



Over colloidaal ioniumhydroxyde en hartautomatie

<https://hdl.handle.net/1874/274802>

Aⁿ 192

7 Jun 1921

OVER COLLOIDAAL IONIUM-
HYDROXYDE EN HARTAUTOMATIE



Diss.
Utrecht

1921

W. H. LEVEND

OVER COLLOIDAAL IONIUM-HYDROXYDE EN
HARTAUTOMATIE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3587 8135

Diss. Utrecht 1921

OVER COLLOIDAAL IONIUM- HYDROXYDE EN HARTAUTOMATIE

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNI-

FICUS DR. W. VOGELSANG, HOOGLEERAAR

IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN

WIJSBEGEERTE, VOLGENS HET BESLUIT

VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT, TE

VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN

VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

OP DINSDAG 7 JUNI 1921 DES NAMIDDAGS

TE 4 UUR DOOR

WILLEM HERMAN LEVEND

ARTS

GEBOREN TE UTRECHT



DRUKKERIJ ZUIDAM -- UTRECHT

Na het voltooien van dit proefschrift betuig ik mijn oprechten dank aan U, HOOGLEERAREN der Utrechtsche Geneeskundige Faculteit voor alles wat ik van U heb mogen leeren.

Voor U, HOOGGEACHTE PROMOTOR, PROFESSOR ZWAARDEMAKER, ben ik in het bijzonder dank verschuldigd, voor de belangstelling waarmede Gij mijne proefnemingen hebt gevolgd en voor de hulp, die Gij mij bij de bewerking van mijn proefschrift steeds hebt willen verleen.

Ook U, HOOGGELEERDE KRUYT, bedank ik voor de gastvrijheid in Uw laboratorium ondervonden.

Verder allen die mij met raad en daad zijn behulpzaam geweest mijn besten dank.

§ 1. INLEIDING.

Het hart van koudbloedige dieren (kikvorsch, aal) leent zich uitmuntend tot overlevingsproeven aan het geïsoleerd orgaan. Men heeft slechts te zorgen voor een telkens vernieuwd worden van doelmatige voedingsvloeistof in het inwendige van het hart. De spontane samentrekkingen zorgen weer voor de wisselende vulling der lacunen, van waaruit de voeding van het weefsel plaats heeft. Het hart zal uren lang, geheel op zich zelf staand, zijne gewone verrichtingen kunnen voortzetten, aangenomen, dat de voorwaarden vereischt voor een normale functie, vervuld zijn. Als zulke voorwaarden worden beschreven :

- a. een doelmatige temperatuur,
- b. een doelmatige druk inwendig,
- c. een juiste osmotische druk van de vloeistof,
- d. een goed getroffen balanceering tusschen de aanwezige ionen,
- e. een weinig zuurstof,
- f. de aanwezigheid van een radio-actief atoom.

Wat sub. a betreft is gebleken, dat in den winter de temperatuur van een zwak verwarmd vertrek het meest geschikt is voor het welslagen der overlevingsproeven, aan ulk een koudbloedig functioneerend orgaan. Buitengewone

koude en buitengewone hitte zijn voor de ontwaking en voor het voortduren der automatie gevaarlijk.

Sub. *b* kan vrij aanzienlijke wisselingen ondergaan. Tot nul naderen mag de intraventriculaire druk in een praeparaat, dat alleen uit kamer en een gedeelte van den boezem bestaat, niet. Omgekeerd mag het niet noemenswaard boven 9 c.M. waterdruk stijgen.

Sub. *c* mag eenigermate varieeren, ongeveer overeenkomend met een waarde van 0.4 % NaCl, tot een waarde overeenkomend met 0.8 % NaCl.

Sub. *d* is een zeer subtiële factor, zoowel tusschen de concentratie der H-ionen en OH-ionen, als tusschen de concentratie der Na- en Ca-ionen moet zorgvuldig een evenwicht worden bewaard. De H- en OH-ionen moeten ongeveer in gelijk aantal aanwezig zijn, met een klein overwicht van OH-ionen. Dit is het geval, wanneer de vloeistof, die men gebruikt, een zwakke oplossing van neutraalrood, juist ontkleurt.

Men zuivert het neutraalrood zooveel mogelijk van de daarin aanwezige anorganische electrolyten volgens de methode van HARRISON¹⁾. De oplossing van neutraalrood wordt met een vluchtig zout (ammonium-carbonaat) uitgezout, waarbij de electrolyten in oplossing blijven. Door filtreeren wordt dan het neutraalrood uit de vloeistof verwijderd. Dit proces wordt eenige malen herhaald en tenslotte wordt uit het praecipitaat de ammonium-carbonaat verwijderd door verhitten tot 110° C.

¹⁾ HARRISON, The electrical theory of dying. J. of. Soc. Dyers and Colourists 1911 p. 17.

Het begrip balanceering is door J. LOEB ¹⁾ ingevoerd, welke term in het begin gebruikt is voor de verhouding $\frac{Na}{Ca}$. Balanceering is in de eerste plaats aanwezig, wanneer in eenige vloeistof de verschillende zouten in dezelfde concentratie en dezelfde verhouding voorkomen als waarin ze in het bloed zijn vervat. Doch ook veelvouden dezer concentraties kunnen onderling gebalanceerd zijn.

Er bleek, dat een toename van de verhouding $\frac{Na}{Ca}$ in het algemeen prikkelend, een afname remmend werkt op de werkzaamheid van de spier. Een met curare vergiftigde spier begint na eenigen tijd in een alcalische NaCl-oplossing rhythmisch te contraheeren. Dat dit werkelijk door de diffusie van het Na veroorzaakt werd, kon LOEB aantonen doordat een 1.4% NaCl-oplossing direct de contracties opwekt, terwijl een 0.2% oplossing dit na 70—80 minuten doet; verder daardoor, dat oplossingen van NaBr en NaJ hetzelfde doen en zelfs nog veel werkzamer zijn dan de zoo juist vermelde iso-osmotische oplossing van NaCl, omdat het natrium-ion van NaBr veel sneller dan het natrium-ion van NaCl in de spier dringt.

Toevoeging van K, Ca, Mg, en Sr remmen deze werkingen.

LOEB kon geen rhythmische contracties in een oplossing van een niet-geleider aantonen. Hij probeerde dit met oplossingen van rietsuiker, druivensuiker, melksuiker, glycerine, ureum en aethylalcohol. In al deze oplossingen diffundeeren Na-, Ca- en K-ionen uit de spier, de Na-ionen sneller dan de Ca-ionen, waardoor de verhouding $\frac{Na}{Ca}$ in het inwendige der cellen vermindert.

¹⁾ LOEB. J. Physiol. Ionenwirkungen. Handb. der Biochemie des Menschen u. der Tiere. p. 124.

Hij veronderstelt de mogelijkheid dat het feit van de vervanging van Ca-ionen door Na-ionen zeer geschikt is om een contractie te geven, terwijl omgekeerd de vervanging van Na-ionen door Ca-ionen de spier in tegengestelde richting verandert. Zoo werd verklaard, dat een spier niet in spontane rhythmische contracties vervalt in een Ca-houdende NaCl-oplossing, terwijl zij dit direct doet, wanneer zij in Ca-vrije NaCl-oplossing komt. Een spier in zuivere NaCl-oplossing houdt op den duur met contraheeren op, omdat zij dan geen Ca-ionen meer uit te wisselen heeft.

LOEB neemt ten slotte aan, dat het Na bij de hartactie slechts een osmotische beteekenis heeft, terwijl het Ca de prikkel voor de contractie is. Een hart, dat opgehouden heeft te kloppen in een zuivere NaCl-oplossing begint weer, wanneer wat CaCl_2 wordt toegevoegd.

Later heeft LOEB een groote beteekenis aan de waardigheid der ionen in verband met de balanceering toegekend, waardoor hij deze uitbreidde tot een balanceering tusschen de eenwaardige en tweewaardige ionen namelijk $\frac{\text{Na}}{\text{Ca}} \frac{\text{K}}{\text{Mg}}$. Thans blijkt echter, dat de waardigheid wel een rol speelt in de balanceering, maar niet als de voornaamste factor is te beschouwen.¹⁾

De balanceering tusschen Na en Ca laat geen in al te groote mate schommelen toe, althans DETMAR zag in zijne experimenten een regelmatig en langdurig kloppen alleen dan, wanneer hij, vasthoudend aan 6.5 gram NaCl per Liter, wisselde tusschen een CaCl_2 -gehalte van 0,2 gram tot 0,7

¹⁾ T. P. FEENSTRA. Dissertatie. Utrecht. in druk.

gram per Liter en omgekeerd dat hij bij vasthouden aan 0.25 gram CaCl_2 tusschen 0.4 en 0.8 gram NaCl kon varieeren.

Ook tusschen K en Ca bestaat in de normale Ringersche vloeistof een onmiskerbare balanceering. De litteratuur dien-aangaande vindt men bij FEENSTRA; ook voor een aantal andere radio-actieve elementen werd zij gevonden. Wij hopen hierop voor het ionium terug te komen.

Sub e. heeft de hartcel met alle weefselementen gemeen. Op den duur kan geen zuurstof worden gemist.

Het wordt vereischt om energie te verschaffen uit oxydaties herkomstig en is noodig voor alle functioneering; verder om de zure producten (melkzuur) te doen verdwijnen, die de verhouding H/OH zouden verstoren, meer dan de variatie-breedte toelaat.

Sub f. is een gegeven, dat door de onderzoekingen in het Utrechtsch Physiologisch Laboratorium sinds 1916 aan het licht gekomen is. In zijn eenvoudigsten vorm laat het zich zoo formuleeren, dat men zegt, dat zonder radioactief bestanddeel in de kunstmatige circulatie-vloeistof een aantal organen, waaronder ook het kikvorsch- en aalhart, op den duur niet functioneeren kunnen. Binnen het uur zijn zij tot staking der normale verrichtingen veroordeeld.

De normale functies worden echter binnen het half uur hervat, wanneer later opnieuw eenig radioactief bestanddeel in de juiste doseering wordt toegevoegd. Tot dusverre bleek de dosis, die men in een dergelijk geval moet toedienen, ongeveer aquiradio-actief te zijn met 3.10^{-9} gram radium of wat hetzelfde zou zijn met 100 mgr. kaliumchloride per Liter. De

litteratuur over dit vraagstuk, voor zoover zij uit de Physiologische laboratoria te Utrecht en Groningen is verschenen, vindt men aan den voet van bladzijde 8 vermeld.

In de litteratuur zijn een aantal kunstmatige circulatievloeistoffen in gebruik. Zij heeten alle Ringersche vloeistoffen naar Sidney Ringer, die ze het eerst samenstelde. Wanneer glucose wordt toegevoegd heet de vloeistof Locke-Ringersche vloeistof, dit is noodig bij proeven van langen duur, de glucose dient dan als voedingsmiddel van de spier.

Bij doorstrooming door een overlevend orgaan komen de verschillende bestanddeelen der voedingsvloeistof in aanraking met de oppervlakte van de cel. Omtrent de samenstelling van deze oppervlaktelaag, is men thans van meening, dat deze voor een goed deel uit lipoiden bestaat. De aanwezigheid dezer stoffen is voor de normale functie zelfs van zoo groot belang, dat volgens de thans geldende meeningen een normaal functioneerende cel zijn lipoiden in de oppervlaktelaag niet kan ontberen.

Intusschen verliezen de cellen van het hart op den duur na lange doorstrooming een stof, met eigenschappen gelijk aan lipoiden.

Althans de doorstroomingsvloeistof bevat wanneer zij het hart verlaat een stof, die de oppervlakte-spanning, welke tevoren werd vastgesteld, verlaagt. Het is waarschijnlijk hieraan toe te schrijven, dat een uitgesneden hart na doorstrooming van enkele uren in verzwakten toestand geraakt, waarin de kracht der contracties en de snelheid der geleiding aanmerkelijk hebben geleden. Serum toegevoegd aan de doorstroomingsvloeistof heeft een zeer gunstige werking op

geleiding en contractie van zulk een zoogenaamd hypodynamisch hart, terwijl serum-proteinen en andere proteinen, vrij van lipoid, de werking niet verbeteren. De werking van serum, serum-lipoid en lecithine is gelijkwaardig. ¹⁾

Het verlies van lipoid is te voorkomen door aan de kunstmatige voedingsvloeistof wat lecithine toe te voegen.

Men kan het dan zoover brengen, dat wat *in-* en dat wat *uitstroomt* hetzelfde druppelgetal heeft. Volgens Clark heeft dit plaats bij een gehalte van 100 mgr. lecithine per Liter.

Aan de kunstmatige circulatie-vloeistof samengesteld uit

natriumchloride	6.5	gr.
natriumbicarbonaat	200	mgr.
calciumchloride	200	mgr.
radioactief bestanddeel		
aequivalent aan	100	mgr. kalium
gedestilleerd water	1000	gr.

zou men nu eigenlijk nog glucose en een lipoid kunnen toevoegen. Wij hebben dit nagelaten:

1^o. omdat wij de zekerheid wenschten te hebben over volkomen zuivere chemicaliën te kunnen beschikken;

2^o. omdat het hart in onze proeven geen zwaren arbeid heeft te verrichten;

3^o. omdat wij ze niet een zoo groot aantal uren wenschten voort te zetten, dat de door CLARK aangetoonde verarming aan lipoid van ernstige beteekenis zou worden.

De radioactieve bestanddeelen, waarvan vaststaat, dat zij

¹⁾ A. J. CLARK. The action of Ions and Lipoids upon the Frog's Heart. Journ. of Physiol. Vol. 47 p. 66—107.

voor het natuurlijke kalium kunnen worden gesubstitueerd,
waren tot dusverre:

rubidium

uranium

thorium

radium

niton (emanatie)

actinium (aan lanthanium of cerium gehecht).

Ik ontving de opdracht, na te gaan of ionium aan deze reeks behoorde te worden aangesloten.

Litteratuurlijst.

