



Colloidaal thoriumhydroxyde als kaliumvervanger in de ringersche vloeistof

<https://hdl.handle.net/1874/267290>

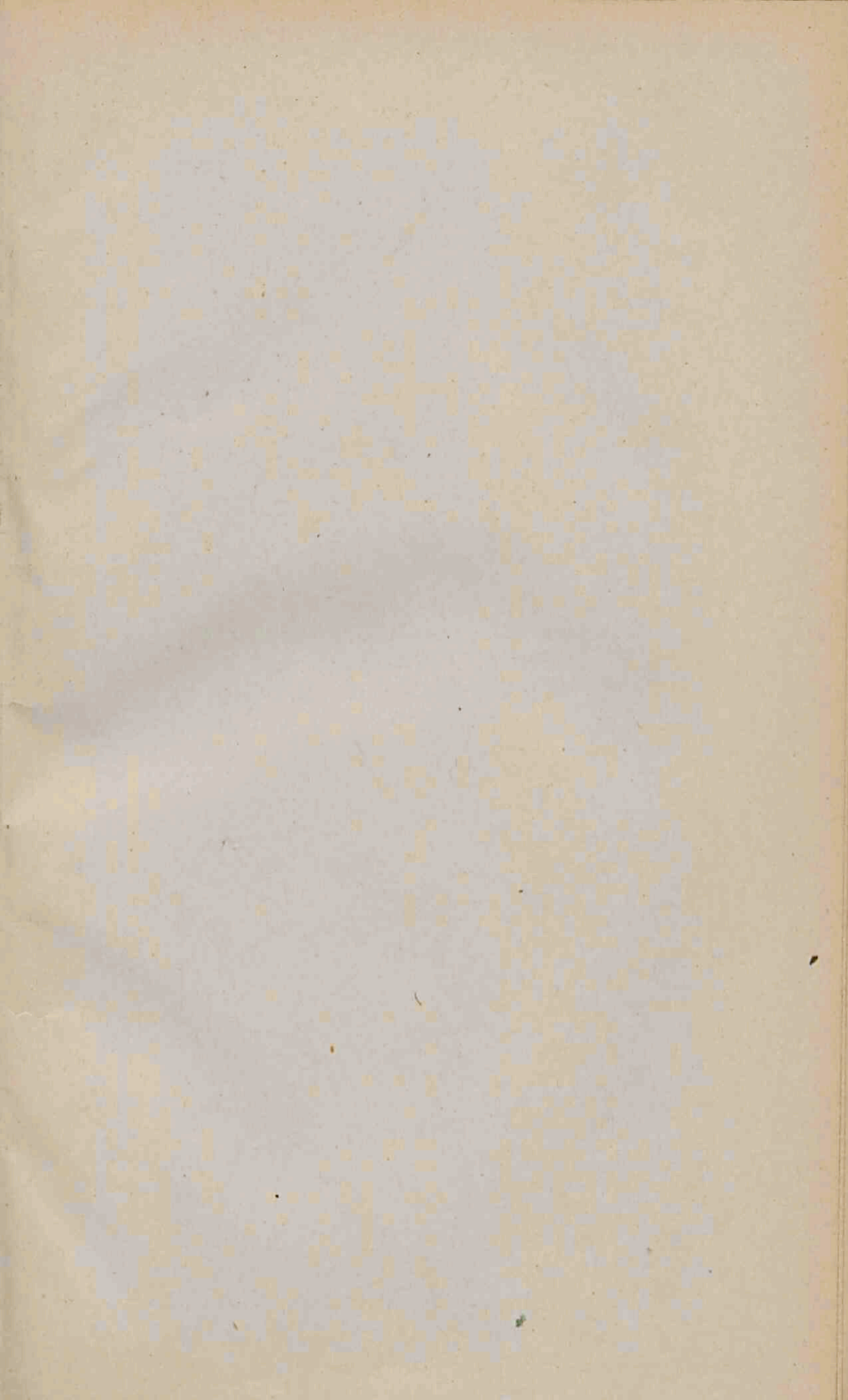
Aⁿ 192

März 1918

**COLLOIDAAL THORIUMHYDROXYDE ALS
KALIUMVERVANGER IN DE RINGERSCHE
VLOEISTOF**

A. M. STREEF.

A. qu.
192



COLLOIDAAL THORIUMHYDROXYDE
ALS KALIUMVERVANGER
IN DE RINGERSCHE VLOEISTOF

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
1101 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637

COLLOIDAAL THORIUMHYDROXYDE ALS KALIUMVERVANGER IN DE RINGERSCHE VLOEISTOF

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 FACUL-
TEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
18 JUNI 1918, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR
ADRIAAN MARIUS STREEF, ARTS,
:: GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE ::

Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, hooggeachte promotor, zeer welkom is mij de gelegenheid, door de voltooiing van dit proefschrift geboden, U mijne groote dankbaarheid te betuigen voor de welwillendheid, waarmede Gij mij toestond in Uw laboratorium eenige onderzoekingen te doen en voor den dagelijks terugkeerenden steun van U daarbij ondervonden.

U, Hooggeleerde KRUIT, dank ik, dat Gij mij toestond in Uw laboratorium eenige dagen te werken en Uw steun te leeren waardeeren.

Hoogleeraren en Oud-hoogleeraren der medische en philosophische faculteiten der Leidsche universiteit betuig ik bij dezen mijn dank voor het ontvangen onderwijs. Uwe lessen zullen door mij niet vergeten worden.

Hooggeleerde KOCH, Zeergeleerde VERMEY en Zeergeleerde SCHOEMAKER, U ben ik grooten dank verschuldigd voor de wijze waarop Gij mij tijdens mijn assistentschap hebt ingeleid in de heilkunde. Deze dankbaarheid zal ik mijn geheele leven behouden.

HOOFDSTUK I. *Kunstmatige voedingsvloei- stoffen.*

In 't algemeen moeten de kunstmatige voedingsvloei-
stoffen aan twee eischen voldoen.

1e De vloeistoffen moeten isotonisch zijn aan den
osmotischen druk in de levende cel.

2e De vloeistoffen moeten meerdere electrolyten in
een bepaalde onderlinge verhouding bevatten.

De eerste eisch, hoewel zeer belangrijk, staat toch
eigenlijk achter bij den tweede, want amphibien
wier bloed, door gedeeltelijke uitdroging der dieren,
een osmotischen druk kreeg van $1\frac{1}{2} \times$ de normale
waarde bleven wekenlang en zelfs nadat de osmotische
druk 't dubbele van de normale waarde had bereikt
meer dan 24 uren beweeglijk ¹⁾. Ook vond LOEB ²⁾,
dat jonge funduluxemplaren een aanzienlijke stijging
der osmotische concentratie van het zeewater zonder
schade verdragen evengoed als ze langen tijd in gedes-
tilleerd water blijven leven, daarentegen in korten tijd
stierven, wanneer ze gebracht werden in een zuivere
keukenzoutoplossing, welke isotonisch aan zeewater was.

¹⁾ E. OVERTON. 39 Thesen ü.d. Wasseroeconomie der Amphi-
biën. (Verhandlungen der phys. med. Gesellschaft zu Würzburg
Bd. 36. p. 277.

²⁾ JACQ. LOEB. American Journal of phys. Bd. 3. p. 327.

De electrolyten nu, die de Ringersche vloeistof (waarmede ik mij heb beziggehouden) tot een geschikte voedingsvloeistof maken, zijn Na Cl , K Cl en Ca Cl_2 .

Den ionen, waarin deze zouten gedissocieerd zijn, wordt tegenwoordig vrij algemeen de grootste werking toegeschreven en wel voornamelijk den kationen, al hebben de anionen eveneens een specifieke rol te vervullen.

De ionenwerking schijnt daarop te berusten, dat ze bepaalde eiwitten, met name, die men in de grenslaag van het protoplasma veronderstelt, in een goeden normalen staat te houden, noodzakelijk voor het leven der cel ¹⁾.

Geen der drie genoemde, in de Ringersche vloeistof voorkomende, kationen mag ontbreken, terwijl er een antagonistische werking tusschen de ionen onderling bestaat. K-ionen en Na-ionen vertoonen onder bepaalde omstandigheden een licht antagonisme, maar duidelijker is de antagonistische werking der Ca-ionen tegenover de éénwaardige. Daarbij is de tegenwerking der Ca-ionen hoofdzakelijk tegen de K-ionen gericht ²⁾.

Behalve aan de twee genoemde eischen moet de absolute reactie der vloeistof die van het bloed of van de weefselvloeistoffen zooveel mogelijk nabij komen, dus weinig van de neutraliteit verschillen, en is er een verschil dan moet dit zijn naar den alkalischen kant. Het best kan men dit met neutraalrood nagaan, dat juist niet meer rood mag worden.

Welke werking is het nu, die de ionen uitoefenen op 't celprotoplasma en wel voornamelijk dus op 't

-
- ¹⁾ R. HÖBER. Physik. chem. d. Z. u. Gewebe. p. 500.
E. OVERTON. Pflüges s. Arch. Bd. 105. p. 176.
MINES. Journal of phys. Bd. 22. p.
²⁾ W. BURRIDGE. Journal. esp. phys. Bd. 5. p. 347.
T. SAKAI. Zeitschrift f. Biol. Bd. 64. p. 505.

protoplasma der hypothetische celhuid, waardoor deze in gezonden staat gehouden wordt?

LOEB meende aan een uitwisseling van ionen te moeten denken. Het celprotoplasma namelijk bevat dezelfde ionen als de Ringersche vloeistof. Nu zouden de ionen de grenslaag der cel indringen, verbindingen met het eiwit aangaan, zoogenaamde ionproteïden vormen. Verhoogt men in de Ringersche vloeistof bijv. het aantal Na-ionen dan zullen meer Na-ionen de hypothetische celhuid binnendringen dan wenschelijk is, verbindingen aangaan met het eiwit, waardoor andere ionen bijv. K- en Ca-ionen de cel moeten verlaten. Hierdoor is in de hypothetische celhuid de, voor haar leven noodzakelijke, ionencombinatie verbroken en Na-vergiftiging is hiervan het gevolg,

OVERTON en HÖBER gelooven echter niet, dat de ionen de cel indringen en eiwitverbindingen aangaan. Zij schrijven de ionen wel een bepaalde werking op de hypothetische celhuid toe, maar een andere. De K-ionen zouden de hypothetische celhuid poreuser maken, de Ca-ionen zouden haar verdichten, terwijl de gunstige ionencombinatie der Ringersche vloeistof de hypothetische celhuid niet verandert, maar haar in staat stelt opbouwprodukten op te nemen en afbraakprodukten af te geven.

Tusschen de toestand van het colloïed der hypothetische plasmahuid en de prikkelbaarheid der cel is een bepaalde samenhang. Wil men nu een spiercel goed prikkelbaar en contractiel houden, dan moet er voor gezorgd worden de hypothetische celhuid niet te beschadigen en dit doet de ionencombinatie van een geschikte voedingsvloeistof niet.

ZWAARDEMAKER¹⁾ nu viel het op, dat onder de twaalf, voor elk leven vereischte elementen kalium het eenige

¹⁾ H. ZWAARDEMAKER. Ned. Tijdschrift voor Gen.kunde 1917. p. 1175.

is, dat radioactiviteit vertoont en daar nu de natuur gewoonlijk geen eigenschap ongebruikt laat, zou 't wel eens kunnen zijn, dat de stralen afgegeven door 't Kalium noodzakelijk zijn voor het celeiwit van de grenslaag. De noodzakelijke aanwezigheid van kalium in voedingsvloeistoffen zou dan wellicht ook zijn oorzaak vinden in het uitzenden der stralen, dat kalium radioactief doet zijn.

Was deze veronderstelling waar, dan zou men hoogstwaarschijnlijk 't kalium kunnen vervangen door andere radioactieve metalen indien men daarvan geen moleculair-equivalente, maar radiactief-equivalente hoeveelheden nam.

Reeds door RINGER¹⁾ was het kalium in de naar hem genoemde vloeistof vervangbaar gevonden door het rubidium en het caesium, steeds in moleculair-equivalente hoeveelheden. Hiervan was wel is waar tot nog toe alleen het rubidium als radioactief bekend, maar dit verhinderde ZWAARDEMAKER niet om te trachten zijne veronderstelling te bewijzen door het kalium in de Ringersche vloeistof achtereenvolgens te vervangen door andere radioactieve stoffen en aan kikkerharten na te gaan, of de verkregen vloeistoffen bruikbare voedingsvloeistoffen waren.

De proeven werden in het Utrechtsch laboratorium voor physiologie verricht door FEENSTRA²⁾. Laat men geïsoleerde kikkerharten doorstroomen met de gewone Ringersche vloeistof, die per liter bevat 6,5 ‰ Na Cl.

0,1 ‰ K Cl.

0,2 ‰ Ca Cl₂

0,2 ‰ Na H CO₃

dan kloppen ze regelmatig urenlang door. Neemt men

¹⁾ S. RINGER. Journal of phys. Bd. 4. p. 370.

²⁾ T. P. FEENSTRA. Koninkl. Acad. v. Wetenschappen 1916. Deel 24 en 25. p. 1822 en 37.

uit deze vloeistof het kaliumchloride weg, dan gaan ze na langer of korter tijd, gemideeld na $\frac{1}{2}$ uur stilstaan in diastole. Het voor het levende hart dus onmisbare kalium werd achtereenvolgens vervangen door caesium, rubidium, uranium, thorium, radium en radiumemanatie en ziet op al deze vloeistoffen bleef het geïsoleerde hart even rustig doorkloppen als ware de doorstromingsvloeistof de gewone Ringersche en stond op de kaliumlooze vloeistof steeds stil, om weer met contractie te beginnen, wanneer men een der genoemde radioactieve stoffen in doelmatige hoeveelheid aan de kaliumlooze Ringer toevoegde.

Eene mogelijke verontreiniging van de vloeistof, bijvoorbeeld met kalium uit de flesch, waarin de vloeistof geborgen werd, moest uitgesloten worden. De vloeistof quantitatief op kalium onderzocht bleek hoogstens 1 mgr. van deze stof per liter te bevatten, eene hoeveelheid, die men gerust mag verwaarloozen, daar ze te klein is om eenigen gunstigen invloed op de hartactie uit te oefenen.

Het doorkloppen, evenals het weer opleven van een op kaliumlooze Ringer stilstaand hart, op een gewone Ringersche vloeistof, waarin het kalium door een der genoemde stoffen vervangen is, mag men dus zeker toeschrijven aan de aanwezigheid van een geschikten kaliumvervanger.

Deze vervangers nu zijn allen radioactief, behalve het caesium¹⁾ waarvan ten minste langs physischen weg de radioactiviteit tot nu toe niet is vastgesteld kunnen worden en wel zenden het kalium en rubidium alleen β en γ stralen uit, het uranium alleen α stralen en

¹⁾ Langs physiologischen weg komt ZWAARDEMAKER tot de conclusie, dat caesium naar alle waarschijnlijkheid β stralen uitzendt van zeer geringe doordringbaarheid. Verslag van de Koninkl. Acad. van wetenschappen Dl. XXVI 1917. p. 781.

een spoortje β stralen afkomstig van het uranium X, het thorium, alleen α stralen, de radiumemanatie alleen α stralen en het radium α , β en γ stralen.

Inplaats van deze inwendige bestraling door actieve atomen in de circulatievloeistof is bestraling van buitenaf geprobeerd. Een op kaliumlooze Ringersche vloeistof stilstaand kikkerhart werd, terwijl de doorstrooming doorging, bestraald met een mesothorium- of radiumbromidepreparaat¹⁾ en ziet na, gemiddeld 26 minuten, kwamen de hartcontracties weer voor den dag. Verwijdert men het preparaat dan verdwijnen ook de contracties weer gemiddeld na 25 minuten. Bij deze proeven kwamen meerdere paradoxale verschijnselen voor den dag. Liet men een op Ringersche vloeistof regelmatig kloppend hart doorstroomen met een kaliumlooze Ringersche vloeistof, waarin in bepaalde doseering uranium of thorium was opgelost dan bleef het hart nagenoeg onmiddellijk stilstaan. Doorspoelde men het eerst eenigen tijd met kaliumlooze RINGER alvorens het op de kaliumlooze uranium-eventueel thoriumhoudende RINGER te plaatsen, dan klopte het hart, ook al was het door de kaliumlooze Ringersche vloeistof tot stilstand gebracht, op dit mengsel voortreffelijk. Naast dus een gelijksoortige werking van kalium en uranium, eventueel thorium, bestaat er tevens een antagonistische.

Zoo werden nu alle radioactieve stoffen onderzocht, waarbij bleek, dat men ze in twee groepen kon onderbrengen, waarvan de samenstellende deelen elkaars antagonisten zijn en wel in de kalium-rubidium-calsium-groep, waarbij zich aansluit de uitwendige bestraling en de uranium-thorium-radium-radium-emanatiegroep.

De eerste groep zendt overwegend β stralen, dus electrisch negatief geladen deeltjes uit, de tweede groep

¹⁾ ZWAARDEMAKER, BENJAMINS en FEENSTRA Nederl. Tijdschrift v. Geneesk. 1916. p. 1923.

overwegend α stralen, dus electrisch positief geladen deeltjes.

