



De invloed van radio-actieve stoffen en vrije bestraling op den vagus van het hart

<https://hdl.handle.net/1874/266957>

Med. diss. 1910

A 4 191

DE INVLOED VAN RADIO-ACTIEVE
STOFFEN EN VRIJE BESTRALING
OP DEN VAGUS VAN HET HART

J. W. LELY

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

A. qu.
192

DE INVLOED VAN RADIO-ACTIEVE STOFFEN EN
VRIJE BESTRALING OP DEN VAGUS VAN HET HART

DE INVLOED VAN RADIO-ACTIEVE STOFFEN EN
HET BEESTALING OP DEN VADER VAN HET HART

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3587 8010

DE INVLOED VAN
RADIO-ACTIEVE STOFFEN EN VRIJE BESTRA-
LING OP DEN VAGUS VAN HET HART.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. P. VAN ROMBURGH

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE

FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

OP DINSDAG 5 MAART 1918 DES NAMIDDAGS 4 UUR

DOOR

JOHANNES WILHELMUS LELY

ARTS TE 'S-GRAVENHAGE

GEBOREN TE DELFT.

A. OOSTHOEK — 1918 — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJNEN VADER

en

AAN MIJNE VROUW.

Gaarne neem ik de gelegenheid te baat, U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, mijn oprechten dank te betuigen voor de groote gastvrijheid, die ik in uw laboratorium heb mogen genieten, en niet minder voor de welwillende en belangelooze wijze, waarop Gij mij behulpzaam waart bij de samenstelling van mijn proefschrift.

Hooggeleerde LAMÉRIS, het jaar, dat ik als uw assistent werkzaam was, zal mij steeds in gedachten blijven. Voor het vele, dat ik onder uwe leiding op de Rijksklinieken heb mogen leeren, ben ik U grooten dank verschuldigd. Mogen uwe groote toewijding en uw onverdrotene werklust mij steeds tot voorbeeld strekken.

Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Lectoren der Medische en Philosophische Faculteiten der Leidsche Universiteit, wilt er van verzekerd zijn, dat groote dankbaarheid mij vervult van U de vorming voor mijn toekomstigen loopbaan te hebben ontvangen.

INHOUD.

	PAG.
HOOFDSTUK I. Inleiding en Literatuuroverzicht .	1
HOOFDSTUK II. Methode van Onderzoek . . .	10
HOOFDSTUK III. De Invloed van het Kalium . .	16
HOOFDSTUK IV. De Invloed van het Rubidium .	24
HOOFDSTUK V. De Invloed van het Uranylnitraat	27
HOOFDSTUK VI. De Invloed van een Mengsel van Uranylnitraat en Kaliumchloride .	34
HOOFDSTUK VII. De Invloed van het Thoriumnitraat	42
HOOFDSTUK VIII. De Invloed van een Radiumzout .	46
HOOFDSTUK IX. De Invloed van de Radiumemanatie	50
HOOFDSTUK X. De Invloed van de vrije Bestraling met Mesothorium	58
HOOFDSTUK XI. Besluit	64

I.

INLEIDING EN LITERATUUROVERZICHT.

Het heeft de aandacht van verscheidene onderzoekers getrokken, dat een overmaat van kalium op het hart eene werking heeft, welke aanvankelijk overeenkomt met den invloed, dien eene kunstmatige prikkeling van den nervus vagus op het hart uitoefenen kan. Immers zien wij zoowel bij eene vagusprikkeling als bij eene toediening van kalium het hart in diastole stilstaan, welke stilstand weer verdwijnt, in het eene geval, wanneer de vagusprikkeling ophoudt, in het andere geval, wanneer de overmaat van kalium weggevoerd wordt.

BOTTAZZI ¹⁾ is één van de eersten geweest, die op deze overeenkomst met nadruk gewezen heeft, naar aanleiding van zijn onderzoek over den invloed van kaliumzouten op de hartswerking bij den kikvorsch. En bij vagusprikkeling, en bij toediening van kalium, zoo zegt hij, zien wij het hart in diastole stilstaan, meer of minder lang, maar nooit definitief. In beide gevallen maakt de hartspier een toestand van geringere prikkelbaarheid door, die door groote giften van kaliumzouten zelfs geheel kan verdwijnen. Op dezelfde wijze zou tijdens een vagusprikkeling van voldoende sterkte de mechanische prikkelbaarheid der hartspier geheel kunnen ontbreken. (TIGERSTEDT) ²⁾.

Naar aanleiding van BOTTAZZI's opmerking heeft een

¹⁾ BOTTAZZI. Archiv. de Physiologie. Tome VII. 1896.

²⁾ TIGERSTEDT. Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. pag. 890. 1896.

tiental jaren later MARTIN¹⁾ onder leiding van HOWELL een meer uitgebreid onderzoek verricht om eenige nadere gegevens omtrent deze analogie te kunnen vaststellen.

Hij vroeg zich af, of door toediening van kaliumchloride een stilstand van het hart tot stand gebracht kon worden, die in snelheid van ontstaan te vergelijken zou zijn met den plotselingen stilstand, welke een vagusprikkeling te weeg kan brengen. Daartoe ging hij op de volgende wijze te werk.

Hij doorstroomde het hart van een schildpad met een vloeistof van RINGER en kon op eenvoudige wijze zoowel het gehalte aan kalium als de temperatuur der doorstromingsvloeistof veranderen. Wanneer hij nu het kaliumgehalte van deze vloeistof plotseling tot op 0.25 % à 0.35 % verhoogde, zag hij binnen 15 seconden, ten hoogste 50 seconden, het hart stilstaan.

Verder vergeleek hij den invloed der temperatuur op de vaguswerking met haren invloed op de kaliumvergiftiging. Beide, zoowel de kaliumvergiftiging als de vaguswerking, zouden door warmte niet zoo zeer begunstigd, dan wel benadeeld worden.

Bovendien vergeleek hij met elkaar de mechanische prikkelbaarheid der hartspier tijdens een stilstand door vagusprikkeling en een stilstand door kaliumtoediening veroorzaakt. Door de intensiteit van beide prikkels te regelen, kon de mechanische prikkelbaarheid der hartspier in beide gevallen, n.l. tijdens een stilstand ten gevolge van vagusprikkeling en tijdens een stilstand ten gevolge van kalium-toediening, behouden blijven. HOWELL²⁾, zeer geneigd BOTTAZZI'S bewering te aanvaarden, heeft eenige proeven verricht om na te gaan hoe het kalium zich ten opzichte van de remmende werking, die de nervus vagus op het

¹⁾ MARTIN. American Journal of Physiology. 1904. Vol. VI. p. 370.

²⁾ HOWELL. Am. J. of Physiol., Vol. XV. p. 280. 1906.

hart uitoefent, gedraagt. Als proefdieren gebruikte hij behalve enkele kikvorschen, schildpadden. Het hart werd kunstmatig met Ringersche vloeistof doorstroomd, het kaliumgehalte hiervan gewijzigd, en nagegaan welke invloed dit op de prikkelbaarheid van den vagus had. Wanneer hij nu het kaliumgehalte van deze vloeistof vermeerderde, nam de prikkelbaarheid duidelijk toe, en bij nog grootere vermeerdering af. Bij eene vermindering echter van het gehalte aan kalium, zag hij de prikkelbaarheid afnemen en soms geheel verdwijnen. Daar het calcium en het kalium niet alleen de giftige werking van het natrium in de vloeistof van RINGER tegengaan, maar ook in staat zijn den nadeeligen invloed, die door eene vermeerdering van een van beide kan ontstaan, tot zekere hoogte te compenseeren, dringt zich aan ons de vraag op, hoe de prikkelbaarheid van den nervus vagus zich dan wel tegenover eene verandering van het calciumgehalte gedraagt.

Eene wijziging van het calciumgehalte nu had binnen zekere grenzen geen invloed op de vaguswerking, zoo lang het gehalte van kalium en natrium gelijk bleef. (HOWELL).

LOEWI ¹⁾ en eenige anderen vonden, dat het calcium de vagusprikkelbaarheid niet kon verhoogen.

Eenigen tijd later hebben HOWELL en DUKE ²⁾ een onderzoek verricht aangaande het kalium en de vaguswerking bij het zoogdierenhart. Dit onderzoek geschiedde op de volgende wijze.

Bij een konijn werd het hart in situ gelaten en door de coronair-arteriën kunstmatig doorstroomd. De vagus was vrij geprepareerd en werd af en toe eenigen tijd geprikkeld. Voor en na de prikkeling van den vagus werd het

¹⁾ LOEWI. Archiv. für exper. Path. und Pharmacodyn. Bd. 70.

²⁾ HOWEL and DUKE. American Journal of Physiology. Vol. XXI. p. 51. 1908.

kaliumgehalte der uitstroomingsvloeistof bepaald. Wanneer nu de vagus gedurende één of anderhalve minuut geprikkeld was en het kaliumgehalte van de vloeistof, waarmee men hierna het hart doorstroomde, bepaald werd, dan bleek dit steeds met 17 à 29 % toegenomen te zijn. Zonder prikkeling echter nam dit gehalte slechts in zeer geringe mate toe.

JANNINK¹⁾ vond eveneens bij het hart van den kikvorsch een geringe toename van het kalium gedurende eene kunstmatige doorstrooming. Deze toename echter was bij rust niet grooter dan bij klopping. De vermeerdering van kalium, die HOWELL na vagusprikkeling vond, kan dus niet toegeschreven worden aan den stilstand van het hart, zonder meer.

Bij HOWELL'S proeven zouden wij dus te maken hebben met eene vrijstelling van het kalium door vagusprikkeling veroorzaakt. Deze zeer zeker niet onbelangrijke vondsten brachten HOWELL er toe eenige theoretische beschouwingen omtrent de vaguswerking op het hart, te ontwikkelen. Hij stelt zich voor, dat de impulsen van den nervus vagus een dissociatie teweegbrengen van een niet diffundeerbare samenstelling in de hartsubstantie en dan het kalium vrij maken in een diffundeerbaren vorm; m. a. w., dat door den vagusprikkel kalium, dat in de hartsubstantie aanwezig is, in vrijheid gesteld wordt. Dit kalium zou dan zijn remmenden invloed op de automatie van het hart doen gelden. Iedere prikkeling van één of anderhalve minuut zou naar schatting eene hoeveelheid van 0,4 à 0,5 m. Gr. kalium in vrijheid stellen, eene hoeveelheid volgens HOWELL voldoende om het hart te doen stilstaan, in aanmerking genomen het geringe gewicht van het weefsel van het hart en het feit, dat reeds eene oplossing van 0,05 % K. Cl. in staat is een stilstand te veroorzaken.

Of na vagusprikkeling het calciumgehalte der door-

¹⁾ JANNINK. Zie dissertatie (nog in bewerking).

stroomingsvloeistof gelijk bleef, of eenige wijziging onderging is niet bekend. HOWELL moest zich van eenige uitspraak dienaangaande onthouden. De methode, die hem voor het bepalen van het calciumgehalte ten dienste stond, was van eene te geringe nauwkeurigheid. Fouten ten bedrage van 15 à 20 % waren niet te vermijden. Wanneer HOWELL dus kan mededeelen, dat hij met deze methode geen wijziging in het calciumgehalte kon aantoonen, dan zegt ons dit alleen, dat geen verandering boven 15 à 20 % plaats had.

SCHIFF¹⁾ vond reeds, dat wanneer hij bij een kikvorsch het circuleerende bloed door eene oplossing van 0,7 % NaCl. verving, de vagus bij prikkeling niet in staat was het hart te doen stilstaan.

BUSQUET, PACHON²⁾ en eenige andere onderzoekers konden dit bevestigen. De beide laatstgenoemde onderzoekers gingen ook den invloed van het calcium op den nervus vagus na. Wanneer het hart van een kikvorsch met eene isotonische oplossing van NaCl. doorstroomd werd en dientengevolge de vaguswerking opgeheven werd, dan konden zij deze werking weer doen terugkeeren door kleine hoeveelheden calciumchloride aan de oplossing toe te voegen. Wanneer zij echter in plaats van calciumchloride kaliumchloride er aan toevoegden, bleef de vagus onwerkzaam.

Zij meenen dus het calcium eene zeer bijzondere werking tegenover de vagusremming te moeten toekennen, en betwijfelen de waarneming van HOWELL als zou de vaguswerking bij afwezigheid van kalium opgeheven worden, want, zoo zeggen zij, een toevoeging van CaCl_2 aan de NaCl. oplossing, was voldoende om den vagus in staat

¹⁾ SCHIFF. Archives des Sciences physiques et naturelles. Tome LXIII.

²⁾ BUSQUET et PACHON. Journal de Pathologie et de Physiologie générale. Tome XI. 1900.

te stellen zijn remmenden invloed op de hartswerking te doen gelden. Deze invloed, zoo vervolgen zij, kwam dus tot stand bij afwezigheid van elk spoor van kalium.

Bij het doorlezen van hunne proeven, valt het echter op, dat deze doorstrooming, waarbij de vloeistof behalve natriumzouten, ook calciumzouten bevatte, van betrekkelijk korten duur was bij de verschillende proeven, resp. 31 min., 35 min., 6 min., 5 en 3 min. Wanneer wij in aanmerking nemen den tijd, gedurende welken vooraf met de NaCl. oplossing doorstroomd werd, (dit gebeurde bij de tweede proef niet) dan heeft de langste doorstrooming met een vloeistof, waaraan kalium ontbrak, 35 min. geduurd. Bij de proeven van ZWAARDEMAKER-FEENSTRA duurde het soms een uur, voordat het hart met doorstrooming met kaliloozen Ringer, ging stilstaan. Zij doorstroomden buiten het lichaam onder een druk van 9 c.M. water. BUSQUET en PACHON doorstroomden in situ onder een druk van 3 c.M. water. Factoren, die ons doen vermoeden, dat bij eene doorstrooming, zooals BUSQUET en PACHON die verrichtten, het hart eerder langer dan korter zou blijven kloppen met kaliloozen Ringer.

Bij eene doorstrooming met kaliloozen RINGER, waarbij het hart blijft werken, kunnen wij toch niet spreken van eene hartswerking, die plaats heeft bij afwezigheid van elk spoor van kalium; er zal immers nog voldoende kalium in de hartspier zelf aanwezig zijn, die de automatie in stand kan houden. Even goed kan bij deze proeven van BUSQUET en PACHON nog voldoende kalium in de hartsubstantie aanwezig geweest zijn om de vaguswerking althans gedurende 35 min. in stand te houden. Zij leeren ons dus alleen, dat er vaguswerking mogelijk is, wanneer er met kaliloozen Ringer doorstroomd wordt, maar zij zeggen ons niet, dat de vagus zijne werking op het hart bij afwezigheid van elk spoor van kalium, kan doen gelden. Later hoop ik hier nog nader op terug te komen.

HAGON en ORMOND ¹⁾ hebben deze proeven herhaald en de resultaten er van bevestigd. Ook zij vonden, dat KCl. aan een NaCl. oplossing toegevoegd, den vagus onwerkzaam liet. Wel konden zij daarentegen vaststellen, dat eene hoeveelheid calcium, die te zwak was om de vagusfunctie te doen herleven, hiertoe in staat gesteld werd door de aanwezigheid van eene geringe hoeveelheid kalium. Naar hunne meening zijn de uitkomsten van hun onderzoek niet in strijd met de theorie van HOWELL, die het kalium een belangrijke rol in het proces van de vaguswerking toekent.

Het was immers reeds lang bekend (HOWELL ²⁾, CUSHING ³⁾, JOSEPH en MELTZER ⁴⁾, MINES ⁵⁾) zoo zeggen zij, dat ook de motorische zenuwen hunne functie tegenover de skeletspieren bij afwezigheid van calcium verliezen. Evenzoo hebben HOWELL en DUKE ⁶⁾ aangetoond, dat dit ook voor de n. accelerantes van het hart der zoogdieren geldt. Onze onderzoekingen, vervolgen HAGON en ORMOND, bewijzen alleen, dat het verschijnsel, dat calcium noodig is voor zenuwwerking, eene beteekenis van ruimere strekking verkregen heeft, nu het ook is aangetoond voor de werking, die de nervus vagus op het hart uitoefent.

HAGON en ORMOND blijven niettemin het kalium een belangrijke rol voor de vaguswerking toekennen.