T. P. FEENSTRA: Een nieuwe groep balanceerende atomen. *Onderzoekingen Physiol. Lab. Utrecht*. 5e reeks XVII, p. 137 en 140. *Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch.* Deel 24, p. 1822, Deel 25, p. 37. H. ZWAARDEMAKER: De vervangbaarheid van het kalium der z.g.n. RINGERSCHE vloeistoffen door radium, in aquiradioactieve hoeveelheid. *Ibid.* p. 153. *Zittingsverslag. Kon. Akad. v. Wetensch.* Amsterdam 30 Sept. 1916, 25, p. 537. H. ZWAARDEMAKER: C. E. BENJAMINS, T. P. FEENSTRA: Radiumbestraling en Hartswerking. *Onderz. Physiol. lab. Utrecht*, 5e Reeks XVII, blz. 247. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 1917, II, p. 1923. W. H. JOLLES: Onderzoekingen over den invloed van sommige physico-chemische en vitale voorwaarden op het electrocardiogram van het overlevende kikkerhart. *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*, 5e Reeks XVIII p. 1. H. ZWAARDEMAKER: Kalium en Hartautomatie, *Ibid.* p. 421, *Ned. T. v. G.*, I, 1918 p. 1174. H. ZWAARDEMAKER et J. W. LELY: Les sels et le rayonnement radioactifs modifient la sensibilité du coeur à l'influence du nerf vague. *Ibid.* p. 442. *Arch. néerl. de Physiol.* I, p. 745. 1917. I. GUNZBURG: Werking van uraniumzouten op de kikkervorschpijs. *Ned. Nat. en Geneesk. Congres*, April 1917, p. 303. H. ZWAARDEMAKER: Kalium-uranium antagonisme naast overeenkomst in werking elk afzonderlijk. *Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch.* 24 Febr. 1917, Deel 25, p. 1096. Distance relations in the effect of radium radiation on the isolated heart. *Ibid.* p. 476, *Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch.*, 31 Maart 1917, Deel 25, p. 1282. De verschuiving der radioactieve evenwichten onder den invloed van fluoresceïne. *Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch.*, 29 Sept. 1917, Deel 26, p. 554.

§ 2. Wijze van proefneming.

Voor de proeven werden gebruikt kikkerharten, voornl. van *Rana esculenta*, maar ook wel van *Rana temporaria*. Er werd geen verschil in uitkomst gezien. Het dooden geschiedde door verwoesting van de hersenen en van het ruggemerg, vanuit den nek. Na venstering van den thorax werd het hart vrijgelegd, het pericard geopend en het ligament aan de achterzijde doorgeknipt; vervolgens werd de sinus ingeknipt, en met een fijne schaar of pincet door deze opening ingebracht, het septum atriorum verwoest. Door deze zelfde opening in den sinus werd daarna een canule van KRÖNECKER

Über die restaurierende Wirkung der Radiumbestrahlung auf das durch Kaliumentziehung in seiner Funktion beeinträchtigte Herz. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 169 p. 122, 1917. Radioactieve evenwichten. *Ned. T. v. G. gen.* 1918, deel I, p. 602. Caesium-ion en hartswerking. *Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch.*, Deel 26, p. 776. Een hartparadoxon. *Ned. Nat. en Gen. Congres*, April 1917, p. 316. H. ZWAARDEMAKER en G. GRIJNS: *Arch. néerl. de Physiol.* II p. 500. Sur l'action du polonium sur le coeur de grenouille immobilisé par la solution de Ringer privée de potassium. H. C. A. DETMAR: De invloed der aardalkalimetalen op den radioactieven evenwichtstoestand aan de K/U lijn. Diss. Utrecht 1918. L. KAISER: Les lignes d'équilibre de K, Rb et Cs avec U. *Arch. néerl. de Physiol.* t. III, p. 587, 1919. H. ZWAARDEMAKER: Radioantagonisme et balancement des ions. *C. R. Soc. de Biol. T.* 82, p. 625. H. ZWAARDEMAKER: Radio-activité et vie. *Arch. néerl. de Physiol.* T. IV, p. 177. H. ZWAARDEMAKER: On physiological radioactivity. *Journ. of Physiol.* Vol. LIII p. 27. H. ZWAARDEMAKER et T. P. FEENSTRA: Substitution de Potassium par l'émanation de Radium dans le liquide de Sidney RINGER. *C. R. Soc. Biol. T.* 84 1921, p. 377. E. H. JANNINK en T. P. FEENSTRA: De vervangbaarheid van kaliumionen door uranylionen bij de doorstrooming van het overlevende geïsoleerde konijnenhart. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1920, II, No. 15. H. ZWAARDEMAKER: Sensibilisatie voor radioactiviteit door hormonen. *Zitt. versl. Kon. Akad. v. Wetensch.* 25 Sept. 1920. H. ZWAARDEMAKER: La Technique de l'étude de la radioactivité physiologique. *Arch. néerl. de Physiol.* t. 5 p. 285, 1921.

ingevoerd en met sterk aangehaalde ligatuur in het atrium halverwege sinus en atrioventriculairgrens vast gebonden. Zeer fijn bindtouw biedt voordeelen boven katoenen draad. Hechtzijde kan ook worden aanbevolen. Het hart word tenslotte geheel uit de omgeving losgeknipt. Meestal klopte het hart reeds na enkele minuten regelmatig bij doorstrooming met RINGER'sche vloeistof, soms duurt het wat langer en reageert het hart op de doorstane shock, o. a. bij het doorknippen der vagustakjes, met geruimen tijd stilstand. Daar dit dikwijls niet geheel kan worden vermeden, werd steeds begonnen met het hart gedurende 15 min. regelmatig op normale RINGER'sche vloeistof (6.5 % NaCl, 0.02 % NaHCO_3 , 0.02 % CaCl_2 , 0.01 % KCl¹⁾) te laten kloppen. Het bleek, dat de harten van de middelgroote kikvorschen het best voldeden. Voordat de canule van KRONECKER werd ingebonden, werd deze met een sonde doorstoken en daarna doorgespoeld, om zeker te zijn geen beletsel in de doorstrooming te zullen ontmoeten, waarbij vooral ook gelet moet worden, dat niet tengevolge van roesten een fijne opening is ontstaan, welke de beide kanalen van de buis à double courant verbindt. Vervolgens werd de canule met RINGER'sche vloeistof gevuld om het indringen van een luchtbel in het hart te voorkomen. Het doorstroomingstoestel bestond uit drie naast elkaar geplaatste flesschen van MARIOTTE. De glazen afvoerbuizen die elk van een kraan waren voorzien, liepen uit in een korte, dikwandige gummislang, die in de canule van KRONECKER eindigt.

¹⁾ 's Zomers moet de dosis KCl kleiner worden genomen.

De druk waaronder wordt doorstroomd, ging die van 9 c.M. water liefst niet te boven. Met een serre-fine werd een dunne draad aan het hart bevestigd, die naar een aluminium hefboom voerde, waarmede de bewegingen van het hart konden worden geregistreerd.

Bij het begin van de proef werd nauwlettend achtgegeven op het goed functioneeren der voorraadflesch als flesch van MARIOTTE.

Ik stelde mij in de eerste plaats de vraag, na te gaan hoe het gedrag van het hart zou zijn, wanneer het kalium der RINGER'sche vloeistof werd vervangen door een geschikt gekozen dosis ionium. In de tweede plaats kwam de doseering en de grenzen, waartusschen deze zich mogen bewegen en in de derde, de verhouding van ionium tot de andere radioactieve kaliumvervangers.

§ 3. Ionium.

De radio-activiteit van sommige elementen berust op de voortdurende spontane omvorming, die in deze elementen plaats vindt. De eigenschap werd in 1896 door BECQUEREL¹⁾ aan uraanverbindingen ontdekt, hij vond dat deze verbindingen een spontane en tot hiertoe onbekende soort stralen uitzenden, het meest met Röntgenstralen verwant; zij werken

¹⁾ E. Rutherford. Radioactieve Substanzen und ihre Strahlungen 1913. Deel 3 van Marx Hdb. der Radiologie.

evenals de lichtstralen op een fotografische plaat in, doen bepaalde stoffen fluoresceeren en „ioniseeren” lucht en andere gassen, maken ze dus daarbij tot geleiders voor electriciteit, zoodat een goudbladelectroscop ontladen wordt.

Tot heden was het niet mogelijk de radioactiviteit van een radio-element te verstoren of te verminderen, noch een element, dat niet radio-actief is, radio-actief te maken. Het radioactieve proces verloopt met bepaalde snelheid en op bepaalde wijze en het is geheel onmogelijk dit te beïnvloeden. Waar men invloed meende te hebben uitgeoefend, bleek, dat radioactief gas „emanatie” ontweken was.

Radioactiviteit is een eigenschap, welke toekomt aan bepaalde serieën, n.l.

1. Uranium-radium-rij :

		draagwijdte in maximo		levensduur	atoom- gewicht
Uranium 1	α -straling	3.5	c.M.	7.2×10^9 j.	238.5
Uranium 2	α „	2.9	„	2.16 dagen	234.5
Uranium X	β „			35.5 „	230.5
Ionium	α „	3	„	3.5×10^5 j.	230.5
Radium	$\alpha + \beta$ „	3.3	„	2880 jaar	226
Emanatie	α „	4.6	„	3.85 dagen	222
Radium A	α „	4.75	„	4.32 min.	218
Radium B	β „			38.7 „	214
Radium C	α, β, γ „	6.94	„	28.1 „	214
Radium D	β „			23.8 jaar	210
Radium E	β, γ „			7.2 dagen	210
Radium F (Polonium)	α „	3.77	„	196 „	210

2. Actinium-rij :

		draagwijdte in maximo	levensduur	atoom- gewicht
Actinium	geen straling			
Radio-actinium	$\alpha + \beta$ -straling	4.60 c.M.	19.5 dag.	onbek.
Actinium X	α "	4.40 "	10.2 "	"
Emanatie	α "	5.70 "	3.9 sec.	"
Actinium A	α "	6.50 "	0.002 sec.	"
Actinium B	β "		36 min.	"
Actinium C	α "	5.40 "	2.1 "	"
Actinium D	$\beta + \gamma$ "		4.71 "	"

3. Thorium-rij :

		draagwijdte in maximo	levensduur	atoom- gewicht
Thorium	α -straling	2.72 c.M.	10^{10} jaren	232
Mesothorium I	geen "		5.5 "	228
Mesothorium II	α "		6.2 min.	228
Radiothorium	α "	3.87 "	2 jaren	228
Thorium X	α "	4.30 "	3.65 dag.	224
Emanatie	α "	5.00 "	54 sec.	220
Thorium A	α "	5.70 "	0.14 sec.	216
Thorium B	β "		10.6 uren	212
Thorium C	α "	8.6 "	60 min.	212
Thorium D	β "		3.1 min.	208

Behalve deze drie rijen, waarvan de samenstellende elementen, alle van zwaar atoomgewicht, in elkaar overgaan, behooren ook kalium en rubidium tot de radioactieve stoffen. Hun atoomgewicht is, in tegenstelling tot alle andere radio-actieve stoffen, zeer laag. Zelf werkte ik met kalium, uranium, radium-emanatie, mesothorium, thorium, en ionium.

Er zijn nog een paar elementen, die door bijmengsels radioactief zijn, n.l. lanthanum en cerium; RUTHERFORD meent dat het actinium is, dat de radioactiviteit aan lanthanum verleent.

In het bijzonder houdt dit proefschrift zich bezig met het ionium.

Ionium werd in 1907 door BOLTWOOD ¹⁾ ontdekt toen hij uit het mineraal karnotit een actief product afscheidde, dat hij eerst voor actinium hield en later ionium noemde. Later bleek hem, dat ionium uit uraan is ontstaan en de moederstof is van het radium.

O. HÖNIGSMID en S. HOROVITZ ²⁾ bepaalden het atoomgewicht van het thorium op 232.12 en het atoomgewicht van het uit St. Joachimsthal afkomstige Pechblende, Ionium-Thorium mengsel op 231.51. Uit het verval van het uraan tot radium berekenden zij voor ionium een atoomgewicht 230.0. Terwijl hen bleek, dat het Io.-Th. mengsel naast 70% Th., 30% Io. bevatte. De gemiddelde levensduur van ionium ligt tusschen 100 000 en 200 000 jaar.

De eigenschappen van het ionium bleken zoo nauw verwant aan die van het thorium, dat het niet mogelijk was ze chemisch van elkaar te scheiden. Ook KEETMAN ³⁾ en AUER v. WELSBACH ⁴⁾ gelukte dit niet; noch F. EXNER en E. HASCHEK ⁵⁾, noch A. RUSSELL en R. ROSSI ⁶⁾, noch C. HÖNIGSCHMID

¹⁾ B. Boltwood, Amer. Journ. Science. Silliman 1907, 24, 370.

²⁾ O. Hönigsmid u. Stefanie Horovitz-Sitzungsber. K. Akad f. Wiss. Wien 125 II a. 1916.

³⁾ B. Keetman. Über die Auffindung des Ioniums. Inaug Dissert. Berlin. 4 Juli 1909.

⁴⁾ Auer v. Welsbach. Sitzungberichte K. Akad f. Wiss. Wien. 1910. 119.

⁵⁾ F. Exner en E. Haschek. Wien. Berichte 121, 1975, 1912.

⁶⁾ A. S. Russell en R. Rossi. Proc. Roy. Soc. A 87, 478, 1912.

en E. HASCHEK konden in de Io-Th-paerparaten in het spectrum, andere dan de thorium-lijnen vinden. F. SODDY¹⁾ meende op dien grond reeds in 1911, dat ionium en thorium isotopen, d. w. z. elementen met gelijke chemische eigenschappen en ook in spectrum identisch²⁾, zijn. Door alle latere onderzoekingen is dit vermoeden volledig bevestigd geworden.

Het ionium zendt α -stralen uit, die in de lucht tot op een afstand van 3 c.M. reiken.

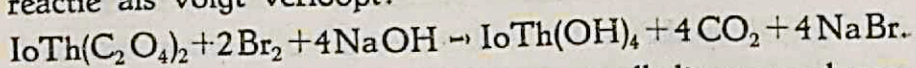
De firma de HAEN te Seelze bij Hannover brengt een dubbelzout thorium-ionium in den handel, dat volgens haar ongeveer gelijke hoeveelheden thorium en ionium bevat en ongeveer een activiteit bezit van 200 uraaneenheden. Het is een oxalaat. Vroegere ervaringen in het Physiologisch Lab. hadden geleerd, dat zich dit dubbelzout wel is waar in de Ringersche vloeistof als kaliumvervanger laat gebruiken, maar tevens, dat een daarmee vervaardigde Ringersche oplossing als volmaakt onstabiel moet worden aangemerkt, zoodat quantitatieve onderzoekingen op die wijze niet kunnen worden ondernomen. Het kwam er dus op aan, het ionium-thorium in colloïdale oplossing te verkrijgen. Er bestond alle kans, dat dit zou gelukken, aangezien Streef hetzelfde vraagstuk in 1918 onder Prof. KRUYT'S leiding met goed gevolg voor thorium had opgelost.

Voor de bereiding van colloïdaal ionium-hydroxyde werd uitgegaan van 500 mgr. Io-Th oxalaat. Het oxalaat wordt in een bekglasje gebracht met 10 c.c. gedestilleerd water, hierbij $\frac{1}{2}$ c.c. Broom en zooveel 10% NaOH, dat

¹⁾ Soddy. Chemie der Radioelemente II Teil p. 13.