Zoowel de gelijksoortige als de antagonistische werking laat zich nu aannemelijk verklaren. De colloïdale materie der cel behoudt haar oplossingsbestendigheid, doordat de kleinste deeltjes ten gevolge van de electrische dubbellaag, waarmede ze zijn bekleed, tegen samenklontering behoedt. Deze oppervlakkige lading ontleenen zij aan de electrolytische bestanddeelen van het colloïed

De stralen van het kalium en zijne vervangers brengen voortdurend nieuwe electriciteit in dit milieu, wel is waar in uiterst geringe hoeveelheid, want er gaan maar weinig β deeltjes van het kalium uit, maar het geschiedt in een onafgebroken stroom. Zoowel de electrische deeltjes van positief als van negatief teeken oefenen een zekeren invloed uit op de fluiditeit-viscositeit van de colloïede massa der cel. Door beiden laten wij aanvankelijk zeggen wordt de inwendige wrijving verminderd, zoodat de, in het colloïdale milieu voorkomende, scheikundige processen, natuurlijk gehoorzamend aan de massawet en aan den temperatuurregel een vlotter beloop nemen. De hoogere doseering wordt de inwendige wrijving weer sterker met het noodlottig gevolg voor den voortgang der scheikundige processen.

Dat aanbrengen van extra electrische ladingen kan bij tegengesteld teeken met de aanwezige, giftig zijn voor colloïdale substanties, omdat ze coagulatie bevorderen ¹⁾.

Reeds herhaaldelijk heeft men de plotseling optredende en aflopende prikkelingstoestanden, gelijk die aan de systolae ten grondslag liggen met het ontstaan en verbreken van een DUHEM's valsche evenwicht vergeleken. De naam „ontlading” geeft hiertoe aanleiding. Hel zal wel geen toeval zijn, dat men zulke schijnbare evenwichten

¹⁾ HARDY. Journal of phys. Bd. 24. p. 288.

vooral in de colloïdale stelsels ontmoet, omdat daar de passieve weerstanden, die hun ontstaan begunstigen, haast regelmatig worden aangetroffen. Op zulk een oogenblik daalt de, tijdens de diastole opgehoopte spankracht tot het rustniveau. Deze uitbarsting kan niet plaats hebben, wanneer de passieve weerstanden op natuurlijke wijze zijn vergroot, wat kan geschieden door o.a. een teveel of te weinig aan kalium, uranium, thorium, radium, radiumemanatie of een teveel aan bestraling. De ontladingingen blijven evenzeer achterwege, wanneer deze zelfde factoren volledig ontbreken en dientengevolge ook de bepaalde mate van passieven wordt gemist, die voorwaarde is voor elk schijnbaar evenwicht. Dat radioactieve straling wijziging kan brengen in de stabiliteit der solen, daarvoor vindt men in de litteratuur zeer sprekende gegevens. FERNAN en PAULI ¹⁾ verkregen door bestraling van een eiwitoplossing met β en γ stralen na gedurende eenige uren een stolling ongeveer gelijk aan de stolling welke verwarming of alcohol te voorschijn roept.

Met deze werkhypothese van ZWAARDEMAKER ²⁾ laat zich, zooals gezegd, zoowel de antagonistische als de gelijksoortige werking der verschillende radioactieve stoffen aannemelijk verklaren.

Komt nu in een met gewone kaliumhoudende Ringersche vloeistof doorstroomd hart, waarbij dus veel negatief geladen deeltjes in de cel aanwezig zijn, plotseling een massa positief geladen α stralen aan, bijvoorbeeld van uraniumhoudende kalilooze Ringer, die men door het hart laat stroomen, dan zullen deze tegengestelde ladingen elkaar neutraliseeren, de weerstand in de colloïde massa wordt vergroot, 't hart staat stil, terwijl electriciteit aan

¹⁾ A. FERNAN en W. PAULI. Biochem. Zeitschrift Ed. 70. p. 426.

²⁾ H. ZWAARDEMAKER Nederl. Tijdschr. v. gen.kunde 1917. p. 1181.

één soort, 't zij dan negatief of positief lading laat plaats hebben en 't hart doet kloppen. Is deze verklaring waar dan moeten ook mengsels van een stof uit de eene groep elkaar's werking opheffen, indien ze beiden evenveel electricische deeltjes, maar van tegengesteld teken afgeven. Inderdaad bleek dit ook het geval te zijn en zelfs werden een reeks mengingen gevonden, die een op kaliumlooze Ringer stilstaand hart, niet uit zijn rust konden brengen. Eene verbreking van zoo'n evenwicht werd gemakkelijk verkregen door één der samenstellende radioactieve stoffen toe te voegen. In het celprotoplasma kwam dan weer meer electriciteit van een bepaald teken, positief of negatief, en de contracties vingen weer aan.

Hoë sterker dus de radioactiviteit van den kaliumvervanger hoe minder men er van noodig heeft, zoodat men van het radium per liter circulatievloeistof met slechts 3 micromilligrammen kon volstaan. Hiermee was afgeweken van den eisch, dat de samenstellende deelen eener voedingsvloeistof in een vaste verhouding, wat hun moleculenaantal betreft, moeten voorkomen, een eisch door JACQUES LOEB¹⁾ de balanceering genoemd.

Daar nu, zooals vroeger gezegd, het calcium de hypothetische celhuid als 't ware verdicht, zou het mogelijk zijn, dat door zoo'n dichtere celhuid minder ionen in de grenslaag drongen en dus ook 't calcium remmend zou werken op de verschillende kaliumvervangers, uitgezonderd de uitwendige bestraling. De verhouding der moleculen uranium en calcium was in de gebruikte vloeistof $\frac{1}{24}$. Geleidelijk werd nu het calciumgehalte verhoogd, zonder dat eenige invloed merkbaar was tot de verhouding $\frac{1}{12}$ was geworden. Verhoogde men nu nog het calciumgehalte dan werd het mengsel niet in

¹⁾ JACQ. LOEB. Bioch. Zeitschr. Bd. 36. p. 279.
Journal Biol. chemistry Bd. 19. p. 431.

staat het hart langer te doen kloppen. In ieder geval moest de moleculaire verhouding van uranium en calcium beneden $\frac{1}{12}$ blijven. Voor thorium bleek de gunstigste verhouding der moleculen ten opzichte van die van het calcium te zijn $\frac{2}{17}$ bij geringe concentratie der mengsels.

Het calcium oefent dus evengoed op de radioactieve kaliumvervangers een remmenden invloed uit als reeds lang bekend was voor het kalium zelf.

Behalve dat calcium de hypothetische celhuid zou verdichten en daardoor minder ionen toelaat, zou men zich de remmende werking o.a. als volgt kunnen voorstellen.

Tusschen de verschillende in de doorstromingsvloeistof aanwezige stoffen bestaat als het ware een wedloop om zich een plaatsje op de cel te veroveren. In de gunstige verhoudingen (voor kalium en calcium $\frac{1}{1}$, voor uranium en calcium $\frac{1}{24}$, voor thorium en calcium $\frac{2}{17}$) doen ze dit zoo, dat er juist zooveel ionen in de hypothetische celhuid doordringen, dat de hartautomatie gaande gehouden wordt of opgewekt worden kan. Wordt nu het calciumgehalte der vloeistof verhoogd, dan zullen meer calciumdeeltjes zich op de cel vasthechten, waardoor er minder plaats overblijft voor de stralengevende deeltjes. Hiervan zullen dus minder zich vasthechten, minder stralen komen in het celprotoplasma en de automatie houdt op te bestaan om weer te beginnen als men de hoeveelheid der stralenuitzendende stof eveneens verhoogt. Uit deze proeven mag dus wel besloten worden, dat voor de hartautomatie positief of negatief geladen stralen onontbeerlijk zijn.

Naar aanleiding van het feit, dat fluoresceerende stoffen de uitwerking van bestralingen vergroot, werd nagegaan of fluoresceïne soms invloed had op de stralengevende metalen in de doorstromingsvloeistoffen.

Hiertoe werd aan een mengsel van uranium en kalium, dat een hart in rust houdt, per liter vloeistof 100 mgr. fluoresceïne toegevoegd en ziet de hartauto-

matie ving spoedig aan ¹⁾). De invloed der fluorenceïne is dus op de stralen van tegengesteld teeken niet gelijk groot, immers dan zou de rust bestendig moeten zijn en dit was niet het geval. De invloed op het uranium bleek grooter te zijn, want kalium moest worden toegevoegd om het hart opnieuw tot stilstand te brengen. Het hart werd dus als het ware gesensibiliseerd voor de α stralen van het uranium, want aan de radioactiviteit der metalen wordt door fluoresceïne natuurlijk niets veranderd.

HOOFDSTUK II. *Bereiding van colloidaal thoriumhydroxyd.*

De colloïeden en colloïdale oplossingen zijn reeds zeer lang bekend. Reeds GRAHAM ²⁾ verdeelde de stoffen bij zijne onderzoekingen over hun diffundeerend vermogen in twee groepen; zij die gemakkelijk in zuiver water of door een dierlijke membraam heen diffundeeren de zoogenaamde kristalloïden en zij, die dit niet of zeer moeilijk doen, de door hem aldus genoemde colloïeden, als type waarvan hij de lijm aangaf.

De colloïdale oplossingen kent men in vloeibaren en vasten vorm als solvorm en gelvorm, waarbij men dan tevens het oplosmiddel aangeeft. Zoo spreekt men van een hydrosol en hydrogel, alcoholsol en alcoholgel wanneer de stoffen respectievelijk in water en in alcohol zijn opgelost. De colloïdale solen zijn eigenlijk geen echte oplossingen, maar staan tusschen de oplossingen en de emulsies in, eigenschappen dezer beiden in zich vereenigend ³⁾). Het zijn vloeistoffen, waarin uiterst kleine

¹⁾ H. ZWAARDEMAKER. Koninkl. Academie van Wetenschappen 1917. Dl. 26. p. 555.

²⁾ GRAHAM. Phil. Transaction 1861. p. 183.

³⁾ PICTON and LINDNER. Journal of the Chem. Society. Bd. 61. 1892. p. 148.

deeltjes homogeen zweven, niet aan de zwaartekracht gehoorzamen.

De stabiliteit dezer colloïdale oplossingen loopt voor de verschillende stoffen zeer uiteen. Zoo zijn er, o. a. de colloïdale goudoplossing, die jarenlang goed blijven en anderen o.a. de colloïdale lanthaniumoplossing, die in enkele dagen een neerslag vertoonen, zoogenaamd spoedig uitvlokken.

De stabiliteit der colloïdale oplossingen kan men met het ultramicroscop eenigszins nagaan aan de grootte en de beweeglijkheid der deeltjes. Zijn de deeltjes groot en hebben zij een trage Brownsche beweging dan is de oplossing minder stabiel; is daarentegen de Brownsche beweeglijkheid snel en zijn die deeltjes klein, dan is een meerdere stabiliteit aan te nemen. De grootte der deeltjes kan men voor een deel beoordeelen door de lichtsterkte der in het donkerveld lichtende punten.

De bereidingswijze kan men in twee groote groepen verdeelen.

1e. de condensatiemethode, waarbij de kleine, zich homogeen in de vloeistof verspreidende deeltjes, synthetisch uit moleculen worden opgebouwd.

2e. de dispersiemethode, waarbij men op een of andere manier een massa stof dwingt zich homogeen in het oplosmiddel te verdeelen.

De algemeene eigenschappen van colloïdale oplossingen zijn:

1e. De oplossing is helder d. w. z. het bloote oog ziet niet de, in de vloeistof verspreide, kleine deeltjes, (disperse phase).

2e. De vloeistoffen hebben sterkere inwendige wrijving, viscositeit, dan het oplosmiddel alleen. Dit verschil is opvallender bij de oplossingen, waarin de deeltjes in 't oplosmiddel opgezwollen moeten worden beschouwd (liophile solen) dan bij de oplossingen

van deeltjes, welke inwendig geen oplosmiddel schijnen te bevatten (lyophobe solen).

3e. De vloeistoffen opalesceeren. Bij dit opalesceeren voegt zich bij organische colloïeden herhaaldelijk fluorescentie. Bij solen uit het dierlijk lichaam is dit regelmatig het geval, teweeggebracht door opgeloste moleculen.

4e. Ze vertoonen het Tyndall-phaenomeen d. w. z. een sterke lichtbundel, door de oplossing geworpen, vertoont zich bij zijdelingsche bezichtiging als polariseerend licht uitzendend.

5e. Ultramicroscopisch kan men vaak het door de kleine deeltjes verstrooide licht zien en daardoor de deeltjes zelf in hunne Brownsche bewegingen waarnemen. Met den ultramicroscoop kan men bij sterk zonlicht als lichtbron deeltjes tot $1 \text{ m.m.} = 1 \times 10^{-6} \text{ m.m.}$ zoogenaamde submicronen waarnemen, met electrisch koolstiftlicht deeltjes, tot $15 \text{ m.m.} = 15 \times 10^{-6} \text{ m.m.}$ De nog kleinere deeltjes, dus de, tot nog toe, niet zichtbare, noemt men amicronen¹⁾.

6e. De colloïdale oplossingen coaguleeren of vlokken uit door toevoeging van electrolyten.

Dit coaguleeren komt volgens HARDY²⁾ doordat de electrisch geladen deeltjes door absorptie van ionen van tegengesteld teeken geneutraliseerd worden en op het isoelectrische punt, wanneer dus hun lading 0 is, coaguleeren, vooral de lyophobe solen zijn hiervoor zeer gevoelig.

Voor de bereiding van het colloïdale thorium is door mij een dispersie-methode gebruikt en wel de chemische.

Uit eene oplossing van $2\frac{1}{2}$ of 5% thoriumnitraat werd bij kookhitte door gewone ammonia liquida der

¹⁾ E. F. BURTON. The physical properties of colloidal solutions. p. 117.

²⁾ HARDY. Journal of phys. Bd. 33. 1905. p. 258.

pharmacope toe te voegen het thoriumoxyde neergeslagen, daarna afgefiltreerd en met warm water goed schoongewasschen om het op het filter achterblijvende thoriumoxyde van ammoniak te bevrijden. Daarna werd het thoriumoxyde gebracht in een Erlenmeyersche kolf met 250 c.c. water, tot koken verhit en nu telkens kleine hoeveelheden $\frac{1}{20}$ normaal zoutzuur toegevoegd, terwijl het verdampende water telkens werd aangevuld. Men moet zoolang zoutzuur toevoegen tot het hydrogel, dat op den bodem der kolf ligt zich homogeen in de vloeistof verdeelt, in hydrosol is overgegaan. Volgens TH. SVEDBERG¹⁾ zijn hiervoor 34.8 c.c. $\frac{1}{20}$ normaal zoutzuur nodig. Men heeft dan een colloïdale oplossing van het thoriumhydroxyde verkregen.

Uitgegaan werd van 800 mgr. thoriumnitraat (moleculair gewicht = 490) en verkregen werd een oplossing van thoriumhydroxyd (moleculair gewicht = 300). Deze hoeveelheid krijgt men opgelost in 250 c.c. water, waardoor dus een concentratie verkregen werd van $\frac{800}{500} \times 300 \times 250 \times \frac{1}{300} = 4$ millimol per liter, het moleculair gewicht van thoriumnitraat nu op 500 gerekend.

Deze colloïdale thoriumhydroxydoplossing loopt melk-wit door een papieren filter heen, niets daarop achterlatende, bezit een groote stabiliteit en vertoont alle eigenschappen aan colloïden toegeschreven, zoo ook het neerslaan door toevoeging van electrolyten. Werd nu in de Ringersche vloeistof het kalium vervangen door deze colloïdale thoriumhydroxydeoplossing dan was ze alleen versch gemaakt bruikbaar. Na 12 uren was er al een aanzienlijke uitvlokking waar te nemen en na 24 uren was ze absoluut ongeschikt voor proefnemingen.

¹⁾ TH. SVEDBERG. Herstellung hollöidaler Lösungen Anorg. Stoffe 1909. p. 401.

Nu worden colloïdale oplossingen, die neiging tot uitvlokken vertoonen, vaak stabielere wanneer men een of ander organisch colloïed toevoegt als zoogenaamd beschuttingscolloïed. Een dergelijk beschuttingscolloïed is o.a. de gelatineoplossing, waarvan de disperse phase geen lading heeft. Enkele c.c. gelatineoplossing van 0,002% gevoegd bij een mengsel van colloïdale thoriumhydroxyd en Ringersche vloeistof vertoonde in 14 dagen nog geen spoor van uitvlokking en liet zich met den ultramicroscoop nog als colloïdale vloeistof herkennen. De gelatineoplossing bleek onschadelijk te zijn voor het geïsoleerde kikkerhart.

Daar nu ook eene gewone oplossing van thoriumnitraat in de Ringersche vloeistof na 24 uren onbruikbaar is geworden als voedingsvloeistof en op den bodem een duidelijk neerslag veroont, kwam de gedachte op, dat een colloïdaal worden van de thoriumverbinding was tot stand gekomen, die uitvlokking vertoonde.

Om dit na te gaan werden verschillende oude, kaliumlooze, thoriumnitraat-bevattende, Ringersche vloeistoffen onderzocht op het Tijndall-phaenomeen. Geen der onderzochte vloeistoffen vertoonde een noemenswaardig Tijndall-effect en ultramicroscopisch konden geen submicronen worden waargenomen.