Ik zal er nu toe overgaan er op te wijzen, hoe het gebleken is, dat een reeks van andere stoffen met het

¹⁾ HAGON and ORMOND. American Journal of Physiology. Vol. 30. p. 105. 1912.

²⁾ HOWELL. Journal of Physiology. 1894. Vol. XVI. p. 476.

³⁾ CUSHING. American Journal. 1902. Vol. VI. p. 77.

⁴⁾ JOSEPH and MELTZER. American Journal. 1911. Vol. XXIX. p. 1.

⁵⁾ MINES. Journal of Physiology. 1911. Vol. XIII. p. 251.

⁶⁾ HOWELL and DUKE. Journal of Physiology. 1906. Vol. XXXV. p. 131.

kalium eene overeenkomstige physiologische beteekenis hebben. Destijds heeft S. RINGER ¹⁾ aangetoond, dat het kalium in de naar hem genoemde vloeistof door het rubidium vervangen kon worden. Niet alleen doet het rubidium evenals het kalium, in overmaat aanwezig, het hart in diastole stilstaan, maar ook is het in staat, evenals het kalium, de giftige werking van het calcium tegen te gaan.

Nu is door een onderzoek van ZWAARDEMAKER, FEENSTRA ²⁾ aan het licht gekomen, dat het kalium in de vloeistof van RINGER door een aantal stoffen kan worden vervangen, die evenals het kalium radioactief zijn.

Wanneer in plaats van het kalium in de vloeistof van RINGER een der volgende radioactieve stoffen n.l. uranium, thorium, radium, aanwezig is en wel in een hoeveelheid, die overeenkomt met de radioactiviteit van het normale diffusibele kalium, dan kan het kunstmatig doorstroomde hart van den kikkvorsch, dat anders zonder kalium onherroepelijk tot stilstand gedoemd zou zijn, uren lang blijven voortkloppen. Ook de vrije bestraling van het radium en mesothorium doet het kunstmatig doorstroomde hart, dat door een gebrek aan kalium is gaan stilstaan, zijne kloppingen hervatten.

Het behoeft nu niet meer als een losstaand feit aanvaard te worden, dat het rubidium dezelfde physiologische werking heeft in de vloeistof van RINGER, als het kalium. Het rubidium immers bezit evenals het kalium radioactieve eigenschappen. De grootere hoeveelheid, die van het rubidium noodig is om de plaats van het kalium in te nemen, komt vrijwel met de iets mindere radioactiviteit van het rubidium overeen.

¹⁾ S. RINGER. *Journal of Physiology*. Vol. IV. p. 222.

²⁾ ZWAARDEMAKER, FEENSTRA. *Kon. Academie v. Wetensch. te Amsterdam*. Dl. XXIV. p. 1822. 1916. Dl. XXV. p. 37. 1916. Vol. XIX. N^o. 4.

Volgens een onderzoek, dat kort voor het ter perse gaan van dit proefschrift door ZWAARDEMAKER verricht werd, is gebleken, dat het caesium, hetwelk het rubidium en het kalium chemisch zeer na verwant is, aan de reeks der zoo juist genoemde stoffen, toegevoegd moet worden. Hoewel de radioactiviteit van dit metaal, die weliswaar vermoed werd, nog niet langs physischen weg is vastgesteld geworden, geeft het geheel overeenkomstige gedrag met de andere radioactieve stoffen ten opzichte van de automatie van het hart aan ZWAARDEMAKER het recht, het caesium als een radioactief element te beschouwen.

Waar nu het kalium tegenover den nervus vagus zeer bizondere eigenschappen schijnt te bezitten, zooals ik hierboven toelichtte, scheen het niet van belang ontbloot om na te gaan hoe deze stoffen zich ten opzichte van den nervus vagus gedragen. Daartoe werd nagegaan welke invloed deze stoffen op de prikkelbaarheid van deze zenuw uitoefenden.

II.

METHODE VAN ONDERZOEK.

Als proefdier werd gebruikt de kikvorsch. (*Rana temporaria* et *Rana esculenta*.) Bij deze dieren is de n. vagus of juist de n. vagosympathicus, zooals GASKELL¹⁾ hem noemt, kort en dun; zoowel de linker als de rechter zenuw kunnen bij den kikvorsch het hart na prikkeling doen stilstaan. (BUSQUET²⁾). Dit kon ik zelf herhaaldelijk bevestigen. De kikvorsch was het dier, waarbij door de gebroeders Weber voor het eerst de vaguswerking ontdekt werd (1845), en waarvan later door talloze onderzoekers gebruik gemaakt werd om den invloed van den n. vagus op het hart te bestudeeren.

Het vinden en vrij-prepareeren der zenuw geeft, al moge zij kort en bijzonder gevoelig voor belediging zijn, althans na eenige oefening geen bezwaren van beteekenis. Naast de voordeelen, die dit proefdier geeft, zijn er ook zeer zeker enkele nadeelen aan verbonden. Er valt namelijk een groote wisselvalligheid bij de verschillende exemplaren waar te nemen in het al of niet prikkelbaar zijn van den n. vagus. Dit is een eigenaardigheid van deze zenuw, waarmee bijna alle onderzoekers, die zich hiermee bezig hielden, te kampen hebben gehad. SCHIFF³⁾ vond bij zijne hierboven genoemde proeven bij vele kikvorschen den vagus ook voor sterke stroomen onprik-

¹⁾ GASKELL. Journal of physiology. Vol. V. p. 46.

²⁾ BUSQUET. Journal de Path. et de Physiol. générale. Tome XI. p. 216. 1900.

³⁾ SCHIFF. loc. cit.

kelbaar. Hij zegt in de allereerste plaats als oorzaak dezer onprikkelbaarheid, eene beleediging der zenuw bij het prepareren, te kunnen uitsluiten, en geeft dan enkele invloeden op, die z. i. als zoodanig zouden kunnen gelden. Zoo noemt hij het jaargetijde, de temperatuur der omgeving en de herkomst van het dier. Wanneer hij gedurende een heel jaar de prikkelbaarheid naging, vond hij in de maanden Juli en Augustus de zenuw onprikkelbaar. Hetzelfde kon hij vaststellen bij kikvorsch uit verschillende streken van Zwitserland en Italië afkomstig. Hij meent verder, dat deze onprikkelbaarheid in bepaalde geslachten van dit dier voor zou komen, en acht het van belang in deze richting nog nader te onderzoeken.

Ook HOWELL vond bij zijne proeven deze zenuw bij den kikvorsch soms onwerkzaam.

BUSQUET ¹⁾ heeft getracht de oorzaak dezer onprikkelbaarheid op het spoor te komen. Hij vond n.l. een duidelijk verschil tusschen de dieren, die goed gevoed waren en die dieren, die eenigen tijd geen voedsel tot zich hadden kunnen nemen en geeft dan als de belangrijkste oorzaak van het verschijnsel op een gebrek aan voldoende voeding. Ook wijst hij er op, dat noch het bloedverlies, noch het geslacht, noch het soort van kikvorsch, noch de temperatuur, zooals die in zijn laboratorium binnen zekere grenzen wisselde, eenigen invloed van beteekenis op de prikkelbaarheid van den n. vagus uitoefenden. Deze feiten stelde hij vast na een onderzoek loopende over een aantal van 400 kikvorschen.

Onverklaarbaar schijnt mij dit alles niet. Het zou immers zeer wel mogelijk kunnen zijn, dat er tengevolge van eene onvoldoende voeding een gebrek aan kaliumzouten ontstond. Daar volgens Howell de n. vagus zijn remmenden invloed door middel van het kalium tot stand brengt, wordt het begrijpelijk, dat deze zenuw tengevolge van

¹⁾ BUSQUET. loc. cit.

een kaliumgebrek niet bij machte was ook na sterke prikkels de hartswerking in negatieven zin, te beïnvloeden. Intusschen zal men de calciumzouten niet uit het oog moeten verliezen, die ook in een te geringe hoeveelheid voorhanden zouden kunnen zijn. LOEWI¹⁾ echter trachtte tevergeefs door eene toediening van calcium deze onprikkelbaarheid op te heffen.

MUSKENS²⁾ noemt de prikkelbaarheid van den n. vagus bij dit proefdier een zeer wisselenden factor.

Hoewel het te ver zou voeren op het verschijnsel van prikkelbaarheid nader in te gaan, zij het mij geoorloofd nog een oogenblik hierbij stil te staan.

Wanneer ik bij de kikvorschen een dag te voren hersenen en ruggemerg vernietigde, hen vensterde en in een vochtige kamer bewaarde, dan waren zij den volgenden dag goed te gebruiken. Zoo kon ik herhaaldelijk vaststellen, dat, wanneer bij een kikvorsch de n. vagus den dag zelf ook voor de sterkste stroomen onprikkelbaar was, deze den volgenden dag een normale prikkelbaarheid vertoonde. Van dezen kunstgreep maakte MUSKENS³⁾ ook gebruik met niet minder succes. Ik prepareerde de zenuw volgens de methode, zooals HERMANN⁴⁾ die aangeeft. Wanneer dit geschied was, werd het pericard opengeknipt, het hart aan een „serre fine” bevestigd en volgens ENGELMANN met een hefboom verbonden, die, nabij een kymografion geplaatst, de hartswerking op den beroeten trommel neerschreef. De vrij-geprepareerde zenuw werd op twee platina elektroden gelegd, die met eene slede van DU BOIS REYMOND verbonden waren. De afstand dezer secundaire winding naar de primaire winding, wordt in c.M. aangegeven en wel zóó, dat hoe grooter rolafstand, hoe zwakker stroom en prikkel.

¹⁾ LOEWI. Archiv. für exper. Path. en Pharmacodyn. Bd. 70.

²⁾ MUSKENS. Am. Journ. of Physiol. Vol. I. p. 492. 1898.

³⁾ MUSKENS. loc. cit.

⁴⁾ HERMANN, Practicum der Physiologie.

Terwijl aan de eene kant van de slede c.M. zijn aan-
gegeven, waarmee de rolafstand gemeten kan worden,
zijn aan de andere kant de hiermee overeenkomende
electriciteitseenheden, opgeteekend, welke met behulp van
FICK's ijkingsmethode waren vastgesteld, na geheel wille-
keurig een inductieslag bij 1 c.M. rolafstand = 1000 te
hebben gesteld. Hieronder is deze ijking in een tabel
weergegeven.

Rolafstand — Electriciteitseenheden

1 c.M. R.A. komt overeen met 1000 Eenheden.

3 c.M.	"	"	"	"	700	"
5 c.M.	"	"	"	"	350	"
7 c.M.	"	"	"	"	160	"
8 c.M.	"	"	"	"	98	"
9 c.M.	"	"	"	"	65	"
10 c.M.	"	"	"	"	45	"
11 c.M.	"	"	"	"	35	"
12 c.M.	"	"	"	"	24	"
13 c.M.	"	"	"	"	19	"
14 c.M.	"	"	"	"	15	"
15 c.M.	"	"	"	"	12	"
16 c.M.	"	"	"	"	9.3	"
17 c.M.	"	"	"	"	8	"
18 c.M.	"	"	"	"	6.75	"
19 c.M.	"	"	"	"	5.8	"
20 c.M.	"	"	"	"	4.8	"

Bij het bepalen van de grens der prikkelbaarheid voor
en na de toediening der te onderzoeken stof, moest aan
twee voorwaarden voldaan worden, 1° dat de electrode
ten opzichte der zenuw niet verschoof, en 2° dat de
zenuw tegen uitdroging gevrijwaard werd. Voor den
invloed van de temperatuur behoeften geen bijzondere
maatregelen getroffen te worden.

De prikkelbaarheid wordt n.l. binnen zekere grenzen
door de temperatuur niet beïnvloed. ASHER¹⁾ toonde dit

¹⁾ ASHER. XVI Verh. des congress. für innere Medizin.
1904. p. 303.

bij den vagus van kikvorschen, schildpadden en eenige zoogdieren aan. Mocht door eene plotselinge temperatuurswisseling de prikkelbaarheid der zenuw beïnvloed worden, toch bleek deze na eenigen tijd wachters weder op dezelfde hoogte te zijn als vóór de temperatuursverandering. ASHER meent, dat de momenteele invloed van eene plotselinge temperatuurswisseling verscheidene onderzoekers tot een ander resultaat bracht. Ook BUSQUET achtte de temperatuurschommeling in zijn laboratorium niet van invloed te zijn op de prikkelbaarheid.

WOLTERSON¹⁾ kreeg bij zijn proeven, behoudens eene versnelling der reactie, geen verschil in uitkomsten bij verschillende temperaturen; zonder twijfel eene merkwaardige eigenschap van den n. vagus, die ook theoretisch van beteekenis is. Om nu den invloed der radio-actieve stoffen op den n. vagus na te gaan, werden deze, in Ringersche vloeistof²⁾ opgelost, op het hart gedruppeld. De eigenaardige bouw van het kikvorschhart leent zich bijzonder geschikt voor deze opdruppelmethode. De hartspeer wordt hier niet zooals bij hogere dieren door bloedvaten verzorgd, maar het circuleerende bloed zelf kan door lacunen, die zich in den spierwand bevinden, de verschillende celgroepen als het ware omspoelen.

Ook LÖWIT³⁾ acht de opdruppelmethode, waarbij dus de stoffen van buiten naar binnen in het hart doordringen, zeer geschikt.

De proeven werden door mij gedurende de wintermaanden verricht. Het is van belang dit te vermelden, daar de hoeveelheden der verschillende radioactieve stoffen, die in den zomer noodig zijn om de automatie van het hart in stand te houden, verschillen van die

¹⁾ WOLTERSON. Diss. 1907. Utrecht.

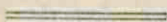
²⁾ De door mij gebruikte Ringersche vloeistof bevatte per Liter aq. destill. 7 gr. Na Cl, 0.200 gr. CaCl₂, 0.100 gr. K Cl. 0.200 gr. Na H C O₃.

³⁾ LÖWIT. Archiv für die ges. Physiologie. Vol. XXV. 1884.

hoeveelheden, die in den winter hiertoe noodig zijn (ZWAARDEMAKER). Hieronder geef ik enkele winter- en zomerdoses weer.

	Winterdosis	Zomerdosis.
K Cl	100 m.Gr.	50 m.Gr.
Rb Cl	150 m.Gr.	70 m.Gr.
U O ₂ (NO ₃) ₂	25 m.Gr.	1 à 5 m.Gr.
Th (NO ₃) ₄	50 m.Gr.	2 à 10 m.Gr.

Na deze toelichting zal ik er toe overgaan, de proeven en hunne resultaten te beschrijven.



III.

DE INVLOED VAN HET KALIUM.

In het eerste hoofdstuk hebben wij gezien, dat het kalium de prikkelbaarheid van den n. vagus kan verhoogen en bij grootere dosis deze kan verlagen. Ik heb ook enkele proeven met het kalium verricht, niet zoo zeer om dit te bevestigen dan wel om de dosis, die bij opdruppeling hiertoe noodig is, te bepalen.

Was deze dosis eenmaal bepaald, dan konden hieruit, volgens de gegevens van ZWAARDEMAKER en FEENSTRA ¹⁾, de hoeveelheden berekend worden, die voor radioactieve stoffen ook geschikt waren om een eventueel met kalium analoge werking op het spoor te komen.

Het was van belang, dat de hoeveelheid kalium zoo gekozen werd, dat de vagus werd beïnvloed, zonder dat de hartswerking zelfs eenigen invloed van beteekenis ondervond. Een onregelmatige hartswerking tengevolge van een kaliumvergiftiging zou ten eenenmale het juiste vaststellen van den invloed van de vagusprikkeling belemmerd hebben. Een groot verschil in frequentie zou eveneens als zoodanig de vagusremming kunnen verborgen hebben, doch deze vond niet in die mate plaats, dat het van beteekenis zou kunnen zijn. Een hoeveelheid van 1000 m. Gr. KCl. pro Liter Ringersche vloeistof was de grootste dosis kalium, die bij opdruppeling de hartswerking ongemoeid liet en de prikkelbaarheid van den n. vagus verhoogde. Nadat dus eerst de grens van de prikkelbaar-

¹⁾ loc. cit.

heid was vastgesteld onder opdruppeling van Ringersche vloeistof, werd de genoemde oplossing opgedruppeld en opnieuw de grens bepaald. Een enkele proef ter toelichting. De sterkte van den electrischen prikkel wordt naar den rolafstand (R. A.) in c.M. aangegeven.