²⁾ Dr. K. Fajans, Radioaktivität. 1918.

alle bromium opgelost is. We kunnen ons voorstellen, dat de reactie als volgt verloopt:



Het hydroxyd is na een nacht staan volledig neergeslagen. Na opkoken van het neerslag wordt het afgefiltreerd en uitgewasschen. Door het neerslag op het filter op te lossen in HCl ontstaat IoCl_4 en ThCl_4 dit geeft met ammoniak IoTh-hydroxyde zuiver, hetgeen grondig uitgewasschen wordt. 25 c.c. $\frac{1}{10}$ N-HCl peptiseert deze hoeveelheid. Met gedestilleerd water wordt het volume gebracht op 500 c.c. dan is dus 1 c.c. der colloïdale Io-Th. hydroxyde oplossing aequivalent met 1 mgr. Io-Th-oxalaat.

Deze oplossing is oogenschijnlijk volmaakt helder. Wanneer men haar echter met een kegel van electrisch licht onderzoekt,

Een analoge methode als voor het in colloïdale oplossing brengen van het ionium-thorium zout, werd ook gevolgd voor lanthanum.

Bereiding van lanthan. hydroxyde: Uitgaande van een hoeveelheid lanthan-nitrat, werd dit opgelost in H_2O (waaraan 1 druppel verdund HNO_3 was toegevoegd). Door toevoeging van een geringe hoeveelheid NH_4OH ontstaat een sol. Dit wordt afgefiltreerd en uitgewasschen tot er geen alcalische reactie meer is. $\frac{1}{10}$ NHCl maakt het neerslag tot colloïdale oplossing.

Bereiding van colloïdaal thorium-hydroxyde. A. M. Streef. Onderz. Physiol. Lab. 5e R. XIX 1918, blz. 14.

Volgens de chem. dispersie-methode werd de sol bereid. Uit een oplossing van $2\frac{1}{2}\%$ of 5% thoriumnitrat werd bij kookhitte door gewone ammonia liquida het thorium-oxyde neergeslagen, afgefiltreerd en uitgewasschen, Thorium-oxyde wordt in een kolf met 250 c.c. H_2O tot koken verhit en dan worden telkens kleine hoeveelheden $\frac{1}{20}$ NHCl toegevoegd, terwijl het verdampend H_2O wordt bijgevuld. Men moet zoolang HCl toevoegen, totdat het hydro gel, dat op den bodem der kolf ligt, zich homogeen in de vloeistof verdeelt, in hydrosol is overgegaan.

Men heeft dan een colloïdale oplossing van het thorium hydroxyde gekregen.

vertoont zij een duidelijk Tyndall-verschijnsel, haar reactie is tegenover lakmoes zwak zuur, haar karakter die van een suspensoid. Toevoeging van zouten zal dus een neerslag te voorschijn roepen, dat eenigen tijd noodig heeft om zich te vormen, doch na enkele uren vermoedelijk alle ionium-thorium uit de vloeistof zal wegnemen.

Aangezien wij onze colloïdale Io-oplossing aan de Ringersche vloeistof moesten toevoegen, mag men slechts voor de eerste minuten veronderstellen, dat de door de bijvoeging verkregen ionium-thorium-concentratie in de vloeistof beantwoorden zal aan de berekende concentratie. Op latere tijdstippen zal de afwijking tusschen de feitelijk in colloïdale oplossing voorhanden, en de berekende concentratie, al grooter en grooter worden. Dit zal geleidelijk geschieden met een snelheid, die wij niet in staat zijn volledig te beheerschen. Mijne proeven mochten daarom niet langer dan een paar uur worden voortgezet en ook zelfs binnen dit tijdsverloop, lagen de concentraties, waarmee ik werkte stellig ver beneden de concentraties, die uit de hoeveelheden ionium-thorium-oplossing, die aan de Ringersche vloeistof werden toegevoegd, konden worden berekend.

§ 4. Ionium als kaliumvervanger.

Het kalium is, gelijk bekend, het eenige radio-actieve element, dat in het dierlijk organisme geregeld wordt aangetroffen en bovendien is zijn actief vermogen uiterst gering. Eerst na weken geeft het fotografische veranderingen. Het best doet zich de activiteit door het ioniseerend vermogen

kennen. Lucht boven een kaliumzout in een ionisatiekamer wordt geleidend, wat te zien is aan de ontlading van een hoog opgeladen quadrant-electrometer, die met de centrale electrode der ionisatiekamer verbonden is, door met paraffine zorgvuldig geïsoleerde metalen geleiding. Dit werd in 1906 door N. R. CAMPBELL ¹⁾ ontdekt. In 1918—1919 heeft Prof. W. E. RINGER in het Physiologisch Laboratorium te Utrecht de onderzoeken van CAMPBELL herhaald en uitkomsten verkregen, die volmaakt met die van den ontdekker overeenstemmen. Ook de door mij gebruikte kaliumpraeparaten bezaten dus de door CAMPBELL aangegeven radioactiviteit, terwijl de overige zouten der Sydney Ringersche vloeistof, die ik aanwendde, op dezelfde wijze onderzocht, inactief waren gebleken.

Een enkel woord ter nadere toelichting. Radioactiviteit is gelijk gezegd een atoom-eigenschap, toekomend aan enkele zeer bepaalde elementen. Zij is gekenmerkt door het uitzenden van een straling, die zich objectieveert in photographische werking, in het geleidend maken der lucht, en in lichteffecten. Deze werkingen openbaren zich op afstand, overgebracht door straling. De onderzoeken van Zwaardemaker en Feenstra voegden er biologische aan toe.

Men onderscheidt drie soorten van stralingen der radioactieve stoffen n.l. α -, β - en γ -stralen. Alleen bij de γ -stralen gaat het om een straling in engeren zin, zij stellen n.l. evenals de Röntgenstralen een electromagnetische golfbeweging voor, die naast de lichtstralen dient geplaatst worden en zich hiervan alleen onderscheiden door een veel kleinere golflengte. Zij worden door een electromagnetisch veld niet afgeleid. De γ -stralen doordringen een loodplaat van 1 c.M. dikte. Bovendien ontstaat bij die gelegenheid een secundaire straling, hetgeen niet een verstrooiing van γ -stralen is, maar van negatief geladen electronen, welke met matige snelheid wegvliegen en uit de kern der atomen zijn losgemaakt.

¹⁾ N. R. Campbell. and A. Wood. Proc. Cambridge Philos. Soc. Vol. 14 p. 5, 1906—1908.

Tot dusverre is in biologischen zin geen rechtstreeksche werking der γ -stralen der radioactieve praeparaten gebleken. Integendeel de in de stralenterapie aangewende vernietigende werkingen van γ -stralen berusten vermoedelijk op secundaire stralen.

„If as Prof. Bragg has long maintained, and, as is now generally believed the x-ray is in itself ineffective and owes all its activity — physical and chemical — to the electrons, which it produces when arrested, then the only purpose the x-rays serves in therapeutic, is to plant the action deeper in the body. To produce therapeutic action at any particular point, there must first of all be transformation of the x-rays into corpuscular rays, and then absorption of this corpuscular rays?" ¹⁾

De α -stralen en β -stralen bestaan uit zich zeer snel bewegende electrisch geladen deeltjes.

De α -stralen van atoomgrootte, hebben het minste doordringingsvermogen. De draagwijdte der verschillende α -stralen varieert in de lucht van 2.5 tot 8.6 c.M., terwijl zoo goed als alle α -stralen door een scherm van 80–100 mikron aluminium tegengehouden worden. Hun snelheid bedraagt 1/20 der lichtsnelheid. Het zinksulfide-scherm en sommige diamanten gaan bij het neerkomen der α -deeltjes scintilleeren. Rutherford en T. Royds ²⁾ toonden in 1909 aan, dat de drager der positieve lading van het α -deeltje het heliumatoom is. De heliumvorming bij het verval der radio-elementen staat dus in directen samenhang met de emissie van α -stralen die op haar beurt een begeleidingsverschijnsel der omvorming der elementen is.

De β -stralen waarvan de deeltjes $7400 \times$ kleiner zijn dan de α -deeltjes, bestaan uit negatieve electronen, gelijk de kathode-stralen, zich onderscheidend door hun grootere snelheid, die in casu gelijk is aan de halve lichtsnelheid. De β -stralen doordringen gemakkelijk membranen van enkele m.M. dikte, 3 m.M. lood houdt ze echter volledig tegen. Bij de passage door zulke schermen hebben belangrijke wijzigingen in het geheel der straling plaats. Vooreerst worden de deeltjes van geringe snelheid meer teruggehouden dan die van groote snelheid, zoodat de laatste meer en meer in de meerderheid komen. Vervolgens heeft er een verstrooïing der doorvliegende deeltjes plaats, waarbij hun snelheid afneemt.

De radio-actieve straling blijkt niet alleen physische, doch ook biologische werkingen te kunnen te voorschijn roepen. Vernietigende

¹⁾ C. W. C. Kaye. X-rays. London, 1918 3e ed. p. 172.

²⁾ E. Rutherford a. T. Royds. Phil. mag. (6) 17, 231, 1909.

effecten zijn reeds betrekkelijk vroeg bekend geworden, therapeutische, spoedig daarna. Van physiologische werkingen was echter afgezien van de reeds betrekkelijk vroeg bekend geworden, therapeutische effecten in de literatuur geen sprake. Dit geschiedde eerst in 1916, nadat het Zwaardemaker's opmerkzaamheid getrokken had, dat tot den kring der radio-actieve elementen ook het element kalium behoort, dat een bestendig bestanddeel is van alle weefsels. ¹⁾

Behalve aan Zwaardemaker was onder biologen het radioactief karakter van kalium ook aan Achalme en Stoklasa bekend geworden, maar zij hebben nagelaten hiervan in hunne publicaties althans de physiologische consequenties in het licht te stellen, en hebben evenmin proefnemingen, behalve in den allerlaatsten tijd, laten volgen.

Vanaf 1916 aan zijn in het Physiol. Lab. alhier een reeks van onderzoekingen uitgevoerd, waardoor de beteekenis der radioactiviteit voor een reeks van functies aan het licht gekomen is. Voor zoover hierbij het kalium als bron van radioactiviteit optreedt, spreekt ZWAARDEMAKER van physiologische radioactiviteit. Wanneer de straling van andere herkomst is, komt haar een kunstmatige plaats toe. Deze kunstmatige radioactiviteit kan echter — zoo werd aangetoond — zeer wel de natuurlijke vervangen. Merkwaardigerwijze is het zelfs onverschillig of men hierbij tot α -stralers of tot β -stralers grijpt. Dit was het eerst gewichtig resultaat, waartoe men in 1916 kwam. Het werd verkregen aan het orgaan, dat ook ons object van onderzoek is, het kikkervorschhart en dat zich bij uitstek leent tot deze soort van nasporingen, daar de cellen van het orgaan haar functie door automatische beweging verraden en zoo goed als onmiddellijk door circulatievloeistof omspoeld worden. Men is uit den aard der zaak aan bepaalde doseeringen gebonden, die wat de elementen kalium, rubidium, uranium, thorium en radium betreft onderling uit een oogpunt

¹⁾ H. Zwaardemaker, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1918 p. 602.

van ionizeeringsvermogen ongeveer aequivalent bleken te zijn ¹⁾. Dit was het tweede feit, dat men ontdekte. Op een derde, geheel onverwacht feit stootte men intusschen, toen het bleek, dat de α -stralende en de β -stralende elementen alleen dan onmiddellijk na elkaar konden worden gebruikt, indien voor het te baat nemen der volgende stof de voorgaande grondig werd uitgewasschen. Samen aanwezig veroorzaakten α - en β -stralers een antagonisme, waardoor hun werking tegen elkaar kon worden opgewogen en de werking van een doorstroombingsvloeistof, waarin beide tegengestelde elementen voorkomen, gelijk kan worden aan die van kaliumlooze Ringersche vloeistof. In plaats van inwendige doorstrooming van een orgaan met een α -straler of een β -straler bleek later vrije bestraling van buitenaf gebruikt te kunnen worden ²⁾. Ook tusschen de inwendig en uitwendig aangebrachte stralingen heerscht antagonisme, wanneer de eene een α -straler is ³⁾ en de andere een β -straler. Zijn ze van dezelfde soort, dan werken zij summeerend.

Het antagonisme vindt volgens de theorie van ZWAARDEMAKER zijn grond geheel in de twee tegengestelde ladingen, waardoor de α - en de β -deeltjes zijn gekenmerkt ⁵⁾.

Het is goed op eenige technische bijzonderheden de aandacht te vestigen.

¹⁾ H. Zwaardemaker, Aequiradioactivity. Amer. Journ. vol. XLV No. 2. Jan. '18 p. 147.

²⁾ H. Zwaardemaker, Benjamins, Feenstra. Ra-bestraling en Hartswerking. N. T. v. G. 1917 II blz. 1923.

³⁾ H. Zwaardemaker. Über die restaurierende Wirkung der Ra-Strahlung Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169. Bonn 1917.

⁴⁾ H. Zwaardemaker. Die Bedeutung des K im Organismus Bd. 173. 1918.

⁵⁾ H. Zwaardemaker, Radiobiologie. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1919 p. 3.

Als doorstroomingsvloeistof werd Ringersche vloeistof gebruikt, die per L. gedestilleerd water 6.5 gr. NaCl, 100 mgr. KCl,¹⁾ 200 mgr. CaCl₂ en 200 mgr. NaHCO₃ bevatte. De reactie der vloeistof werd bepaald met neutraalrood, waarvan de kleur afhankelijk van de H-ionenconcentratie rood is tot rose, bij een H-ionenconcentratie grooter dan 10^{-8} , bij concentratie van minder dan 10^{-8} is de kleur oranje en geel²⁾. Een kikkerhart doorstroomd met neutrale vloeistof (H-ionenconcentratie $10^{-7.5}$ tot $10^{-6.5}$) klopt regelmatig, doch staat stil, wanneer de doorstroomingsvloeistof een H-ionenconcentratie heeft van 10^{-6} . Toen eenmaal een serie harten slecht of niet wilde kloppen bij doorstrooming met Ringersche vloeistof, bleek dat zij zwak zuur reageerde. De oorzaak moest gezocht worden in het natriumbicarbonaat. Doorzuigen met lucht deed de reactie overgaan tot zwak alcalisch, zooals Ringersche vloeistof behoort te zijn. Het ligt voor de hand aan te nemen, dat het CO₂ oorzaak der zure reactie van de Ringersche vloeistof was. Dit bezwaar kon ondervangen worden door een weinig van een geconcentreerde oplossing van Na₂CO₃ bij te druppelen.

Het is noodig, wanneer de doorstroomingsproeven bij organen van koudbloedige dieren genomen worden, het jaargetijde in rekening te brengen. Het bleek n.l. S. DE BOER³⁾ in het Physiol. Laboratorium alhier, dat terwijl winterkikvorscherten regelmatig klopten bij doorstrooming met 6.5 gr. NaCl, 200 m.gr. CaCl₂, 200 mgr. NaHCO₃ en 100 mgr. KCl per

¹⁾ 's Zomers moet de kaliumdosis geringer zijn b.v. 5—30 mgr. KCl.