HOOFDSTUK III. *De vervangbaarheid van kalium in de Ringersche vloeistof door colloïdale thoriumhydroxyde.*

Nu had ik mij voorgenomen om na te gaan of deze colloïdale thoriumoplossing een geschikte kaliumvervanger was voor de Ringersche vloeistof en of ze de antagonistische werking vertoonde tegenover de, β stralen uitzendende, kalium-rubidium-caesiumgroep. Hierdoor zou misschien een steentje bijgedragen zijn tot de opvatting, dat de ionen niet de cel behoeven in te dringen om hun werking op deze uit te oefenen,

want moeilijk kan men aannemen, dat de groote thoriumhydroxyddeeltjes voorkomende in de colloïdale oplossing zich door de hypothetische celhuid heen begeven.

De proëven werden verricht met geïsoleerde kikkerharten. De kikkers gedood door vernietiging van het centrale zenuwstelsel, de nog kloppende harten uitgenomen, door de opengeknipte sinus heen het septum atriorum vernietigd, de canule van kronecker ingevoerd en deze met een ligatuur om het atrium vastgebonden¹⁾, Het doorstroomingstoestel bestond uit drie, naast elkaar geplaatste flesschen van MARIOTTE met glazen afvoerbuizen, welke zich vereenigen. Van dit vereenigingspunt gaat één buis af, in welks einde de canule van Kronecker, met het daaraan bevestigde hart, geplaatst wordt. Ieder der drie afvoerbuizen heeft een glazen kraan. Zoodoende kan men door een bepaalde kraan te openen en de andere te sluiten de inhoud van een flesch door het hart laten stroomen. Wenscht men een andere doorstroomingsvloeistof dan sluit men de openstaande kraan, opent een tweede en kan op deze manier zonder 't hart aan te raken, dus met vermijding van elken mechanischen prikkel, afwisselend verschillende doorstroomingsvloeistoffen gebruiken. De druk waaronder de doorstrooming geschiedde werd op 9 c.M. water gehouden. Een serrefine verbond het hart met een hefboom, die op een beroette trommel de gedragingen van het hart weergaf.

Er werd opgemerkt, dat in den winter, waarin ik werkzaam was een aantal harten langer bleven kloppen dan de tijd opgegeven als de gemiddelde, die een hart van een winterkikvorsch noodig heeft bij doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof, om tot stilstand te komen.

¹⁾ TIGERSTEDT. Lehrbuch der Phys. des Kreislaufes 1893. p. 154.

Uit een honderd waarnemingen, gedeeltelijk van Dr. GRIJNS, waarvoor ik hem bij dezen mijn dank betuig, en gedeeltelijk van mij zelf, kon ik een graphische voorstelling maken.

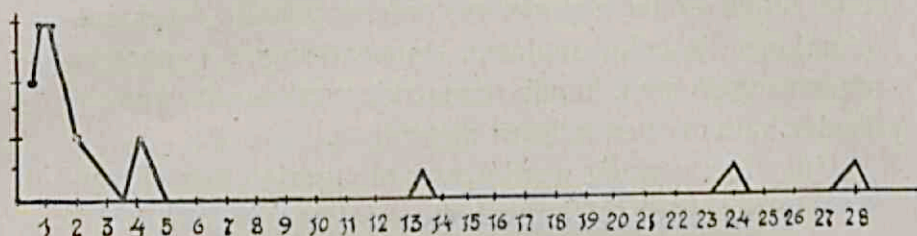


Fig. 1. Duur van het doorkloppen van geïsoleerde kikkerharten op kaliumlooze Ringersche vloeistof.

Het talrijkst bleken te zijn de harten, die $\frac{3}{4}$ —1 uur noodig hadden, om na doorstrooming op kaliumhoudende Ringer, te gaan stilstaan op kaliumlooze Ringersche vloeistof. Hieromheen groepeeren zich de overige gevallen, zoodat men links in de figuur een Quételet-Galton-curve ontmoet. Zij vereenigt de typische gevallen. De strooing der individueele tijdsduren om het gemiddelde der typische gevallen gedraagt zich volgens de regelen der waarschijnlijkheidsleer. Rechts in de figuur herkent men de atypische gevallen, waarvoor men, juist omdat ze uit den band der waarschijnlijkheid springen, een bepaalde oorzaak zal moeten aannemen.

Waarom blijven die atypische harten zoo lang doorkloppen op kaliumlooze Ringer?

Er was uitgegaan van absoluut schoon materiaal. De vloeistoffen waren van de juiste samenstelling en in de kaliumlooze Ringer kon zelfs met de zeer gevoelige cobaltnitrietreactie geen kalium aangetoond worden.¹⁾

¹⁾ Het reagens van de Koninck (5 gr. cobaltnitraat, 2,5 c c 32% salpeterzuur, 30 gr. natriumnitriet, 200 gr. water) + 5 c c te onderzoeken vloeistof + 5 c c alcohol geeft zelfs bij sporen kalium een duidelijke troebeling.

Ik heb beproefd invloed uit te oefenen door de chemische voorwaarden, waaop de harten bleven kloppen, te wijzigen. Het calciumgehalte der kaliumlooze Ringer werd verhoogd tot 300 mgr. per liter. Als nu misschien toch waar was, dat de ionen de cel binnendringen, dan zullen er bij een sterker calciumgehalte meer calciumionen 't celprotoplasma binnendringen kunnen en daar aangekomen, hunne remmende werking ten opzichte der kaliumionen kunnen uitoefenen.

Gunstige werking werd echter niet gezien, terwijl verhooging van het calciumgehalte tot 400 mgr. per liter 't hart beschadigde. Toen werd het calciumgehalte verlaagd tot respectievelijk 150 mgr. en 100 mgr. per liter kaliumlooze Ringer, zonder eenig zichtbaar effect. De reactie der vloeistof werd gewijzigd door vermindering van het natriumbicarbonaat tot 150 mgr. en 100 mgr. per liter; het keukenzoutgehalte werd verminderd tot zoover dit volgens OVERTON mag, dat is tot 0,15% per liter en het tekort aangevuld met lithiumchloride. De osmotische druk werd verhoogd door toevoeging van 1 gr. glucose per liter en door verhooging van het keukenzoutgehalte tot 7 gr. per liter. Ten slotte werden van deze veranderingen de verschillende combinaties geprobeerd. Nadat dit alles niet bleek te beantwoorden aan de verwachting, een vluggeren stilstand van het hart te verkrijgen, werd nagegaan of mogelijk ook de temperatuur invloed had op het lang blijven doorkloppen van een hart, met kaliumlooze Ringer doorstroomd, daar mijne eerste proeven verricht werden in een onverwarmd vertrek bij wintertemperatuur. Daartoe werden eenige kikvorschen gedurende 24 uren op 20° C. gehouden, gedood, het hart uitgenomen en volgens KRONECKER doorstroomd in een thermostaat, waarbij zorg gedragen werd, dat de temperatuur in de omgeving van het hart ongeveer 20° C. bleef. Een dergelijk hart stond veel vlugger stil, in diastole ongeveer na 20 minuten.

De temperatuur scheen dus wel een grooten invloed te hebben op het lang doorkloppen en later mijne proeven voortzettend in een verwarmd lokaal, heb ik veel minder te kampen gehad met de, wel is waar niet onoverkomenlijke, moeilijkheden, die de atypische harten bij het experimenteren opleveren. De atypische harten hebben nagenoeg allen een eigenaardige neiging tot tonus, d.w.z. het hart contraheert zich, maar ontspant bij de diastole niet geheel, waarna een nieuwe contractie volgt.



Fig. 2. Het kloppen van een zoogenaamd tonushart.

Deze tonus nu heeft als gevolg, dat het hart niet mooi doorspoeld wordt met de doorstroomingsvloeistof en deze, niet in alle ruimten indringende, kan het mogelijk daar aanwezige kalium niet verwijderen, welk kalium door het uitzenden van zijne stralen de hartautomatie aan den gang houdt.

Daar nu bij lage temperaturen de tonus van spierweefsel toeneemt, zou dit ook het geval kunnen zijn met de hartspier en deze lage temperatuur daarom dus verantwoordelijk gesteld moeten worden voor het lang blijven doorkloppen der harten op kaliumlooze Ringersche vloeistof, althans voor een deel van deze harten.

Daar dit kloppen volgens deze redeneering afhankelijk is van achterblijvend kalium, zal toevoeging van een element uit de, aan kalium antagonistisch werkende, groep de stilstand moeten bewerkstelligen. Druppelsgewijs werd nu uranyl-nitrat of thorium-nitrat gedaan bij de kaliumlooze Ringer en inderdaad stonden de harten daarna ook in korten tijd stil. Ten hoogste bleek men 5 mgr. dezer stof per liter noodig te hebben. Ditzelfde

middel was ook doeltreffend in gevallen, waarin de tonus ontbrak.

§ 2. De vervanging van het kalium in de Ringersche vloeistof door colloïdaal thoriumhydroxyde.

Gemakshalve zal voortaan de kaliumlooze Ringersche vloeistof aangeduid worden met de letters KLR, de gewone Ringersche vloeistof met de letters KR en de kaliumlooze, colloïdaal thoriumhydroxyde bevattende, Ringersche vloeistof met de letters ThR, terwijl de hoeveelheid colloïdaal thoriumhydroxyde omgerekend wordt in de overeenkomstige hoeveelheid thoriumnitraat en het woord overeenkomstig door = wordt weergegeven. Van de verschillende seriën van proeven zal er steeds maar één vermeld worden uit een reeks van gelijkkluidende resultaten.

Is colloïdaal thoriumhydroxyde een bruikbare kaliumvervanger in de Ringersche vloeistof, dan moet een hart, dat door KLR tot stilstand is gebracht, regelmatig gaan kloppen bij doorstroming met een geschikte ThR en daar uren lang op blijven doorkloppen. Als voorbeeld diene het volgende proefprotocol.

- 8 u. 30". Hart doorstroomd met KLR, klopt regelmatig.
- 10 u. Hart staat stil in diastole.
- 10 u. 30". Hart staat stil. De KLR vervangen door ThR = 50 mgr. thoriumnitraat per liter.
- 10 u. 33". Hart begint te kloppen.
- 11 u. Hart klopt zeer regelmatig door. De ThR. vervangen door KLR.
- 11 u. 20". Hart staat stil.
- 11 u. 30". Hart staat stil. De KLR vervangen door bovengenoemde ThR.
- 11 u. 35". Hart begint te kloppen en blijft urenlang doorkloppen.

Deze eenvoudige proef leert, dat colloïdaal thorium-

hydroxyde = 50 mgr. thoriumnitraat per liter het hart evengoed vermag op te wekken uit zijn schijndood, veroorzaakt door kaliumgebrek en het even langen tijd levend te doen blijven, als de KR. dit doet.

De doseering werd genomen, omdat FEENSTRA¹⁾ voor zijne proeven met winterkikvorschen 50 mgr. thoriumnitraat per liter de geschikte samenstelling gevonden had, maar mogelijk kan men met minder volstaan en geeft een overmaat hartbeschadiging. Daarom werd bij kleine hoeveelheden begonnen, die men langzaam aan vermeerderde tot de hartautomatie was opgewekt en daarmee dus de minimum hoeveelheid colloïdaal thoriumhydroxyde bepaald was. Door verhooging kon gemakkelijk de maximum hoeveelheid, die nog ongiftig was, vastgesteld worden.

- 8 u. Hart, doorstroomd met KLR, klopt regelmatig.
- 8 u. 45". Hart staat stil.
- 9 u. Hart staat stil. De KLR vervangen door ThR = 25 mgr. thoriumnitraat per liter.
- 9 u. 20". Hart staat stil, maakt bij aanraken één contractie als reactie op den mechanischen prikkel. Het thoriumgehalte verhoogd tot = $37\frac{1}{2}$ mgr. nitraat per liter, maakt direct 20 snelle en onregelmatige contracties, blijft dan weer stil staan.
- 9 u. 45". Hart staat stil en maakt bij aanraken één contractie. Het thoriumgehalte verhoogd tot = 50 mgr. nitraat per liter; geeft direct een regelmatig kloppen van het hart.
- 10 u. 5". Hart klopt regelmatig. Het thoriumgehalte verhoogd tot = 75 mgr. nitraat per liter.
- 10 u. 20". Hart klopt regelmatig. Het thoriumgehalte verhoogd tot = 100 mgr. nitraat per liter.
- 10 u. 25". Hart staat stil.

FEENSTRA: Verslag phys. lab. Utrecht 1917.

10 u. 35". Hart staat stil. Bij aaraken één contractie.
De ThR vervangen door KLR geeft na enkele minuten weer contracties.

Colloidaal thoriumhydroxyde = 50 mgr. nitraat per liter is dus wel nabij de min. bruikbare hoeveelheid, terwijl de dubbele dosis het hart schaadt; echter niet voor goed, want spoelt men het overtollige weg met KLR, dan beginnen de contracties weer.

De groote, ultramicroscopisch althans gedeeltelijk sterk schitterende, thoriumcomplexen, die wel niet de cel kunnen binnendringen en toch een stilstaand hart automatie vermogen op te wekken en aan den gang houden, moeten, dunkt mij, hunne werking, die zij op het celprotoplasma uitoefenen, verrichten door de radioactieve stralen, die zij uitzenden.

§ 3. De antagonistische werking der kalium-, rubidium-, caesiumgroep en colloidaal thoriumhydroxyde.

Bestaat dit antagonisme, dan moet een op ThR kloppend hart tot stilstand komen, wanneer het plotseling doorstroomd wordt met KR of met Ringersche vloeistoffen, waarin het kalium vervangen is door een doelmatige rubidium of caesium dosis. Ook moet het omgekeerde plaats hebben.

9 u. 30". Hart klopt regelmatig op ThR = 50 mgr. nitraat per liter.

10 u. De ThR vervangen door KR geeft na 10 contracties stilstand van het hart.

10 u. 10". Hart staat stil. De KR vervangen door KLR geeft direct hartcontracties.

10 u. 30". Hart staat stil. De KLR vervangen door ThR bovengenoemd.

10 u. 32". Hart begint zich te contraheeren.

10 u. 45". De hartcontracties gaan regelmatig door. De ThR vervangen door KR, geeft na 8 contracties stilstand van het hart.

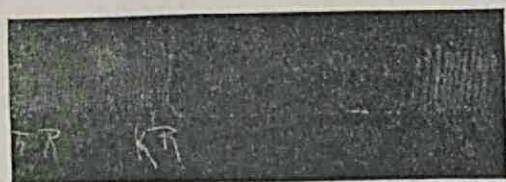


Fig. 3. Een op ThR regelmatig kloppend hart gaat, na omzetting op KR, na enkele contracties stilstaan. Ten slotte komen de hartcontracties weer terug, wanneer de geadsorbeerde colloïdale thoriumhydroxyd-complexen worden weggespoeld en de K-ionen zich vasthechten. De aard van het kloppen is nu een andere n.l. een z.g. K-kloppen.

Deze curve laat heel duidelijk 't antagonisme zien.

De antagonistische werking van het kalium- en colloid-thoriumhydroxyde is hiermede heel duidelijk aangetoond. ThR, zoowel als KR, zijn geschikte voedingsvloei-stoffen, maar een hart regelmatig kloppend op de eene vloeistof, geeft bij doorstroming met de andere, die een stof bevat, stralen uitzendend van tegengesteld teeken aan de tot nog toe in de hartcel aankomende, oogenblikkelijken stilstand. Blijft men echter doorstromen, dan wordt ten slotte de eene radioactieve stof geheel weggespoeld of althans overmeesterd door de andere en hervat het hart weer zijne automatie, zooals de curve ook laat zien.

Deze proeven, herhaald ten opzichte van de KR, waarin het kalium achtereenvolgens vervangen was door rubidium en caesium, gaven dezelfde uitkomsten.

- 10 u. Hart staat stil op KLR. De KLR vervangen door KLR, waarin per liter 160 mgr. rubidiumchloride opgelost was.
- 10 u. 4". Hart begint regelmatig te kloppen.
- 10 u. 19". Hart klopt regelmatig. De RbR vervangen door ThR = 50 mgr. nitraat per liter, geeft na 8 contracties stilstand van het hart.

- 10 u. 25". Hart staat stil. De ThR vervangen door KLR geeft direct contracties.
- 10 u. 45". Hart staat stil. De KLR vervangen door bovengenoemde ThR.
- 10 u. 50". Hart klopt regelmatig.
- 11 u. Hart klopt regelmatig. De ThR vervangen door de RbR geeft na 2 contracties stilstand van het hart.
- 10 u. Hart staat stil op KLR. De KLR vervangen door ThR = 50 mgr. nitraat per liter.
- 10 u. 3". Hart begint te kloppen.
- 10 u. 20". Hart klopt regelmatig. De ThR vervangen door KLR, waarin per liter 200 mgr. caesiumchloride is opgelost, geeft na 24 contracties stilstand van het hart.
- 10 u. 40". Hart staat stil. De CsR vervangen door KLR geeft contracties.
- 11 u. 10". Hart staat stil, De KLR vervangen door CsR bovengenoemd.
- 11 u. 15". Hart begint te kloppen.
- 11 u. 35". Hart is regelmatig blijven kloppen. De CsR vervangen door bovengenoemde ThR.
- 11 u. 47". Hart staat stil.
- 12 u. Hart staat stil. De ThR vervangen door KLR geeft onmiddellijk contracties.