Proef I. (Nov. 1916).

Opdruppeling <i>Ringer</i>	R. A.	Effect op hart
	14.5 c.M.	stilstand.
	16 c.M.	geen invloed.
Opdruppeling <i>kalium</i>		
(na 10 min.)	16 c.M.	stilstand.
(na 20 min.)	17.5 c.M.	stilstand.

Deze proef doet dus een duidelijke verhooging in prikkelbaarheid zien van 14.5 c.M. ¹⁾ op 17.5 c.M. ²⁾ R. A. Herhaaldelijk kon ik waarnemen, dat na deze verhooging bij voortzetting der opdruppeling eene verlaging optrad, eene overdoseering dus. Naast deze reeds bekende werking van het kalium, ben ik een anderen invloed op het spoor gekomen. Bij een aantal proeven heb ik n.l. kunnen vaststellen, dat eene kaliumonttrekking eveneens de prikkelbaarheid verhoogt. Dit verschijnsel werd aangetroffen in het begin van eene kunstmatige doorstrooming met kalilooze Ringersche vloeistof. Met welk doel dit geschiedde, zal ik later mededeelen.

De kunstmatige doorstrooming kwam op de volgende wijze tot stand. Een punctienaald van een injectiespuitje werd verbonden met een buis, waarin zich een glazen kraan en T-stuk bevond. Deze buis was verbonden met eenige op gelijke hoogte zich bevindende communiceerende vaten; de toevoer van deze verschillende vaten naar de zoeven genoemde buis, kon afzonderlijk gesloten en geopend worden. Wanneer een van de communiceerende

¹⁾ ²⁾ Zie tabel p. 13.

vaten vloeistof in de buis liet stroomen, dan liep deze druppelsgewijze uit de naald, ook al stond de kraan geheel open. Bij de nu volgende proeven bevond zich in het eerste vat gewone Ringersche vloeistof, in het tweede, hiermee communiceerende, welke communicatie naar willekeur kon gesloten worden, bevond zich Ringersche vloeistof, waarin geen kalium aanwezig was, de z.g. kalilooze Ringersche vloeistof. Terwijl de vloeistof uit de punctienaald druppelde, werd deze in het gesuspendeerde hart gestoken, en om de beweging van het hart zoo min mogelijk te belemmeren, in bijna loodrechte richting aangebracht; met behulp van eenige klemmen werd de naald vastgezet. Vervolgens werd om een dilatatio cordis door een te groote vloeistoftoevoer te voorkomen, meestal een der aortae doorgeknipt. Zodoende maakte dus het circuleerende bloed plaats voor de doorstroomingsvloeistof.

In aansluiting hieraan zal ik eenige proeven beschrijven, waarbij kalilooze Ringer als tweede doorstroomingsvloeistof gebruikt werd.

Proef II. (13 Febr. 1917).

Deze proef is eenigszins afwijkend van de overige proeven, omdat althans in het begin, eene zeer langzame doorstrooming plaats had, maar des te duidelijker deed zich het verschijnsel van verhooging voor.

De vagus wordt geprepareerd, de naald in het gesuspendeerde hart gestoken. Het hart dilateerde bij intact laten der aorta niet, de hoeveelheid vloeistof, die binnenstroomde, bedroeg niet meer dan 1 à 2 c.M³. in de 10 min. Daarom wordt hier in onderstaande tabel gesproken van instrooming van Ringer en kaliloozen Ringer.

A. Instrooming *Ringer*
te 10.30

R. A.	<i>Effect op hart.</i>
bij 10 c.M.	stilstand.
„ 11 c.M.	nauwelijks invloed.

B. Instrooming *kalilooze*
Ringer te 11.15 bij 11 c.M. stilstand.
 „ 12 c.M. stilstand.

A^I. Instrooming *Ringer*
 te 11.45 bij 11 c.M. nauwelijks invloed.
 „ 10 c.M. stilstand.

B^I. Instrooming *kalilooze*
 Ringer te 2.15 bij 11 c.M. stilstand.

De toevoer wordt vermeerderd, het hart begint te dilateeren en de aorta wordt doorgeknipt; het hart, dat tot nu toe steeds rood van kleur gebleven was, wordt bleek, de dilatatie verdwijnt. Wij hebben dus nu met eene dóórstroming te maken, als volgt:

B^{II}. Doorstroming *kalilooze Ringer*
 R. A. Effect.
 bij 10 c.M. geen stilstand.

Het duurt niet lang, of het hart gaat, zooals bij eene doorstroming met kaliloozen *Ringer* te verwachten was, spontaan stilstaan. Hierna wordt meer Ringersche vloeistof doorgevoerd, het hart gaat weer pulseeren en al spoedig zien wij den *vagus* bij eene prikkeling van 10 c.M. R. A. het hart weer tot stilstand brengen.

Wij zien dus de prikkelbaarheid eerst verhoogd worden bij eene geringe kaliumonttrekking, die echter weer onder de norm daalt bij meerdere kaliumonttrekking en eindelijk door den toevoer van nieuwe kaliumhoudende vloeistof van *Ringer* weer op dezelfde hoogte als bij het begin komt.

Fig. 1a en Fig. 1b (zie bijvoegsel) strekken tot nadere toelichting.

Deze figuren zijn afkomstig van de curven, die bij deze proef geregistreerd werden. Onder de curve der hartswerking is die van het prikkel signaal te zien. Bij Fig. 1a had eene instrooming met gewone Ringersche vloeistof, bij Fig. 1b

eene met kalilooze Ringersche vloeistof plaats. In beide gevallen werd met denzelfden rolafstand (11 c.M. R. A.) geprikkeld. Het verschil in invloed is duidelijk te zien.

Proef III. (17 Febr. 1917).

Voorbereiding en opstelling als bij de vorige proef. De naald wordt in het hart gestoken en de aorta doorgeknipt.

Doorstrooming *Ringersche vloeistof*

<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
8 c.M.	verlangzaming. (bij herhaling).

Doorstrooming *kalilooze*

<i>Ring. vloeistof</i> te 11.00	8 c.M.	stilstand.
	8 "	stilstand.
te 11.15	8 "	geringe invloed.
	8 "	geen invloed.

Proef IV. (19 Febr. 1917).

Voorbereiding als bij de vorige proef.

Doorstrooming *Ringersche*

<i>vloeistof</i> te 4.00	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	11 c.M.	nauwelijks invloed.

Doorstrooming *kalilooze*

<i>Ring. vloeistof</i> te 4.25	11 "	stilstand.
	11 "	"
te 5.00	11 "	geen invloed.
	9 "	stilstand.
te 5.15	9 "	geen invloed.

Het duurt niet lang, of het hart gaat spontaan stilstaan. (Kalilooze stilstand).

Proef V. (20 Febr. 1917).

Voorbereiding als bij de vorige proef.

Doorstrooming *Ringersche vloeistof*

	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
te 3.00	10 c.M.	stilstand.
10.5	"	nauwelijks invloed.

Doorstrooming *kalilooze*

Ring. vloeistof te 3.50 10.5 " stilstand.

Proef VI. (21 Febr. 1917).

Doorstrooming *Ringersche vloeistof*

	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
te 7.30	15 c.M.	stilstand.
bij herhaling	16 "	geen invloed.

Doorstrooming *kalilooze*

Ring. vloeistof te 8.30 16 " stilstand.
te 9.00 16 " geen invloed.
te 9.15 15 " nauwelijks invloed.

Te 9.30 gaat het hart spontaan stilstaan (*kalilooze* stilstand).

Proef VII. (23 Febr. 1917).

Doorstrooming *Ringersche vloeistof*

	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	7 c.M.	geringe invloed.

Doorstrooming *kalilooze*

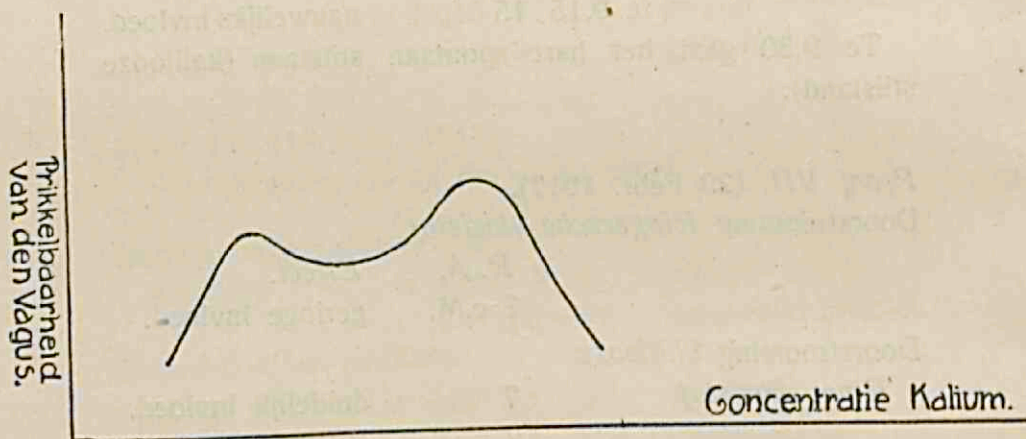
Ring. vloeistof 7 " duidelijk invloed.
7 " stilstand.

Deze proeven doen ons zien, dat de vagusprikkelbaarheid door eene onttrekking van kalium, eerst verhoogd, en later bij meerdere onttrekking verlaagd wordt. HOWELL is deze verhooging door eene kaliumonttrekking ontgaan, wat ons niet behoeft te verwonderen; bij snellere doorstrooming zal deze verhooging ook slechts kort aanwezig zijn.

Evenals HOWELL vond ik bij lange doorstrooming met *kalilooze Ringersche vloeistof*, dat ook sterke prikkels

geen invloed hadden, althans geen verlangzamenden invloed. Of de prikkelbaarheid geheel verdwenen was, heb ik niet met zekerheid kunnen vaststellen, daar ik opzettelijk den invloed van zeer sterke prikkels, die de zenuw zouden kunnen schaden, niet heb nagegaan. Later hoop ik er nader op terug te komen en mede te deelen, hoe bij zulk een doorstrooming eene vagusprikkeling in plaats van eene verlangzaming, eene versnelling der hartswerking tot stand kan doen komen.

Het verschijnsel van verhoogde prikkelbaarheid van den hartsvagus, zoowel bij eene kaliumvermindering als bij eene kaliumvermeerdering, konden wij op de volgende wijze door eene kromme kunnen weergeven, hoewel ons nauwkeurige gegevens hieromtrent ontbreken.



Het horizontale gedeelte van deze kromme stelt dus de normaal aanwezige prikkelbaarheid voor, wanneer wij tenminste het met Ringer doorstroomde hart als normalen toestand aannemen voor den nervus vagus.

LOEWI¹⁾ vond, dat eene geringe calciumonttrekking den vagus eveneens prikkelt. Hij zag n.l. geringe hoeveelheden natriumoxalaat den vagus prikkelbaarder maken, terwijl grootere hoeveelheden dezen onprikkelbaar maakten.

¹⁾ LOEWI. loc. cit.

De werking van het natriumoxalaat is dan terug te brengen tot eene calciumonttrekking. Dat eene groote hoeveelheid natriumoxalaat den vagus onprikkelbaar maakt, is dus te wijten aan een calciumgebrek, waardoor de vaguswerking opgeheven kan worden. Eene calciumvermeerdering geeft echter geen verhooging, zooals wij reeds te voren mededeelden.

Dat de kaliumonttrekking de vagusfunctie opheft, behoeft ons niet te verwonderen, maar wel, dat eene vermindering van het kaliumgehalte in de circulatievloeistof even goed als eene vermeerdering van dit gehalte, eene verhoogde prikkelbaarheid geeft. M. a. w. het merkwaardige is daarin gelegen, dat de verlamming van den vagus door een overmaat van en de verlamming door een gebrek aan kalium, door een stadium van verhoogde activiteit wordt voorafgegaan.

IV.

DE INVLOED VAN HET RUBIDIUM.

Reeds wees ik er op hoe S. RINGER aantoonde, dat het rubidium, hetwelk chemisch aan het kalium zeer verwant is, ook in physiologisch opzicht eene met het kalium overeenkomstige werking aan den dag legt.

Tevens vestigde ik er de aandacht op, hoe deze physiologische overeenkomstige eigenschappen van het rubidium en het kalium in verband gebracht moeten worden met de radio-actieve eigenschappen, die ook het rubidium bezit.

In aansluiting aan hetgeen ik ter inleiding mededeelde, zal het den lezer duidelijk zijn, dat ik eenige proeven verrichtte om te zien of willicht het rubidium evenals het kalium de vaguswerking kan beïnvloeden.

Ik gebruikte hiervoor het rubidiumchloride, dat opgelost werd in Ringersche vloeistof en wel 750 m.Gr. pro L. Deze hoeveelheid werd berekend aan den éénen kant naar hetgeen gebruikt werd om kalium in de vloeistof van Ringer te vervangen, aan den anderen kant naar hetgeen van het kaliumchloride noodig was, om bij opdruppeling de prikkelbaarheid van den nervus vagus te verhoogen.

De oplossing van het rubidiumchloride werd evenals dit bij het KCl gebeurde op het hart gedruppeld, nadat eerst onder opdruppeling van Ringer de grenswaarde der prikkelbaarheid bepaald was.

Proef VIII. (1 Febr. 1917).

Voorbereiding als te voren.

Opdruppeling <i>Ringersche vloeistof</i>		
	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	10 c.M.	stilstand.
	10.5 „	nauwelijks invloed.
Opdruppeling <i>rubidium</i>		
	10.5 „	stilstand.
grootere dosis	10.5 „	nauwelijks invloed.
Opdruppeling <i>Ringersche vloeistof</i>		
	10.5 „	stilstand.

Wij zien dus na de opdruppeling van het rubidium in Ringer opgelost, eene verhoogde prikkelbaarheid, die bij grootere dosis minder wordt. De hartswerking zelf zien wij langzamer en onregelmatig worden; wordt dan opnieuw Ringer opgedruppeld, dan duurt het niet lang of wij zien 10.5 c.M. R. A. wederom stilstand geven. Bij langer voortzetten van deze opdruppeling met Ringersche vloeistof zouden wij dan weer een terugkeer tot de eerst aanwezige hoogte der prikkelbaarheid kunnen verwachten.

Ook werd nagegaan, hoe de prikkelbaarheid van den nervus vagus zich gedraagt ten opzichte van een mengsel van rubidium en kalium, in een dosis zoo berekend, dat deze gelijk zou staan met de hoeveelheid K Cl, die in Proef I gebruikt werd. De proef verliep als volgt:

Proef IX. (10 Febr. 1917).

Opdruppeling <i>Ringersche vloeistof</i>		
	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	13 c.M.	stilstand.
gedurende 30 min.	14 „	nauwelijks invloed.
Opdruppeling (Rb + K)		
na 15 min.	14 „	stilstand.
	14 „	stilstand.

Terwijl eerst alleen bij 13 c.M. stilstand te verkrijgen

was, is na opdruppeling van het mengsel deze reeds met 14 c.M. te verkrijgen.

Het mengsel gedraagt zich dus in deze proef evenals het kalium en rubidium zich afzonderlijk zouden gedragen hebben.

RINGER ¹⁾ vond, dat kalium en rubidium, in de juiste hoeveelheid, te zamen in de vloeistof van Ringer het kalium konden vervangen, evenals rubidium dit alleen kon doen.

Zoo verhoogt het rubidium, evenals het kalium, de prikkelbaarheid van den vagus.

¹⁾ RINGER. Journal of Physiology. Vol. IV. p. 222.

V.

DE INVLOED VAN HET URANYLNITRAAT.

Het onderzoek betreffende het uranylnitraat en de vaguswerking werd op ruimere basis opgezet dan dit met het rubidium geschiedde. Ik achtte het van belang niet alleen den invloed eener opdruppeling van $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ na te gaan, maar ook die eener kunstmatige doorstrooming met een zoogenaamden „Uraan-Ringer” aan een onderzoek te onderwerpen.