²⁾ W. M. Bayliss. Principles of general Physiology. p. 187 en 189.

³⁾ S. de Boer. Arch. neerl. de Physiol. Tome II 1918 p. 352.

Liter gedestilleerd water, de dosis voor harten van zomerkikvorschen als volgt genomen moest worden: 6,5 gr. NaCl, 250 mgr. CaCl_2 , 50 mgr. KCl, 200 mgr. NaHCO_3 per Liter gedestilleerd water. Soms bleek 25 à 30 mgr. KCl reeds voldoende, wanneer de kikkers eenigen tijd te voren gevangen waren. Op grond der gegevens in de litteratuur kon S. DE BOER een verschil in calciumgehalte 's zomers en 's winters vermoeden en varieerde de calciumchloride hoeveelheid in zijn doorstromingsvloeistoffen. Dat zijn keus goed was geweest, bleek toen later M. DE WAARD in het laboratorium van Prof. HAMBURGER aantoonde, dat het weefselvocht der zomerkikvorschen bijna $2 \times$ zooveel Ca-ionen bevatte als dat der winterkikvorschen. W. L. SYMES¹⁾ krijgt goede resultaten bij zomerkikvorschen met doorstromingsvloeistoffen, die 6.5 gr. NaCl, 420 mgr. KCl, 240 mgr. CaCl_2 en 190 mgr. NaHCO_3 bevatten. Hij gebruikte kleine kikkers van 30—25 gr., doorstroomde de harten onder een druk van 1.5 c.M. tot hoogstens 3.2 c.M. Hij schrijft de resultaten van S. DE BOER toe aan den hoogerendruk (9 c.M.), waarbij deze doorstroomt en aan de soort kikkers, *Rana esculenta*; terwijl hij een licht zure reactie der Ringersche vloeistof veronderstelt. Deze laatste veronderstelling kan geen verklaring geven, want dezen zomer wilden ondanks nauwkeurige neutralisatie de harten, zoowel van kikvorsch als aal alleen bij lage doseering van KCl kloppen. Mogelijk is echter, dat bij 9 c.M. druk de prikkelbaarheid van het hart anders is dan bij 1.5 tot 4.5 c.M.

¹⁾ W. L. Symes. Proc. Physiol. Soc. June '21 p. 19.

S. DE BOER werkte te Utrecht in de maand Augustus. In Juli echter moeten de kalium-doseeringen meestal nog lager genomen worden. Bij een calciumgehalte, berekend op 250 mgr. calciumchloride per Liter (zonder kristalwater), bleek herhaaldelijk 10 à 15 mgr. KCl voldoende en 25 à 30 te veel. Waar in de Ringersche vloeistof naast de isotonische keukenzout oplossing KCl en CaCl_2 noodzakelijk zijn, is het 't kation, waarop deze noodzakelijkheid rust¹⁾, daar de anionen willekeurig kunnen worden genomen. De zouten behooren tot de sterk gedissocieerde electrolyten. Zij zijn op drie manieren werkzaam:

- 1^o. Door de physische eigenschappen van atomen, ionen en moleculen;
- 2^o. Door hun werking op coll. oplossingen;
- 3^o. Door de zuiver chemische eigenschappen van de ionen of moleculen-complexen.

Deze invloeden zullen ten allen tijde in de Ringersche vloeistof werkzaam zijn en maken daarom een zorgvuldige regeling der bestanddeelen gewenscht.

Voor het ionium, dat ik had te beproeven, golden echter geheel andere verhoudingen, daar ik het in colloïdale oplossing had toe te dienen. Ook bij vermenging met Ringersche vloeistof bleef deze colloïde toestand aanvankelijk behouden, gelijk opzettelijk onderzoek der ionium-thorium-Ringersche vloeistof in het ultramicroscoop uitwees.

Ultrafiltratie noemt men, naar G. MALFITANO en H. BECHHOLD²⁾ de filtratie door gelatine- of collodionfilters. Zij dient

¹⁾ W. M. Bayliss. Principles of general Physiology. p. 225.

²⁾ H. Bechhold. Die Kolloide im Biologie u. Medizin. 2e Aufl. Dresden

tot scheiding der colloïdale oplossing van kristalloïden en tot scheiding van colloïdmengsels onderling. Men onderscheidt ultrafiltratie bij een druk lager, en bij een druk hooger dan 1 atmosfeer.

De filters bestaan uit grof filtreerpapier, dat in vacuo met gelatine van 10% is gedrenkt, waarna ze worden gehard in 4% formaldehydoplossing. Ik gebruikte het toestel en de methode door BUIJTENDIJK¹⁾ beschreven.

De te filteren Io-vloeistof werd door oppompen met een klein fietspompje onder druk van 3 atmosferen geplaatst. Daardoor wordt het oplosmiddel en de zich in ware oplossing bevindende moleculen door de membraan geperst en beneden opgevangen, terwijl de colloïdale deeltjes, die zich in de bovenvloeistof bevinden, op het filter blijven liggen.

Van de colloïdale ioniumoplossing, die 1 mgr. op 100 c. c. gedestilleerd water bevatte, werd de helft voor ultrafiltratie gebruikt, de andere helft in den oorspronkelijken toestand gehouden. Zoowel het filtraat als het oorspronkelijke werden met NaOH tegenover lakmoes alcalisch gemaakt, zoodat het ionium uitvlokte. Zij werden op gewone wijze gefiltreerd en ten slotte het isoneeringsvermogen der filters bepaald.

Het ultramicroscopisch onderzoek der solen vooral van R. ZSIGMONDY²⁾ leerde, dat de colloïde deeltjes in 3 groepen te verdeelen zijn:

- 1^o. Microscopische deeltjes grooter dan 100 u. u.
- 2^o. Ultramicroscopische deeltjes, waarvan de grootte varieert tusschen 100—6 u. u.

¹⁾ F. J. J. Buytendijk. Ultrafiltratie. onderz. physiol. lab. Utrecht 5e reeks.

²⁾ R. Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Kolloiden (Jena 1905) 101.

3^o. Amicroscopische deeltjes, die ultramicroscopisch wel diffuus licht geven, maar niet differentieerbaar zijn.

H. SIEDENTOPF noemt de deeltjes micronen, submicronen en amicronen. Ook de kleinste amicronen vormen nog een complex van moleculen. Wanneer de moleculen werkelijk afzonderlijk voorkomen, zooals in ware oplossingen, blijven ze ultramicroscopisch geheel onzichtbaar. De vloeistof geeft dan een zwarte achtergrond te zien, zooals ze ook wordt waargenomen tusschen de microscopische deeltjes en submicronen, wanneer in de vloeistof geen amicronen aanwezig zijn.

Het ultrabeeld van de Io-Th-sol vertoonde ook deze drie genoemde soorten deeltjes. De amicronen doen zich uitsluitend in den vorm van een nevel voor. Tegen dezen achtergrond onnoemelijk vele gelijk groote submicronen als lichtende sterretjes. Zij geven de Brownsche bewegingen te zien, een onophoudelijke, onregelmatige beweging zonder bepaalde richting. Elk deeltje beweegt zich onafhankelijk van het naburige, naar alle richtingen, draait om zich zelf, waarbij de draairichting veranderd kan worden; hetgeen bijzonder opvalt is het algemeene en bestendige van deze beweging. Daartusschen enkele grootere en daardoor lichtsterker sterren.

Alleen de in een suspensie aanwezige deeltjes vertoonen de Brownsche bewegingen, die oneindig voortduren, tenzij de deeltjes zich vasthechten aan den wand van het vat. Karakteristiek is de onafhankelijkheid van dit verschijnsel voor invloeden van buiten. Of de deeltjes onderling elkanders beweging beïnvloeden is niet zeker. R. ZSIGMONDY meent het te hebben waargenomen.

Verder hebben S. EXNER en G. GONY aangetoond, dat de

snelheid van de beweging zich vergroot, naarmate de deeltjes kleiner zijn, dat de snelheid grooter is in vloeistoffen met kleinere wrijvingscoëfficiënten en dat ze toeneemt met de temperatuur.

Zoowel in de inlopende als in de uitlopende vloeistof, dus vermoedelijk ook in het inwendige van het hart, is de bewegelijkheid der deeltjes groot.

De temperaturen, waaronder onze proeven werden genomen, verschilden te weinig om hier onderscheid te kunnen maken.

Werd de oplossing eenige uren aan zich zelf overgelaten, dan nam het aantal deeltjes af en klonterden de overige samen.

De achtergrond van amicronen verdween nooit geheel. Nu werd nagegaan de houding der deeltjes ten opzichte van den electrischen stroom. Een U-vormige buis werd gevuld met een Ringersche vloeistof, waarin colloidaal Io-Th hydroxyd en aangesloten op den stadsstroom. De sol. vlokke uit en alle deeltjes hoopten zich op één zijde, hetgeen de negatieve pool bleek te zijn, zoodat dus IoTh positief geladen is.

Dezelfde proef met Thsol. herhaald deed zien dat Th. negatief geladen is.

In de IoTh-vloeistof kon verder het Tyndall-verschijnsel worden opgewekt bij het doorvallen van een sterken lichtbundel, waarbij een zijdelings uitstralend zwak diffuus licht werd bemerkt, dat het verloop van den bundel in de vloeistof zichtbaar maakt. Dit zijdelings uitgestraald licht is gepolariseerd en werd in mijne vloeistoffen ook aldus bevonden.

De gelijk groote filters werden gedroogd. De ontladingstijd van de electroscoop in gewone lucht over twee deelstrepen gemeten bleek bij 3 waarnemingen 132, 136 en 142 seconden

te bedragen, terwijl het filter, waarop het ionium uit de oorspronkelijke vloeistof was neergeslagen den ontladingstijd tot 42, 44 en 50 seconden verminderde. De filter met gedestilleerd water bevochtigd, op gelijke wijze gedroogd, beïnvloedde den ontladingstijd niet. Het tweede filter daarentegen, ook gedroogd en ook in de ionisatiekamer gebracht, juist zooals de beide vorige, gedroeg zich als het filter, waardoor gedestilleerd was gepasseerd. Hieruit mogen wij besluiten, dat al wat aan ionium in de oorspronkelijke vloeistof voorhanden was, daarin den colloïdalen vorm bezat. Alles werd terughoudend en er is geen grond zich voor te stellen, dat ionium ook nog als ion in de vloeistoffen voorkwam.

Teneinde tot een voorloopige schatting te komen van de hoeveelheid colloïdale oplossing, welke vermoedelijk aan de inactieve Ringersche vloeistof zou moeten worden toegevoegd, onleende ik aan RUTHERFORD de volgende gegevens:

1 gr. Radium geeft per sec. 6.2×10^{10} α -deeltjes. 1 gr. Io + Th is aequi-radioactief met 4.5 mgr. Ra, wat betreft α -str.; dus 1 gr. Io + Th geven $\frac{4.5}{1000} \times 6.2 \times 10^{10} = 2.79 \times 10^8$ α -deeltjes 1 gr. uraan geeft 2.37×10^4 α -deeltjes per sec, dus 1 gr. Io + Th is $\frac{2.79 \times 10^8}{2.37 \times 10^4} \times$ zoo sterk als uraan, d.i. 11800 maal.

's Winters bedraagt de dosis uraan, welke men aan de doorstroomingsvloeistof moet toevoegen 25 mgr. uranyl-niëtraat, d.i. ongeveer 12 mgr. uranium. Een hoeveelheid ionium-thorium hieraan aequivalent is $\frac{12}{11800}$ mgr. ± 0.001 mgr. ionium-thorium.

Aldus berekende ik de hoeveelheid Io-Th, dien ik noodig meende te hebben voor ik met experimenteren aanving. De empirisch gevonden waarde stemde niet met de berekende

overeen, integendeel zij bleek deze vele malen te overtreffen, gelijk uit het volgende zal blijken.

Tijdens de doorstromingsproeven werd met neutraalrood als indicator voor zorgvuldige neutralisatie zorggedragen. De neutraaloplossing zelf, reageert zwak zuur. Bij druppelsgewijze toevoeging tot de Ringersche vloeistof moet, zoo stellen wij ons tot regel, een duidelijken omslag der kleur naar het zwak bruingeel, verkregen worden.

In deze vloeistof komt het ionium voor, aanvankelijk in den vorm van colloïdale deeltjes, opgebouwd uit ionium-thorium hydroxyde.

De eerste serie-proeven diende om te bepalen hoeveel colloïdaal ionium-thorium-hydroxyde aan de kaliumlooze RINGERSCHE vloeistof moest worden toegevoegd om een hart regelmatig te doen kloppen. Een winterhart, dat gedurende 15 min. regelmatig op Ringersche vloeistof klopte en stil was gaan staan op kaliumlooze RINGER, werd doorstroomd met kaliumlooze Ringersche vloeistof, waaraan $\frac{1}{4}$ mgr. Io Th per L. was toegevoegd; het begint niet te kloppen. Hieruit volgt dus dat $\frac{1}{4}$ mgr. Io Th per L. óf te veel óf te weinig is. Daarna doorstroomd met kaliumlooze RINGER blijft het eveneens stilstaan. Dat het hart na doorstroming met kaliumlooze RINGER niet gaat kloppen, is het bewijs dat $\frac{1}{4}$ mgr. Io Th per L. te weinig is, want was het te veel, dan zou, door de doorstroming met kaliumlooze Ringersche vloeistof alle verdunningsgraden worden doorlopen totdat de juiste dosis was bereikt, die regelmatig kloppen tot gevolg zou gehad hebben. Op de hier geschetste wijze allengs opklimmend, bleek een dosis van 1.5 mgr. Io Th per L. kalium-

looze Ringersche vloeistof noodig te zijn om een met Ringersche vloeistof doorstroomd regelmatig kloppend hart, dat met kaliumlooze Ringersche doorstrooming tot stilstand was gebracht, opnieuw regelmatig te doen kloppen. Daarna nog werd de dosis stelselmatig verhoogd, tot dat bij 3.5 mgr. 10 Th per L. kaliumlooze RINGER blijkt, dat het hart na eenige regelmatige contracties in diastole blijft stilstaan. Klaarblijkelijk is daarmee voor dit individueele orgaan de bovengrens bereikt.

Onmiddellijk daarna doorstroomd met kaliumlooze Ringersche vloeistof, klopt het hart opnieuw eenigen tijd regelmatig ¹⁾. De vloeistof, die 3.5 mgr. 10 Th per L. bevat, werd met evenveel kaliumlooze Ringersche vloeistof verdund, zoodat er nu 1.75 mgr. 10 Th per L. kaliumlooze RINGER in is; hiermee klopt het hart regelmatig ²⁾.

