

Desensibilisatie van het hart voor bêta-stralen

<https://hdl.handle.net/1874/280180>

4. qu. 192, 1923

**DESENSIBILISATIE VAN HET
HART VOOR BÊTA-STRALEN**

G. J. VAN DEN BOVENKAMP

s.
cht

1923

DESENSIBILISATIE VAN HET HART VOOR
BÊTA-STRALEN

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



0401 2815

Diss. Utrecht 1923

DESENSIBILISATIE VAN HET HART VOOR BÊTA-STRALEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR. J. C. NABER, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT
TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP DINSDAG
15 MEI 1923, DES NAMIDDAGS TE 5 URE, DOOR
G. J. VAN DEN BOVENKAMP,
GEBOREN TE AMERSFOORT



DRUKKERIJ ZUIDAM — UTRECHT

1923.

*AAN MIJNE OUDERS
EN AAN MIJNE AANSTAANDE VROUW*

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

Het is mij een bijzonder genoegen U, HOOGGELEERDE ZWAARDEMAKER, HOOGGEACHTE PROMOTOR, te kunnen dank zeggen voor de steeds zoo welwillende hulp, die ik van U mocht ondervinden. Dat mij door U, reeds als student, de gelegenheid werd geboden onder Uw leiding te werken, zal ik mij steeds dankbaar herinneren.

Ik heb het als een voorrecht ondervonden Uw assistent te zijn geweest.

De tijd, die ik als assistent bij U werkzaam was, zal, mede door de prettige stemming, die steeds op Uw laboratorium heerschte, bij mij in dankbare herinnering blijven; de collegiale omgang met U, J. B. ZWAARDEMAKER, heeft hier in niet geringe mate toe bijgedragen.

U, Dr. H. ZEEHUISEN, mijn oprechten dank voor de bereidwilligheid, waarmede U enkele Uwer onderzoekingen ter mijner beschikking stelde.

§ 1. INLEIDING.

Om normaal te functionneeren heeft een hart den invloed noodig van corpusculaire straling¹⁾.

In het lichaam is het voortdurend onder dezen invloed, daar de bron der straling, het kalium²⁾, èn in het bloed èn in de hartcellen aanwezig is.

De normale functie van een hart is het resultaat van een harmonische samenwerking tusschen ongestoorde automatie, geleidingsvermogen, prikkelbaarheid, samentrekking en auto-tonus. Is, zooals werd medegedeeld, de normale hartfunctie gebonden aan de aanwezigheid van corpusculaire straling, dan is het noodzakelijk, dat minstens een der genoemde grondeigenschappen deze straling eveneens noodig heeft. Dat de automatie slechts tot stand komt wanneer een zekere mate van radio-activiteit aanwezig is, werd reeds door Zwaardemaker en Feenstra in 1916³⁾ aangetoond. Over de mate, waarin de andere eigenschappen van de aanwezigheid van kalium afhankelijk zijn, werden door J. B. Zwaardemaker⁴⁾ gegevens vermeld.

Voorloopig bespreken wij alleen de automatie.

Het orgaan kan in dit opzicht sensibiliseeringen en desensi-

¹⁾ H. Zwaardemaker. Bd. XIX p. 327, 1921. *Egebn der Physiol.*

²⁾ Het kalium zendt, zooals door Campbell en Wood in 1906 ontdekt werd beta-stralen uit, hun vondst is door latere onderzoekers bevestigd en ook Zwaardemaker en W. E. Ringer overtuigden zich van dit feit.

³⁾ Ned. Tijdschr. v. Gen. 1911 Vol 2 pg 1923.

⁴⁾ J. B. Zwaardemaker, Acad. Proefschrift Utrecht 1922.

biliseeringen ondergaan. Zoowel tegenover alpha- als tegen over beta-stralen kan de gevoeligheid van het orgaan veranderen. Bij den normalen toestand is *een bepaalde mate* van corpusculaire straling gewenscht. Een tekort zoowel als een overmaat belemmeren de functie. Worden er middelen, hetzij physische, hetzij chemische, gevonden, die de gevoeligheid voor corpusculaire stralen verhoogen, dan kan men spreken van sensibiliseering; ontmoet men zulke, die de gevoeligheid verlagen, dan van desensibiliseering.

Gelijk de titel aankondigt, handelt dit geschrift alleen over desensibiliseering en daarbij werd zoo goed als uitsluitend aan de desensibiliseering tegenover beta-stralers aandacht geschonken. De evenzeer mogelijke desensibiliseering tegenover alpha-stralers werd voorloopig ter zijde gelaten.

Het is mogelijk een deel van het kalium, dat het organisme als constant bestanddeel bevat, tijdelijk weg te nemen. Dit is het geval met het vrij diffundeerende kalium der voedingsvloeistoffen en experimenteel vooral gemakkelijk te bereiken in harten van koudbloedigen, die vanuit een open lacunair systeem worden gevoed. Op die wijze komen na eenigen tijd gemiddeld in een half uur de automatische kloppingen tot rust. Om ze terug te krijgen moet opnieuw circulatie kalium worden toegevoerd.