De beteekenis van dit laatste onderzoek is zeker niet gering te achten, wanneer wij ons herinneren, hoe HOWELL het kalium een belangrijke rol in het proces van de vaguswerking meent te moeten toekennen, ja, het kalium als het specifieke element beschouwt, dat den vagusinvloed tot stand doet komen.

De vraag doet zich aan ons voor, of er eene functie van den nervus vagus mogelijk is, wanneer het kalium aan de circulatie vloeistof ontbreekt en in plaats daarvan het uranium aanwezig is; of, wat het hetzelfde is, zal de werkzaamheid van den nervus vagus, die bij voortgezette doorstrooming met kalilooze Ringer als het ware verloren gegaan is, weer herleven bij eene doorstrooming met „Uraan-Ringer”, evenals het tot stilstand gebrachte hart zijne kloppingen hervat.

Alvorens deze vraag aan de hand van een onderzoek te beantwoorden, zal ik de proeven beschrijven, waarbij werd nagegaan, welken invloed eene opdruppeling van het uranylnitraat op de vagusfunctie heeft, om dan daarna

het tweede onderzoek ter beantwoording der bovengestelde vraag te vermelden.

Hiertoe werd het uranylnitraat in gewone Ringersche vloeistof opgelost en wel 7 à 10 maal de hoeveelheid, die in de z.g. „Uraan-Ringer” 's winters noodig is om de automatie van het hart te onderhouden. Wanneer eerst onder opdruppeling van Ringer de grens der prikkelbaarheid vastgesteld was, werd deze bepaald onder opdruppeling van Ringer, waaraan resp. 175 m. Gr. en 250 m. Gr. uranylnitraat pro L. was toegevoegd.

Hieronder laat ik eenige proeven volgen.

Proef X. (8 Nov. 1916).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Er werd bepaald bij welken R. A. nog stilstand te verkrijgen was.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

	R. A.	Effect.
	13.5 c.M.	stilstand.
Opdruppeling $\cdot \text{U O}_2 (\text{N O}_3)_2$	17.5 „	stilstand.
	18.5 „	stilstand.

Terwijl voor de opdruppeling met uranylnitraat een rolafstand van 13.5 c.M. ¹⁾ noodig was, om door vagusprikkeling het hart te doen stilstaan, is dit na de opdruppeling reeds bij 17.5 c.M. ²⁾ en 18.5 c.M. ³⁾ mogelijk.

Proef XI. (10 Nov. 1916).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

	R. A.	Effect.
	13 c.M.	duidelijk invloed.
	14 „	geen invloed.

¹⁾ ²⁾ ³⁾ Zie tabel pg.

Opdruppeling $UO_2(NO_3)_2$	R. A.	Effect.
na 5 min.	14 c.M.	verlangzaming.
	16 "	duidelijk invloed.
	18 "	duidelijk invloed.
	19 "	geen invloed.
	18 "	geringe invloed.

Wij zien hier dus na opdruppeling van $UO_2(NO_3)_2$ eene verhoogde prikkelbaarheid van 14 op 19 c.M., die, zooals de laatste prikkeling te zien geeft, weder schijnt te verdwijnen bij voortzetting der opdruppeling.

Proef XII. (30 Maart 1917).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling *Ringersche* vloeistof.

	R. A.	Effect.
te 5.05	13 c.M.	stilstand.
	14 "	geen invloed.

Opdruppeling $UO_2(NO_3)_2$

te 5.45		
" 6.00	14 c.M.	stilstand.
" 6.20	14 "	nauwelijks invloed.
" 6.30	14 "	geen invloed.
" 6.34	13 "	stilstand.
" 6.40	13 "	geen invloed.
" 6.45	12 "	stilstand.

Wij zien in deze proef onder opdruppeling van het uranylnitraat eene verhoogde prikkelbaarheid ontstaan, die, na het hoogtepunt bereikt te hebben, langzamerhand gelijkmatig daalt, en wel zoo, dat zij, na de vastgestelde grens overschreden te hebben, beneden deze komt.

Fig. 2a en Fig. 2b (zie bijvoegsel) zijn afkomstig van de curven, die bij de zoo juist beschreven proef gere-

gistreerd werden. De bovenste kromme geeft de hartswerking, de onderste het prikkelsignaal weer.

Er werd met dezelfde stroomsterkte geprikkeld (R. A. 14 c.M.) resp. voor en na de opdruppeling van het uranylnitraat. Op Fig. 2a voor de opdruppeling van het uranylnitraat zien wij een nauwelijks waarneembaren invloed, op Fig. 2b een hartstilstand, die na de electriche prikkeling, nog aanhoudt, de z.g. nawerking (DONDERS). Om den vagus niet noodeloos te vermoeien, werd den tweeden keer gedurende kortere perioden geprikkeld, zooals het signaal aangeeft.

Zooals wij bij de zoo juist beschreven proeven hebben kunnen waarnemen, verhoogt het uranylnitraat bij opdruppeling de prikkelbaarheid van den nervus vagus en verlaagt deze bij toediening in overmaat.

Deze invloed van het uranylnitraat is echter niet gelijk te stellen met dien, welken het kalium bij opdruppeling op den nervus vagus uitoefent.

In het volgende hoofdstuk hoop ik duidelijk te maken, hoe het kalium zelf naar alle waarschijnlijkheid juist bij dezen verhoogenden invloed (eventueel verlagenden bij toediening in overmaat), een belangrijken rol speelt.

In aansluiting aan dit onderzoek zal ik, mede ter beantwoording der in den aanvang van dit hoofdstuk gestelde vraag, de proefnemingen beschrijven, waarbij werd nagegaan, of eene vagusfunctie mogelijk is, wanneer het kalium in de doorstroombingsvloei-stof door het uranium vervangen is.

Hiertoe werd eerst het hart met Ringersche vloeistof doorstroomd en de drempel der prikkelbaarheid van den nervus vagus vastgesteld, daarna kaliloozen Ringer doorgevoerd en, wanneer het hart na eenigen tijd was gaan stilstaan, werd de z.g. „Uraan-Ringer” (kalilooze Ringer met 25 m.Gr. uranylnitraat pro L.) doorgevoerd.

Proef XIII. (21 Febr. 1917).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Doorstrooming *Ringersche vloeistof*.

	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
te 7.30	15 c.M.	stilstand.
	16 "	geen invloed.

Doorstrooming *kalilooze*

<i>Ringer</i>	te 8.20		
	" 8.30	16 c.M.	stilstand.
	" 9.00	16 "	geen invloed.
	" 9.15	15 "	nauwelijks invloed.
	" 9.30	hart gaat	spontaan stilstaan.

Doorstrooming „*Uraan-Ringer*” 9.30

het hart gaat weer pulseeren

	te 9.35	15 c.M.	stilstand.
	" 9.40	16 "	stilstand.
	" 9.50	17 "	duidelijk invloed.

Van den invloed, dien kalilooze Ringer op den nervus vagus uitoefende, heb ik reeds in Hoofdstuk III melding gemaakt.

Wij zien hier dus bij doorstrooming met de z.g. Uraan-Ringer de vaguswerking, die eerst onder invloed van den kaliloozen Ringer ging verdwijnen, weer terugkomen. Naar het schijnt is de prikkelbaarheid zelfs verhoogd in vergelijking met de grenswaarde, die zij bij de Ringerdoorstrooming had. Toch wil ik in dit geval aan deze verhooging geen bijzondere waarde toekennen, daar het heel goed mogelijk is, dat wij hier slechts met eene momenteele verhooging der prikkelbaarheid te maken hebben, die wellicht bij langeren duur der doorstrooming op dezelfde hoogte zou blijven als die, welke bij den aanvang gevonden werd.

In ieder geval is het zeer zeker van belang hier te kunnen waarnemen, dat de Uraan-Ringer behalve, dat zij de hartswerking doet herleven, ook den nervus vagus weer in staat stelt zijne remmende werking op het hart

uit te oefenen. Op de curve, die bij deze proef geregistreerd werd, is duidelijk te zien, dat eene opdruppeling van kaliumhoudende Ringer, de hartswerking in ongunstigen zin beïnvloed. Dit behoeft ons niet te verwonderen, daar wij met eene doorstrooming van den „Uraan-Ringer” te maken hadden. Een verschijnsel, dat overeenkomstig geacht moet worden met het zoogenaamde eerste paradoxon van ZWAARDEMAKER ¹⁾.

Behalve deze proef werden er nog drie andere verricht; ook hier bleek 25 m.Gr. aan de kalilooze Ringer pro L. toegevoegd, bij machte de vagusfunctie te doen terugkeeren. Hieronder volgen de proeven, waarbij dit waargenomen werd.

<i>Datum.</i>	<i>Ringersche Vloeistof.</i>	<i>Kalilooze Ringer.</i>	<i>Uraan-Ringer.</i>
19 Febr. '17	11 c.M. verlangzaming.	11 c.M. onwerkzaam.	11 c.M. verlangzaming.
20 Febr. '17	10 „ stilstand.	10.5 „ stilstand.	10.5 „ stilstand,
22 Febr. '17	7 „ nauwelijks invloed		8 „ stilstand.

De derde kolom geeft den invloed aan, die door prikkeling van den nervus vagus verkregen werd, gedurende eene doorstrooming met kalilooze-Ringer. Bij de proef van 19 Febr. '17 werd geprikkeld nog kort voor het staken der hartspulsatie tengevolge van de kalilooze doorstrooming, terwijl bij de proef van 20 Febr. '17 eene prikkeling genoteerd is, waarbij de nervus vagus nog in het stadium van verhooging verkeert.

De doorstroomingsproeven met de Uraan-Ringer stellen ons in staat de in den aanvang van dit hoofdstuk gestelde vraag bevestigend te beantwoorden. De Uraan-Ringer doet niet alleen na eene doorstrooming met kalilooze de hartswerking herleven, maar stelt ook den nervus vagus in staat opnieuw zijnen invloed op de hartswerking te doen gelden. De verhoogende invloed, dien het uranyl-

¹⁾ ZWAARDEMAKER, BENJAMINS, FEENSTRA. Nederl. Tijdschrift van Geneeskunde. 1916. II. p. 1923.

nitraat op de vagusfunctie uitoefent, doet ons denken aan de onderzoeken van JACKSON ¹⁾, die eene uraanverbinding subcutaan bij konijnen inspoot en eene geringe verhooging der vagusfunctie waarnam.

¹⁾ JACKSON. American Journal of Physiology. Vol. XXVI.

VI.

DE INVLOED VAN EEN MENGSEL VAN URANYLNITRAAT EN KALIUMCHLORIDE.

Reeds heb ik er op gewezen, hoe het kalium door het uranium in de vloeistof van Ringer vervangen kan worden, en hoe tevens het uranium ten opzichte van het calcium evenals het kalium tegenover het calcium het verschijnsel van balanceering vertoont. In aansluiting aan dit onderzoek heeft ZWAARDEMAKER ¹⁾, hetgeen reeds op grond van theoretische overwegingen door hem verwacht werd, kunnen vaststellen, dat wanneer het kalium voor de helft door het uranium in de vloeistof van Ringer vervangen werd, het hart bij kunstmatige doorstrooming gaat stilstaan, als werd het doorstroomd met Ringersche vloeistof, waaraan het kalium ten eenenmale ontbrak. De aldus veroorzaakte hartstilstand kon opgeheven worden, hetzij door eene doorstrooming met gewone Ringersche vloeistof of één der nieuw gevonden radioactieve Ringersche vloeistoffen, hetzij door de vrije bestraling van mesothorium of radium. Door deze toevoegingen werd klaarblijkelijk het evenwicht, dat zooals de hartstilstand deed zien, in het mengsel van uranium en kalium aanwezig was, verstoord.

Terwijl het uranium aan den éénen kant het kalium in zijne functie ten opzichte van de automatie van het kikvorschenhart kan vervangen, is het aan den anderen

¹⁾ ZWAARDEMAKER. Mededeelingen Kon. Academie van Wetensch. te Amsterdam. 23 Maart 1917.

kant in staat den invloed van het kalium, wat de automatie van het hart betreft, te neutraliseeren.

De verhouding, waarbij deze neutralisatie plaats heeft, komt overeen met de verhouding, waarin het kalium en het uranium elkaar in de vloeistof van Ringer kunnen vervangen.

Waar ik in het vorige hoofdstuk heb kunnen aantonen, dat het uranyl-nitrat de vagusprikkelbaarheid verhoogt, dringt zich nu aan ons de vraag op, welken invloed een mengsel van uranyl-nitrat en kaliumchloride op deze prikkelbaarheid zal uitoefenen.

Zal de prikkelbaarheid bij opdruppeling van een mengsel van uranium en kalium, in die verhoudingen gekozen, waarin zij wat de automatie betreft, elkaar neutraliseeren, verhoogd worden, of zal zij onbeïnvloed blijven?

Ter beantwoording dezer vraag, maakte ik opnieuw gebruik van de opdruppelmethode. Nadat eerst onder opdruppeling van Ringersche vloeistof de grenzen der prikkelbaarheid van den vagus vastgesteld waren, werd een mengsel van uranium en kalium, in Ringersche vloeistof opgelost, opgedruppeld. Wanneer dit mengsel eenigen tijd opgedruppeld was en geen verandering had plaats gegrepen, werd alleen kalium, eveneens in Ringersche vloeistof opgelost, opgedruppeld.

Nu het doel waartoe en de wijze, waarop het onderzoek verricht werd, in korte trekken zijn aangegeven, volgen ter nadere toelichting de proeven dienaangaande verricht.

Proef XIV. (16 Jan. 1917).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

R. A.	<i>Efect.</i>
12 c.M.	stilstand.
13 „	geen invloed.

Opdrupp. <i>mengsel</i> (U. + K.)	R. A.	<i>Effect.</i>
(gedurende 40 min.)	13 c.M.	geen invloed.
	12 „	stilstand.

Opdruppeling *kalium*

direkt	13 „	geen invloed.
na 30 min.	13 „	stilstand.

Terwijl de automatie van het hart geen nadeeligen invloed van het mengsel ondervond, gebeurde dit wel bij de opdruppeling van kalium alleen.

De vagusprikkelbaarheid ondervindt geen verandering door opdruppeling van het mengsel kaliumchloride en uranyl nitraat, onder opdruppeling van het kalium alleen valt echter eene onmiskenbare verhooging waar te nemen.

De curven van Fig. 3a en Fig. 3b (zie bijvoegsel) zijn afkomstig van de zoo juist beschreven proef.

Proef XV. (17 Jan. 1917).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

	R. A.	<i>Effect.</i>
	12 c.M.	stilstand.
	13 „	geen invloed.

Opdrupp. *mengsel* (U. + K.)
gedurende 20 min.

(bij herhaling)	13 „	geen invloed.
	12 „	stilstand.

Opdruppeling *kalium*

na 5 min.	13 „	stilstand.
-----------	------	------------

Deze verhoogde invloed verdwijnt echter weer spoedig. Het hart begint eene onregelmatige werking te vertoonen, ook bij 12 c.M. is geen stilstand meer te verkrijgen.

Er wordt opnieuw *Ringersche vloeistof* opgedruppeld, met het volgende resultaat.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
12 c.M.	stilstand.
13 „	geen invloed.

Wij zien dus, dat de prikkelbaarheid weer tot op dezelfde hoogte als bij den aanvang der proef teruggekeerd is. Ook de hartswerking heeft zich na deze Ringer-opdruppeling weer hersteld.

Evenals bij de vorige proef, zien wij ook hier de opdruppeling van het mengsel van uranium en kalium de prikkelbaarheid van den vagus ongemoeid laten.

Proef XVI. (18 Jan. 1917).

Vorbereiding als te voren.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
9.5 c.M.	stilstand.
10 „	geringe invloed.

Opdrupp. *mengsel* (U. + K.)
gedurende 23 min.

(bij herhaling) 10 „ geringe invloed.

Opdr. *kalium* (ged. 30 min.)

na 20 min. 10 „ zeer duidelijk invloed.
10 „ bijna stilstand.

Proef XVII. (19 Jan. 1917).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling *Ringersche vloeistof*

<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
9 c.M.	stilstand.
10.5 „	duidelijk invloed.

Opdrupp. *mengsel* (U. + K.)

gedurende 25 min.

R. A. *Effect.*

bij herhaling 10.5 c.M. duidelijk invloed.