In andere gevallen moesten de doseeringen eenigszins anders genomen worden, b.v.

Een op kalium regelmatig kloppend hart wordt door kaliumlooze vloeistof van RINGER tot stilstand gebracht, waarna het doorstroomd wordt met vloeistof, die 1 mgr. ionium per L. bevat. Binnen 5 minuten verschijnen zwakke contracties van alter-

¹⁾ Thoriumvergiftiging kan het niet zijn, want deze wordt eerst bij 100 mgr. bereikt, men moet dus wel aannemen, dat 3,5 mgr. 10 Th een omkeerbare vergiftiging veroorzaakt, van welke het hart zich herstellen kan door de doorstrooming met kaliumlooze Ringer, zoodat het zelfs eenigen tijd op de in de cellen van het hart in overmaat aanwezige 10 kon kloppen.

²⁾ Onmiddellijk aansluitende doorstrooming met Ringersche vloeistof geeft stilstand. Dit verschijnsel is in de physiologie der radioactieve werkingen wel bekend, daar het zich ook bij vroegere onderzochte radioactieve stoffen voordeed (paradoxon zie § 6).

neerend karakter. Het hart gaat echter spoedig stilstaan. Daarom wordt de ioniumdosis verhoogd tot 1.5 mgr. per L. Dit geeft onregelmatig kloppen. Eerst toen de ioniumdosis op 2 mgr. per L. was gebracht, werd onregelmatig kloppen verkregen. Aldus liet ik de toestand $\frac{1}{4}$ uur voortduren. Toen werd 3 mgr. beproefd; dit werd niet verdragen, na korten tijd stond het hart stil. Het nu bereikte tijdstip viel 45 minuten na het begin van de proef. Ik liet het hart slechts enkele minuten in dezen vergiftigden toestand, waarin één aanraking slechts één contractie teweeg brengt, en bracht het orgaan op Ringersche vloeistof, waaraan het kalium onttrokken was, over.

Terstond hervatte het de pulsaties, eerst met kleine contracties, later normaal. De frequentie en de excursie der kloppingen waren tijdens kaliumdoorstrooming, tijdens doorstrooming van 2 mgr. ionium en na het herstel uit de vergiftigingen, gelijk.

Van deze soort verrichtte ik negen experimenten, waarvan ik de beschrijving achterwege laat. De kortste duur van zulk een proef zal ongeveer een uur geweest zijn, de langste drie uur, de gemiddelde duur naar schatting $1\frac{1}{2}$ à 2 uur. Gewoonlijk hadden op deze wijze een paar proeven daags plaats. Na elke proef werden de Mariotte'sche flesschen en buizen met aangezuurd water van aanhangende sporen ionium schoon gemaakt. Na afloop van zulk een reiniging werd de reactie van den fleschinhoud met neutraalrood gecontroleerd en ook tijdens de proeven voor zorgvuldig neutraalhouden van de vloeistof zorggedragen.

Minimumdosis 1.5 mgr. ionium-thorium-hydroxyde.

Maximumdosis 3 " " " "

Dat de gevonden hoeveelheid vele malen de aquiradio-actieve overschrijdt, valt onmiddellijk op. In de hoop de opheldering dezer tegenstrijdigheden te vinden werd in het laboratorium de radioactieve sterkte bepaald der colloïdale Io-oplossing met ionisatie-kamer en de quadrantelectrometer. Ze was voor de totaal ingedampde vloeistof $100 \times$ groter dan droog uraanoxyd van hetzelfde oppervlak.

Een juiste wijze van vergelijking is dit eigenlijk niet, want het is de vraag of de laag der ionium-complexen in de vlakke van het residu wel zoo continu is als die der uranium-moleculen in de vlakke uit uranium-oxyde bestaande, doch het is althans een poging in de richting, die bedoeld wordt.

Het kan echter geen verwondering baren, dat deze methode niet tot een bevredigend einde voerde. Terwijl volgens de radiologische litteratuur ionium-thorium ruim $10.000 \times$ sterker moet ioniseeren dan uraan, doet het dit bij deze meting slechts 100 maal.

Een betere methode zou geweest zijn het drooge ionium-thorium-paeparaat op den bodem der ionisatiekamer uit te spreiden en daarna de metingen te doen. De hoeveelheid dubbelzout, waarover ik beschikte, was echter daartoe niet toereikend.

Tijdens de proeven bleek, dat in de doorstroomingsvloeistof, die enkele c.c. der colloïdale IoTh-hydroxyde oplossing bevatte, na één tot twee $\times 24$ uur, volledige uitvlokking optrad. De snelheid der uitvlokking was ongeveer evenredig met de hoeveelheid toegevoegd zout. Ook bleek de temperatuur van invloed te zijn, zoodat op zonnige dagen de uitvlokking reeds na enkele uren volledig plaats had.

STREEF ¹⁾ voorkwam een dergelijke uitvlokking door bij zijne thoriumoplossingen een organisch colloid als beschuttingscolloid toe te voegen. Hij gebruikte enkele c.c. van een 0,002 % gelatine oplossing, waardoor zijn vloeistoffen na 14 dagen nog geen uitvlokking vertoonden. Ik beproefde dit wel, maar het lukte mij niet.

Uitvlokking ²⁾ is een electrisch verschijnsel en wordt veroorzaakt door electrolyten, colloiden van tegengestelde lading en ultraviolette en Röntgenstralen. Het samenklonteren wordt voorafgegaan door een verlangzaming der Brown'sche beweging ³⁾. Bij amphotere colloiden ligt het optimum van uitvlokking tusschen de isoelectrische punten der twee reageerende colloiden. Zoo kunnen dus beschuttingscolloiden in plaats van te beschutten, uitvlokkend werken, als ze in minimale dosis toegevoegd worden. Mastix-emulsie wordt b.v. door 0.0003-0.0001 % gelatine uitgevlokt. De veronderstelling rijst, dat dit hier het geval was. Verdere toevoeging van gelatine gaf mij echter evenmin baat. Zou misschien de zooveel sterkere radioactiviteit van Io dan die van het Th invloed hebben? De stralende kracht van het Io uitgaande is $24000 \times$ groter dan die welke van het Th uitgaat.

De oorzaak, dat de deeltjes na de ontlading samenklonteren, ligt waarschijnlijk in het wegvallen van de afstooting die de lading teweegbrengt. Onderzoek van een doorstroomingsvloeistof, waarin 3 c.c. der colloïdale IoTh-hydroxyde oplossing per L. was gedaan, leerde, dat een groot deel der radioactieve

¹⁾ A. M. Streef. Diss. 18 Juni 1918, Utrecht.

²⁾ H. Bechhold. Die Kolloide in Biologie u. Medizin. p. 89, 1919.

³⁾ V. Henri. Compt. rend. 147, 62-65.

stof was neergeslagen, hoewel de vloeistof op het oog volkomen helder scheen. Hiervoor werd een bekerglas van 300 c.c. gevuld met vloeistof van bovengenoemde sterkte, op de bodem een filtreerpapiertje gelegd en na 12 uur staan het filtreerpapier gedroogd en de radioactiviteit ervan bepaald; tevens die van de vloeistof. Het bleek, dat bijna alle radioactieve stof op het filtreerpapier te vinden was. In het vervolg was het dus noodzakelijk voor elke proef een versche proefvloeistof te maken en den duur der proeven zoo kort mogelijk te doen zijn.

De uitvlokking voert tot haast volkomen verwijdering van het ionium uit de vloeistof. Een aanvankelijk geschikte ionium-vloeistof, die zelfs na 24 uur nog bruikbaar was gebleken had na drie dagen hoegenaamd geen effect meer op een zich normaal gedragend kikkerhart. Een spoor radioactiviteit was intusschen nog wel voorhanden. Toen ik van de vloeistof 25 c.c. met NaOH alcalisch maakte, zoodat alle ionium werd neergeslagen, kon ik dit op een filter verzamelen.

Werd het filter in de ionisatiekamer van de electroscoop gebracht, dan had een ontlading over twee deelstrepen plaats in gemiddeld 117 sec., terwijl de electroscoop zonder filter in gemiddeld 132 sec. zich over twee deelstrepen ontladde. De electroscoop toont alzoo nog radioactiviteit aan, waar het biologisch experiment in gebreke bleef; het verschil is intusschen niet groot, daar een onderscheid tusschen 117 en 132 sec. voor ontladingstijd over 2 deelstrepen haast binnen de foutengrens der meting valt.

Welk deel van de hier aangegeven dosis een nuttig effect op het kikkerhart heeft, kan ik niet zeggen; neem ik aan

dat 1 mgr. Io-Th per Liter een gemiddeld toereikende hoeveelheid is, dan zou vooropgesteld, dat de wet der radio-aequivalentie doorgaat, volgens welke $\frac{1}{1000}$ mgr. Io-TH reeds voldoende had moeten zijn, het bedrag, dat zich in werkelijkheid doet gelden, $\frac{1}{1000}$ wezen van hetgeen ik toevoeg.

In het voorjaar van 1921 bleek, dat de kikkerharten ook voor de ionium-werking evenals voor de werking van het kalium en van de overige radioactieve kalium-vervangers veel gevoeliger waren dan in den winter van 1920; zoodat $\frac{1}{2}$ tot 1 mgr. ionium per L. doorstroomingsvloeistof voldoende was om harten regelmatig te doen kloppen.

De oorzaak hiervan is misschien de aanwezigheid van bepaalde stoffen, wier aard, wat sensibiliseering betreft, ongeveer met adrenaline overeenkomt.

§ 5. Balanceering Ionium-Calcium.

De in de voedingsvloeistof voorkomende zouten, zijn, wat betreft de hoeveelheid, van elkander afhankelijk. Voor de Ringersche vloeistof was dit verband tusschen de hoeveelheid kalium en calcium reeds aan RINGER bekend; voor de verhoudingen $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ en $\frac{\text{Na}}{\text{Ca}}$ kon dit voor de Ringersche vloeistof niet worden nagegaan, doordat men voor de hoeveelheid natriumzout gebonden was aan de osmotische druk.

LOEB¹⁾ zette daarna dit onderzoek voort en gebruikte als proef-objecten niet het kunstmatig doorstroomde kikvorschhart, maar in hoofdzaak de eieren van visschen speciaal die van

¹⁾ vergel. C. Oppenheimer, Hdb. der Biochemie. Bd. II^e Pag. 110.

Fundulus heteroclitus. Doordat deze eieren zich in zeewater even goed ontwikkelen als in gedestilleerd water, en dus de osmotische druk hierbij geen rol speelt, kon de hoeveelheid der verschillende zouten naar willekeur worden verwisseld en de ontwikkeling der eieren worden nagegaan.

LOEB kon langs dezen weg een balanceering vaststellen tusschen $\frac{\text{Na}}{\text{Ca}}$, $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ en $\frac{\text{Ca}}{\text{K}}$.

Doordat in de Ringersche vloeistof het kalium door een ander radioactief metaal kan worden vervangen, lag het voor de hand ook na te gaan of tusschen deze vervangers van het kalium en het calcium een balanceering was te vinden. FEENSTRA¹⁾ onderzocht daarvoor de vloeistoffen, waarin het kaliumchloride was vervangen door uranyl-nitrat of door thorium-nitrat, waarbij bleek, dat in het kunstmatig doorstroomde kikvorschhart ook sprake is van eene balanceering $\frac{\text{U}}{\text{Ca}}$ en $\frac{\text{Th}}{\text{Ca}}$.

Daar het calcium in de Ringersche vloeistof is te vervangen door strontium ging JOLLES²⁾ na of in de vloeistoffen, waarin het kalium was vervangen door U of Th en het calcium door strontium, ook een balanceering bestond.

JOLLES maakte hierbij geen gebruik van de kunstmatige doorstroming, maar onderzocht de harten, die in de te gebruiken vloeistof waren gedompeld. Het gelukte hem op die wijze een balanceering vast te stellen tusschen $\frac{\text{Rb}}{\text{Sr}}$, $\frac{\text{U}}{\text{Sr}}$ en $\frac{\text{Th}}{\text{Sr}}$.

Het was nu van belang om na te gaan hoe het colloïdale

¹⁾ T. P. Feenstra, Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. 1915. Deel 24, p. 1822. Deel 25 p. 37.

²⁾ Jolles, W. H. Dissertatie. Utrecht 1915.

onium als vervanger van het kalium zich tegenover calcium zou gedragen. Hiertoe werd aan de vloeistof, waarin 0.65 % NaCl en 0.02 % NaHCO_3 was opgelost, 200 mgr. CaCl_2 p. L. toegevoegd en ten slotte colloidaal ionium toegevoegd. Op deze manier was het mogelijk een minimum en maximum hoeveelheid colloidaal ionium te vinden bij 200 mgr. CaCl_2 p. L., waarbij het hart nog bleef kloppen.

Op analoge wijze was deze bepaling dan te herhalen bij andere hoeveelheden calciumchloride.

Hierdoor vond ik de volgende uitkomsten:

hoeveelheid CaCl_2 p. L. in mgr.	minimum hoeveelheid coll. Io. p. L. in mgr.	maximum hoeveelheid coll. Io. p. L. in mgr.
200 mgr. CaCl_2	1	2.5
250 mgr. CaCl_2	2	3.5
300 mgr. CaCl_2	3.5	5

Deze uitkomsten werden verkregen met een tiental harten in den winter van 1920, toen ten allen tijde 100 mgr. kalium de dosis per Liter was, waarmede de harten met Ringersche vloeistof doorstroomd, goed klopten. In het voorjaar 1921 vertoonden de kikvorschharten zomereigenschappen, zoodat niet onder gelijke voorwaarden als in 1920 kon worden geëxperimenteerd. De harten waren in dit opzicht individueel zeer verschillend. Sommige verkeerden in gesensibiliseerden toestand, andere vertoonden deze sensibilisatie alleen in het begin van het experiment, een derde rubriek was gelijk aan vroeger gebruikte harten.

De doeltreffende hoeveelheid per Liter doorstroomingsvloeistof wisselde in 1921 diensengevolge tusschen 10 en 100

mgr. KCl. De hoeveelheid ionium bleek gemiddeld $\frac{1}{2}$ mgr. per Liter of minder te zijn, in tegenstelling tot 1 à 5 mgr. in 1920. Tijdens het begin der doorstrooming in mijne nieuwe proeven bevatte de vloeistof $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mgr. ionium en 50 mgr. CaCl_2 per L., waarop het hart regelmatig klopte. Snel de CaCl_2 dosis opvoerend tot 300 mgr. per L. begon hiermede het hart onregelmatig en in tonus te kloppen, vermeerdering van de Io dosis gaf echter geen verbetering.