Het colloïdale thoriumhydroxyde bezit dus eveneens antagonistische werking ten opzichte van de door Ringer gevonden kaliumvervangers en wel doordat het stralen uitzendt van tegengesteld teken als die uitgezonden door de lichte radioactieve metalen. Kommen deze beide soorten stralen in de hartcel tegelijk aan, dan heffen ze elkaars werking op en geven dus hetzelfde effect als wanneer men het hart had doorstroomd met KLR. Is deze veronderstelling juist, dan moet men waarschijnlijk ook mengsels kunnen samen-

stellen, die geen gunstige uitwerking hebben op de hart-automatie.

§ 4. Mengsels van colloidaal thoriumhydroxyde en kaliumchloride, die elkaars werking opheffen.

Deze mengsels, waarvan de samenstellende, stralen-uitzendende, stoffen elkaars werking teniet doen, zou men evenwichtsmengsels kunnen noemen. Als eisch voor een evenwicht van het hart werd genomen een rust van minstens 5 minuten. Een evenwicht of ten minste nagenoeg een evenwicht zou men kunnen lezen uit de vorige paragraaf; waar $\text{ThR} = 50$ mgr. nitraat per liter en KR elkaars werking zoo spoedig teniet doen, zal allicht een combinatie van deze hoeveelheden niet ver van een evenwichtsmengsel af zijn.

10 u. 10". Een op KLR stilstaand hart wordt van nu af doorstroomd met $\text{ThR} = 50$ mgr. nitraat per liter.

10 u. 15". Hart klopt regelmatig.

10 u. 40". Hart klopt regelmatig aan de ThR toegevoegd 100 mgr. KCl per liter.

10 u. 45". Hart staat stil.

11 u. 10". Hart staat stil. Het mengsel vervangen door KR geeft nagenoeg onmiddellijk contracties.

11 u. 20". Hart klopt regelmatig. De KR vervangen door KLR.

11 u. 45". Hart staat stil. De KLR vervangen door bovengenoemd mengsel.

11 u. 55". Hart staat stil. Het mengsel vervangen door KLR geeft onmiddellijk contracties.

Inderdaad geeft dus samenwerking van 100 mgr. KCl en colloidaal thoriumhydroxyde $= 50$ mgr. nitraat per liter KLR een evenwicht, dat men verbreken kan door

toevoeging van meer kaliumchloride en door vervanging van het mengsel door KLR als doorstromingsvloeistof.

Nu mag men niet eenvoudig weg de geschikte hoeveelheden verdubbelen of verdrievoudigen, want dan blijken de mengsels absoluut geen evenwichten te geven, ook mag men niet maar zoo op goed geluk af nu eens de eene der twee stoffen van het mengsel vermeerderen dan weer de andere, want dan kan men lang tevergeefs zoeken naar de geschikte combinatie, er steeds om heen schommelende.

Ook de antagonistische werking kan hier niet altijd uitmaken, waaraan er in het mengsel een tekort is, want is men tot vlak bij een evenwicht genaderd en gaat het hart, dat dus nog niet stilstaat, omgezet bijv. op KR van behoorlijke concentratie direct krachtiger en wellicht regelmatig kloppen, dan behoeft dit nog niet te leiden tot de conclusie, dat er in het mengsel een geringe overmaat van kaliumionen is, die, nu gesteund door de kaliumionen der Ringersche vloeistof, direct een krachtiger hartactie geeft, want is het nog een zwak zoogenaamd thoriumkloppen van het hart, dan zal een omzetting op KR van behoorlijke concentratie al is het dan na een nauwelijks waarneembaar haperen van de hartslag toch een regelmatig krachtig kloppen opwekken, omdat er een overmaat kalium in het hart aankomt, die het zwakke thoriumkloppen direct doet omslaan in een kaliumkloppen, vooral daar het thorium wel wordt weggespoeld, maar niet wordt aangevoerd.

Neen, het vinden der evenwichtsmengsels wordt alleen verkregen na een voorzichtig zoeken. Men moet een der componenten toevoegen, totdat een stilstand hart gaat kloppen en daarna bij kleine hoeveelheden van de andere component zooveel bijmengen tot 't hart weer tot rust komt en daarmee een geschikte evenwichtsvloeistof verkregen is. Op deze manier doorgaande, komt men van het eene evenwichtsmengsel op een hooger, enz.

Zoodoende bepaalt men tevens de hoeveelheden colloidaal thoriumhydroxyde, die evenwicht maken met een bepaalde hoeveelheid kaliumchloride, de zoogenaamde evenwichtsbreedten of omgekeerd.

Deze methode werd dan ook door mij gevolgd en de onderstaande graphische voorstelling geeft weer de evenwichten, verkregen door uit te gaan van KR, waarbij zooveel colloidaal thoriumhydroxyde gedaan werd tot het kloppende hart tot rust kwam, welke rust weer verstoord werd door toevoeging van een dosis kaliumchloride en opnieuw gezocht werd door bijmenging van meer colloidaal thoriumhydroxyde.

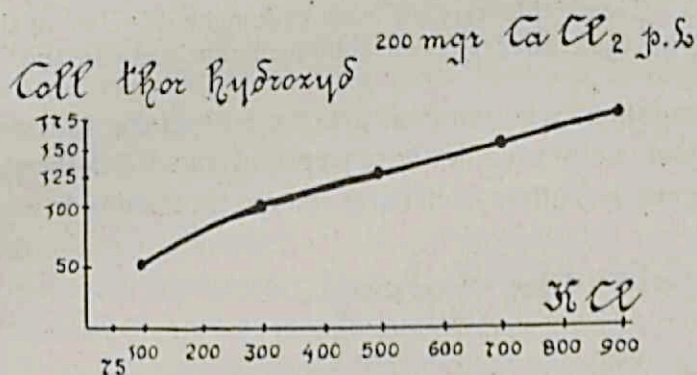


Fig. 4. Op de abscis zijn aangegeven de hoeveelheden mgr. kaliumchloride per liter en op de ordinaat de hoeveelheden colloidaal thoriumhydroxyd in de overeenkomstige hoeveelheden thoriumnitraat per liter. De lijn is getrokken door 5 punten, die aangeven de samenstelling van 5 evenwichtsmengsels.

Ten slotte geven fig. 5 en 6 weer de evenwichtsbreedten, respectievelijk van de hoeveelheden kaliumchloride ten opzichte van een bepaalde hoeveelheid colloidaal thoriumhydroxyde en van de hoeveelheden colloidaal thoriumhydroxyde ten opzichte van een bepaalde hoeveelheid kaliumchloride.

Eene verklaring van het feit, dat men zooveel sterker moet stijgen met het kaliumchloride dan met de thoriumconcentratie, zou mogelijk daarin gelegen kunnen

zijn, dat de zwaarder thoriumhydroxyde-complexen eerder neervallen op de hartbinnenwand en daar minder gemakkelijk vandaan worden gespoeld dan de lichtere

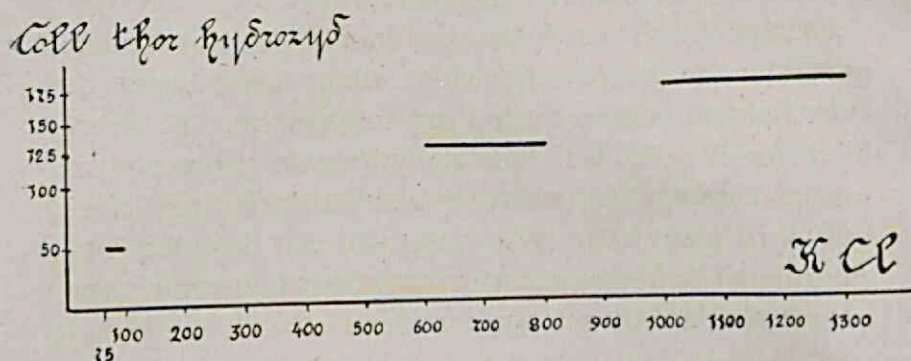


Fig. 5. Evenwichtsbreedten van kaliumchloride ten opzichte van vaste hoeveelheden colloidaal thoriumhydroxyd.

kaliumionen, waarvan een groot deel met de doorstrooingsvloeistof mee het hart weer verlaat. Bij de hogere mengingen zullen zich nog meer thoriumhydroxyde-

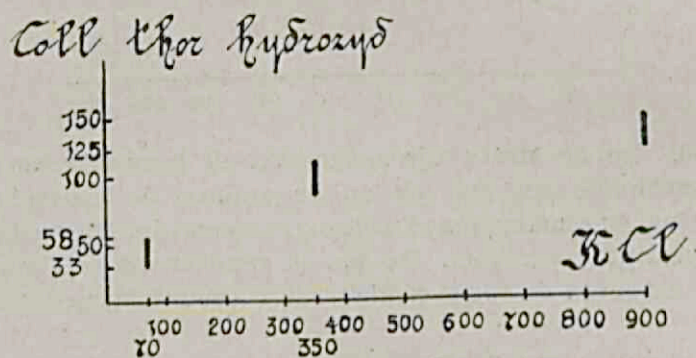


Fig. 6. Evenwichtsbreedten van colloidaal thoriumhydroxyd ten opzichte van vaste kaliumchloride.

complexen aan de hartwand hechten, waardoor er voor de kaliumionen onder steeds hoger druk plaats gevonden en deze in veel grooteren getale in de vloeistof aanwezig moeten zijn om zich in een, aan het colloidaal thoriumhydroxyd, gelijk werkend aantal van de voor hen beschikbare hartwandruimte meester te maken.

Al deze evenwichten konden direct verbroken worden door de harten om te zetten van de mengsels op kaliumlooze Ringer.

Dit zal wel daarin gelegen zijn, dat òf het KCl òf het colloïdale thoriumhydroxyde vlugger wordt weggespoeld, waardoor een overwicht van een dezer twee de hartautomatie aan den gang zet. In hun antagonistische werking bezit men een middel om uit te maken, welke radioactieve stof 't snelst het hart verlaat. Is bijv. het kaliumchloride eerder weggespoeld en vertoont het hart dus een zoogenaamd thoriumkloppen, dan zal het vrijwel onmiddellijk moeten gaan stilstaan op een Ringersche vloeistof met een behoorlijke kaliumconcentratie.

Dit gebeurde ook inderdaad. Nadat een hoog evenwichtsmengsel verkregen was, werd die doorstroomingsvloeistof vervangen door KLR, wat direct contracties van het hart ten gevolge had.

Na een minuut of 5 werd de KLR, waarop het hart nog steeds klopte, vervangen door een Ringersche vloeistof met evenveel kaliumchloride (minder kalium mag men niet nemen) als in het mengsel aanwezig was en onmiddellijk trad er rust op in het hart, welke bij omzetting op het gebruikte mengsel bestaan bleef, maar na omzetting op KLR weer werd opgeheven.

Dit laat zich als volgt aannemelijk verklaren. De kaliumionen evenals de thoriumhydroxydecomplexen zitten tegen de binnenvlakte van het hart geadsorbeerd in hoeveelheden, die elkaars werking op het celplasma opheffen. Evenals de grootere thoriumhydroxydecomplexen zich eerder doen neervallen, zullen ze ook moeilijker zich laten losmaken dan de lichtere kaliumionen, die gemakkelijk weggespoeld worden bij vervanging van het mengsel door KLR, waardoor het radioactieve thorium in de gelegenheid gesteld wordt de hartautomatie op te wekken.

§ 5. De remmende werking van calcium op colloïdaal thoriumhydroxyde.

De balanceering der ionen in kunstmatige voedingsvloeistoffen, die volgens LOEB een eerste vereischte is, wordt door de gebleken vervangbaarheid van het kalium door allerlei andere radioactieve stoffen voor een deel van zijne belangrĳkheid beroofd, maar slechts gedeeltelijk, want calcium remt evengoed de werking der verschillende kaliumvervangers als het die van het kalium zelf doet en blijft er dus, al is het een andere, toch een zekere balanceering bestaan.

Het colloïdale thoriumhydroxyde, dat wel is waar geen ionen bevat, blijkt evengoed, in zijne werking op de hartautomatie, geremd te worden door verhooging van het calciumgehalte zooals onderstaande proeven leeren (150 mgr. Ca Cl_2 p. Liter).

- 8 u. Hart laten doorstroomen met KLR klopt.
- 9 u. 15". Hart staat stil.
- 9 u. 30". Hart staat stil. De KLR vervangen door ThR
= 25 mgr. nĳtraat per liter.
- 9 u. 50". Hart staat stil, Het thoriumgehalte verhoogd
tot = $37\frac{1}{2}$ mgr. nĳtraat per liter geeft een
reeks zeer onregelmatige contracties.
- 10 u. 10". De ThR vervangen door KLR.
- 10 u. 40". Hart staat stil. De KLR vervangen door
ThR = 50 mgr. nĳtraat per liter geeft
nagenoeg direct regelmatige contracties.
- 11 u. Hart klopt regelmatig. Het thoriumgehalte
verhoogd tot = $62\frac{1}{2}$ mgr. nĳtraat per
liter blijft nog 5 min. regelmatig door-
kloppen en staat dan stil.
- 11 u. 10". Het thoriumgehalte verhoogd tot = 75 mgr.
nĳtraat per liter.
- 11 u. 20". Hart staat stil op aanraken 1 contractie.

11 u. 30". Hart staat stil. De ThR vervangen door KLR geeft na enkele minuten contracties.

300 mgr. CaCl_2 per L.

8 u. Hart laten doorstroomen met KLR, klopt.

9 u. Hart staat stil.

9 u. 15". Hart staat stil. De KLR vervangen door ThR = 50 mgr. nitraat per liter, geeft na enkele min. regelmatige contracties.

9 u. 30". Hart klopt regelmatig Th-gehalte verhoogd tot = 100 mgr. nitraat per liter.

10 u. Hart is rustig blijven doorkloppen. Het thoriumgehalte verhoogd tot = 150 mgr. nitraat per liter geeft contracties, maar niet regelmatig. Het hart blijft na samentrekken lang in dien toestand.

Neemt men hier nu bij de proeven, waarvan op pag. 21 een protocol is weergegeven, dan blijft ook een zekere balanceering te bestaan van het calciumgehalte in de ThR en de concentratie van het colloidaal Thoriumhydroxyd en wel passen:

150 mgr. CaCl_2 per liter met coll. thor.hydroxyd =
37½—62½ mgr. nitraat

200 mgr. CaCl_2 per liter met coll. thor.hydroxyd =
50—75 mgr. nitraat

300 mgr. CaCl_2 per liter met coll. thor.hydroxyd =
50—150 mgr. nitraat

Tevens blijkt een hoeveelheid coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat per liter wel ongeveer de min. dosis te zijn, die de hartautomatie opwekt of aan den gang houdt, daar zelfs bij verlaging van het calciumchloridegehalte tot 150 mgr. per liter een hoeveelheid coll. thoriumhydroxyd = 37½ mgr. nitraat slechts een onregelmatig kloppen vermag op te wekken en eerst een hoe-

veelheid = 50 mgr. nitraat per liter de regelmatige hart-actie teweeg brengt.

§ 6. Verschuiving der evenwichten door calciumverhooging.

Het calcium, dat tegenover elk der componenten van de mengsels van kalium-chloride en colloidaal thoriumhydroxyd, die zoogenaamde evenwichten geven, een remmende werking bezit, zal misschien wel wijzigend werken tegenover de combinatie, zoodat verhooging van het calciumgehalte andere doseeringen met zich mee zal brengen.

De evenwichten werden daarom, op de vroeger aangegeven wijze, gezocht voor een gehalte van 300 mgr. calciumchloride per liter doorstromingsvloeistof en weer-gegeven in een graphische voorstelling.

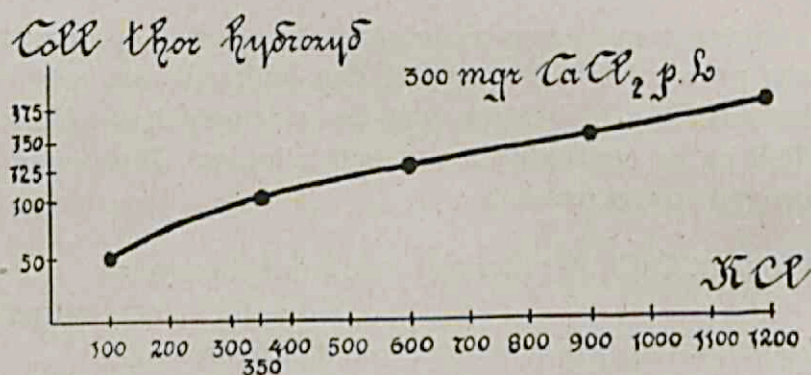


Fig. 7. Op de abscis zijn aangegeven de hoeveelheden kalium-chloride per liter en op de ordinaat de hoeveelheden colloidaal thoriumhydroxyde in de overeenkomstige hoeveelheden thorium-nitraat per liter. De lijn is getrokken door 5 punten, die aangeven de samenstelling van 5 evenwichtsmengsels.