Opdruppeling *kalium*

na 13 min. 10.5 „ stilstand.

Ook bij deze proeven zagen wij de hartswerking eenigen nadeeligen invloed onder de kaliumopdruppeling onder vinden; onder opdruppeling van het mengsel echter bleef de hartswerking onbeïnvloed.

Bij de twee eerste proeven, die betrekking hadden op den invloed van het mengsel van uranylnitraat en kaliumchloride, werden gebruikt in het mengsel 1000 m. Gr. kaliumchloride en 150 m. Gr. uranylnitraat pro L. Ringersche vloeistof. De verhouding, waarin het kalium en uranium in dit mengsel aanwezig zijn, werd bepaald naar de gegevens van ZWAARDEMAKER¹⁾ en FEENSTRA. De hoeveelheid kaliumchloride, die daarna afzonderlijk toegediend werd, bedroeg eveneens 1000 m.Gr. pro L. Bij de twee laatste der zoo juist beschreven proeven werd zoowel van het mengsel kaliumchloride en uranylnitraat, als van het kaliumchloride afzonderlijk, de helft gebruikt.

Op grond van het voorafgaande onderzoek zouden wij verwachten, dat, wanneer er althans geen antagonistische werking tusschen deze twee stoffen bestond, de prikkelbaarheid verhoogd zou worden, en wel nog duidelijker dan dit bij opdruppeling van het kaliumchloride en het uranylnitraat afzonderlijk het geval was. Te meer daar in de eerste plaats de hoeveelheid kalium, in het mengsel aanwezig als de grootste dosis beschouwd moet worden, die den nervus vagus beïnvloedt, zonder dat de automatie van het hart een te groot nadeel er van ondervindt, en daar in de tweede plaats de hoeveelheid uranylnitraat in

¹⁾ ZWAARDEMAKER. Kon. Academie v. Wetensch. te Amsterdam 24 Februari 1917. Deel XXV.

het mengsel zeker niet veel verschilt van de dosis, die gebruikt werd bij de proeven, waarbij eene verhoogde prikkelbaarheid van den vagus na opdruppeling werd waargenomen.

Wat zien wij echter hier gebeuren? De prikkelbaarheid van den nervus vagus wordt niet verhoogd en de automatie van het hart ondervindt nauwelijks eenigen nadeeligen invloed. Wordt daarentegen het kalium, dat zich in het mengsel bevindt alleen opgedruppeld, dan duurt het niet lang, of de vagusprikkelbaarheid wordt verhoogd en de hartswerking wordt benadeeld, ofschoon de duur der opdruppeling van het kalium afzonderlijk korter en de hoeveelheid dezelfde was.

Inderdaad mogen wij veronderstellen, dat wij hier evenals dit bij de proeven betreffende de automatie van het hart van den kikvorsch en de radioactieve stoffen werd waargenomen, met een antagonisme van het uranyl-nitrat tegenover het kalium te maken hebben.

Behalve dat deze antagonistische werking tusschen het uranium en het kalium voor de automatie van het hart is vastgesteld, werd deze ook voor de doorgankelijkheid der capillairwand gevonden. (ZWAARDEMAKER, GUNZBURG¹⁾).

In hoofdstuk III is een proef beschreven, waarin een mengsel van rubidium en kalium opgedruppeld werd. Bij opdruppeling van dit mengsel werd duidelijk eene verhooging der prikkelbaarheid waargenomen. Dit is dan ook in overeenstemming met het feit, dat rubidium en kalium in de vloeistof van Ringer denzelfden invloed bezitten als het kalium alleen.

Deze proeven werpen een geheel ander licht op de verhooging der prikkelbaarheid, die de opdruppeling van het uranylnitrat (zie vorige hoofdstuk) te weeg brengt, wanneer bovendien nog in aanmerking genomen wordt de verhoogde prikkelbaarheid van den nervus vagus, die

¹⁾ GUNZBURG, nog niet gepubliceerd.

het gevolg is van eene kaliumonttrekking. (Hoofdstuk III.)

Eene neutralisatie van het aanwezige diffusibele kalium zou beiden, de verhooging, en de verlaging der prikkelbaarheid door opdruppeling van het uranylnitraat veroorzaakt, kunnen verklaren. Deze verlaging, door een overmaat van uranylnitraat ontstaan, kan dan niet vergeleken worden met die, welke door een overmaat van kalium veroorzaakt wordt, maar zal in wezen overeenkomen met het verdwijnen der prikkelbaarheid, zooals wij bij eene voortzetting der kaliumonttrekking hebben waargenomen.

Toch moet de mogelijkheid als zou het uranylnitraat op zich zelf de prikkelbaarheid van den nervus vagus kunnen verhoogen, opengelaten worden. Dit zal echter eerst merkbaar kunnen worden, wanneer al het aanwezige diffusibele kalium na neutralisatie geheel door het uranium vervangen is.

In het laatste geval zouden wij dan met een „uraanhart” te maken hebben, m. a. w. een hart, dat functioneert doordat het kalium door het uranium vervangen is. Wij hebben alzoo de volgende twee mogelijkheden:

- 1) eene verhooging door gedeeltelijke neutralisatie van het kalium, dus langs indirecten weg.
- 2) eene verhooging door het uranylnitraat zonder meer; dus langs directen weg.

Eene eenvoudige proefneming stelt ons in staat eene keuze tusschen deze twee mogelijkheden te doen.

In dit laboratorium heeft den BOER¹⁾ kunnen vaststellen, dat een hart, in „uraantoestand” verkeerende, mechanisch prikkelbaar blijft, maar dat electriche prikkeling geen extrasystolen te voorschijn kan brengen. Dit verschijnsel is kenmerkend voor een uraantoestand van het hart.

Bij een gesuspendeerd hart, dat gedurende enkele uren met uranylnitraat opgedruppeld werd, gelukte het steeds door zwakke electriche prikkels extrasystolen te verwekken.

¹⁾ DEN BOER. Dissertatie in bewerking.

Naar alle waarschijnlijkheid hebben wij dus na uraan-opdruppeling niet met een volledigen „uraantoestand” te maken. De verhoogde prikkelbaarheid en eveneens de verlaging moet dus opgevat worden als te zijn ontstaan langs indirecten weg, m. a. w. door gedeeltelijke neutralisatie van het aanwezige diffusibele kalium.

VII.

DE INVLOED VAN HET THORIUMNITRAAT.

Waar ik in het vorige hoofdstuk het onderzoek aangaande het uranylnitraat en de vagusprikkelbaarheid beschreven heb, zal ik nu het een en ander mededeelen aangaande de proeven, die betrekking hebben op het thoriumnitraat en de prikkelbaarheid van den nervus vagus.

Het thoriumnitraat werd hiertoe in Ringersche vloeistof opgelost, met welke oplossing op de reeds beschreven wijze werd opgedruppeld. Voor en na opdruppeling werd de prikkelbaarheid bepaald.

Daar het thoriumnitraat slechts in geringe mate in Ringersche vloeistof oplosbaar is, (200 m.G. pro L. geeft na eenige minuten een neerslag)¹⁾ was ik niet in de gelegenheid de dosis naar willekeur te vergrooten.

Bovendien was het wenschelijk, dat de oplossingen steeds versch bereid gebruikt werden.

Hieronder zal ik eenige proeven laten volgen.

Proef XVIII. (23 Nov. 1916).

Opdruppeling <i>Ringer</i> .	R. A.	Effect.
	12 c.M.	stilstand.
	13 „	geringe invloed.
	14 „	geen invloed.
Opdruppeling <i>thoriumnitraat</i>		
	13 „	stilstand.

¹⁾ FEENSTRA. Kon. Acad. van Wetensch. te Amsterdam. Deel XXV. blz. 37.

Proef XIX. (24 Nov. 1916).

Opdruppeling <i>Ringer</i>	R. A.	Effect.
	12 c.M.	stilstand.
	13 „	geringe invloed.
Opdruppeling <i>thoriumnitraat</i>	13 „	„ zeer duidelijke invloed.
	14 „	„ geringe invloed.

Proef XX. (25 Nov. 1916).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i> .	R.A.	Effect.
	11.5 c.M.	stilstand.
	12.5 „	geen invloed.
Opdruppeling <i>thorium-</i> <i>nitraat</i> (bij herhaling)	12.5 „	stilstand.
	13.5 „	geen invloed.

Proef XXI. (4 April 1917).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i> .	R. A.	Effect.
	9 c.M.	geen invloed.
	8 „	invloed.
Opdruppeling <i>thoriumnitraat</i> na 15 min.	8 „	stilstand.

Fig. 4a en Fig. 4b (zie bijvoegsel) zijn afkomstig van de curven, die bij Proef XXI geregistreerd werden.

Fig. 4a doet den invloed zien, dien de vagus na eene prikkeling ter sterkte van 8 c.M. R. A. vóór de opdruppeling van het thoriumnitraat op het hart uitoefent. Fig. 4b geeft den invloed weer, dien de vagus te weeg brengt op het hart bij dezelfde sterkte van prikkeling na de opdruppeling van het thoriumnitraat.

Ook de andere zoo juist beschreven proeven doen zien, dat na opdruppeling van het thoriumnitraat de

prikkelbaarheid van den vagus verhoogd wordt. Zoo was dit bijzonder duidelijk bij Proef XX, waar een prikkeling van 12.5 c.m. rolafstand zonder invloed bleef, terwijl na opdruppeling van het thoriumnitraat dezelfde rolafstand door vagusprikkeling het hart deed stilstaan.

De dosis, die bij deze proeven gebruikt werd, bedroeg ongeveer 150 m. Gr. pro L., dit is slechts het drievoudige van de hoeveelheid, die in de vloeistof van Ringer het kalium kan vervangen.

Doordat ik de dosis om de hierboven vermelde reden niet kon verhoogen, ben ik niet in de gelegenheid geweest den invloed na te gaan, die eene toediening in overmaat op de prikkelbaarheid van den vagus uitoefent.

De vraag doet zich aan ons voor, of het thoriumnitraat den nervus vagus, evenals het uranylnitraat, langs indirecten weg, of evenals het kalium langs directen weg beïnvloedt.

Proeven van ZWAARDEMAKER¹⁾ en FEENSTRA hebben aan het licht gebracht, dat het thoriumnitraat evenals het uranylnitraat ten opzichte van kalium, met betrekking tot de automatie van het hart, eene antagonistische werking aan den dag legt. Daar het echter niet bekend is, of na electrische prikkeling bij een hart, dat in „thoriumtoestand” verkeert, evenals na electrische prikkeling bij een „uraanhart” extrasystolen achterwege blijven (den BOER)²⁾, terwijl de mechanische prikkelbaarheid der hartspier aanwezig blijft, moeten wij het antwoord op de zoo juist gestelde vraag schuldig blijven, en kunnen slechts vermoeden, dat hier eene met het uranium overeenkomstige werking plaats heeft.

Door MAASS en PLESCH³⁾ werd wel een invloed van Thorium X op den nervus vagus vermoed; zij zagen zoowel bij inhalatie als bij intraveneuze injecties van

¹⁾ loc. cit.

²⁾ loc. cit.

³⁾ MAASS en PLESCH. Zeitschrift für exper. Path. u Ther. Bd. 12. p. 85.

het thorium X, eene afname der polsfrequentie bij hunne patienten. Om nader vast te stellen, of hier inderdaad eene vaguswerking in het spel kon zijn, spoten zij intraveneus bij konijnen het thorium in. Uit dit onderzoek bleek de vagusprikkelbaarheid eerst verminderd, en later in geringe mate toegenomen te zijn.

Zij maakten gebruik van eene oplossing van eene sterkte van 500000 M. E.

Wanneer wij veronderstellen, dat de verhoogde prikkelbaarheid, die door mij na opdruppeling van het thoriumnitraat bij den kikvorsch waargenomen werd, door de radioactiviteit van het thoriumnitraat veroorzaakt was, dan zou deze te weeggebracht zijn door eene vloeistof, die ± 50 M. E. sterk was.

De dosis door MAASS en PLESCH gebruikt was derhalve 10000 maal zoo groot. Daar een kikvorsch, zooals deze voor proefdier gebruikt wordt, gemiddeld 65 gr. weegt en het gewicht van een konijn gemiddeld 3 K.Gr. bedraagt, verhouden de gewichten van deze proefdieren zich als 1 : 46. Wanneer wij deze gewichts-verhoudingen der proefdieren vergelijken met de verhoudingen der doses thorium (uitgedrukt in M. E.), die bij deze twee soorten van proefdieren werden toegediend, dan wordt het alleszins waarschijnlijk, dat de vermindering der prikkelbaarheid door MAASS en PLESCH waargenomen, moet toegeschreven worden aan eene overdoseering.

VIII.

DE INVLOED VAN EEN RADIUMZOUT.

Om den invloed van een radiumzout op den nervus vagus na te gaan, werd wederom van de opdruppel-methode gebruik gemaakt. Hiertoe werd eene verdunning gebruikt van eene in den handel voorkomende oplossing (afkomstig van de Radiogen-Gesellschaft, filiaal te Amsterdam). Deze oplossing was van eene sterkte van 1000 M. E. pro L. Volgens FEENSTRA kan 100 m. Gr. K. Cl. in de vloeistof van Ringer vervangen worden door 3×10^{-6} m. Gr. Rad. Br. Ik begon met eene dosis te gebruiken, die 6.5 maal deze hoeveelheid bedroeg. Deze dosis bleek minder geschikt te zijn. De prikkelbaarheid van den nervus vagus werd hierdoor verhoogd, maar slechts voor korten tijd. De volgende proef ter toelichting.

Proef XXII. (1 December 1917).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i>	R. A.	Effect.
	15 c.M.	geringe invloed.
	14 en 13 c.M.	duidelijke invloed.
	12.5 c.M.	stilstand.
Opdruppeling <i>radium</i>		
	15 „	duidelijke invloed.
	14 en 13 c.M.	geringe invloed.
	12 c.M.	geen invloed.
	10.5 „	stilstand.
Opdruppeling <i>Ringer</i>		
na 15 min.	12.5 „	duidelijke invloed.
	12 „	stilstand.

Wij zien hier dus na de opdruppeling van het radium-zout een verhoogden invloed bij 15 c.M. R. A., die echter evenals de te voren aanwezige invloed bij 13 en 14 c.M. R. A. spoedig verdwijnt; ook een prikkeling bij 12 c.M. heeft geen uitwerking. Terwijl wij eerst eene verhooging der prikkelbaarheid konden waarnemen, zien wij hiervoor later eene verlaagde prikkelbaarheid in de plaats komen. Nadat in aansluiting aan de radiumopdruppeling gedurende 15 min. Ringer opgedruppeld was, zien wij de vaguswerking zich herstellen.

Proef XXIII. (28 November 1916).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i>	R. A.	Effect.
	13 c.M.	stilstand.
	14 „	geringe invloed.
	15 „	geen invloed.

Opdruppeling *radium*

na 7 min.	15 „	stilstand.
-----------	------	------------

Ook deze verhoogde invloed verdween echter spoedig. Fig. 5a en Fig. 5b (zie bijvoegsel) zijn afkomstig van de curven bij deze proef geregistreerd. Beide keeren werd bij 15 c.M. R. A. geprikkeld. Bij Fig. 5a vóór, bij Fig. 5b na de opdruppeling van het radium. Gaf de prikkeling vóór deze opdruppeling nauwelijks eenigen invloed, na deze opdruppeling staat het hart tijdens de prikkeling stil.

Proef XXIV. (2 December 1916).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i>	R. A.	Effect.
	12 c.M.	bijna stilstand.
	12.5 „	invloed.

Opdruppeling <i>radium</i>	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
bij herhaling	12.5 c.M.	stilstand.
	13 "	stilstand.
	13.5 "	invloed.

Eene verhooging der prikkelbaarheid is duidelijk aanwezig na de opdruppeling van het radiumzout.

Proef XXV. (6 December 1916).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i>	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	13.5 c.M.	stilstand.
	14.5 "	invloed.
	15.5 "	geen invloed.

Opdruppeling <i>radium</i>		
	14.5 "	stilstand.
	15.5 "	stilstand.
	16.5 "	stilstand.

Bij deze twee laatste proeven is de verhooging meer constant en duidelijker dan bij de vorige, er werd een dosis van geringere sterkte gebruikt.