Toch merkte ik ook in 1921 een balanceering op. Dit blijkt uit de volgende waarnemingen:

Een hart (zie fig. 1), dat slechts geringe contracties vertoonde met vloeistof van een bepaalde hoeveelheid ionium en 200 mgr. CaCl_2 per L. verbeterde duidelijk toen in plaats daarvan 400 en 600 mgr. CaCl_2 werd gebruikt.

Een hart, doorstroomd met een vloeistof van een bepaalde hoeveelheid Io en 600 mgr. CaCl_2 , waarop het stilstaat, ging regelmatig kloppen, toen ik de hoeveelheid CaCl_2 op 400 mgr. terugbracht.

§ 6. Paradoxa.

Bij vroegere onderzoekingen kwamen enkele verschijnselen aan het licht, die niet onmiddellijk verklaard konden worden. Zij werden daarom Paradoxa genoemd. In het licht der latere onderzoekingen helderden zij zich echter op. Het is intusschen voor de beschrijving geschikt ze hun ouden naam te laten behouden. In den loop van mijn onderzoek, kwam ook ik met de op eersten oogopslag schijnbaar paradoxale verschijnselen in aanraking.

Onder Paradoxon I werd verstaan, het niet kloppen van een hart, wanneer een doeltreffende radioactieve oplossing van de α -soort plotseling door een eveneens doeltreffende oplossing van de β -soort werd vervangen, of wel omgekeerd een goede radioactieve oplossing van de β -soort vervangen door een goede oplossing van de α -soort.

Paradoxon II is het stilstaan van een onder bestraling kloppend hart, zoo men een radioactief bestanddeel van het α -karakter toelaat.

Paradoxon III is het na eenigszins langdurig afwisselend doorstroomen of bestralen ontstaan van een toestand, waarbij het orgaan op actieve doorstrooming stilstaat, terwijl het op inactieve vloeistof klopt.

Paradoxon I vond ik bij ionium onmiddellijk terug; wanneer een hart regelmatig klopt op een middelmatige dosis ionium b.v. 4 mgr, IoTh -hydroxyde per L. (bij een calciumgehalte van 300 mgr. per L.), ging het onmiddellijk stilstaan, wanneer een doorstrooming volgde met een Ringersche vloeistof, die bij gelijk CaCl_2 gehalte 100 mgr. KCl per L. bevatte. Ook omgekeerd ging het hart stilstaan, wanneer het regelmatig klopte bij doorstrooming met Ringersche vloeistof met 300 mgr. CaCl_2 en 100 mgr. KCl per L. en een doorstrooming onmiddellijk daarna met ionium-thorium Ringer van de bovengenoemde samenstelling.

Het paradoxon kan ook varianten vertoonen. Een der varianten deed zich in den loop mijner proeven voor, n.l. dat de stilstand slechts bij den overgang naar een zijde optrad en wel dat zij volgde van Kalium-Ringer naar Ionium-Ringer, terwijl het hart bleef kloppen van Ionium- naar Kalium-Ringer

overgaande. Verklaring van deze variant kan misschien gezocht worden in het niet snel genoeg doordringen van de ionium-complexen, wanneer de kaliumvloeistof voor Io-vloeistof werd verwisseld, terwijl omgekeerd de snel migreerende K-ionen zonder tijdverlies tot in de diepte der lacunen konden geraken.

Het paradoxon I is te verklaren uit een antagonistische werking der α - en β -stralers. Wanneer een hart regelmatig klopt op een bepaalde radioactieve vloeistof, die tot de α -stralers behoort en men laat in de lacunen van zulk een hart onmiddellijk daarop bij die vloeistof een hoeveelheid radioactief zout van een β -straler, welke hoeveelheid aequi-radioactief is met de per L. aanwezige α -doorstroomingsvloeistof, dan zullen de beide vloeistoffen zich in de lacunen mengen en gaat het hart stilstaan door onderlinge opheffing van de werking der α -stralers en β -stralers. In de vloeistof heerscht evenwicht, het effect op het kikkerhart is hetzelfde alsof het hart doorstroomd werd met kaliumlooze Ringer.

Ook verder aansluitende doorstrooming met kalium-Ringer zal het hart tenslotte weer doen kloppen wanneer er overmaat van β -straling tegenover de α -straling is ontstaan. Eveneens zal kaliumlooze Ringerdoorstrooming het hart kunnen doen kloppen, wanneer de β -straler sneller uit het hart wordt weggespoeld dan de α -straler, zoodat pulsatie tengevolge der α -straling optreedt. Daardoor blijft het kloppen aanwezig, zoolang er nog overmaat van α -bestanddeel is. Is ook dit tenslotte weggespoeld, dan gaat het hart stilstaan.

Het paradoxon II nam in mijn geval de volgende vorm aan:
Een hart doorstroomd met kaliumlooze Ringer met 3 mgr. Io

klopt regelmatig. Wanneer na 15 min. de regelmatigheid is gebleken, wordt het hart tevens bestraald en wel met een mesothorium-*praeparaat*, waarin zich quasi 5 mgr. mesothorium onder een mica deksel bevindt.

Het *praeparaat* wordt zoo dicht mogelijk bij het hart geplaatst, ter hoogte van den atrioventriculairgrens.

Nadat 10 min. bestraald is, staat het hart stil. Na een korten tijd stilstand nam ik 't *praeparaat* weg, waarop na enkele minuten de oude contracties weer terugkwamen.

Uit de beschrijving ziet men, dat dit een pendant is van het oorspronkelijk beschreven paradoxon II. In de oorspronkelijke proeven werd een hart in beweging gebracht door mesothorium-bestraling en tijdens deze beweging door uraan stilgezet. In mijn geval werden de pulsaties in 't leven geroepen door ionium en door mesothorium bedwongen, dit voorbeeld van paradoxon is bijna nog treffender dan 't oude, want hier zijn tegenover elkaar geplaatst een vrije bestraling uit week β -straling bestaande en een inwendige doorstrooming met een sterk α -*praeparaat* als het Io is. Materieele factoren spelen hierbij haast geen rol; aan ééne zijde de vrije bestraling, er tegenover iets meer dan 1 mgr. Io per L., waarvan zich op een bepaald oogenblik zeker niet meer dan $\frac{1}{1000}$ in het hart bevindt.

Ook paradoxon III kon ik waarnemen.

Dat een hart na herhaalde afwisselende doorstrooming met stoffen van verschillend teeken, met geen enkele dan de inactieve vloeistof wil kloppen, kan zijn oorzaak vinden in het nablijven van deeltjes ¹⁾. Doorstroomen we dan met kalium-

¹⁾ Ook bestaat de mogelijkheid, dat het kalium uit de depots zou kunnen worden losgemaakt.

looze Ringer, dan is het begrijpelijk, dat de deeltjes van de 2 soorten niet met dezelfde snelheid worden verwijderd en er weldra zooveel wordt weggespoeld, dat er een rest van een bepaalde soort blijft, waarop het hart regelmatig wil kloppen. Daar tegenover staat, dat bij een doorstrooming met kalium Ringer of een vloeistof van de α -activiteit de voorraad van geadsorbeerde actieve ionen of colloïdale complexen wordt vermeerderd.

Deze vermeerdering met de beide bestanddeelen van verschillende activiteit, zal op de plaats der celoppervlakten in gelijke mate aangroeien, maar daar de hoeveelheid van beide soorten — zoo mogen wij aannemen — tengevolge van het voorafgaande zoo aanzienlijk is geworden, zal een geringe toename van α - of β -deeltjes van betrekkelijk weinig gewicht zijn. Eerst wanneer men groote hoeveelheden van de eene of van de andere activiteit aanvoert, herleeft de beweging.

§ 7. Evenwicht Ionium/Kalium.

Het antagonisme heeft zich kenbaar gemaakt voor kalium, rubidium en van buitenkomende mesothorium-straling tegenover uraan, thorium, radium en emanatie, dus β -straling tegenover α -straling.

Het radio-physiologisch evenwicht is de consequentie van antagonisme. Wanneer twee stoffen een antagonistische werking hebben, zullen ze bij juiste doseering elkaars werking kunnen opheffen; een evenwichtsvloeistof moet dus zooveel van elk der tegengesteld werkende stoffen bevatten, dat zij elkaars werking juist neutraliseeren. Bij een bepaalde hoeveelheid van de eene soort straler staat de andere met een zekere variatiebreedte

wat hoeveelheid betreft er tegenover. De juiste hoeveelheden van tegengesteld werkende stof doen elkaars werking te niet.

Van verschillende zouten is reeds het evenwicht nagegaan, b.v. K-U, K-Th, Ru-U. Bij het klimmen der dosis van den α -straler, moest meer der β -stralers worden toegevoegd om evenwicht te verkrijgen, dan de evenredigheid zou vorderen, omgekeerd bij het klimmen der dosis van den β -straler minder van den α -straler dan de evenredigheid zou meebrengen. Voor beide soorten bestaat een variatie-breedte; die der β -stralers was aanzienlijker dan die der α -stralers.

Een evenwicht heeft 3 criteria:

1^o tijdens den stilstand in een evenwicht geeft één aanraking één contractie.

2^o Een in evenwicht stilstaand hart vangt met spontane kloppingen aan, wanneer het op radio-inactieve vloeistof wordt overgebracht.

3^o Een in evenwicht stilstaand hart kan door verhooging der dosis van een der componenten in de vloeistof, opnieuw aan het kloppen worden gebracht.

Een schijndood hart zou sub 2 niet geven, en een vergiftigd hart sub 3 niet.

Uit de in § 6 beschreven proeven bleek de antagonistische werking van Io-K. Daarom klopt het hart ook niet op het mengsel van twee oplossingen, die elk op zich zelf de automatie zouden hebben onderhouden; de uitwerking van zulk een mengsel op het hart bleek geheel gelijk aan die, welke kaliumlooze Ringer zou gehad hebben. Niet alleen dit bepaalde mengsel verkeerde in zoo een geval. Ook een mengsel van twee hooger gedoseerde vloeistoffen kon zich

bij juist tegen elkaar opgewogen hoeveelheden aldus gedragen.

Dit voorval realiseert zich, wanneer op de oppervlakte der cellen aquiradioactieve hoeveelheden van de α - en van de β -stoffen voorhanden zijn. Hiermee is natuurlijk niet gezegd, dat de vloeistoffen, die zich in de Mariotte'sche flesschen bevonden, ook aquiradioactief zouden moeten zijn.

Juist bij colloidaal Io-hydroxyde is men hiervan allerminst zeker, daar het een neiging heeft om in een Ringersche vloeistof als sol instabiel te worden. Een dosis van 3 mgr. is zelfs al onmiddellijk eenigszins instabiel; bij 5 mgr. wordt het in stand houden van de sol gedurende een paar uren zeer moeilijk en boven de 7.5 mgr. is het onuitvoerbaar.

Het bleek, dat bij een bepaalde hoeveelheid Io een bepaalde breedte van K-hoeveelheden paste en omgekeerd bij een bepaalde gift kalium een zekere variatie in Io-dosis mogelijk was. Echter de variatie van K is grooter dan de variatie Io. Ik laat een voorbeeld volgen.

Een regelmatig kloppend hart wordt na stilstand met kaliumlooze Ringersche vloeistof doorstroomd, die 2.5 mgr. Io en 200 mgr. CaCl_2 per L. bevatte. Het hart wil hiermee niet regelmatig kloppen, hetgeen echter wel het geval is, wanneer 40 mgr. KCl per L. is toegevoegd. Bij doorstrooming met vloeistof, die 2.5 mgr. Io, 200 mgr. CaCl_2 en 80 mgr. KCl bevat, klopt het hart eerst regelmatig, gaat dan stilstaan. Na eerst nog doorstroomd te hebben met kaliumlooze Ringer, waarop het hart regelmatig klopte, wordt de K-dosis verhoogd tot 100 mgr. per L., zoodat nu doorstroomd wordt met vloeistof, die 2.4 mgr. Io, 300 mgr. CaCl_2 en 100 mgr. KCl bevat, waarop het hart blijft stilstaan.

In deze vloeistof heerscht bij 2.5 mgr. Io , 200 mgr. CaCl_2 en 100 mgr. KCl per L., dus evenwicht tusschen het Io en het K . Dit evenwicht kan verstoord worden door toevoeging van KCl , hetgeen, bij regelmatige toevoeging van KCl tot een hoeveelheid van 300 mgr. per L. bereikt is, het geval blijkt. Nu klopt het hart weer regelmatig.

Voor 2.5 mgr. Io en 200 mgr. CaCl_2 per L. geldt m.a.w. dat een hart stilstaat, wanneer de tegelijkertijd toegevoegde KCl 100 tot 300 mgr. per L. bedraagt. Van zulke experimenten werden er 16 gedaan.

Het opsporen van zulke evenwichten is niet zonder moeilijkheden. Ik mocht mijne proeven niet te zeer rekken uit vrees, door uitvlokking al te veel ionium te verliezen. Als regel nam ik dus aan, dat een regelmatig kloppen van 5 minuten op een bepaald mengsel als bewijs mocht gelden, dat met dit mengsel het gezochte evenwicht niet was bereikt. Anderszins veronderstelde ik, dat een stilstand gedurende 5 minuten aantoonde, dat een evenwicht vermoed mócht worden. Zekerheid hiervoor trachtte ik mij te verschaffen door vast te stellen, dat op één aanraking slechts één contractie en niet een reeks volgde.

Voor een CaCl_2 -dosis van 200 mgr. per L. werden de volgende evenwichten gevonden voor :

2 mgr. Io per L. stilstand bij 50 mgr. KCl (kloppen bij 200 mgr.)									
2.5	"	"	"	"	"	75	"	"	(" " 250 ")
3	"	"	"	"	"	100	"	"	(" " 250 ")
3.5	"	"	"	"	"	150	"	"	(" " 250 ")
4	"	"	"	"	"	175	"	"	(" " 375 ")
4.5	"	"	"	"	"	200	"	"	(" " 600 ")

Deze waarden kunnen graphisch worden voorgesteld, hetgeen in figuur 2 geschied is. Op de abscis is aangegeven de KCl-dosis, op de ordinaat de Io-dosis. Voor elke Io-dosis bestaat een minimum en een maximum KCl-dosis, de gemiddelden van deze minima en maxima zijn door een lijn verbonden, terwijl de pijlen aangeven hoever naar rechts en links de waarde loopt.

Op gelijke wijze hadden voor 300 mgr. CaCl_2 per Liter 18 proeven plaats. Bij een CaCl_2 -dosis van 200 mgr. vond ik de volgende evenwichten voor:

2.5 mgr. Io per L. stilstand bij 50 mgr. KCl (kloppen bij 240 mgr.)				
3	"	"	"	" 75 " " (" " 250 ")
3.5	"	"	"	" 125 " " (" " 200 ")
4	"	"	"	" 150 " " (" " 250 ")
4.5	"	"	"	" 200 " " (" " 300 ")
5	"	"	"	" 200 " " (" " 400 ")
6	"	"	"	" 250 " " (" " 500 ")
7	"	"	"	" 400 " " (" " 600 ")
7.5	"	"	"	" 450 " " (" " ? ")

Bij een dosis van 7,5 mgr. Io blijkt het niet mogelijk een dosis KCl te vinden, waarbij het hart weer gaat kloppen.