Het verschil tusschen 200 en 300 mgr. CaCl_2 blijkt onbeteekenend te zijn. In hun wedloop om zich een plaatsje te verzekeren op de hartbinnenwand, hebben de zwaardere thoriumhydroxydcomplexen eenigen last van de meerdere calciumionen, maar hetzelfde geldt van de

calciumionen en wel ongeveer in dezelfde mate. Daarom hebben de evenwichten ten slotte in fig. 3 en 6 nagenoeg dezelfde ligging.

Toen deze proeven afgelopen waren, maakte ik kennis met de door C. AMSLER¹⁾ aangegeven doorstrooingsmethode, door hem gebruikt voor pharmacologische onderzoeken aan het geïsoleerde kikkerhart. De methode is als volgt: „Nach Eröffnung des Herzbeutels schneidet man den Truncus arteriosus dicht über seinen Ursprung ab und durchtrennt die Venen sorgfällig in der Nähe des Sinus. Hierauf wird das Herz am Stumpf des Truncus arteriosus mittels einer feinen Klammer an den Faden des Schreibhebels angehängt, während man die Herzspitze am Ende der verstellbaren Sauerstoffzuleitung durch ein Häkchen fixiert. In das auf dieser Weise befestigte Herz wird unter leichter Spannung im Bereich der unteren Hälfte der in Sitze linken Ventrikelkante mit einer Schere ein querer Einschnitt gemacht, welcher dazu dient das Herz möglichst zu entbluten und den Ventrikel genügend mit der Nährlosung zu versorgen. Es hat sich ergeben, dass ohne den an sich für die Herzfunktion gleichgültigen Einschnitt die Herztätigkeit ziemlich rasch nachlässt. Verstopft sich die Öffnung durch Gerinnsel, was selten ist, wenn sie groß genug angelegt worden war, so genügt es, sie mit einem Häkschen etwas zu lichten. Nach Anbringen des Einschnittes in den Ventrikel wird das Herz in die Nährflüssigkeit versenkt. Bei ausreichender Sauerstoffzufuhr schlägt es stundenlang völlig regulär. Zwei Sauerstoffblasen in der sekunde genügen fast immer lange Zeit; bei zeitlich sehr ausgedehnten Untersuchungen aber sind häufig drei Blasen nötig. Drehbewegungen um die Längsachse dürfen nicht vorkommen.

Die mit dieser Methode erhaltenen Kurven zeichnen

¹⁾ C. AMSLER, *Zentralblatt für Physiol.* 1916. Bd. 31. No. 10.

sich dadurch aus, dasz auch die Vorhofschreibung meist deutlich ist, ja sogar die Sinnschläge lassen sich manchmal dar stellen. Die angeführte Versuchsanordnung hat neben der groszen Einfachkeit noch den Vorzug, dasz alle Teile des Herzens von der Nährlösung umgeben sind."

Enkele proeven op deze manier gedaan, leek het mij ook toe, dat de vereenvoudiging een aanzienlijke is, waarbij men met zeer geringe hoeveelheden der diverse vloeistoffen toekomt, in tegenstelling met de, door mij gevolgde doorstroomingsmethode, die groote quantiteiten vereischt. De zuurstof kan men al of niet toevoegen. Werd dit nagelaten, dan bleef 't hart toch nog twee dagen bruikbaar. Gewoonlijk was $2 \times$ ververschen van den inhoud van het vochtige kamertje voldoende om de werking der tevoren gebruikte voedingsvloeistof geheel teniet te doen. Ik kon zóó bevestigen, dat voorkamer- en kamercontracties afzonderlijk zichtbaar waren en dat voor beiden het colloïdale thoriumhydroxyde een geschikte kaliumvervanger in de Ringersche vloeistof is, evenals voor beiden de antagonistische werking geldt van colloïdaal thoriumhydroxyde en kaliumchloride.

Eene verandering van het gehalte aan natriumbicarbonaat van de Ringersche vloeistof gaf geen wijziging in de samenstelling van evenwichtsmengsels. Bij 100 mgr. van deze stof per liter waren de evenwichtsmengsels volkomen gelijk aan die, gevonden bij 200 mgr. NaHCO_3 per liter.

HOOFDSTUK IV. *De invloed van fluoresceerende stoffen op evenwichten.*

Het fluoresceïne verschuift volgens ZWAARDEMAKER¹⁾ beide evenwichten, namelijk die, verkregen door menging

¹⁾ H. ZWAARDEMAKER Koninkl. Acad. v. Wetensch. 1917 Dl. 26. p. 555.

van kaliumchloride en uraniumnitraat en een evenwichtsmengsel, verkregen door samenvoeging van kaliumchloride en thoriumnitraat en wel in dien zin, dat, wil men het hart weer opnieuw tot stilstand brengen, meer van het lichte radioactieve metaal moet worden toegevoegd.

§ 1. Het fluoresceïne verschuift ook een evenwicht, verkregen door menging van kaliumchloride en colloïdaal thoriumhydroxyde.

- 3 u. Hart staat stil na $1\frac{1}{2}$ uur doorstrooming met KLR. De KLR vervangen door KLR, waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. KCl en coll. thoriumhydroxyde = 50 mgr. nitraat.
- 3 u. 10". Hart is blijven stilstaan. 50 mgr. fluoresceïne per liter toegevoegd.
- 3 u. 20". Hart is blijven stilstaan. Fluoresceïnegehalte verhoogd tot 75 mgr. per liter, geeft een serie van 6 contracties, daarna weer stilstand.
- 3 u. 30". Hart staat stil. Fluoresceïnegehalte verhoogd tot 100 mgr. per liter, geeft na enkele minuten regelmatige contracties.
- 4 u. Hart is regelmatig blijven kloppen. Fluoresceïnegehalte verhoogd tot 200 mgr. per liter geeft zeer snel stilstand door fluoresceïnevergiftiging, want naspoelen met KLR vermag geen kloppen meer op te wekken.

Inderdaad geeft fluoresceïne toevoeging ook eene verschuiving van een evenwicht, wanneer een menging van kaliumchloride en colloïdaal thoriumhydroxyd als doorstroomingsvloeistof dit in stand hield en wel in een dosering van 100 mgr. per liter circulatievloeistof, want

een geringe hoeveelheid vermag niet de regelmatige hartactie op te wekken, terwijl de dubbele hoeveelheid schadelijk is voor het hart.

Deze verschuiving nu kan drieërlei oorzaak hebben.

1e. Het hart wordt op een of andere manier gevoeliger gemaakt door het fluoresceïne voor de stralen van het thorium, respectievelijk het kalium.

2e. Het hart wordt op de een of andere manier ongevoeliger gemaakt voor één der soorten stralen, terwijl zijn gevoeligheid ten opzichte van de andere soort niet verandert.

3e. Het hart wordt op de een of andere manier gevoeliger gemaakt voor beide soorten stralen, maar dan voor de eene soort in veel sterkere mate dan voor de andere soort.

Welke dezer drie mogelijkheden de ware is kan gemakkelijk uitgemaakt worden door eenige, opzettelijk daartoe te verrichten, proevenreeksen. Men bepaalt namelijk voor een hart de min. hoeveelheid kaliumchloride per liter, noodig om regelmatige hartactie te geven aan een op KLR stilstaand hart, laat het daarna weer tot rust komen door een doorstrooming met KLR. Vervangt dan de KLR door een zeer zwakke KR + fluoresceïne en verhoogt nu geleidelijk, met zeer kleine hoeveelheden, het kaliumghalte zoolang, totdat het hart zich weer regelmatig gaat samentrekken. Men weet dan of er meer of minder kaliumchloride noodig is of dat men met eenzelfde hoeveelheid toekomt en daarmee of het fluoresceïne het hart ongevoeliger of gevoeliger maakt voor de stralen door het kalium uitgezonden, eventueel in deze gevoeligheid geen wijziging brengt.

Hart heeft een min. hoeveelheid van 50 mgr. KCl per liter noodig om na stilstand op KLR regelmatig te gaan kloppen.

11 u. Hart staat weer stil op KLR.

- 11 u. 10". Hart staat stil. De KLR vervangen door KR van 20 mgr. kaliumchloride per liter + 100 mgr. fluoresceïne per liter.
- 11 u. 20". Hart staat stil. Het KCl gehalte verhoogd tot 30 mgr. per liter.
- 11 u. 30". Hart staat stil. Het KCl gehalte verhoogd tot 32 mgr. p. L.
- 11 u. 40". Hart staat stil. Het KCl gehalte verhoogd tot 34 mgr. p. L.
- 11 u. 45". Hart klopt.
- 11 u. 55". Hart is regelmatig blijven kloppen.

Het hart wordt dus als het ware door de fluoresceïne gesensibiliseerd voor de stralen van het kalium, want zonder deze kleurstof heeft men in dit geval 50 mgr. kaliumchloride per liter noodig om de hartautomatie op te wekken en met de kleurstof kan men met 34 mgr. per liter volstaan.

Hetzelfde werd nu herhaald ten opzichte van het colloidaal thoriumhydroxyd.

Hart heeft min. hoeveelheid van colloidaal thoriumhydroxyd = 50 mgr. nitraat per liter noodig om na stilstand op KLR regelmatig te gaan kloppen.

- 11 u. Hart staat weer stil op KLR 100 mgr. fluoresceïne per liter toegevoegd.
- 11 u. 10". Hart staat stil colloidaal thoriumhydroxyd = $12\frac{1}{2}$ mgr. nitraat per liter toegevoegd.
- 11 u. 20". Hart staat stil. Het thoriumgehalte verhoogd tot = 20 mgr. nitraat per liter.
- 11 u. 30". Hart staat stil. Het thoriumgehalte verhoogd tot = $22\frac{1}{2}$ mgr. nitraat per liter.
- 11 u. 40". Hart staat stil. Het thoriumgehalte verhoogd tot = 25 mgr. nitraat per liter.
- 11 u. 45". Hart begint regelmatig te kloppen.
- 12 u. Hart klopt regelmatig door.

Voor beide soorten stralen, voor de α -stralen van het thorium en voor de β -stralen van het kalium, wordt de hartspier dus, door toevoeging van fluoresceïne, gevoeliger.

Wat is het nu voor kloppen, dat men verkrijgt door fluoresceïne toevoeging aan een evenwichtsmengsel? Is dit een thorium- of een kaliumkloppen, want voor één der twee soorten van stralen moet het hart gevoeliger worden, dan voor de andere, daar anders de ruststand niet veranderd zou worden? In de antagonistische werking van kalium en thorium heeft men wellicht een middel om dit uit te maken.

9 u. Hart staat stil op KLR.

9 u. 15". Hart staat stil. De KLR vervangen door KLR, waarin per liter gemengd is 100 mgr. KCl en coll. thoriumhydroxyd = 50 mgr. nitraat.

9 u. 25". Hart is blijven stilstaan per liter 100 mgr. floresceïne toegevoegd. Na een groepvormige contractie komen de regelmatige kloppingen voor den dag.

9 u. 40". Het hart klopt regelmatig. Het mengsel vervangen door KR. Na 2 contracties stilstand en ten slotte weer regelmatig kloppen als het fluoresceïne en thorium is weggespoeld en het hart een gewoon kaliumhart geworden is.



Fig. 8. Bij een evenwichtsmengsel is fluoresceïne gedaan. Na een mooie groepvorm begint het regelmatig kloppen, dat bij omzetting op KR direct ophoudt (de curve is hier afgesneden; de stilstand duurt langen tijd).

Met zekerheid mag men dus wel aannemen, dat het kloppen van een hart dat door toevoeging van fluoresceïne aan een evenwichtsmengsel optreedt, een zoogenaamd thoriumkloppen is.

Voor een reeks van evenwichten is nagegaan hoeveel van het lichte radioactieve metaal moet worden toegevoegd om een, door fluoresceïne verstoord evenwichtsmengsel, weer terug te brengen tot zijne eigenschappen, die het had vòòr de fluoresceïnebijmenging, namelijk om het hart in rust te houden, eventueel daarin te brengen.

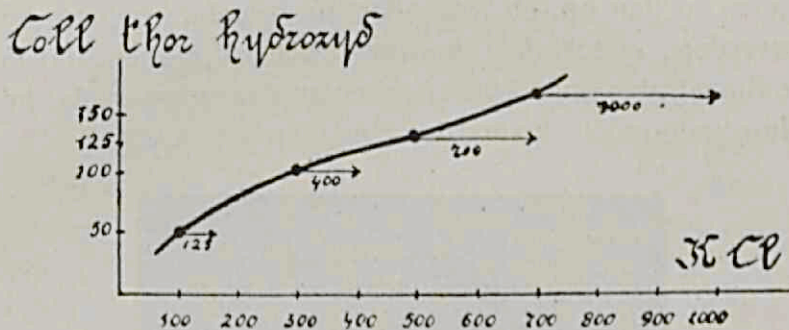


Fig. 9. Verschuiving der evenwichtsmengsels door fluoresceïne-toevoeging. De cijfers bij de pijlers geven weer de extra-hoeveelheden kaliumchloride, noodig om de evenwichtsmengsels opnieuw te verkrijgen.

Terwijl geschikte evenwichtsmengsels zijn de combinaties

colloidaal thor.hydroxyd = 50 mgr. nitraat	$\left. \begin{array}{l} \text{P. L. KLR van} \\ 200 \text{ mgr. CaCl}_2 \end{array} \right\}$
en 100 mgr. KCl.	
colloidaal thor.hydroxyd = 100 mgr. nitraat	
en 300 mgr. KCl.	
colloidaal thor.hydroxyd = 125 mgr. nitraat	$\left. \begin{array}{l} \text{P. L. KLR van} \\ 200 \text{ mgr. CaCl}_2 \end{array} \right\}$
en 500 mgr. KCl.	
colloidaal thor.hydroxyd = 150 mgr. nitraat	$\left. \begin{array}{l} \text{P. L. KLR van} \\ 200 \text{ mgr. CaCl}_2 \end{array} \right\}$
en 700 mgr. KCl.	

worden deze verhoudingen door toevoeging van 100 mgr. fluoresceïne per liter.

colloidaal thor.hydroxyd = 50 mgr. nitraat	} P. L. KLR van 200 mgr. CaCl ₂ .
en 125 mgr. KCl.	
colloidaal thor.hydroxyd = 100 mgr. nitraat	
en 400 mgr. KCl.	
colloidaal thor.hydroxyd = 125 mgr. nitraat	}
en 700 mgr. KCl.	
colloidaal thor.hydroxyd = 150 mgr. nitraat	}
en 1000 mgr. KCl.	

§ 2. Daar nu het fluoresceïne 't hart gevoeliger maakt voor de stralen van thorium dan voor die van kalium, mag men veronderstellen, dat een op KR kloppend hart sneller tot stilstand komt en korter in rust blijft bij omzetting op ThR, waaraan fluoresceïne is toegevoegd dan op Th R zonder fluoresceïne, immers het meerdere effect der thoriumstralen zal maken, dat de kaliumstralen spoediger overheerscht worden en dat het thoriumkloppen dus eerder voor den dag komt.

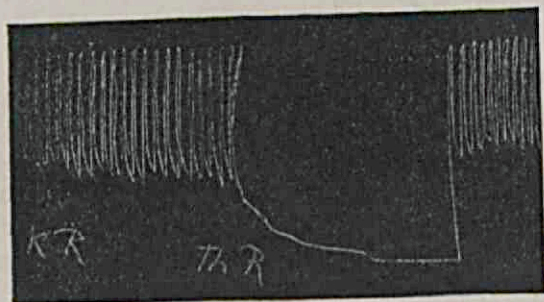


Fig. 10. Het op KR kloppend hart wordt, door omzetting op ThR, tot stilstand gebracht. Ten slotte treedt een z.g. thoriumkloppen op.

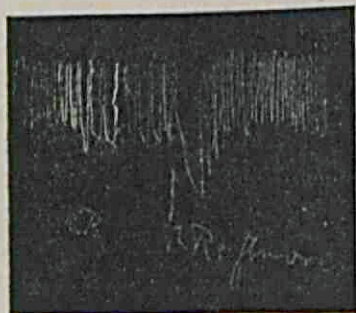


Fig. 11. Het op KR kloppend hart wordt, door omzetting op ThR + fluoserceïne, tot stilstand gebracht. De rust is nu zeer kort, daar de fluoresceïne 't hart gevoeliger maakt voor de stralen van het thorium, waardoor sneller een thoriumkloppen optreedt.

Deze twee curves geven de waarheid der geopperde veronderstelling weer; nauwelijks is er een periode van rust in het hart, na omzetting van de KR op ThR + fluoserceïne, waar te nemen.

§ 3. Dezelfde proeven als in § 1 beschreven werden met fluoresceïne werden herhaald met eosine (kalium vrij) of tetrabroomfluoresceïne. Men zou nu direct kunnen beginnen met na te gaan of 't eosine het het hart gevoeliger maakt voor de stralen van het kalium en het colloïdale thoriumhydroxyd en wel in gelijke of in verschillende mate, maar een veel gevoeliger methode heeft men in de evenwichtsmengsels. Deze luisteren namelijk erg naar hunne samenstelling en is er van één der beide radioactieve stoffen, die gemengd op 't hart geen uitwerking hebben, een weinig teveel, dan zal het evenwicht, waartoe een rust van het hart van minstens 5 minuten geëischt wordt, er niet zijn, maar vindt men, al is het dan misschien om de twee of drie minuten een contractie, terwijl bij de enkelvoudige stof het hart even regelmatig klopt bijv. op eene hoeveelheid van 90 mgr. kaliumchloride per liter als op een van 120 mgr. en men dus aan een zeldzame contractie niets heeft.