Ook het radium kon dus den invloed der vaguswerking vermeerderen en bij toediening in overmaat wederom verminderen. Onwillekeurig rijst hier opnieuw de vraag, of deze invloed, met dien van het kalium, dan wel met dien van het uranium vergeleken moet worden, of m. a. w. de invloed, dien het radium uitoefent, als een directe dan wel als een indirecte moet opgevat worden.

ZWAARDEMAKER ¹⁾ heeft aangetoond, dat ook het radium, evenals het uranium en thorium den invloed van het kalium, althans met betrekking tot de automatie van het hart, kan neutraliseeren. Toch moeten wij, evenals bij

¹⁾ loc. cit.

de bespreking van den invloed, van het thoriumnitraat geschiedde, de zoo juist gestelde vraag onbeantwoord laten, daar het niet bekend is hoe een radiumhart zich tegenover electrische prikkeling gedraagt. Ook hier kan slechts vermoed worden, dat de werking van het thoriumnitraat ten opzichte van den vagus eene met het uranium overeenkomstige is.

Alvorens den invloed der vrije bestraling door middel van het mesothorium te bespreken, zal ik eenige proeven mededeelen, waarbij de invloed van de radiumemanatie op de prikkelbaarheid van den hartsvagus werd nagegaan.

IX.

DE INVLOED VAN DE RADIUMEMANATIE.

Bij de inleiding heb ik er op gewezen, hoe ZWAARDEMAKER-FEENSTRA hebben aangetoond, dat ook de radiumemanatie het kalium in de vloeistof van Ringer kan vervangen.

Hoe gedraagt zich de emanatie nu tegenover de functie van den nervus vagus op het kikkvorschenshart, zal de emanatie ook in dit opzicht een met het kalium of een met het uranium overeenkomstige werking uitoefenen? m. a. w. zal ook de emanatie de prikkelbaarheid van den nervus vagus verhoogen?

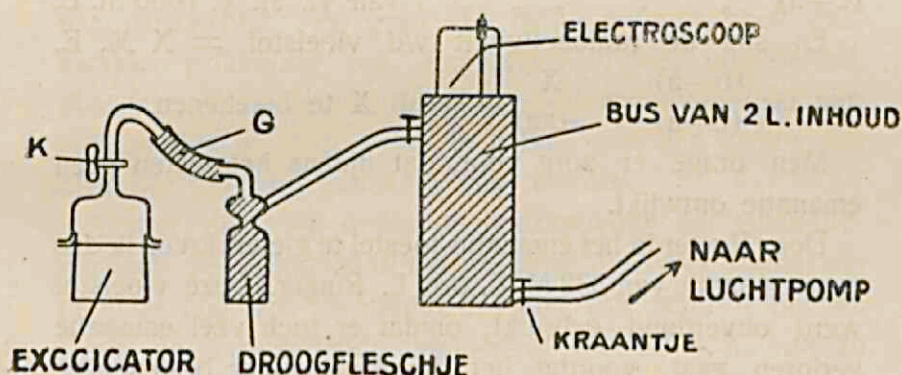
Ter beantwoording dezer vraag deed ik eenige proeven, waarbij de emanatievloeistof op het hart gedruppeld werd en eenige, waarbij het hart met Ringersche vloeistof, waaraan emanatie toegevoegd was, kunstmatig doorstroomd werd.

Bij deze emanatieproeven moesten eenige voorzorgsmaatregelen getroffen worden om het ontwijken der emanatie zoo veel mogelijk te voorkomen. Hiertoe werd bij de opdruppelmethode gebruik gemaakt van den punctienaald, die nu niet zooals bij de kunstmatige doorstrooming in het hart gestoken, maar dicht nabij het hart geplaatst werd, zoodat de hieruit druppelende vloeistof direct met den uitwendigen hartwand in aanraking kwam. Ook werd bij het overgieten van de emanatievloeistof uit het toestel in het vat, dat met den punctienaald in verbinding gebracht was, zorg gedragen, dat de emanatie zoo weinig mogelijk gelegenheid had om te ontwijken.

Deze emanatievloeistof werd verkregen door gebruik

te maken van een emanatietoestel, verstrekt door het filiaal te Amsterdam van de Radiogen-Gesellschaft. Volgens opgaaf bezat de emanatievloeistof, die uit dit toestel getapt kon worden eene sterkte van 333 Mache-eenheden pro L. Daar het zeer wel mogelijk zou kunnen zijn, dat deze radioactiviteit door eene of andere oorzaak zou kunnen verminderen, werd van de vloeistof, die uit dit toestel getapt kon worden af en toe ter contrôle het aantal Mache-eenheden bepaald. Deze bepaling geschiedde op de volgende wijze.

Onderstaande figuur ter toelichting:



In den exsiccator komt eene bepaalde hoeveelheid (bijv. 20 c.M³.) der te onderzoeken vloeistof, terwijl de kraan K. gesloten is. Door den exsiccator van het toestel af te nemen (mogelijk door de gummislang G.) wordt de vloeistof gedurende een bepaalden tijd (bijv. 5 min.) geschud. Ondertusschen wordt zorg gedragen, dat door lang genoeg doorzuigen van lucht door de bus, die zich onder de electroscoop bevindt, deze goed droog wordt. Dit is waar te nemen door de ontlading der electroscoop na te gaan. Nadat de exsiccator gedurende 5 min. geschud is, wordt hij door G. met het verdere toestel verbonden, na de luchtpomp eerst stopgezet te hebben.

Is dan alles met elkaar verbonden en zijn alle kranen

opengezet, dan zuigt men een bepaalden tijd onder constante snelheid lucht uit den exsiccator door, te controleren aan den manometer.

Men bepaalt dan, na de kranen gesloten te hebben, de snelheid der ontlading van den electroscoop, nu de eventueel aanwezige emanatie zich in de bus bevindt.

Wij bepalen dit voor:

gewoon leidingwater: stel a sec. voor 1 schaaldeel ontlading.

te onderzoeken water: „ b „ „ „ „ „

vloeistof van 1000 M.E.: „ c „ „ „ „ „

Dan is dus:

(b—a) maat voor radioactiviteit v/h te onderz. water.

(c—a) „ „ „ „ „ van vl. st. v. 1000 M. E.

En stel de radioactiviteit v/d vloeistof = X M. E.

dan is: $\frac{(b-a)}{(c-a)} = \frac{X}{1000}$, waaruit X te berekenen.

Men drage er zorg voor, dat tijdens het meten geen emanatie ontwijkt.

Door Ringer in het emanatie-toestel te gieten, kreeg ik dus eene emanatie van 333 M. E. pro L. Ringer. Deze vloeistof werd onverdund gebruikt, omdat er toch veel emanatie verloren gaat, voordat het de plaats zijner bestemming heeft bereikt. De volgende proeven doen den invloed van deze opdruppeling zien.

Proef XXVI. (27 Maart 1917).

Vorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer</i> te 9.45	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	20 c.M.	stilstand.
	25 „	geen invloed.

Opdruppeling *emanatie*

te 11.00

„ 11.05	25 „	geen invloed.
„ 11.10	20 „	verlangzaming.
„ 11.20	20 „	geringe invloed.
„ 11.45	20 „	versnelling.

	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
te 11.50	17 c.M.	stilstand.
„ 12.00	20 „	versnelling.
	bij herhaling	
„ 12.20	17 c.M.	geringe invloed.

In de eerste plaats treft ons bij deze proef de groote gevoeligheid van den vagus voor den electrischen prikkel, zooals wij bij het begin herhaaldelijk konden waarnemen. Een afstand van 20 c.M. R. A. gaf nog stilstand bij vagusprikkeling. Bij geen van mijne proeven heeft deze zwakke prikkeling een dergelijken invloed uitgeoefend. Meestal liet zij de vaguswerking geheel onbeïnvloed. Wij hebben dus bij deze proef te maken met een zenuw, die bijzonder gevoelig genoemd mag worden.

Verder zien wij onder de opdruppeling der emanatievloeistof de prikkelbaarheid gestadig afnemen, zonder dat er eerst nog een verhoogde invloed valt waar te nemen. Door de verschillende invloeden, die de R. A. van 20 c.M. te weeg bracht, met elkaar te vergelijken, zal ons dit duidelijk worden. De laatste keer zien wij een positieven chronotropen invloed aan den dag treden. Op deze versnelling, door eene vagusprikkeling te weeg gebracht, hoop ik nog nader terug te komen. Door opdruppeling van Ringer trachtte ik de eerst aanwezige grenswaarde der prikkelbaarheid te doen terugkeeren. Dit is mij niet gelukt, alhoewel 20 c.M. R. A. na eenigen tijd een geringen negatieven chronotropen invloed, en 17 c.M. stilstand gaf.

Proef XXVII. (30 Maart 1917).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling <i>Ringer.</i>	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	13 c.M.	stilstand.
	14 „	geringe invloed.

Opdruppeling	R. A.	Effect.
<i>emanatie</i> te 11.00		
„ 11.10	14 c.M.	verlangzaming.
„ 11.20	14 „	stilstand.
„ 11.25	15 „	stilstand.
„ 11.35	17 en 18 c.M.	verlangzaming.

Nadat eenigen tijd lang Ringer was opgedruppeld, is deze verhoogde invloed verdwenen.

Fig. 6a en Fig. 6b (zie bijvoegsel) zijn afkomstig van de curven, die bij deze proef geregistreerd werden. Fig. 6a doet zien een geringen invloed, zooals deze werd waargenomen vóór de opdruppeling van emanatievloei-stof. Fig. 6b doet zien een stilstand van het hart bij eene prikkeling van dezelfde sterkte, doch na de opdruppeling der emanatievloei-stof.

Proef XXVIII. (22 Maart 1917).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Opdruppeling	R. A.	Effect.
<i>Ringer</i> te 9.15		
	11.5 c.M.	stilstand.
	12 „	geen invloed.

Opdruppeling			
<i>emanatie</i> te 11.45			
„ 11.52	{ 12	„	stilstand.
bij herhaling	{ 13	„	geen invloed.

Opdruppeling			
<i>Ringer</i> te 1.15			
„ 3.15	12	„	geen invloed.
	11	„	stilstand.

Gedurende anderhalf uur is de drempel der prikkelbaarheid bepaald, emanatie wordt opgedruppeld en dezelfde R. A., die vóór de opdruppeling de hartswerking na vagus-

prikkeling onbeïnvloed liet, doet nu het hart stilstaan. Te 1.15 wordt met Ringer opdruppeling begonnen ten einde den verhoogden invloed, door de emanatie teweeggebracht, weer te doen verdwijnen. Hierbij moet opgemerkt worden, dat door toevallige omstandigheden de prikkelbaarheid eerst na twee uur opdruppeling kon worden nagegaan: Zooals wij zien is deze op dezelfde hoogte als bij het begin der proef teruggekeerd. Het spreekt van zelf, dat deze terugkeer reeds eerder plaats gehad kan hebben.

Proef XXIX. (23 Maart 1917).

Opdruppeling

<i>Ringer</i> te 10.00	<i>R. A.</i>	<i>Effect,</i>
	10.5 c.M.	stilstand.
	13 en 14 „	invloed.
	15 „	geen invloed.

Opdruppeling

<i>emanatie</i> te 11.45		
„ 11.50	15 „	bijna stilstand.
„ 12.05	15 „	zeer duidelijke invloed.

Opdruppeling

<i>Ringer</i> „ 1.40		
„ 3.00	15 „	geen invloed.

Behalve deze proeven met opdruppeling werden enkele proeven verricht, waarbij eene kunstmatige doorstrooming van het hart met emanatievloeistof plaats had.

Van deze proeven is de volgende wel van belang om mede te deelen.

Proef XXX. (28 December 1916).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

De doorstrooming geschiedt met behulp van den punctie-naald, die op de reeds beschreven wijze in het gesuspenderde hart gestoken wordt. Eerst wordt de vloeistof

van Ringer doorgevoerd, daarna, zonder de opstelling te veranderen, emanatie opgelost in Ringer, die toevallig deze keer 90 m.Gr. K.Cl. pro L. bevatte. Om eene dilatatio cordis te voorkomen, werd het vaatstelsel aan de peripherie geopend.

Doorstrooming <i>Ringer</i> .	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
bij herhaling	11 c.M.	stilstand.
	12 „	nauwelijks invloed.
Doorstrooming <i>emanatie</i>		
na 5 min.	12 „	stilstand.
„ 12 „	13.5 „	nauwelijks invloed.
Doorstrooming <i>Ringer</i> .	Binnen enkele minuten gaat het hart spontaan in diastole stilstaan.	

Hier heeft mij dus de paradox van ZWAARDEMAKER¹⁾ als het ware verrast. Door opdruppeling van kaliloozen Ringer was dit hart op nieuw tot pulseeren te brengen. De iets geringere hoeveelheid kalium, die deze emanatievloeistof bevatte, is op zichzelf niet voldoende de verhooging der prikkelbaarheid te verklaren te minder is dit waarschijnlijk door het feit, dat de doorstrooming uiterst langzaam plaats had. Wij mogen hier aannemen, dat deze verhooging der prikkelbaarheid aan de emanatie toe te schrijven is. Behalve bij proef XXVI, waar wij met eene zeer gevoelige zenuw te maken hadden, zien wij bij de overige proeven eene verhooging van den vagus-invloed, na toediening van emanatie, ontstaan.

Daar mij geen sterkere emanatievloeistof ten dienste stond, heb ik er van moeten afzien den invloed van eene toediening in overmaat na te gaan. Bij eene zoo groote vluchtigheid is het niet mogelijk dit te bereiken door eene langdurige toediening van eene kleine dosis.

¹⁾ ZWAARDEMAKER, BENJAMINS, FEENSTRA. Nederl. Tijdschr. van Gen. Deel II. N^o. 22. 1916.

Ook de radiumemanatie verhoogt dus de prikkelbaarheid van den hartvagus, evenals wij dit in voorgaande hoofdstukken van het radium, thorium en uranium hebben kunnen vaststellen.

Of deze invloed van de emanatievloeiſtof als een directe, dan wel als een indirecte op te vatten is, moet nog in het midden gelaten worden, daar ons niet bekend is hoe een hart, dat met radiumemanatie doorſtroemd wordt, op electriſche prikkeling reageert. Dat wij ook hier evenals bij radiumopdruppeling echter eene met uranium overeenkomstige werking vermoeden, moet toegeschreven worden aan de waarneming van ZWAARDEMAKER, dat de emanatie evenals het uranium, thorium en radium, het kalium in zijnen invloed, dien het op de automatie van het hart heeft, kan neutraliſeeren.

X.

DE INVLOED VAN DE VRIJE BESTRALING MET MESOTHORIUM.

Waar ook de vrije bestraling van mesothorium en radium een hart, dat door een ontbreken van het kalium aan de doorstromingsvloeistof tot stilstand genoodzaakt is, in staat stelt zijne kloppingen te hervatten, is het zeer zeker niet van belang ontbloot, mede in aansluiting aan de reeds beschreven waarnemingen, na te gaan, of niet de vrije bestraling van het hart tegenover den nervus vagus een hiermede overeenkomstigen invloed uitoefent.

Hiertoe werden eenige proeven verricht om na te gaan, of door het hart met een mesothorium-preparaat te bestralen, de vagusprikkelbaarheid beïnvloed werd.

Het preparaat, dat voor deze bestraling gebruikt werd, bestond uit een staafje, waaraan een glazen bolletje, dat 5 m.Gr. mesothorium bevatte, bevestigd was.

Wanneer de grenswaarde der prikkelbaarheid onder opdruppeling van Ringer vastgesteld was, werd het mesothoriumpreparaat, zonder dat er eenige verandering in de opstelling, met name in den stand van de electrode ten opzichte der zenuw, plaats had, op een afstand van 1 à 2 m.M. van de atria ventraalwaarts geplaatst.

Proef XXXI. (6 Maart 1917).

Opdruppeling *Ringer*

te 12.00	R. A.	Effect.
	10.5 c.M.	stilstand.
11	„	nauwelijks invloed.

Opdr. <i>Ringer</i> en <i>Bestraling</i> }	te	2.25	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	"	4.00	11 c.M.	geringe invloed.
	"	5.15	11 "	duidelijke invloed.
	"	5.30	11 "	stilstand.