Figuur 3 geeft een graphische voorstelling voor 300 mgr. CaCl_2 . Hierbij is de lengte van de pijl voor 7,5 mgr. Io naar rechts onbekend.

Men moet eerst een voorbereiding treffen door lagere evenwichten te verwezenlijken, dan kan trapsgewijze tot een hoogere geklommen worden.

Wanneer figuren 2 en 3 in gedachten tot een gemeenschappelijke graphische voorstelling worden vereenigd, blijkt

het dat de evenwichtenlijn voor de aan het ionium-kalium mengsel toegevoegde CaCl_2 -dosis van 300 mgr. boven de evenwichtenlijn van een toegevoegde dosis van 200 mgr. CaCl_2 komt te liggen. Men kan dit ook zoo uitdrukken, dat men zegt, dat de lo-K evenwichten door calcium verschoven worden en wel in dien zin, dat, wanneer calcium wordt genomen, bij gelijke hoeveelheden kalium een grooter ionium-hoeveelheid past.

§ 8. Gedrag tegenover radium-emanatie.

Evenals de andere radio-actieve stoffen kan ook radium-emanatie het K in de Ringersche vloeistof vervangen. Radium, thorium en actinium bezitten de eigenschap in de hen omgevende ruimte een emanatie af te geven, welke een radioactief gas is. Uraan, Ionium en Polonium bezitten deze eigenschap niet.

Elk van deze emanaties is in staat snel door gassen te diffundeeren. De emanaties vormen het verbindingsstuk tusschen de radio-elementen zelf en hun eigenschap, activiteit, op de omgevende voorwerpen te induceeren. De emanaties van deze drie actieve stoffen bezitten alle gelijke radioactieve eigenschappen, maar het effect is het meest uitgesproken bij de Ra-emanatie.

Ra-emanatie zendt alleen α -stralen uit, zoodat te verwachten is, dat de werking analoog aan die van lo zal zijn.

De werkzame bestanddeelen in het geval van de emanaties zijn geen ionen of colloïdale complexen, die zich, na eerst in de kaliumlooze vloeistof opgelost te zijn geweest, aan de cel

kunnen hechten, maar het zijn gas-moleculen, die eerst opgelost in de vloeistof voorkomen en daarna zich, zooals ik mij voorstel, op dezelfde wijze als ionen en colloïdale complexen aan de cel hechten. Op die wijze zag ik ook in mijne proeven door emanatie aan een in den handel voorkomend emanatorium ontleend, en aan een kaliumlooze Ringersche vloeistof toegevoegd, een regelmatige automatie tot stand komen. Hiertoe werd een hart, dat het bewijs geleverd had op 100 mgr. KCl-oplossing regelmatig te kloppen, op Ringersche vloeistof zonder kalium tot stilstand gebracht, daarna kwam het, met de emanatie, in een hoeveelheid van 100 Mache-eenheden, in kaliumvrije Ringersche vloeistof opgelost, in aanraking. Wanneer dit was gelukt werd afwisselend met deze vloeistof en met doeltreffende ioniumvloeistof doorstroomd; ook hierbij werd een periode van 5 minuten, meestal op een zandlooper nagegaan, als voldoende geoordeeld om een oordeel over den verkregen toestand toe te laten.

Het colloïdaal Io-hydroxyde gedroeg zich tegenover emanatie, zooals te verwachten was van twee actieve elementen, die beide α -stralers zijn. Een hart, dat regelmatig klopte op een geschikte Io-houdende vloeistof, bleef regelmatig kloppen toen het, onmiddellijk aansluitend doorstroomd werd met een geschikte emanatie-vloeistof, evenzoo bleef het regelmatig kloppen, wanneer na de doorstrooming met emanatie-vloeistof onmiddellijk met Io-vloeistof werd doorstroomd. Stilstand volgde echter, wanneer het hart klopte met emanatie-vloeistof en een doorstrooming met kalium-RINGER volgde.

De nu volgende protocollen geven deze tegenstelling:

Een hart, zie figuur 4, dat regelmatig klopte met kalium-

RINGER en stil ging staan na doorstrooming met kaliumlooze RINGER, klopt regelmatig na doorstrooming met kaliumlooze RINGER, die 1.5 mgr. I_o bevat. Hierop volgt onmiddellijk doorstrooming met emanatie-vloeistof, zooals zij uit een emanatorium, waarin 12 uur te voren kaliumlooze RINGER is gegoten, verkregen is; het hart blijft regelmatig kloppen, terwijl het gaatstilstaan na doorstrooming met kalium-RINGER.

Een hart (zie fig. 5), dat regelmatig klopte met kalium-RINGER en ging stilstaan na doorstrooming met kaliumlooze RINGER, klopt regelmatig na doorstrooming met ionium-vloeistof, die 1.5 mgr. per L. bevat. Onmiddellijk aansluitende doorstrooming met emanatie-vloeistof laat het hart ongewijzigd voortkloppen, terwijl aansluitende doorstrooming met kalium-RINGER stilstand tengevolge heeft. Op mechanischen prikkel begint het hart opnieuw te kloppen, ditmaal op kalium-werking. De contracties worden krachtiger na doorstrooming met nul-vloeistof, vermoedelijk omdat toevalligerwijs de KCl-dosis van 100 mgr. voor dit hart iets te hoog is geweest.

§ 9. Sensibilisatie der ionium-werking door fluoresceïne.

Zooals reeds vroeger gebleken is, is de fluoresceïne op zich zelf niet in staat om, toegevoegd in een hoeveelheid van 100 mgr. der natrium-verbinding aan een kaliumlooze Ringersche vloeistof, de automatie te onderhouden, maar daarentegen uitnemend geschikt om de werking van de radio-actieve stoffen te versterken. Dit openbaart zich ook in de evenwichten K. en U. Hier bleek, dat bij toevoeging van fluoresceïne het evenwicht verschoven werd naar den uraan-

kant¹⁾. Het evenwicht K—Th werd eveneens verschoven, hetgeen STREEF²⁾ aantoonde en evenzeer naar den kant van het zware metaal.

Ik kon voor Io aantonen, dat een hart, dat niet op een Io-vloeistof wilde kloppen omdat er te weinig van de actieve stof in aanwezig was, dit wel deed na toevoeging van 100 mgr. fluoresceïne per L. en eveneens dat een hart, stilstaande op een Io-K evenwicht, uit dat evenwicht ging kloppen, wanneer 100 mgr. fluoresceïne per L. werd toegevoegd. Allerlei variaties kunnen zich voordoen. Een hart, dat regelmatig klopte met kaliumlooze RINGER, waaraan een bepaalde hoeveelheid Io was toegevoegd, ging stilstaan toen een deel van het colloidaal Io-hydroxyde uitvlokke, er was dus te weinig actieve stof in de doorstromingsvloeistof, 100 mgr. fluoresceïne per L. deed de automatie terugkeeren. Men kan de mate van sensibilisatie eenigszins beoordeelen uit het feit, dat in 1921 bij gelijktijdige aanwezigheid van 300 mgr. CaCl_2 per L., en 100 mgr. fluoresceïne = 0.3 mgr. Io voldoende bleek om een hart regelmatig te doen kloppen, d.i. ongeveer $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{4}$ van de hoeveelheid, die zonder het fluoresceïne noodig zou zijn geweest.

§ 10. Gedrag van het ionium-kalium-evenwicht tegenover mesothoriumbestraling.

In 1916 werd door ZWAARDEMAKER, BENJAMINS en FEENSTRA voor het eerst een van circulatie-kalium bevrijd

¹⁾ H. Zwaardemaker. Kon. Akad. v. Wetensch. 1917 Deel 26 p. 555.

²⁾ Streef, Dissertatie Utrecht 1918.

hart met mesothorium bestraald. Moge bestraling op een hart in situ of een gewoon Ringer hart zonder uitwerking zijn, bij een proef verricht op een hart, dat vooraf van vrij diffundeerende kalium-ionen is bevrijd, komen zeer scherpe resultaten aan het licht.

Bestraling met een mesothorium-paeparaat, doet een hart, dat in een radiophysiologisch evenwicht stilstaat, kloppen. Op deze wijze konden, gelijk reeds opgemerkt door ZWAARDEMAKER, zelfs evenwicht-lijnen verkregen worden. Het mesothorium werd destijds op afstanden, wisselend van 1—10 m.M., bij het hart gebracht, zonder dit aan te raken.

Een winterhart (zie figuur 6) dat rustig klopt op een geschikte ionium-vloeistof, die 1.5 mgr. Io en 200 mgr. CaCl_2 bevat, werd tevens bestraald met een mesothorium-paeparaat, bestaande uit een mesothorium-zout, van naar schatting 1.7 mgr., in een capsel door mica afgesloten en dus zoo goed als uitsluitend β -stralen latend passeeren. Het paeparaat werd daarvoor zoo dicht mogelijk bij de atrioventriculair grens van het hart gebracht. Na 10 minuten stond het hart stil, terwijl het nadat het paeparaat was weggenomen na 15 minuten zijn automatie herkreeg; gedurende dezen tijd ging de doorstrooming met Io-vloeistof on-onderbroken door. Een regelmatig kloppend winterhart (zie figuur 7) met een Ringersche vloeistof doorstroomd, die 3 mgr. ionium per L. bevatte bij een CaCl_2 -gehalte van 200 mgr., stond na 40 minuten bestraling stil, terwijl het na verwijdering van het mesothorium-paeparaat na 10 min. weer begint te kloppen, eerst onregelmatig, later regelmatig.

Een hart, (zie figuur 8), dat regelmatig klopte op een

vloeistof, die een hoeveelheid Io bevatte, die op zichzelf niet voldoende was om het hart te doen kloppen, echter door activeering met 100 mgr. fluoresceïne per L. doorstromingsvloeistof het wel deed, werd door mesothorium-bestraling tot stilstand gebracht.

Nu werd het praeparaat weggenomen terwijl de doorstroming met ionium-fluoresceïne vloeistof doorging. Op mechanischen prikkel volgt slechts één contractie, spoedig echter treedt weer regelmatig ionium, kloppen op.

Ik heb ook eenige bestralingsproeven uitgaande van het evenwicht kalium-ionium verricht. Als voorbeeld het volgende:

Een winterhart, dat met een Io-kalium-evenwicht doorstroomd, stilstaat, wordt na 5 min. stilstand iets hooger dan de atrioventriculairgrens bestraald met het mesothorium-praeparaat. Nadat de opstelling 35 minuten aan zich zelf is overgelaten, begon het orgaan regelmatig te kloppen. Het zette dit voort zoolang het mesothorium in situ werd gelaten. Zoodra werd het echter niet verwijderd of het hart kwam weer tot rust.

BESLUIT.

Uit het voorgaande is dus gebleken, dat ionium, als colloidaal ionium-hydroxyde-oplossing gebruikt, in staat is het kalium in de S. Ringersche vloeistof te vervangen.

Ionium moest worden toegevoegd in een hoeveelheid veel grooter dan de radioaequivalentie zou meebrengen; volgens de aequivalentie zou 0.001 mgr. per L. doorstromingsvloeistof voldoende moeten zijn. Ik was echter genoodzaakt al

naar gelang van het seizoen en naar gelang van het calciumgehalte, $\frac{1}{2}$ —5 mgr. te nemen, wat 250—25000 $\times$ meer is.

Dit bleek een gevolg te zijn van het spoedig uitvlokken van de ionium sol, die alleen houdbaar is in zwak zuren toestand. Zoodra dus iets van de colloïdale oplossing, welke in voorraad werd gehouden, met Ringersche vloeistof werd samengebracht, moest een neerslag ontstaan. Bovendien werd terwille van de toepassing op het levend weefsel de reactie gecontroleerd met neutraalrood. Menigmaal bleek, dat de toevoeging van een spoor Na_2CO_3 noodzakelijk was, teneinde volslagen zeker te zijn van een H-ionenconcentratie van 10—⁸. Daardoor werd dan de reeds begonnen uitvlokking nog verhoogd. Verdere voorwaarden, waardoor de uitvlokking beheerscht werd, bleken te zijn:

1^o de temperatuur; naarmate de temperatuur van het vertrek steeg had de uitvlokking vlugger plaats, vooral rechtstreeks opvallend of teruggekaatst zonlicht werkte de uitvlokking in de hand.

2^o de tijd; hoe langer een vloeistof bleef staan, hoe groter de uitvlokking werd.

3^o de concentratie van het ionium; hier volgde bij de hoogere doseeringen uitvlokking onmiddellijk na toevoeging van het ionium.

Waarschijnlijk zijn er in de lacunen van het kikvorschhart nog bijzondere invloeden: het vrij worden van een oppervlaktetensioning verlagende stof (lecithine), het indringen in de vloeistof van sporen eiwit, enz. Ook zullen allerlei absorpties aan de cellen plaats vinden, die het ionenevenwicht bedreigen.

Alles samengenomen is het onmogelijk vast te stellen hoe-

veel van het in de Ringersche vloeistof gebrachte ionium aan de oppervlakte der hartcellen geraakt. Eerst aan die oppervlakte kan het zijn werking ontvouwen.

Het is dus niet zoo verwonderlijk, dat wij het bedrag volgens den regel der radioaequivalentie bij aanwending van ionium niet terugvinden.

De kloppingen van een kikkerhart, doorstroomd met Ringersche vloeistof, waarin kalium aanwezig is, zijn volmaakt gelijk aan die, waarbij de Ringersche vloeistof ionium bevat. Feitelijk brachten de α -straling van het ionium en de β -straling van het kalium hetzelfde teweeg. Dat zij desniettemin geenszins als identiek mogen worden beschouwd, leerde het paradoxon, dat ik kon constateeren, en volmaakt analoog is aan de vroeger opgezochte paradoxa van elkaar antagonistische radioactieve elementen. Harten met kaliumhoudende Ringersche vloeistof doorstroomd en hierop regelmatig kloppend, gaan stilstaan, wanneer onmiddellijk aansluitend doorstroomd wordt met vloeistof, waaraan ionium is toegevoegd en omgekeerd gaan harten, doorstroomd met geschikte ioniumvloeistof stilstaan, wanneer aansluitend doorstroomd wordt met kaliumhoudende Ringersche vloeistof.

In het voorjaar van 1921 waren de paradoxa inconstant; vooral in het begin van een proef, wanneer de doorstroming van het orgaan pas begon, ontbrak het menigmaal Daarentegen werd het bij lang voortgezette proeven weer aangetroffen.

