt.
9. De temperatuur wijzigt de sensibilisatie niet merkbaar.
10. Het onderscheid der hart-automatie 's winters en 's zomers zal wel in hoofdzaak berusten op de groote verschillen in concentratie der sensibilisatoren bij het begin der proef in het orgaan aanwezig.



INHOUD

	Blz.
Paragraaf 1. Inleiding	11
„ 2. Techniek van het doorstroomen	18
Sensibilisatoren:	
„ 3. Adrenaline t. o. v. Kalium	22
„ 4. Adrenaline t. o. v. Uranium	27
„ 5. Choline t. o. v. Kalium	33
„ 6. Choline t. o. v. Uranium	38
„ 7. Adrenaline-Choline mengsel of het evenwicht Kalium—Uranium	42
„ 8. Adrenaline t.o.v. het evenwicht Kalium—Uranium	48
„ 9. Choline t. o. v. het evenwicht Kalium—Uranium	57
„ 10. Temperatuursinvloed op sensibilisatie en evenwichten	62
„ 11. Histamine t. o. v. Kalium	63
„ 12. Histamine t. o. v. Uranium	66
„ 13. Histamine t. o. v. het evenwicht Kalium—Uranium	68
„ 14. Tegenstelling van Histamine en Choline t. o. v. het evenwicht Kalium—Uranium	73
„ 15. Invloed van tryptaflavin op de gevoeligheid voor de radio-actieve elementen Kalium en Uraan	78
„ 16. Invloed van tryptaflavin op het evenwicht Kalium—Uraan	80
„ 17. Samenvatting	83
„ 18. Besluit	88
„ 19. Conclusies	93

STELLINGEN.

I.

Het erfelijkheidsonderzoek zou o. m. zeer gediend worden, indien elke medicus-practicus, de in zijn praktijk voorkomende identieke tweelingen beschreef, gediagnosticeerd volgens de dactyloscopische en anthropologische identiteits-methoden.

II.

Het alcoholvraagstuk ondervindt van practisch-geneeskundige zijde in het algemeen onvoldoende belangstelling.

III.

De lachgas-narcose verdient de voorkeur boven alle andere inhalatiemethoden.

IV.

Bij de behandeling der gonorrhoe verdient het gebruik van intraveneuze trypaflavine-injecties ruime toepassing.

V.

Bij hardnekkige gevallen van psoriasis verdient de intraveneuze goud-behandeling met triphal aanbeveling.

VI.

De geneesheer die massa-keuringen verricht bij onze dienstplichtige mannen, krijgt een zeer ongunstigen indruk van hunne lichamelijke gesteldheid.

VII.

Het is aanbevelenswaardig, bij alle cataract-operaties de lenskapsel met het kapselpincet van KALT aan te vatten, in plaats van deze te openen met het cystitoom.

STELLENGEN

I.

Het onderscheidend kenmerk van de in deze mededeeling
worden, indien elke medicus-geneesheer de in deze mededeeling
voorkomende identische teekenen bezigt, behoeft hij
er niet te twyfelan, dat de beschrevene teekenen, en anthropologische
identificatiemethoden.

II.

Het alcoholisatiepunt, trichium van geschied-geen-
kunding tijde in het algemeen onverschillen, behoeft hij

III.

De lichaamsmaat, verhouding de lengte, boven alle
andere identificatiemethoden.

IV.

Bij de behandeling der geslachtteekenen, behoeft hij te
kijken van intusschen, typische, opmerken, om de

V.

Bij lichaamsmaat, verschillen van geslacht, verhouding de
intusschen, opmerken, om de typische, opmerken.

VI.

De geslachtteekenen, die in deze mededeeling vermeld zijn, zijn
verschillen, om de typische, opmerken, om de

VII.

Het in deze mededeeling, bij alle lichaamsmaat-
teekenen, met het karakteristiek van de L.I. van
vraag, in plaats van deze te openen met het

D
U
1