Daarom werd uitgegaan van een evenwicht en langzaam aan eosine in steeds grootere hoeveelheid toegevoegd.

- 9 u. 45". Hart staat stil op KLR vervangen door KLR, waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. KCl en coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat.
- 10 u. Hart staat stil; per liter 100 mgr. eosine toegevoegd.
- 10 u. 8". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd tot 200 mgr. per liter.

- 10 u. 15". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd tot 400 mgr. per liter.
- 10 u. 25". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd tot 700 mgr. per liter.
- 10 u. 35". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd tot 1000 mgr. per liter, geeft onmiddellijk contraheeren van het hart.
- 10 u. 45". Hart klopt regelmatig. Het mengsel vervangen door KR.
- 10 u. 55". Hart is regelmatig blijven doorkloppen, dus schijnbaar geeft het eosine een z.g. kaliumkloppen. De KR vervangen door KLR.
- 11 u. 30". Hart staat stil. De KLR vervangen door bovengenoemd mengsel geeft direct contracties, die na 4 minuten ophouden.
- 11 u. 40". Hart staat stil. Het mengsel vervangen door KLR.
- 11 u. 50". Hart staat stil. De KLR vervangen door KR.
- 12 u. 10". Hart is blijven stilstaan.

Uit deze proeven mag men wel besluiten tot de verschuifbaarheid van het evenwicht door eosinetoevoeging; alleen is een groote hoeveelheid noodig, daar 700 mgr. per liter het evenwicht nog bewaarde en 1000 mgr. het evenwicht wel verstoorte, maar ook spoedig het hart zou kunnen vergiftigen. Is intusschen alleen de toxische dosis in staat om een evenwicht van het hart, alvorens het voor goed te vergiftigen, te verstoren, dan wijkt het toch zeer af van het fluoresceïne, dat in een hoeveelheid half zoo groot als de toxische dosis eene duidelijke verschuiving van een evenwicht gaf. Evenwel de sprong van 700 op 1000 mgr. is wel wat groot geweest en daarom werden de proeven herhaald met voorzichtig klimmen van de eosinehoeveelheid.

- 9 u. 30". Hart staat stil op KLR.
- 9 u. 45". Hart staat stil. De KLR vervangen door KLR,

waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. KCl en coll. thoriumhydroxyd = 50 mgr. nitraat.

- 10 u. Hart staat stil; per liter 600 mgr. eosine toegevoegd.
- 10 u. 10". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd tot 700 mgr. per liter.
- 10 u. 20". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd met 800 mgr. per liter.
- 10 u. 30". Hart staat stil. Het eosinegehalte verhoogd tot 900 mgr. per liter. Na genoeg direct begint het hart in regelmatig tempo te kloppen.
- 11 u. Hart klopt regelmatig. Het mengsel vervangen door KR laat het hart nog 10 minuten regelmatig doorkloppen, dus eosine geeft een z.g. kaliumkloppen. Na die 10 min. komt er stilstand, dan is het overwicht, dat het kalium had door de eosine, met deze weggespoeld en geeft het overblijvende thoriumhydroxyde van het mengsel met kalium van de Ringersche vloeistof evenwicht en daarmee rust aan het hart. Is ten slotte alle thorium weggespoeld, dan komen de regelmatige contracties weer voor den dag, want de doorstroo-minsvloeistof is de Ringersche.
- 12 u. 15". Hart klopt regelmatig sinds 20 min. De KR vervangen door KLR.
- 1 u. Hart staat stil. De KLR vervangen door bovengenoemd mengsel geeft na 2 minuten regelmatig kloppen.
- 1 u. 15". Hart klopt regelmatig. Het mengsel vervangen door KR laat het hart rustig doorkloppen.

Ook het eosine verstoort dus een evenwicht, verkregen bij doorstroming van het hart met een geschikt mengsel van colloidaal thoriumhydroxyd en kaliumchloride; alleen is de hoeveelheid noodig veel grooter, want 900 mgr. ligt zeer nabij de toxische dosis, daar 1000 mgr. eosine het zeer spoedig zoodanig beschadigt, dat het op geenerlei manier weer tot kloppen op te wekken is.

Het eigenaardige is verder, dat het hart na omzetting van af het mengsel op de KR blijft doorkloppen, zoodat dit kloppen van geheel anderen aard moet zijn als verkregen werd door bijmenging van fluoresceïne, waar eene omzetting op KR stilstand aan het hart gaf.

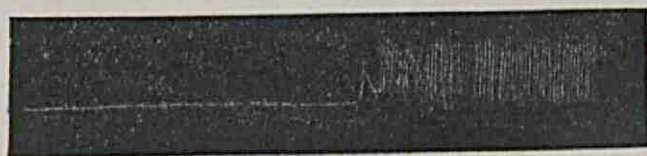


Fig. 12. Bij een evenwichtsmengsel is eosine gedaan. Na enkele minuten treedt regelmatig kloppen op, dat blijft voortbestaan na omzetting op KR.

Bij eosinetevoeging ontstaat dus een zoogenaamd kaliumkloppen van het hart, terwijl fluoresceïnevoeging een zoogenaamd thoriumkloppen verwekte.

Voor deze verschuiving gelden ook nu weer de drie mogelijkheden.

1e. Het hart wordt op de een of andere manier gevoeliger gemaakt door het eosine voor de stralen van het kalium en verandert niet voor die van het thorium.

2. Het hart wordt op de een of andere manier ongevoeliger gemaakt door het eosine voor de stralen van het thorium en verandert niet voor die van het kalium.

3e. Het hart wordt op de een of andere manier gevoeliger gemaakt door het eosine voor beide soorten stralen, maar dan voor die van het kalium in sterkere mate dan voor die van het thorium.

Enkele opzettelijk daartoe verrichtte proeven leerden spoedig welke dezer drie mogelijkheden de juiste is.

Hart heeft per liter circulatievloeistof 100 mgr. KCl nodig om, na stilstand op KLR, te gaan kloppen. Daarna weer tot stilstand gebracht door KLR.

12 u. Hart staat stil op KLR; 900 mgr. eosine per liter toegevoegd.

12 u. 10". Hart staat stil; 25 mgr. KCl per liter toegevoegd.

12 u. 20". Hart staat stil. Het KCl per liter toegevoegd.

12 u. 20". Hart staat stil. Het gehalte verhoogd tot 40 mgr. per liter.

12 u. 30". Hart staat stil. Het KCl gehalte verhoogd tot 50 mgr. per liter, geeft groepvormige contracties.

12 u. 40". Het KCl gehalte verhoogd tot 60 mgr. per liter geeft nagenoeg onmiddellijk regelmatige contracties.

Hart heeft per liter circulatievloeistof een hoeveelheid coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat nodig om, na stilstand op KLR, te gaan kloppen. Daarna weer tot stilstand gebracht door KLR.

10 u. Hart staat op KLR. De KLR vervangen door ThR = 25 mgr. nitraat per liter + 900 mgr. eosine.

10 u. 10". Hart staat stil. Het coll thor. hydroxydgehalte gebracht op een hoeveelheid = $37\frac{1}{2}$ mgr. nitraat per liter.

10 u. 20". Hart staat stil. Het coll. thor. hydroxydgehalte gebracht op een hoeveelheid = $42\frac{1}{2}$ mgr. nitraat per liter, geeft na enkele minuten regelmatig kloppen.

Het eosine maakt dus, evenals het fluoresceïne, het hart gevoeliger zoowel voor de stralen uitgezonden door

het kalium als voor die, uitgezonden door het thorium, maar, voor die van het kalium in een veel sterkere mate.

Daar het eosine 't hart gevoeliger blijkt te maken voor de stralen van het kalium, dan voor die van thorium, mag men verwachten, dat een op ThR kloppend hart sneller tot stilstand komt en een kortere rustperiode vertoont bij omzetting op KR, waaraan eosine in de vereischte hoeveelheid is toegevoegd dan bij omzetting op KR zonder eosine; immers het meerdere effect der kaliumstralen zal maken, dat de thoriumstralen spoediger overheerscht worden en dat het kaliumkloppen dus sneller voor den dag komt.

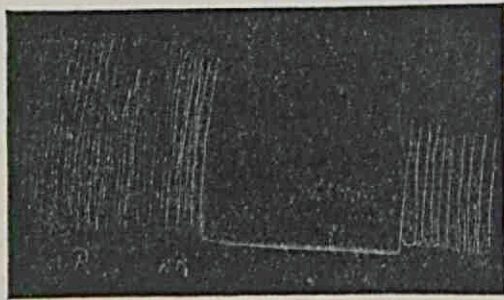


Fig. 13. Het op ThR kloppend hart wordt, door omzetting op KR tot stilstand gebracht. Ten slotte treedt een z.g. kaliumkloppen op.

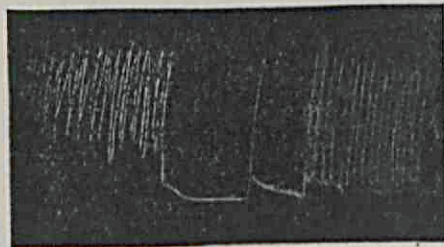


Fig. 14. Het op ThR kloppend hart wordt, door omzetting op KR + eosine sneller tot stilstand gebracht. De rust is nu korter, daar de eosine het hart gevoeliger maakt voor de stralen van het kalium, waardoor eerder een kaliumkloppen optreedt.

Uit deze twee curves kan men duidelijk zien, dat de veronderstelling juist is.

§ 4. Heffen fluoresceïne en eosine elkaars werking op?

We hebben dus bevonden, dat beide stoffen 't hart sensibiliseeren voor beide soorten van radioactieve stralen, die in een evenwichtsmengsel voorkomen en wel blijkt, dat de sensibilisatie door fluoresceïne uitgeoefend voor de kaliumstralen ongeveer dezelfde is als die door het eosine uitgeoefend, terwijl de sensibilisatie voor de thoriumstralen door fluoresceïne aanzienlijk sterker is dan die door eosine verkregen. Men kan zich nu afvragen, wat er gebeurt als beiden tegelijk worden toegevoegd en het evenwicht is daarbij weer de gemakkelijkste indicator. Zal dus misschien een evenwichtsmengsel van kaliumchloride en colloidaal thoriumhydroxyd verschoven door fluoresceïne toevoeging naar de thoriumkant opnieuw een evenwichtsmengsel geven door toevoeging van eosine?

9 u. 30". Hart staat stil op KLR.

9 u. 40". Hart staat stil. De KLR vervangen door KLR, waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. KCl en coll. thoriumhydroxyd = 50 mgr. nitraat.

9 u. 50". Hart staat stil. Per liter 100 mgr. fluoresceïne toegevoegd.

10 u. 10". De contracties zijn na voorafgaande groeping, zeer regelmatig geworden. 150 mgr. eosine per liter toegevoegd.

10 u. 20". Hart klopt regelmatig. Het eosinegehalte verhoogd tot 500 mgr. per liter.

10 u. 30". Hart klopt regelmatig. Het eosinegehalte verhoogd tot 600 mgr. per liter.

10 u. 40". Hart klopt regelmatig. Het eosinegehalte verhoogd tot 650 mgr. per liter.

10 u. 45". Hart klopt regelmatig, maar de contracties zijn zeer veel trager geworden.

- 10 u. 50". Het hart contraheert zich traag. Het eosinegehalte gebracht op 700 mgr. per liter.
- 10 u. 55". Hart contraheert zich traag. Het eosinegehalte gebracht op 750 mgr. per liter.
- 11 u. 5". Hart contraheert zich traag en onregelmatig. Het eosinegehalte gebracht op 900 mgr. per liter doet nagenoeg onmiddellijk de regelmatige hartactie voor den dag komen..
- 11 u. 15". Hart klopt regelmatig. Het mengsel vervangen door KR.
- 11 u. 20". Hart klopt regelmatig door.

Het eosine in eene hoeveelheid van 900 mgr. per liter toegevoegd aan een evenwichtsmengsel, dat door menging met 100 mgr. floresceïne verbroken was naar den thoriumkant, doet de vloeistof omslaan naar de kaliumzijde als ware het fluoresceïne niet aanwezig. Het blijkt dus, dat door latere bijvoeging, de eosinewerking de fluoresceïnewerking verdringt en wel zoo, dat er van de laatste niets overblijft.

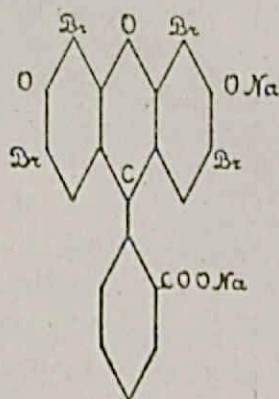
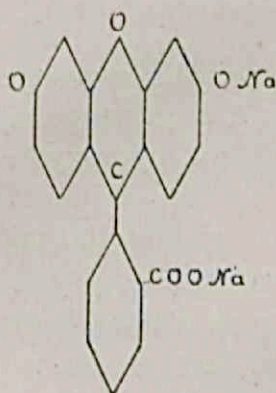
Het is nu van belang ook het omgekeerde na te gaan, namelijk de vraag of wellicht de eosinewerking door de fluoresceïnewerking zou verdrongen kunnen worden. Deze proeven hadden dus aan dezelfde harten plaats.

- 12 u. 30". Hart staat stil op KLR. De KLR vervangen door KLR, waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. KCl en coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat.
- 12 u. 40". Hart staat stil. 900 mgr. eosine per liter toegevoegd geeft na 2 minuten regelmatig kloppen.
- 12 u. 50". Hart klopt regelmatig. 100 mgr. fluoresceïne per liter toegevoegd.
- 1 u. 5". Hart is regelmatig blijven doorkloppen. Het mengsel vervangen door K.R.

1 u. 15". Hart is rustig blijven doorkloppen.

De verschuiving van een evenwichtsmengsel naar den kaliumkant door bijvoeging van 900 mgr. eosine per liter wordt blijkbaar niet beïnvloed door latere toevoeging van 100 mgr. fluoresceïne.

In het eosine heeft men dus een tweede stof, die het hart sensibiliseert voor stralen afgegeven door radioactieve metalen, welke voorstelling of men zich dan ook van die sensibiliseering maken wil. Merkwaardigerwijs zijn fluoresceïne en eosine zeer verwante stoffen ¹⁾.



Tevens is merkwaardig, dat zij samengevoegd geen versterking van de sensibilisatie geven, maar dat het eosine voor de β stralen en het fluoresceïne voor de α stralen sensibiliseert en eveneens is het zeer opvallend, dat de eene sensibilisator met name het eosine den andere, het fluoresceïne verdringt, het omgekeerde echter niet plaats vindt.

Ten slotte nog is opmerkenswaard, dat het eosine pas merkbaar sensibiliseert in eene doseering zeer nabij de toxische, terwijl het fluoresceïne dit doet halverwege de giftigheids grens.

¹⁾ R. Zsigmondy Kolloidchemie. Ein Lehrbuch 1912. pag. 276.

§ 5. Behalve met fluoresceïne en eosine werden nog proeven verricht met methyleenblauw en met neutraal-rood.

Het methyleenblauw, waarvan de, in de pharmacopee genoemde, ongiftige verbinding gebruikt werd, blijkt te fluoresceeren. Een lichtbundel er doorheen geworpen geeft een smal rood strookje en daarna een lange groene strook.

Weer werd getracht een evenwicht, verkregen door doorstroming met een mengsel van kaliumchloride en colloidaal thoriumhydroxyd in KLR te verstoren door toevoeging van methyleenblauw, respectievelijk neutraalrood.

9 u. 45". Hart staat stil op KLR. De KLR vervangen door KLR, waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. KCl en coll thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat.

9 u. 55". Hart is blijven stilstaan. Per liter 100 mgr. methyleenblauw toegevoegd.

10 u. 5". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 200 mgr. per liter.

10 u. 15". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 300 mgr. per liter.

10 u. 25". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 400 mgr. per liter.

10 u. 35". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 600 mgr. per liter.

10 u. 45". Hart staat stil. Het mengsel vervangen door KR geeft direct kloppen. Het hart leeft dus nog.

11 u. 30". Hart staat weer stil op KLR. Deze vervangen door het mengsel.

11 u. 40". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 700 mgr. p. L.

11 u. 50". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 800 mgr. p. L.

- 12 u. Hart staat stil. Het mengsel vervangen door KR geeft direct kloppen.
- 1 u. 15". Hart staat weer stil op KLR. De KLR vervangen door het mengsel.
- 1 u. 25". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 850 mgr. p. L.
- 1 u. 35". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 900 mgr. p. L.
- 1 u. 45". Hart staat stil. Het methyleenblauwgeh. verhoogd tot 950 mgr. p. L.

Het mengsel vervangen door KR geeft groepen van contracties hartactie is niet mooi regelmatig meer. Wordt dit ook niet meer bij omzetting op KLR, dus is men zeer nabij de toxische grens, terwijl van eene verstoring van het evenwicht niets te bespeuren was.