Uit de aanwezigheid der paradoxa volgde de mogelijkheid van het opsporen van evenwichten tusschen ionium en kalium. Deze evenwichten deden zich graphisch voor als banden. In de hoogste doseeringen wordt het intusschen moeilijk de nauw-

keurige ligging dezer banden vast te stellen door de altijd storende uitvloeking, die geheel belet een behoorlijke afgrenzing der doseering tot stand te brengen. Behalve een antagonisme tusschen ionium en kalium bij inwendige toediening kon ik bovendien een antagonisme vaststellen tusschen ionium inwendig en een β -straling alleen van buitenaf aangevoerd.

Deze bevinding wordt ten overvloede nog gestaafd door het ontbreken van het paradoxon in den winter van 1920 tusschen ionium en emanatie. In dit laatste geval bezaten de beide actieve doorstroomings-vloeistoffen elementen van hetzelfde stralingskarakter en was derhalve een uiting van antagonisme niet te verwachten.

Het fluoresceïne, op zich zelf een onwerkzame stof, was vroeger reeds als sensibilisator voor organen met radioactieve doorstrooming gebruikt. Ook voor de ionium-werking bezat fluoresceïne in mijne proeven een sensibiliseerende eigenschap. Een hart, dat op een vroeger geschikte ionium-vloeistof door gedeeltelijk uitvlokken van het ionium niet meer wilde kloppen, deed dit wel na toevoeging van fluoresceïne, en een hart, dat stilstond op een ionium-kalium evenwicht herkreëg zijn automatie door de sensibiliseerende werking van fluoresceïne. Dit laatste verschijnsel vond zijn verklaring in een aanzienlijke sensibiliseering van het orgaan zoowel voor ioniumwerking, als voor kalium-werking, doch in sterkere mate voor ioniumwerking, zoodat dan ook meer kalium moest worden toegevoegd om het oude evenwicht tusschen de elkaar in balans houdende ionium- en kalium-hoeveelheden te herstellen.

Behalve bovengenoemde radioactieve gegevens levert mijn

proefschrift nog resultaten op wat betreft de balanceering.

In den winter 1920 en in het voorjaar van 1921 toonde ik een balanceering aan tusschen colloidaal ionium en calcium.

Waar de ioniumwerking in mijn geval uitsluitend terug te voeren bleek op de aanwezigheid van colloïdale complexen, en de balanceering volgens de in de litteratuur tot dusver gehuldigde opvatting berust op ionenwerking, zal de leer der balanceering hiervoor een oplossing hebben te vinden.

CONCLUSIES.

- 1^o. Ionium kan aan de reeks van radioactieve kaliumvervangers worden toegevoegd.
- 2^o. In het radio-physiologisch antagonisme staat ionium aan den kant der overige α -stralers,
- 3^o. De wet der radioaequivalentie bij de vervanging kan niet worden getoetst, daar het ionium-hydroxyde opgelost in RINGERSCHE vloeistof, instabiel is.
- 4^o. Een ionium-kloppen gaat ongestoord en zonder oponthoud in emanatie-kloppen over en omgekeerd.
- 5^o. Ionium-kloppen wordt door uitwendige mesothoriumbestraling bedwongen.
- 6^o. Het kikvorschhart wordt door fluoresceïne-toevoeging gevoeliger gemaakt voor de inwerking van ionium, zoodat de ionium-dosis kleiner kan worden genomen.

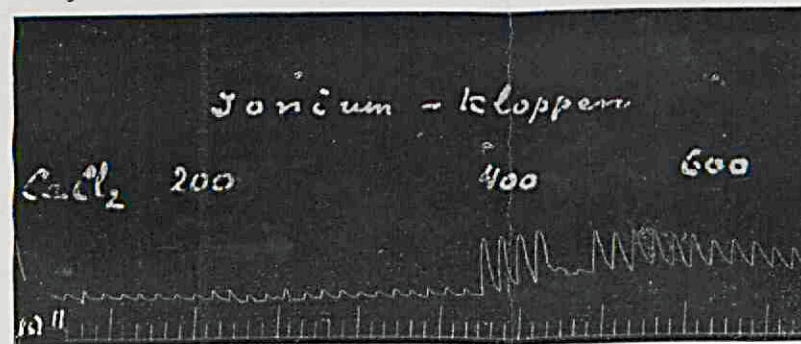


Fig. I. Geringe contracties van een hart met vloeistof van bepaalde hoeveelheid CaCl_2 en 200 mgr. CaCl_2 per L., verbeteren toen 400 en 600 mgr. CaCl_2 werden gebruikt. Tijdlijn in $\frac{1}{2}$ minuut.

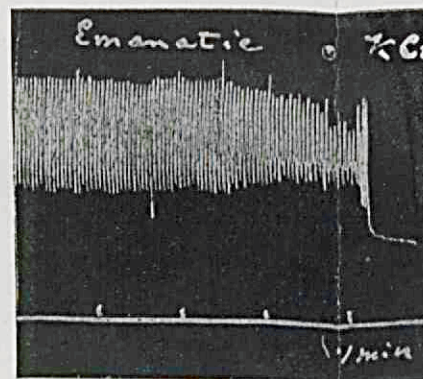


Fig. IV. Na regelmatig kloppen op emanatie-vloeistof volgt stilstand op aansluitende doorstroming met kalium-houdende Ringersche vloeistof. Tijdlijn in minuten.

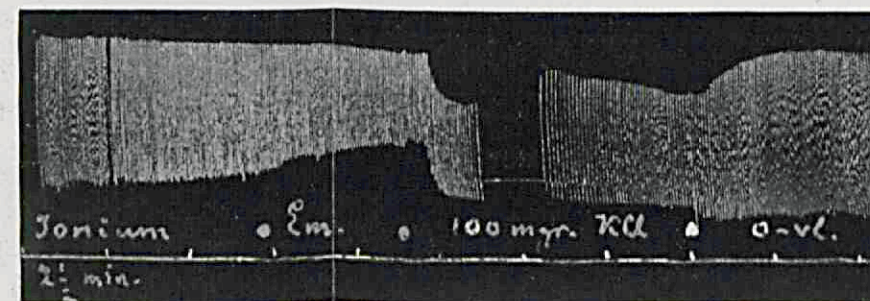


Fig. V. Een hart stilstaande op nul-vloeistof, klopt regelmatig met Io -vloeistof van 1,5 mgr. per L., hergeen geen verandering ondergaat door passage op emanatie-vloeistof, terwijl KCl -Ringer stilstand geeft. Op mechanischen prikkel volgt kalium-kloppen, ook nog met nul-vloeistof waarschijnlijk door de voorafgegene hoge kalium-dosis. Tijdlijn in $2\frac{1}{2}$ min. als eenheid.



Fig. VII. Het Ionium-kloppen wordt in 40 minuten door mesothorium-bestraling tot stilstand gebracht; na verwijdering van 't praeparaat begint het hart na 10 min. spontaan te kloppen. Tijdlijn in 4 min. als eenheid.

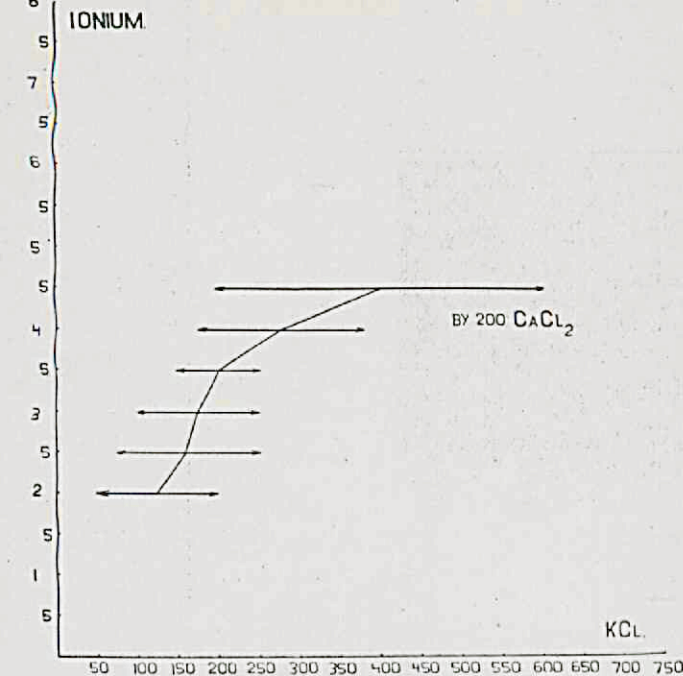


Fig. II. Graphische voorstelling van de ligging der evenwichten van Ionium en Kalium bij een CaCl_2 gehalte van 200 mgr.

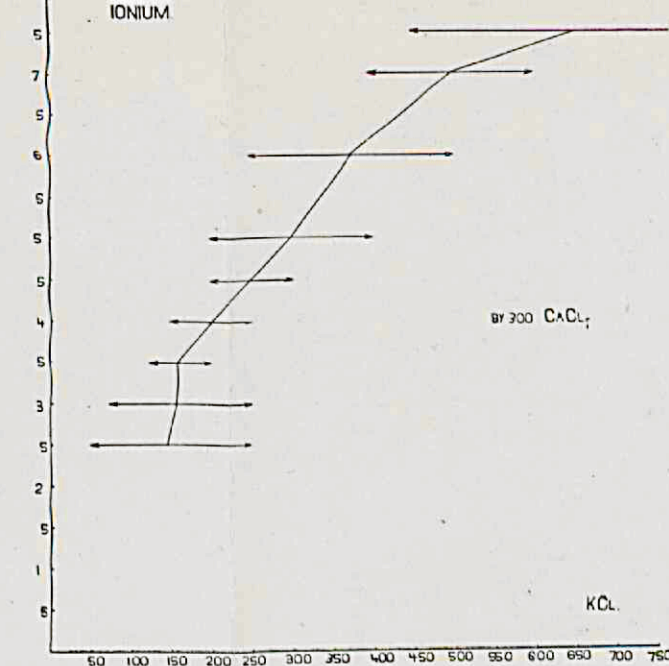


Fig. III. Graphische voorstelling van de ligging der evenwichten van Ionium en Kalium bij een CaCl_2 gehalte van 300 mgr.

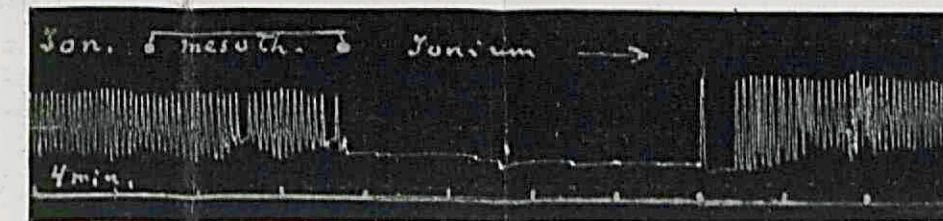


Fig. VI. Het Ionium-kloppen wordt in 10 minuten door mesothorium-bestraling tot stilstand gebracht; nadat 't praeparaat is weggenomen herkrijgt 't hart na 15 minuten zijn automatie. Tijdlijn in 4 min. als eenheid.

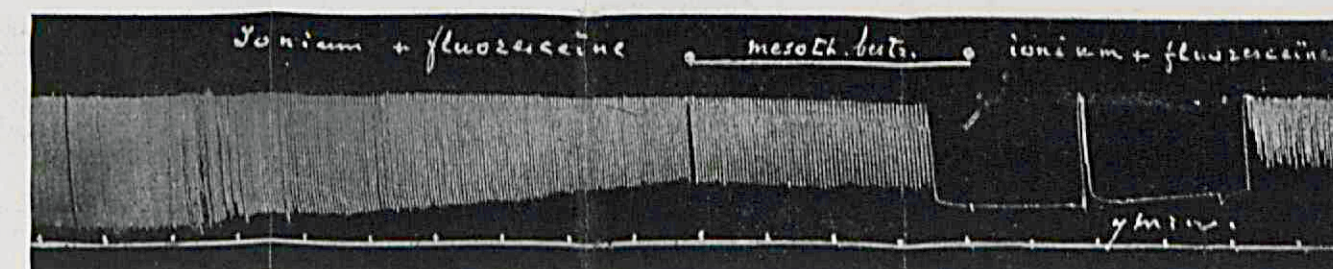


Fig. VIII. Een door fluoresceïne geactiveerd hart klopt regelmatig met een Io -hoeveelheid die op zich zelf te gering zou zijn geweest. Door mesothorium-bestraling tot stilstand gebracht geeft het, nadat het mesothorium is weggenomen, op een mechanischen prikkel slechts één contractie, spoedig treedt weer regelmatig Io -kloppen op. Tijdlijn heeft 7 min. tot eenheid.

INHOUD.

	Bladz.
§ 1. Inleiding.	1
„ 2. Wijze van proefneming	9
„ 3. Ionium	11
„ 4. Ionium als kaliumvervanger	17
„ 5. Balanceering Ionium-Calcium	35
„ 6. Paradoxa	38
„ 7. Evenwicht Ionium/Kalium	42
„ 8. Gedrag tegenover radium-emanatie	47
„ 9. Sensibilisatie der ionium-werking door fluoresceïne	49
„ 10. Gedrag van het ionium-kalium-evenwicht tegen- over mesothoriumbestraling	50
Besluit	52

STELLINGEN.

1. Het Kalium kan in zijn beteekenis voor de automatie van het hart vervangen worden door Ionium.
2. De uitvlokking van het colloïdale Ionium-Thorium in de Ringersche vloeistof, welke terstond begint en binnen een etmaal volledig is, is de oorzaak van het niet radioaequivalent zijn van de Ionium-dosis met de dosis der overige radioactieve elementen, welke een hart tot zijn automatie behoeft.
3. Er bestaat een biologische balanceering tusschen calcium-ionen en ionium-thorium-micellen.
4. Ter bepaling van de maat van de zuurvergiftiging, is de invloed van de toediening van bicarbonaat op den zuurgraad van de urine een gevoeliger methode dan de bepaling der alcali-reserve van het bloed.
5. Echte galsteen-recidieven na de operatieve behandeling komen niet voor.
6. Bij geïnfecteerde abortus is conservatieve behandeling aangewezen.
7. Het gunstige resultaat van intraveneuze injecties van hypertonische suikeroplossingen bij hartlijden, berust op een osmotische werking.

8. Neuro-retinitis albuminurica is een gevolg van ischaemie van het netvlies.
 9. De immunisatie met diphtherietoxine-antitoxine VON BEHRING verdient aanbeveling, tijdens school-epidemieën.
 10. Bij het onderzoek naar het voorkomen van Leishmaniosen in onze Koloniën worde meer aandacht besteed aan afwijkingen in de neus- en keelholten.
 11. De beide *M.m. Serrati postici* zijn als differentiatie producten van een enkele spier te beschouwen.
 12. Vrije specialistenkeuze is in de overheidsziekenhuizen niet toelaatbaar.
-