De grens van prikkelbaarheid werd gedurende 2 u. 20 min. bepaald en de eerste verhoogde invloed deed zich na 1 u. 35 min. bestraling voor.

Proef XXXII (8 Maart 1917).

Voorbereiding als bij vorige proeven.

Er wordt kunstmatig doorstroomd met *Ringer* gedurende de geheele proef met behulp van een punctienaald, die in het gesuspenderde hart gestoken is.

Doorstrooming <i>Ringer</i>	<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
te 7.50	14 c.M.	stilstand.
" 8.00	15 "	nauwelijks invloed.
(bij herhaling).		
Doorstr. <i>Ringer</i> en <i>Bestraling</i> }	" 9.00	
	" 9.30	15 " stilstand.
	" 9.40	15 " stilstand.

Terwijl gedurende een uur de prikkelbaarheid voor de bestraling werd nagegaan en standvastig was, zien wij na 30 min. bestraling een duidelijken verhoogden invloed bij prikkeling. Wij zien de verhooging hier binnen korten tijd na de bestraling optreden; dit moet waarschijnlijk in verband gebracht worden met het feit, dat bij deze proef het hart kunstmatig met *Ringersche* vloeistof doorstroomd werd, en niet zooals bij de andere bestralingsproeven *Ringersche* vloeistof opgedruppeld werd.

*Proef XXXIII. (13 Maart 1917).*Opdruppeling *Ringer*

Opdr. <i>Ringer</i> en <i>Bestraling</i> }	te 3.15	R. A.	<i>Effect</i>
		14 c.M.	stilstand.
		15 "	geen invloed.
	te 4.05		
		" 5.05	15 " invloed.
		" 5.15	15 " stilstand.
		16 "	geen invloed.

Fig. 7 (zie bijvoegsel) is afkomstig van de curven, die bij de zoo juist beschreven proef geregistreerd werden. Zij doen ons de invloeden zien, die de vagusprikkelingen van dezelfde sterkte tijdens de mesothoriumbestraling op de hartswerking uitoefenden. Bij de bovenste curve had de vagusprikkeling plaats 45 min. na den aanvang van de bestraling; hier zien wij de vagusprikkeling de hartswerking ongemoeid laten; ook vóór de bestraling gaf deze rolafstand (15 c.M.) geen invloed.

Bij de middelste curve had de vagusprikkeling 70 min. na het begin der bestraling plaats, de invloed is onmiskenbaar. Volledigheidshalve zij hier vermeld, dat het prikkelsignaal iets achter liep en wel op het curveblad gemeten 1.5 m.M. De inzinking in de lijn, door het signaal geschreven, moet dus 1.5 m.M. naar rechts verplaatst worden. Dit verschil is echter niet zoo groot, of de latentie bij het begin der electriche prikkeling en het aanhouden van den vagusinvoer na afloop der electriche prikkeling, de z.g. nawerking, is duidelijk te zien, verschijnselen, die evenals het plotselinge hervatten der samentrekking met eene eenigszins grootere kracht dan voor de prikkeling (zie fig.) herhaaldelijk waargenomen werden en ook reeds door verscheidene onderzoekers bestudeerd zijn. Voordat de vagusprikkeling bij deze proef den zoo juist beschreven stilstand te weeg bracht, was reeds bij eene vorige prikkeling eene verlangzaming der

hartswerking opgetreden, en wel zóó, dat enkele contracties uitvielen.

Na den verkregen stilstand kon echter herhaaldelijk gedurende eenigen tijd eenzelfde stilstand bij 15 c.M. R. A. waargenomen worden, totdat wij echter 3 u. en 10 min. na het begin der bestraling dezelfde electrische prikkeling geen invloed zagen geven, zooals de onderste curve der figuur te zien geeft.

Dit verschijnsel is wellicht toe te schrijven aan eene verminderde prikkelbaarheid, ten gevolge van de lange bestraling, hetgeen de volgende proef duidelijker zal doen zien.

Eene prikkeling bij 14 c.M. R. A. gaf evenals voor de bestraling nu ook een stilstand.

De prikkelbaarheid is dus tot dezelfde hoogte als bij het begin der proef teruggekeerd.

In aansluiting hieraan nog eene proef, waarbij de invloed van de mesothoriumbestraling werd nagegaan.

Proef XXXIV (14 Maart 1917).

Vorbereiding als bij vorige proef.

Opdruppeling <i>Ringer</i>	R. A.	Effect.
	9 c.M.	duidelijke invloed.
	10 "	geringe invloed.
Opdruppeling <i>Ringer</i> en <i>mesothoriumbestraling</i> }	te 11.40	
te 12.40	10 c.M.	duidelijke invloed.
" 12.50	10 "	duidelijke invloed.
" 2.10	10 "	zeer duidelijke invloed.
De bestraling wordt met opzet lang voortgezet.		
te 4.00	10 c.M.	geringe invloed.
" 5.00	9 "	bijna stilstand.
" 7.30	10 "	zeer geringe invloed.
" 8.10	9 "	nauwelijks invloed.
" 8.30	9 "	geen invloed.
	8 "	duidelijke invloed.

De toestand blijft hetzelfde te 9.30. De punctienaald wordt in het hart gestoken en Ringer doorgevoerd. Een uur lang wordt de prikkelbaarheid nagegaan en deze blijft op dezelfde hoogte. Hierna te 10.30 wordt in plaats van Ringer, kalilooze Ringer met 100 m.Gr. uranylnitraat pro L. doorgevoerd. Er wordt opzettelijk zulk eene groote dosis uraan doorgevoerd om „de paradox”, die na de doorstrooming met Ringer te verwachten was, te voorkomen, of juist te overtreffen.

De proef verliep als volgt:

Doorstrooming <i>uraan-Ringer</i> (100 m.Gr. uranylnitraat pro L.)			<i>R. A.</i>	<i>Effect.</i>
	te 10.30		9 c.M.	geen invloed.
	„ 10.45	9	„	bijna stilstand.
	„ 10.50	9	„	bijna stilstand.

Wanneer wij nagaan wat ons deze proef te zien geeft, dan treft ons in de eerste plaats eene verhooging der prikkelbaarheid, die na eene bestraling van 1 u. 20 min. aan den dag treedt, deze verhooging zien wij langzamerhand verdwijnen en na eenigen tijd is de prikkelbaarheid in die mate afgenomen, dat een R. A. van 9 c.M. geen invloed geeft. Eene doorstrooming met Ringersche vloeistof bracht hier geen verandering teweeg. Vrij spoedig echter na de doorstrooming met „uraan-Ringer” (100 m.Gr. uranylnitraat pro L.) zien wij de prikkelbaarheid weer toenemen, en wel zóó, dat 9 c.M. R. A. bijna volkomen stilstand geeft. Gedurende de geheele proef werd het hart bestraald.

De werkzaamheid van den vagus, die door een overmaat van mesothoriumbestraling verminderd was, konden wij door het uranylnitraat doen herleven.

Hier zien wij dus het uranylnitraat tegenover de bestraling eene antagonistische werking aan den dag leggen.

Dit belangrijke verschijnsel heeft zeer zeker eene groote overeenkomst met de waarneming, dat de schadelijke

invloed, die de automatie van een kunstmatig doorstroomd hart door eene overbestraling ondervindt, eveneens door het kalium van de circulatievloeistof door het uranium te vervangen, opgeheven kan worden.

Vooraf met het oog op den langen tijd, gedurende welken bestraald moest worden om eene verhooging te verkrijgen, achtte ik het van belang, voordat tot de bestraling werd overgegaan, de prikkelbaarheid eveneens over eene groote tijdsruimte na te gaan,

Wanneer ik de som dezer twee tijden van de drie eerste bestralingsproeven met elkaar vergelijk (de tijden der laatste proef zijn niet vermeld), dan werd te zamen gedurende 265 min.¹⁾ den drempel der prikkelbaarheid bepaald, en trad de verhooging na de bestraling bij de drie proeven te zamen na 185 min.¹⁾ op. Het is eenigen onderzoekers, die zich met den nervus vagus van den kikvorsch bezig hielden, opgevallen, dat de drempel der prikkelbaarheid van deze zenuw bij dit dier eene zeer groote standvastigheid bezit. Terwijl deze bij andere proefdieren (hond, konijn, marmot) zeer wisselend is, blijft hij bij den kikvorsch eenige uren op dezelfde hoogte (BUSQUET et PACHON²⁾, ASHER³⁾).

Een preparaat, dat eene grootere hoeveelheid mesothorium bevatte, stond mij niet ten dienste; wellicht zou hierdoor het bezwaar, dat er zoo lang op eenigen invloed gewacht moest worden, kunnen worden ondervangen.

1) Tijd gedurende welken de drempel der prikkelbaarheid werd bepaald.	Tijd gedurende welken bestraald wordt, tot invloed optreedt.
Proef XXXI ged. 145 min.	na 95 min.
" XXXII " 70 "	" 30 "
" XXXIII " 50 "	" 60 "
ged. 265 min.	na 185 min.

²⁾ BUSQUET et PACHON. loc. cit.

³⁾ ASHER. loc. cit.

XI.

BESLUIT.

Was de groote overeenkomst, die er in physiologisch opzicht tusschen het kalium en de radioactieve stoffen (de vrije bestraling inbegrepen) bestaat, het uitgangspunt van mijn onderzoek, zoo kan thans de verhoogende invloed, die deze radioactieve stoffen en de vrije bestraling op de vaguswerking uitoefenen, niet zonder meer gelijk gesteld worden met dien invloed, dien eene toediening van kalium teweeg brengt. Immers bleek gedurende dit onderzoek, dat niet alleen een kaliumvermeerdering, maar ook een kaliumvermindering de prikkelbaarheid van den nervus vagus verhoogt. Wanneer wij dit feit in aanmerking nemen, dan zal het zeer wel mogelijk zijn, dat de invloed van sommige dezer radioactieve stoffen toegeschreven moet worden aan de antagonistische werking, die deze stoffen tegenover het kalium aan den dag leggen.

Zoo heb ik er reeds op gewezen, hoe het uranium, dat het kalium in zijne werking kan neutraliseeren, naar alle waarschijnlijkheid zijnen invloed op den nervus vagus doet gelden, doordat een gedeelte van het aanwezige kalium in zijne werking wordt tegengegaan, en hoe dan deze uraanopdruppeling, eene kaliumonttrekking tengevolge hebbend, de prikkelbaarheid van den nervus vagus verhoogt.

De antagonistische werking, die het uranium tegenover het kalium aan den dag legt, moet in verband gebracht worden met de verschillende soorten van radioactiviteit, die het uranium en kalium bezitten.

Zendt het kalium uitsluitend de negatief geladen β deeltjes uit, het uranium geeft voornamelijk de positief geladen α deeltjes af.

Het was juist dit verschil in straling, deze stoffen eigen, hetwelk ZWAARDEMAKER deed verwachten, dat een mengsel van kalium en uranium denzelfden invloed op de automatie van het hart van den kikvorsch zou uitoefenen, als een Ringersche vloeistof, waaraan zoowel het uranium als het kalium ten eenenmale ontbrak.

De verhoogde prikkelbaarheid echter, die door het rubidium veroorzaakt wordt, kan met den invloed overeenkomstig geacht worden, dien eene toediening van het kalium uitoefent. Van het rubidium immers, dat evenals het kalium uitsluitend β stralen uitzendt, is geen antagonistische werking tegenover het kalium te verwachten, zooals ook bij de automatie van het hart werd vastgesteld. Een mengsel van rubidium en kalium verhoogde den invloed van den vagus op het hart rechtstreeks, terwijl een mengsel van uranium en kalium deze ongemoeid liet.

Ook bij de vrije bestraling kan van eene met kalium overeenkomstige werking in letterlijken zin gesproken worden. Hier zijn het de β stralen, die voor het grootste gedeelte in het hart geabsorbeerd, hunne werking doen gelden. De α stralen echter, bereiken het hart niet, maar worden reeds te voren door het glazen bolletje van het preparaat geresorbeerd, want door een aluminiumscherm van 0.2 m.M. dikte, is de bestraling met mesothorium bij machte het hart, dat tengevolge van een kaliumgebrek tot stilstand genoodzaakt is, zijne kloppingen te doen hervatten. Wat de γ stralen betreft, toont de plaatsing van het hart in eene kleine ioniseeringskamer ons, dat deze stralen het hart ongehinderd passeeren.

De verhoogde prikkelbaarheid door de mesothoriumbestraling te weeg gebracht, moet dus met die, door het kalium veroorzaakt, overeenkomstig geacht worden.

Ook waren wij in de gelegenheid eene antagonistische

werking van het uranium tegenover de vrije bestraling waar te nemen, evenals dit tegenover het kalium plaats had. Immers nam de prikkelbaarheid van den nervus vagus, die onder invloed der vrije bestraling eerst verhoogd, later verlaagd was, wederom toe, toen er in plaats van gewone Ringer uraanhoudende kalilooze Ringer doorgevoerd werd.

Wij kunnen ons hier dus voorstellen, dat de nadeelige invloed, dien de nervus vagus van een overmaat van β stralen (mesothoriumbestraling) ondervindt, door de α stralen (uranium) werd opgeheven.

Dat er inderdaad tusschen het uranium en de vrije bestraling van mesothorium en radium een duidelijk antagonisme bestaat, heeft ZWAARDEMAKER¹⁾ bij de automatie van het hart van den kikvorsch kunnen vaststellen.

Wij zien het uranium tegenover de vaguswerking, evenals dit bij het onderzoek betreffende de automatie van het hart werd waargenomen, behalve de antagonistische eene met kalium overeenkomstige werking aan den dag leggen. Zoo keerde de vaguswerking, die eerst door eene doorstrooming met kalilooze Ringer verloren gegaan was, op nieuw terug, toen in aansluiting hieraan de zoogenaamde „uraan-Ringer” doorgevoerd werd. Het uranium heeft hier niet alleen het kalium in zijne functie tegenover de automatie vervangen, maar heeft ook de rol, die het kalium bij de vaguswerking speelt, kunnen overnemen.

Onwillekeurig moet bij den lezer de vraag rijzen, hoe de resultaten van dit onderzoek zich verhouden tegenover HOWELL's theorie, of deze hierdoor aangetast dan wel bevestigd wordt; zij doen echter noch het een, noch het ander.

Hoewel het buiten het plan van mijn onderzoek lag de feiten, waarop HOWELL zijne theoretische overwegingen

¹⁾ ZWAARDEMAKER. Kon. Academie v. Wetensch. te Amsterdam. Deel XXV. 31—3—'17.

grondde, opnieuw aan een onderzoek te onderwerpen, wil ik toch niet nalaten te vermelden, dat ik zijne waarneming, die door BUSQUET en PACHON ¹⁾ in twijfel getrokken werd, heb kunnen bevestigen.

Bij eene voortgezette doorstrooming met kalilooze Ringersche vloeistof, kon ik n.l. evenals HOWELL waarnemen, dat de n. vagus ook bij sterke electriche prikkels niet in staat was, de hartswerking in negatieven chronotropen zin te beïnvloeden. Het is met opzet, dat ik hier spreek van het achterwege blijven eener beïnvloeding in negatieven zin, want eenige malen werd in plaats van eene vertraging eene versnelling der hartswerking na vagusprikkeling waargenomen.

Dit verschijnsel deed zich voor, behalve bij eene voortgezette doorstrooming met kalilooze Ringer, bij eene opdruppeling met emanatie en bij eene doorstrooming met „uraan-Ringer”.

De uraandoorstrooming, waarbij deze versnelling waargenomen werd, zooals Fig. 8a en Fig. 8b (zie bijvoegsel) ons doen zien, volgde direct op de Ringerdoorstrooming en werd dus niet door eene doorstrooming met kalilooze Ringer voorafgegaan.

Deze figuren geven weer den invloed na eene vagusprikkeling bij 8 c.M. R. A. resp. bij doorstrooming met „Ringer” en bij doorstrooming met „uraan-Ringer”. Bij Fig. 8b zien wij na vagusprikkeling eene versnelling optreden.

Het verloop van deze proef, waarbij dit verschijnsel van eene beïnvloeding in positieven zin driemaal werd waargenomen, zal ik hieronder in het kort weergeven.

	<i>R. A.</i>	<i>Effect prikkeling.</i>
Ringerdoorstrooming	8 c.M.	geringe verlangzaming.
Uraandoorstr.	8 „	versnelling.