Toch mag men hierom niet besluiten, dat methyleenblauw geen sensibilisator is, want de mogelijkheid is niet uitgesloten, dat het hart evenveel gevoeliger wordt voor de stralen van het kalium als voor die van het thorium en daardoor het evenwicht bewaard bleef.

Daarom werd nagegaan of het methyleenblauw een sensibilisator is voor het kalium.

Hart heeft na stilstand op KLR een min. hoeveelheid van 90 mgr. K Cl. per liter nodig om regelmatig te gaan kloppen.

- 10 u. Hart staat weer stil op KLR. De KLR vervangen door KR van 25 mgr. K Cl per liter + 900 mgr. methyleenblauw.
- 10 u. 10". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 40 mgr. per liter.
- 10 u. 20". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 50 mgr. per liter.

- 10 u. 30". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 60 mgr. per liter.
- 10 u. 40". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 70 mgr. per liter.
- 10 u. 50". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 80 mgr. per liter.
- 11 u. Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 90 mgr. per liter geeft nagenoeg direct kloppen.

Ook van een sensibilisatie ten opzichte van het kalium is dus geen sprake, waardoor men, gezien het niet verstoorde worden van een evenwicht, mag besluiten dat er ook geen sensibiliserende werking ten opzichte van het thorium uitgaat van methyleenblauw.

Daar het neutraalrood voor lagere organismen nog juist schadelijk is in eene verdunning van 1 op 900.000 zal het veilig zijn om beneden die doseering te blijven en werd dan ook niet meer gebruikt dan 10 mgr. per liter.

- 9 u. Hart staat stil op KLR. De KLR vervangen door KLR waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. K Cl en coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat.

- 9 u. 20". Hart staat stil. Per liter 10 mgr. neutraalrood toegevoegd.

- 9 u. 30". Hart staat stil. Het mengsel vervangen door KLR geeft onmiddellijk contracties.

Het evenwicht wordt dus niet verbroken door neutraalrood.

Het hart heeft, na stilstand op KLR een min. hoeveelheid van 80 mgr. K Cl per liter nodig om regelmatig te gaan kloppen.

- 10 u. 30". Hart staat stil op KLR. De KLR vervangen door CR met 40 mgr. K Cl p. liter en 10 mgr. neutraalrood.

- 10 u. 40". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 50 mgr. p. L.
- 10 u. 50". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 60 mgr. p. L.
- 11 u. Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 70 mgr. p. L.
- 11 u. 10". Hart staat stil. Het K Cl gehalte verhoogd tot 80 mgr. p. L. geeft na 3 minuten regelmatig kloppen.

Evenmin, als methyleenblauw dit is, blijkt neutraal-rood een sensibilisator te zijn voor de stralen van het kalium en het thorium, want ze vermag niet een evenwicht te verstoren en vermag niet een op KLR stilstaand hart tot automatie op te wekken door toevoeging van een geringere hoeveelheid K Cl als daartoe noodig is, zonder dat een sensibilisator is toegevoegd.

§ 6. Herhaling der proeven in het donker.

V. TAPPEINER en JODLBAUER¹⁾ vonden, dat verschillende fluoresceerende stoffen in het zonlicht een paramäciencultuur vermochten te beschadigen, terwijl in het donker deze culturen levend bleven. Tevens vonden zij, dat noch radium- noch röntgenstralen een dergelijke doodenden invloed uitoefenden op genoemde culturen, waarin fluoresceerende stoffen gemengd waren.

Om nu toch alle lichtwerking, hoewel de invloed daarvan onwaarschijnlijk was, uit te schakelen werden onze proeven in het duister herhaald. De fluoresceerende stoffen waren 2 à 3 $\times$ 24 uren van het licht afgesloten bewaard. De toestellen voor de doorstrooming opgesteld in een kamer, waarin door houten blinden voor het venster het licht de toegang geweigerd werd en waarvan de deur gesloten was. Stond het hart nu bij

¹⁾ V. TAPPEINER und JODLBAUER. Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Stoffe 1907. pag. 8 en 62.

doorstrooming met een evenwichtsmengsel stil dan werd fluoresceïne respectievelijk eosine in de vereischte hoeveelheid toegevoegd en na enkele minuten alleen zooveel rood licht gemaakt, dat eventueel opgetreden hartkloppingen konden worden waargenomen.

9 u. 15". Hart staat stil op KLR. Deze vervangen door KLR waarin per liter 100 mgr. K Cl en coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat.

9 u. 30". Hart staat stil. Per liter 100 mgr. fluoresceïne toegevoegd.

9 u. 35". Het hart klopt regelmatig.

9 u. 50". Hart klopt regelmatig en gaat bij omzetting op KR na enkele contracties stilstaan.

9 u. 15". Hart staat stil op KLR. Deze vloeistof vervangen door KLR waarin per liter gemengd zijn 100 mgr. K Cl en coll. thor. hydroxyd = 50 mgr. nitraat.

9 u. 30". Hart staat stil. Per liter 900 eosine toegevoegd.

9 u. 35". Hart klopt regelmatig.

9 u. 50". Hart klopt regelmatig en blijft dit doen na omzetting op KR.

Het al of niet aanwezig zijn van lichtstralen heeft dus op het verschuivend vermogen van fluoresceïne noch van eosine eenigen waarneembaren invloed.

§ 7. De verklaring onzer verschijnselen is niet gemakkelijk. Noch het eosine, noch het fluoresceïne dringt de levende cel binnen, althans ze worden niet genoemd onder de vitale kleurstoffen ¹⁾, en toch sensibiliseeren beiden de gevoeligheid van het hart voor radioactieve stralen. Al blijft de kleurstof maar aan de oppervlakte der cel dan zouden er in het celprotoplasma toch nog wel dusdanige veranderingen kunnen plaats

¹⁾ G. HERZHEIMER in Abderhalden's Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden 1913 Bd. 7. 644.

vinden, dat de cel gevoeliger wordt voor een of andere inwerking, maar aannemelijker vind ik het volgende.

De kleurstof hecht zich aan het endotheel der hartwand en heeft daarop deze uitwerking, dat er tevens meer van de door ons gebruikte radioactieve stof wordt afgezet en minder met de vloeistof wegspoelt, waardoor men dus met een geringere concentratie der gebruikte stof in de vloeistof kan volstaan met, dan zonder de kleurstof. Is de doorstroomingsvloeistof een evenwichtsmengsel dan zal van een der componenten meer vastgelegd worden dan van de andere, waardoor dus één soort stralen in overmaat in 't protoplasma aankomt en de hartautomatie opwekt of daarvoor van onwaarde is.

De verdringing van fluoresceïne door eosine is daarmede nog niet opgehelderd. Wel is bekend, dat een geadsorbeerde stof weg gaat en plaats maakt voor een andere bij verschil van oppervlaktetension. BAYLISS ¹⁾ zegt: A substance which lowers surface energy more than a second does will drive off this latter from adsorption on a surface at the same time taking its place thereon. Verlaagt nu wellicht het eosine de oppervlaktetension meer dan fluoresceïne? Met de Tranbesche druppelmethode werd de oppervlaktetension van eosine en fluoresceïne in water bepaald en in evenwichtsmengsels, en wel voor 100 mgr. fluoresceïne en 900 mgr. eosine p. liter en een mengsel van 100 mgr. K Cl en coll. thor. hydroxyde = 50 mgr. nitraat p. liter de door mij gebruikte concentraties. Het toestel was berekend op 50 druppels en gaf de volgende uitkomsten.

Water	49.5 dr.
fluoresc. in water	49.6 dr.
fluoresc. in evenwichtsmengsel	49.7 dr.
eosine in water	49.6 dr.
eosine in evenwichtsmengsel .	49.5 dr.

¹⁾ W. M. BAYLISS: Principles of general physiology 1915. pag. 73.

Binnen de grenzen der gevoeligheid van de methode pleit dus niets er voor om eene verlaging van de oppervlaktespanning van waterige kleurstofoplossingen aan te nemen.

Nog uit anderen hoofde dan door de verhouding tot de oppervlaktespanning van water kunnen twee geadsorbeerde stoffen elkaar verdrijven. Men zou kunnen denken aan de verhouding tot een lipoidvlak. Men zal dus de oppervlaktespanning op het grensvlak van olie en water hebben te onderzoeken. Daartoe werd wederom gebruik gemaakt van de druppelmethode¹⁾ en wel werd nu het vlak waaraan de druppel van de waterige kleurstofoplossing zich vormt in olie gebracht. De olie bevond zich in twee communiceerende vaten. De druppelaar was in een dier vaten in olie gebracht (kleine afwijking van REYNDERS' methode). Door hooger of lager plaatsen van het tweede vat kon zorg gedragen worden, dat de druppelaar steeds even ver onder het olieoppervlak in het eerste vat bleef. De druppels, die zich nu vormen worden beheerscht door de oppervlaktespanning der druppelende vloeistoffen ten opzichte van olie concentraties en evenwichtsmengsel als op p. 55.

Het aantal druppels was nu achtereenvolgens.

voor water	6 $\frac{3}{4}$ dr.	6 $\frac{3}{4}$ dr.
voor fluoresc. in water.	7 $\frac{1}{2}$ dr.	7 $\frac{3}{4}$ dr.
voor fluoresc. in 't mengsel	8 $\frac{1}{2}$ dr.	8 $\frac{1}{2}$ dr.
voor eosine in water	8 $\frac{1}{4}$ dr.	8 $\frac{1}{2}$ dr.
voor eosine in 't mengsel.	8 $\frac{1}{4}$ dr.	8 $\frac{1}{4}$ dr.

waaruit men dus evenmin mag besluiten, dat een der twee fluoresceerende stoffen een sterkere oppervlaktespanningsverlaging geeft ten opzichte van een vetachtige stof.

Mogelijk, is dat in het algemeen de geadsorbeerde

¹⁾ W. REYNDERS in het gedenkboek voor Prof. v. BEMMELEN. 1910. blz. 333.

stoffen niet alle even stevig aan de cel gehecht zijn en dat zij, die neiging hebben zich intensief te binden, de minder streng gebondenen verdrijven.

Deze mogelijkheid werd nagegaan door eenige adsorbentia met een zekere hoeveelheid opgeloste kleurstof vijf minuten lang te schudden en dan te filtreeren. Er werd juist zooveel van het adsorbens genomen, dat alle kleurstof gebonden werd en dientengevolge de vloeistof bij opvolgende filtratie ongekleurd door het filter liep. Daarna werd de oorspronkelijke vloeistof vijf minuten geschud na toevoeging van de tweede andere kleurstof en opnieuw gefiltreerd om te zien of de, door het filter loopende vloeistof nog ongekleurd was, eventueel welke kleur deze had aangenomen. Men mag toch aannemen, dat wanneer de grens van het adsorbeerend vermogen van het adsorbens door de eerst toegevoegde kleurstof bijkans overschreden is, er voor overmaat van kleurstof geen plaats meer zal zijn. De resultaten waren als volgt:

Beenderenkool met eene fluoresceïneoplossing 5 mgr. p. L. geschud tot alle kleurstof is geadsorbeerd. Daarna geschud met eene eosineoplossing 45 mgr. p. L. De door het filter komende vloeistof heeft de eosinekleur.

Bolus alba met eene fluoresceïneoplossing 5 mgr. p. L. geschud tot alle kleurstof is geadsorbeerd. Daarna geschud met eene eosineoplossing 45 mgr. p. L. De door het filter komende vloeistof heeft een mengkleur van eosine en fluoresceïne.

Hieruit volgt alzoo, dat, toen eenmaal alle plaats op het adsorbens door fluoresceïne ingenomen was, de beenderenkool weigerde de overmaat eosine op te nemen, terwijl bolus alba zijne beschikbare plaats gedeeltelijk aan fluoresceïne, gedeeltelijk aan eosine afstond.

Talc. venet. met eene fluoresceïneoplossing 5 mgr. p. L. geschud tot alle kleurstof is geadsorbeerd. Daarna

geschud met eene eosineoplossing 45 mgr. p. L. De door het filter komende vloeistof heeft een zuivere fluoresceïnekleur.

Acid. silicicum geschud met eene fluoresceïneoplossing 5 mgr. p. L. tot alle kleurstof geadsorbeerd is. Daarna geschud met eene eosineoplossing 45 mgr. p. L. De door het filter komende vloeistof heeft een fluoresceïnekleur.

Alumen plumosum geschud met eene fluoresceïneoplossing 5 mgr. p. L. tot alle kleurstof geadsorbeerd is. Daarna geschud met eene eosineoplossing 45 mgr. p. L. De door het filter komende vloeistof heeft een zuivere fluoresceïnekleur.

Infusorienaarde met eene fluoresceïneoplossing 5 mgr. p. L. geschud tot alle kleurstof geadsorbeerd is. Daarna geschud met eene eosineoplossing 45 mgr. p. L. De door het filter komende vloeistof heeft een zuivere fluoresceïnekleur.

In de laatste vier gevallen wordt de, eerst door het adsorbens vastgehouden, fluoresceïne door de eosine weer van haar bevrijd en loopt met de vloeistof door het filter. De vier adsorbentia, waarmee dit het geval is, zijn:

Talc. venet. = magnesiumsilicaat.

Acid. silicicum = kiezelzuur.

Alumen plumosum = kiezelzuur + alum. kalk + magnesium.

Infusorienaarde = polymere kiezelzuren.

De hoeveelheden dezer adsorbentia noodig om alle fluoresceïnekleurstof, voorkomende in eene oplossing van een $20 \times$ zwakkere concentratie als gebruikt werd bij de doorstroomingsproeven (te weten voor fluoresceïne 5 mgr. per liter en voor eosine 45 mgr. per liter) op te nemen liepen nogal uiteen. Zij waren respectievelijk voor:

Talc. venet.	16 gr.	voor 50 c.c. oplossing.		
Acid. silicicum	13 gr.	"	"	"
Alumen plumosum	9.5 gr.	"	"	"
Infusorienaarde	5 gr.	"	"	"

Daar beenderenkool het eenige adsorbens is, dat van het eosine niets schijnt op te nemen, nadat het als het ware verzadigd was met fluoresceïnekleurstof, werd het omgekeerde geprobeerd, namelijk of het eosine misschien verdrongen wordt door het fluoresceïne. Dit bleek echter niet geval te zijn. Voor adsorbeeren van alle fluoseneïnekleurstof was noodig 50 mgr. beenderenkool en voor alle eosinekleurstof uit een, overeenkomstige sterke, oplossing 30 mgr. beenderenkool, maar een eenmaal vastgehecht eosine liet zich niet meer verdringen.

De reactie der adsorbentia was voor allen neutraal, schommelend om 10^{-7} H, nagegaan met rosolzuur en met neutraalrood.

De verdringbaarheid der fluoresceïne door eosine kan men aanschouwelijk voorstellen door een trechter, waarin een papieren filter, te vullen met een adsorbens en in dit adsorbens zeer langzaam fluoresceïneoplossing te laten druppelen. Wanneer men nu zorgt, dat de vloeistof niet direct met het filtreerpapier in aanraking komt, maar zich een weg moet banen door de adsorbeerende stof, loopt door het filter een ongekleurde vloeistof heen. Vervangt men dan de langzaam druppelende vloeistof fluoresceïneoplossing door een eosineoplossing en neemt men daarbij dezelfde regels in acht, dan verandert de kleurlooze, door het filter loopende vloeistof, in een door fluoresceïne gekleurde.

Bij deze proef moeten de concentraties genomen worden gelijk boven, dus 5 mgr. fluoresceïne en 45 mgr. eosine per liter. Het experiment gelukt bij de adsorbentia talc. venet., acid silicic., alumen plumosum en infusoriënarde.

Op deze manier zou men zich ook kunnen voorstellen, dat het gaat in de doorstroomingsvloeistoffen, waar de fluoresceïnewerking geheel teniet gedaan wordt door de eosinebijmenging.

Voor de eenvoudige sensibiliseerende werkingen die fluoresceïne en eosine op kalium en coll. thorium uitoefenen zal intusschen een geheel andere verklaring moeten worden gezocht.

Afgezien van de verdringing zal vermoedelijk het fluoresceïne een ruimere bevestiging van colloidaal thoriumhydroxyd en eosine eene ruimere bevestiging van het kalium teweeg brengen.

Wij zijn dus gedwongen tot 2 veronderstellingen:

1e een ruimer binding bij eenvoudige sensibilisatie (d. w. z. toevoeging van een anilinekleurstof aan een Ringersche vloeistof zonder meer).

2e een adsorptieverdringing in het geval van evenwichten.

Door het spel der verdringing wordt dus afwisselend de thoriumwerking of de kaliumwerking op den voorgrond gebracht.

Samenvatting.

- I. In kunstmatige voedingsvloeistoffen is het kalium vervangbaar door colloidaal thoriumhydroxyd.
- II. De hoeveelheid van het colloidaal thoriumhydroxyd, die in staat is het kalium in de Ringersche vloeistof te vervangen, is in zijn geheel en zonder overschot bereikbaar uit de hoeveelheid thoriumnitraat, noodig om de plaats van het kalium in genoemde vloeistof in te nemen.
- III. De vervangbaarheid van het kalium in de Ringersche vloeistof door thorium in zijne colloïdale hydroxydoplossing of in zijne oplossing van nitraat is niet gegrond op een eigenschap van het thoriumkation of van het colloidaal thoriumhydroxyd-complex, maar op een van het atoom thorium, dat in beiden vervat is.

- IV. De omzetting van een geïsoleerd kikkerhart van de Ringersche vloeistof op een Ringersche vloeistof, waarin het kalium door colloidaal thoriumhydroxyd vervangen is, doet het regelmatig kloppend hart stilstaan.
- V. De samenvoeging van de Ringersche vloeistof en de kaliumlooze, colloidaal thoriumhydroxyd bevattende, Ringersche vloeistof, die ieder afzonderlijk de hartautomatie kunnen opwekken eventueel aan den gang houden, mist dit vermogen.
- VI. Uit conclusie IV en V mag worden afgeleid, dat het atoom kalium en het atoom thorium bij gelijktijdige aanwezigheid in de circulatievloeistof op het geïsoleerde kikvorschhart aan elkaar tegengestelde werkingen uitoefenen.
- VII. Fluoresceïne en eosine toegevoegd aan de circulatievloeistof versterken het effect op het kikvorschhart, zoowel van kalium als van thorium, methyleenblauw en neutraalrood, toegevoegd aan de circulatievloeistof, missen versterkend vermogen.
- VIII. De invloed, door fluoresceïne toevoeging uitgeoefend op het effect van kalium uit de circulatievloeistof, is van dien aard, dat men zonder fluoresceïne voor winterkikvorschen per liter vloeistof b.v. 50 mgr. KCl nodig heeft om de hartautomatie op te wekken terwijl men bij fluoresceïne toevoeging volstaan kan 34 mgr. KCl per liter.
De invloed door eosine toevoeging uitgeoefend op het effect van kalium uit de circulatievloeistof, is van dien aard, dat men zonder fluoresceïne

voor winterkikvorsch en per liter vloeistof b.v. 100 mgr. KCl. noodig heeft om de hartautomatie op te wekken, terwijl men bij eosinetoevoeging volstaan kan met 60 mgr. KCl. per liter.

- IX. De invloed door fluoresceïnetoevoeging, uitgeoefend op het effect van colloidaal thoriumhydroxyd uit de circulatievloeistof, is van dien aard, dat men zonder fluoresceïne voor winterkikvorsch en per liter circulatievloeistof b.v. een hoeveelheid noodig heeft = 50 mgr. nitraat terwijl men door fluoresceïnetoevoeging volstaan kan met eene hoeveelheid = 25 mgr. per liter.

De invloed, door eosinetoevoeging uitgeoefend op het effect van colloidaal thoriumhydroxyd uit de circulatievloeistof, is van dien aard, dat men zonder eosine voor winterkikvorsch en per liter circulatievloeistof b.v. een hoeveelheid noodig heeft = 50 mgr. nitraat, terwijl men door eosinetoevoeging volstaan kan met eene hoeveelheid = $42\frac{1}{2}$ mgr. nitraat per liter.

- X. Noemen wij het uitblijven van automatie in een door uitspoeling van diffusibel kalium bevrijd hart, wanneer de tegengestelde werkingen van kalium en thorium, in de juiste doseering worden aangebracht, een evenwicht; dan laten zich lagere en hogere evenwichten onderscheiden, al naar gelang men kleine of groote hoeveelheden van de elkaar opheffende werkingen heeft aangewend.

- XI. Om tot hogere evenwichten te geraken moet de kaliumhoeveelheid meer verhoogd worden dan de thoriumhoeveelheid.

Dit verschil groeit opklimmend in de even-

wichten allengs meer en meer aan, zoodat de verhooging, die men aan het kalium moet geven excessief wordt bij eene geringe aangroeing van de thoriumhoeveelheid.

XII. Op zulke lagere of hoogere evenwichten kan invloed uitgeoefend worden door toevoeging van fluoresceïne of eosine, niet door die van methyleenblauw of neutraalrood, terwijl geen dier vier kleurstoffen kalium bevatten.

XIII. De fluoresceïne moet in de gevallen in conclusie VIII, IX en XII toegevoegd worden in eene doseering halverwege nul en de toxische grens. In kleinere doseering is zij onwerkzaam.

De eosine is in de genoemde gevallen onwerkzaam, tenzij toegevoegd in een dosis gelegen zeer dicht bij de toxische grens.

XIV. Alle vier genoemde kleurstoffen fluoresceeren.

Het door mij gebruikte fluoresceïne fluoresceert van geel naar groen. De verandering der golflengte had dus plaats in de richting van de langgolvlige naar de kortgolvlige stralen.

Het door mij gebruikte eosine fluoresceerde van rood naar groen, dus had de verandering der stralen in de dezelfde richting plaats.

Het door mij gebruikte methyleenblauw fluoresceerde voor een klein deel naar 't rood, in hoofdzaak echter groen, zoodat de verandering der golflengte plaats greep in de richting van kort- naar langgolvlige stralen.

Het door mij gebruikte neutraalrood fluoresceerde van rood naar geel, dus had de verandering der golflengte plaats van de langgolvlige naar de kortgolvlige stralen.

- XV. Niettegenstaande alle gebruikte kleurstoffen fluoresceeren kan de werking toch niet met de lichtaanwezigheid samenhangen, want in het donker heeft hetzelfde effect op het hart plaats als in het licht. Evenmin met phosphorescentie, want wanneer tevoren de kleurstoffen in het donker bewaard werden, veranderde hare eigenschap ten opzichte der evenwichten niet.
- XVI. Een evenwichtmengsel wordt, door fluoresceïne toevoeging, zoodanig in zijne werking op het geïsoleerde kikvorschhart veranderd, dat meer K Cl. moet worden toegevoegd om het opnieuw een evenwichtsmengsel te maken. Deze hoeveelheid stijgt, wanneer men gaat van de lagere naar de hoogere evenwichten.
- Een evenwichtsmengsel wordt, door eosine toevoeging, zoodanig in zijne werking op het geïsoleerde kikvorschhart veranderd, dat meer coll. thoriumhydroxyd moet worden toegevoegd om het opnieuw tot een evenwichtsmengsel te maken.
- XVII. Voegt men achtereenvolgens aan een evenwichtsmengsel fluoresceïne en eosine in de geschikte doseeringen toe, dan wordt het effect der fluoresceïne geheel te niet gedaan door het eosine en komt het effect van het laatste alleen voor den dag.
- XVIII. De adsorbentia talc. venet., acid silicium, alumen plumosum en infusoriën aarde geven het door hen, tot verzadiging toe, opgenomen fluoresceïne weer af, wanneer men eosine toevoegt, terwijl de plaats van het fluoresceïne op het adsorbens ingenomen wordt door het eosine.

Uit de verschillende proeven meen ik te mogen afleiden, dat de kaliumionen in de Ringersche vloeistof evenmin als de colloïdale thorium hydroxydcomplexen diep in 't celprotoplasma indringen. Immers de antagonistische werking der genoemde metaalverbindingen geschiedt snel; zij geeft zoo spoedig een stilstand van het kloppend hart, dat de tijd ontbreekt, die toch wel noodig is om in eenigszins evenwichtgevende hoeveelheden tot in de cel te kunnen doordringen.

Ook door het feit, dat men evenwichtsmengels kan samenstellen, mag men het aan de oppervlakte der cel werkzaam zijn als het meest waarschijnlijke aannemen. Immers de zeer kleine ionen zullen, indien men per se aan het indringen tot in het protoplasma wil vasthouden, wel met een andere snelheid indringen dan de groote colloïdale thorium-hydroxydcomplexen, zoodat ze niet gelijktijdig in vereischte hoeveelheden in het binnenste de cel zouden kunnen aankomen. Nog veel meer zou het feit, dat men voor de hoogere evenwichtsmengels veel sterker moet stijgen, wat het KCl gehalte betreft, dan wat het gehalte aan coll. thorium hydroxyd aangaat, bij het vasthouden aan 't indringen een raadsel zijn. Drongen beide samenstellers van een evenwichtsmengsel in 't celprotoplasma binnen en neem aan even snel, waarom mag men dan de hoeveelheden dier samenstellers van een laag evenwicht niet eenvoudig verdubbelen of verdriedvouden? Er dringen dan van beiden twee of drie $\times$ de hoeveelheid van het lage evenwicht binnen en de rust van het hart blijft bestendig. Dit is echter geen-zins het geval.

Ook de verschuiving van een evenwicht door fluoresceïne toevoeging zou bij de indringingstheorie niet verklaarbaar zijn. Het fluoresceïne doet de werking van coll. thorium-hydroxyd zoodanig toenemen, dat het evenwicht verandert in een z.g. thoriumkloppen. Hiertoe

zouden dus meerdere coll. thorium hydroxyd-complexen in't celprotoplasma moeten aankomen. De hypothetische celhuid zou als het ware poreuzer moeten worden voor de groote complexen, maar de veel kleinere K-ionen zouden toch eerder in veel groo-tere getale door die poreuze hypothetische celhuid kunnen dringen en toch doen ze dit niet. Hun aantal, dat in 't celprotoplasma meer aankomt bij fluoresceïne-toevoeging dan zonder deze toevoeging, zou minder zijn dan dat der coll. thorium hydroxydcomplexen, wat op zijn zachtst gezegd zeer vreemd is.

Daarentegen aannemelijk kan men alle verschijnselen verklaren door aan te nemen, dat de radioactieve stoffen enkel geadsorbeerd worden aan 't hartendotheel. Dan is de snelle rust van het hart bij achtereenvolgende doorstroming met KR en ThR begrijpelijk, want de coll. thorium-hydroxyd-complexen worden nu geadsorbeerd naast de aanwezige kalium-ionen; beiden zenden hunne stralen tot in 't celprotoplasma, waar ze elkaars werking neutraliseeren en het hart doen stilstaan, als ware de doorstromingsvloeistof een KLR.

Het feit, dat men bij de hoogere evenwichtsmengsels meer moet stijgen, wat het KCl gehalte betreft dan wat die van het colloïdale thorium hydroxyd aangaat, vindt dan een natuurlijke verklaring in de overweging, dat de zware colloïdale hydroxyde-complexen eerder zich hechten aan het hartendotheel dan de lichtere K-ionen, die in groote getale na eerst vastgehecht te zijn weer worden losgelaten en de vloeistof verlaten.

Ook dan begrijpt men, dat een hart, stilstaand op een evenwichtsmengsel, bij omzetting op KLR gaat kloppen en een thoriumkloppen geeft; immers de zwaardere colloïdale thoriumhydroxydcomplexen worden niet zoo gemakkelijk weggespoeld als de lichtere K-ionen en hunne werking uit zich in het gaan kloppen van het hart. Waren toch beiden tot in de cel gedrongen

dan zou men niet een zoo snel gaan kloppen van het hart mogen verwachten als werkelijk geschiedt.

Beide kleurstoffen fluoresceïne en eosine worden geadsorbeerd en veroorzaken, zoo stel ik mij voor, dat meer colloïdale thorium-hydroxydcomplexen respectievelijk meer K-ionen worden vastgelegd. Ze grijpen als het ware de stof, haar dwingend zich vast te hechten.

Terwijl de eosine met zijne sterkere adsorptie-neiging het fluoresceïne verdringt (wat voor meerdere adsorbentia aangetoond kon worden), wanneer beide tegelijk of na elkaar aan een evenwichtsmengsel worden toegevoegd.

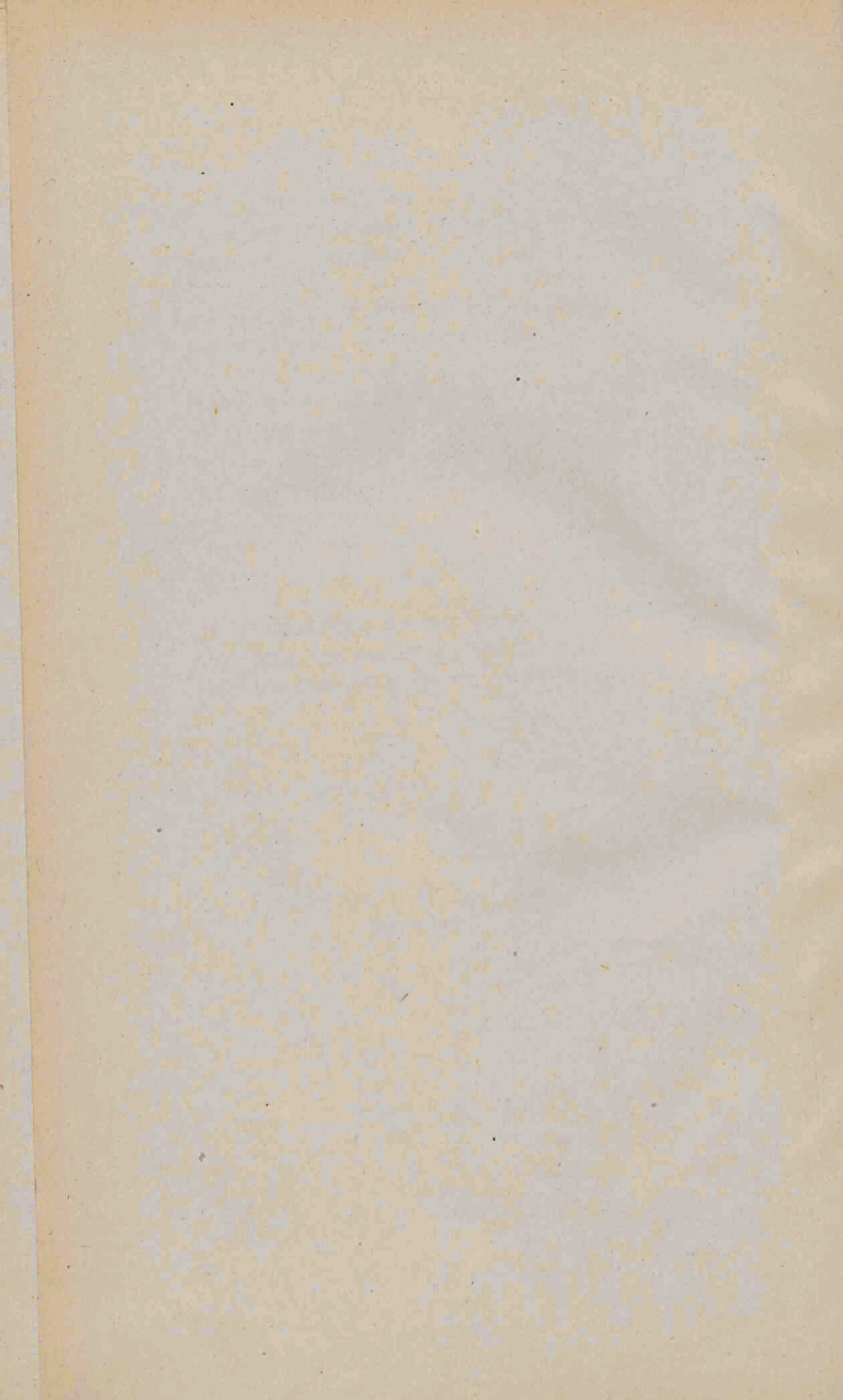
Alzoo meen ik met de adsorptietheorie alle gevonden feiten redelijk te kunnen toelichten.

STELLINGEN.

- I. Colloidaal thoriumhydroxyde werkt in kunstmatige voedingsvloeistoffen op de automatie van het hart op dezelfde wijze als het thoriumion.
- II. De quasi-sensibiliseerende werking van fluoresceïne en eosine berust op adsorptieverdringing dezer stoffen met balanceerende ionen.
- III. De chemische bestanddeelen van kunstmatige voedingsvloeistoffen gaan met het celprotoplasma geen verbindingen aan, maar zorgen voor een goeden colloidalen toestand van de hypothetische grenslaag.
- IV. Voor extraheeren van intraoculair ijzer gebruike men de vaststaande reuzenmagneet in plaats van de hangende en opereere patient liever in zittende, dan in liggende houding.
- V. De uitschakeling van den appendix volgens Kofmann is eene verwerpelijke operatie.
- VI. Het caput obstipum congenitum berust op een progressief ontstekingsproces en niet op eene abnorme ligging van het kind in utero of op eene eenvoudige verscheuring van den musculus sternocleidomastoideus bij de baring.
- VII. De differentiaaldiagnose tusschen de heupziekte van Perthes en eene beginnende coxitis tuberculosa is zonder röntgenfoto niet te maken.

II

- VIII. In de pathogenese van het ulcus ventriculi speelt overmatige gevoeligheid van het autonome zenuwstelsel de belangrijkste rol.
- IX. De pernicieuze anaemie is een zelfstandige ziekte, niet slechts een symptomencomplex.
- X. Indien de gebruikelijke middelen ter bestrijding eener haemoptoe hebben gefaald, verdient het aanleggen van een kunstmatigen pneumothorax volgens Forlanini overweging en aanbeveling.
- XI. Segmentaire sensibiliteitsstoornissen kunnen veroorzaakt worden door corticale laesies.
- XII. Uit het aanwezig zijn van eene sutura interincisiva mag men niet besluiten, dat de tusschenkaak uit twee afzonderlijke gedeelten wordt opgebouwd.
-





A