Hart gaat spontaan stilstaan.

¹⁾ BUSQUET et PACHON. Journal de Pathologie et de Physiologie générale. Tome XI.

	<i>R. A.</i>	<i>Effect prikkeling.</i>
Ringerdoorstrooming	8 c.M.	geringe verlangzaming.
Uraandoorstr.	8 „	positief inotrope invloed
Spontane hartstilstand.		
Ringerdoorstrooming	8 c.M.	verlangzaming.
Uraandoorstr.	8 „	versnelling.
Spontane hartstilstand.		

Het behoef ons niet te verwonderen, dat het hart steeds bij de doorstrooming met „uraan-Ringer” in dit geval binnen 10 à 15 min. ging stilstaan, integendeel, dit was te verwachten, waar de „uraan-Ringer” direct na de gewone Ringer doorgevoerd werd.

Wij zien hier dus de vagusprikkeling bij Ringerdoorstrooming een negatieven (hoewel in geringe mate), bij „uraan-Ringer” een positieven ino- en chronotropen invloed uitoefenen.

De versnelling, die bij de emanatieopdruppeling waargenomen werd, deed zich voor bij Proef XXVI (pag. 52).

Fig. 9a en Fig. 9b (zie bijvoegsel) geven dit verschijnsel weer. Terwijl Fig. 9a een stilstand der hartswerking na vagusprikkeling doet zien, toont Fig. 9b ons bij eene prikkeling van dezelfde sterkte eene versnelling. Eene opdruppeling van emanatievloeistof had intusschen plaats gehad.

Inderdaad is er een duidelijke overeenkomst aanwezig, wat betreft de omstandigheden, waaronder deze versnelling werd waargenomen. Immers zal bij de zoo juist beschreven uraandoorstrooming het aanwezige kalium in zijnen invloed geneutraliseerd worden, en wellicht zouden wij bij de opdruppeling met emanatie eveneens met eene tegenover het kalium antagonistische werking, te maken kunnen hebben. Kortom, wij zien deze versnelling optreden, wanneer in de circulatievloeistof, het kalium geneutraliseerd aanwezig, of niet geneutraliseerd, afwezig is.

SCHIFF ¹⁾ heeft reeds op dit verschijnsel van eene

¹⁾ SCHIFF. Archives des Sciences physiques et naturelles. Tome LXIII.

versnelling der hartswerking na eene vagusprikkeling bij den kikvorsch geweest. Hij zag deze versnelling optreden, wanneer tengevolge eener doorstrooming met een Na Cl oplossing de remmende invloed van den vagus verdwenen was.

GASKELL ¹⁾ kon deze experimenten bevestigen. De laatstgenoemde onderzoeker, getroffen door de tegengestelde invloeden, zooals verlangzaming en versnelling, zooals vermindering en vermeerdering in de kracht der contracties, die de vagusprikkeling bij den kikvorsch teweeg kon brengen, heeft kunnen vaststellen, dat de n. vagus bij den kikvorsch naast vertragende, versnellende vezels bezit. Wanneer hij de intracraniaal gelegen vezels van den vagus prikkelde, voordat deze het ganglion jugulare binnentreden, dan zag hij alleen eene remmende werking tot stand komen. Prikkelde hij echter de vezels van den sympathicus, die ook dit ganglion binnentreden, dan zag hij slechts eene versnelling der hartswerking optreden, en prikkelde hij de zenuw peripheer van het ganglion, dat is dus den z.g. vagus, dan kon hij uit den aard der zaak zoowel een versnellenden als een vertragenden invloed doen ontstaan. Hij meent dan ook den vagus van den kikvorsch vagosympathicus te moeten noemen. Eveneens werden door HEIDENHAIN ²⁾ proeven verricht, waarbij werd aangetoond, dat de n. vagus bij den kikvorsch naast vertragende, versnellende vezels bezit.

Voor het onderzoek betreffende de radioactieve stoffen en den remmenden invloed van den nervus vagus op het hart, zijn deze feiten van ondergeschikte beteekenis, hoewel bij het trekken van algemeene conclusies, hiermede toch rekening gehouden moet worden.

¹⁾ GASKELL. *Journal of Physiology*. Vol. V. p. 46.

²⁾ HEIDENHAIN. *Pflüger's Archiv*. Vol. XXVI. pag. 383.

SAMENVATTING.

De radioactieve stoffen: kalium, rubidium, uranium, thorium, radium en emanatie verhoogden de prikkelbaarheid van den n. vagus bij den kikvorsch.

De vrije bestraling met mesothorium verhoogt de prikkelbaarheid van den vagus eveneens.

Kalium en uranium, te zamen gebruikt, gedragen zich als antagonisten, kalium en rubidium daarentegen niet.

Het kalium kan in zijne werking, die het bij de vagus-functie heeft, door het uranium vervangen worden.

De prikkelbaarheid van den n. vagus, die tengevolge eener overbestraling nagenoeg geheel verdwenen was, keerde terug door eene hoeveelheid uranylnitrat aan de Ringersche vloeistof, waarmee het hart doorstroomd werd, toe te voegen.

HOWELL's theorie wordt door deze feiten noch aangetaast, noch bevestigd.

STELLINGEN.

I.

HOWELL's theorie over de vaguswerking bezit eene groote mate van waarschijnlijkheid.

II.

Het kalium kan bij de vaguswerking door het uranium vervangen worden.

III.

Ook ten opzichte van de vaguswerking gedragen uranium en kalium, te zamen gebruikt, zich als antagonist.

IV.

Het röntgenogram van de maag na bismuthvulling is meer met de anatomische verhouding in overeenstemming te brengen, dan dat na luchtinsufflatie verkregen.

V.

Bij primipara met placenta praevia centralis en geringe ontsluiting is de sectio caesarea aangewezen.

VI.

De meening van SCHIECK, dat ELSCHNIG's anaphylactische theorie der sympathische ophthalmie veroorzaakt is, omdat enucleatie tegen deze ziekte beschermt, is onjuist.

VII.

Voor het aantoonen van kleine hoeveelheden bloed in de ontlasting is de spectroscopische methode te verkiezen boven de chemische.

—

VIII.

Bij de behandeling der gewrichtstuberculose vermijde men het gipsverband.

IX.

Het symptomencomplex der dipsomanie wordt ten onrechte tot de epilepsie gerekend.

X.

Ten onrechte wordt de filtreerbaarheid van het lyssavirus als een argument beschouwd tegen de opvatting, dat de lichaampjes van NEGRI de verwekkers der lyssa zijn.

XI.

De toediening van het hydrochloras optochini bij croupeuze pneumonie is te ontraden.

XII.

Ten onrechte wordt de oblitteratie van de vasa vasorum in de adventitia bij luetische aortitis als de oorzaak beschouwd van de veranderingen in de media.

XIII.

Eiwit kan tijdelijk in de lever worden afgezet, waarschijnlijk in den vorm van albumosen, afkomstig van het voedsel.

XIV.

De exploitatie van strand en duinen onzer Noordzeekust voor hygiënisch-medische doeleinden, is een eisch des tijds.

Zie bldz. 19.

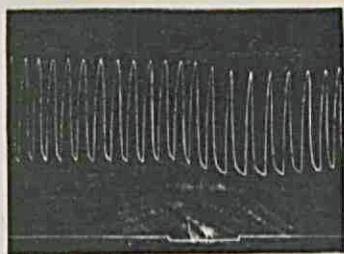


Fig. 1a.

Instrooming Ringersche vloeistof.
Vagusprikkeling bij 11 c.M. R. A.

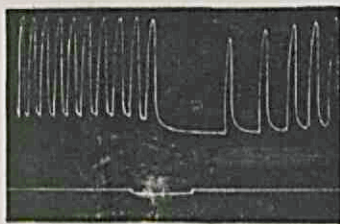


Fig. 1b.

Instrooming *kalilooze* Ringersche
vloeistof.
Vagusprikkeling bij 11 c.M. R. A.

Zie bldz. 47.

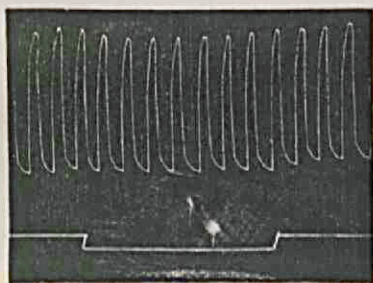


Fig. 2a.

Vagusprikkeling bij 14 c.M. R. A. vóór
opdruppeling van het $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$.

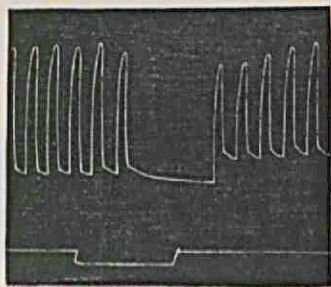


Fig. 2b.

Vagusprikkeling bij 14 c.M. R. A. na 15
min. opdruppeling van het $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$.

Zie bldz. 36.

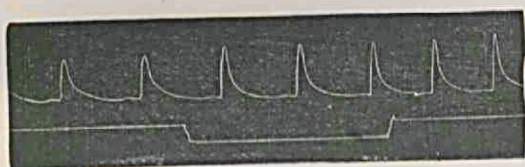


Fig. 3a.

Na 40 min. opdruppeling van mengsel
(U. + K.)

Vagusprickeling bij 13 c.M. R. A.



Fig. 3b.

Na 30 min. opdruppeling van K.
Vagusprickeling bij denzelfden R. A.

Zie bldz. 43.

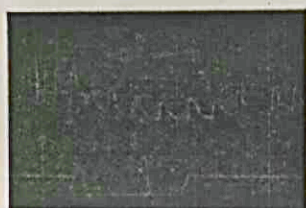


Fig. 4a.

Vagusprikkeling bij 8 c.M. R. A.
vóór thoriumopdruppeling.

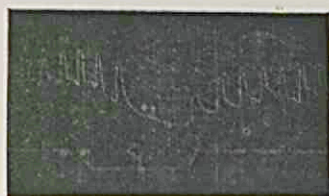


Fig. 4b.

Vagusprikkeling bij 8 c.M. R. A.
nà thoriumopdruppeling.

Zie bldz. 47.

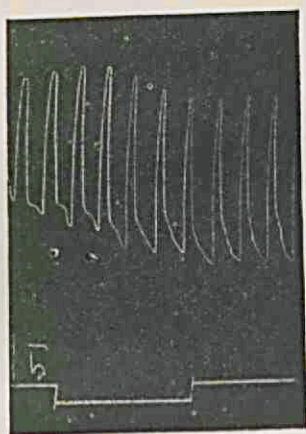


Fig. 5a.

Vagusprikkeling bij 15 c.M. R. A.
vóór radiumopdruppeling.

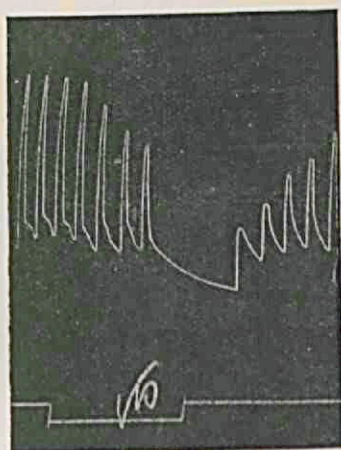


Fig. 5b.

Vagusprikkeling bij 15 c.M. R. A.
nà radiumopdruppeling.

Zie bldz. 54.

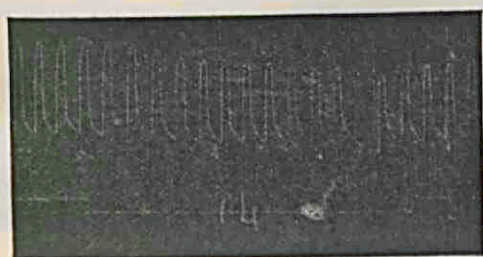


Fig. 6a.

Vagusprikkeling bij 14 c.M. R. A.
vóór opdruppeling van emanatie,

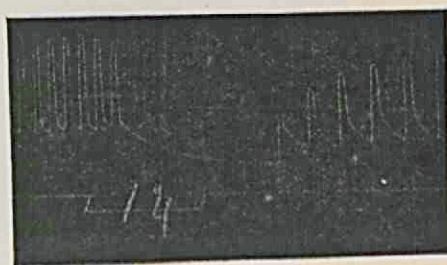


Fig. 6b.

Vagusprikkeling bij 14 c.M. R. A.
na opdruppeling van emanatie,



THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

Zie bldz. 60.

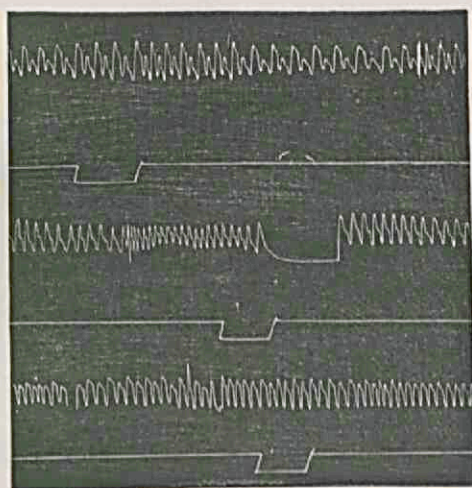


Fig. 7.

Vagusprikkelingen bij 15 c.M. R. A.
onder bestraling van mesothorium na
resp. 45 min., 70 min. en 3 u. 10 min.
bestraling.

Zie bldz. 67.

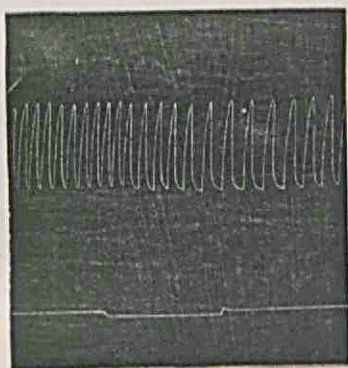


Fig. 8a.

Vagusprikkeling bij 8 c.M. R. A.
gedurende Ringerdoorstrooming.

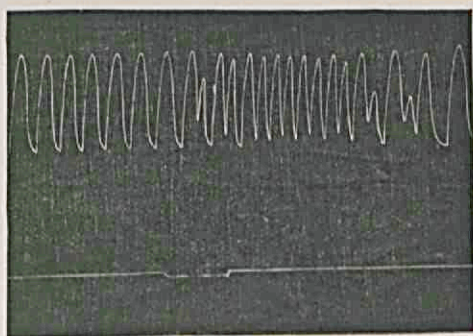
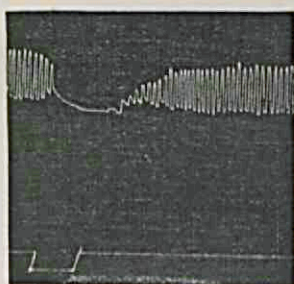


Fig. 8b.

Vagusprikkeling bij 8 c.M. R. A.
gedurende uraandoorstrooming.

Zie bldz. 68.



. Fig. 9a.

Vagusprikkeling bij 20 c.M. R. A.
onder opdruppeling van Ringer.

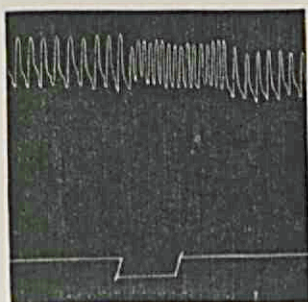
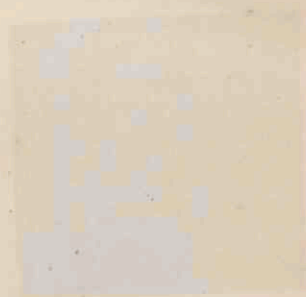
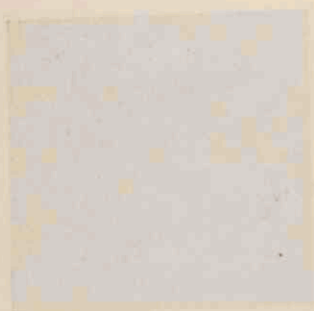


Fig. 9b.

Vagusprikkeling bij 20 c.M. R. A.
onder opdruppeling van emanatie.



U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE
1950 O - 500,000

U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE
1950 O - 500,000