Sydney Ringer nam op die wijze in 1880 proeven met een kikvorschhart. Hij doorstroomde het met een kunstmatige voedingsvloeistof van bekende samenstelling ¹⁾ ²⁾ ³⁾

¹⁾ Journal of Physiology Vol. III p. 380.

²⁾ " " " Vol. IV p. 29 en 222.

³⁾ " " " Vol. V p. 247.

Aanvankelijk nam hij daarvoor gedroogd runderbloed, dat hij in water oploste en waaraan op elk deel bloed vijf deelen 0.75 % natriumchloride oplossing werd toegevoegd. Daarna toonde hij aan, dat een NaCl-oplossing alleen niet in staat is een hart blijvend te doen kloppen. Toevoeging van kaliumchloride verbeterde den toestand aanvankelijk, maar was nog niet voldoende. Eerst nadat bovendien nog calciumbicarbonaat was toegevoegd verkreeg S. Ringer een vloeistof, die „de ventrikel meer dan 4 uren uitstekend doet kloppen”. Gebruikte hij calciumchloride, dan voldeed zijn vloeistof minder goed, welke minder goede werking weer werd verbeterd door toevoeging van natriumcarbonaat. De vloeistof kreeg hierdoor, evenals het bloed, een zwak alkalische reactie. Ringer schreef ¹⁾: „The alkaline reaction of the blood is no doubt necessary indirectly for contractility, for muscular contractions develop acidity and this must give an acide reaction to a neutral fluid, and the heart cannot contract when supplied with an acid circulation fluid”.

De thans gebruikelijke en ook bij de hieronder te beschrijven proeven gebruikte Ringer'sche vloeistof bevat:

0.6 % NaCl

0.02 % NaHCO_3

0.02 % CaCl_2

en een wisselende hoeveelheid KCl.

Dezelfde moeilijkheden, die Sydney Ringer onder-

¹⁾ Journal of Physiology Vol. IV p. 31, 5e alinea.

vonden had bij de samenstelling van een kunstmatige doorstroomingsvloeistof, ontmoette J. Loeb¹⁾ in 1900 toen hij de eieren van *Fundulus heteroclitus* aan den invloed van een NaCl-oplossing blootstelde. Een zuivere NaCl-oplossing bleek giftig te werken. Voegde Loeb aan deze NaCl-oplossing wat kalium- en calcium-chloride toe, dan bleek de oplossing onschadelijk geworden. In dit verband wees Loeb op de noodzakelijkheid van een bepaalde verhouding tusschen een en tweewaardige kationen in voedingsvloeistoffen. Er moest een balanceering zijn tusschen de ionen, wat hij later uitdrukte door $\frac{Na + K}{Mg + Ca} = \text{constant}$. Daarbij kende hij aan de valentie groote, zij het ook geen uitsluitende waarde toe.

Feenstra²⁾ kwam tot de conclusie, dat de waardigheid van de kationen weliswaar een factor is voor het balanceeringsverschijnsel, maar een factor van ondergeschikte beteekenis. De anionen zijn voor de balanceering van betrekkelijk weinig belang.

Stond het derhalve door Loeb's onderzoek vast, dat kalium voor het organisme onmisbaar is en eveneens, dat kalium een radio actief element is, thans stelde Zwaardemaker zich als taak na te gaan, welke de beteekenis van deze radio-activiteit voor het organisme is³⁾. Er werd aangetoond, dat kalium in de Ringer'sche vloeistof door andere radio-actieve elementen vervangen kan worden. Het

¹⁾ J. Loeb in Oppenheimer's Hdb. d. Biochemie II¹ p. 112.

²⁾ T. P. Feenstra, Acad. Proefschrift, Utrecht 1921. Onderzoekingen Physiol. Lab. (6) dl. 2 p. 1.

³⁾ H. Zwaardemaker, Pflüger's Arch. Bd. 173. p. 28.

bleek dus, dat de onmisbaarheid van het kalium zoo niet geheel dan toch voor een deel, tot zijn radio activiteit kon worden teruggebracht.

S. Ringer had zelf reeds zonder bezwaar kalium kunnen vervangen in de doorstroomingsvloeistof door rubidium. Dit was, gezien vanuit Zwaardemaker's standpunt, zeer bagrijpelijk, aangezien rubidium, evenals kalium, beta-stralen uitzendt. Zwaardemaker en Feenstra herhaalden het experiment met rubidium en konden het bevestigen. Daarna werd ook uranium in staat gevonden het kalium te vervangen¹⁾ en gaandeweg talrijke andere radio-actieve elementen. Opmerkelijk was het al dadelijk, dat *uranium*, hetwelk als $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ in de vloeistof werd gebracht, voornamelijk *alpha-stralen* uitzendt, in tegenstelling met *kalium* dat *beta stralen* uitzendt. Werden alpha- en beta-stralers gelijktijdig in de Ringersche vloeistof gebracht, dan kwam er een wederkeerige opheffing van beider werkingen, met als uiting daarvan: het ophouden der kloppingen, die te voren, het zij op kalium of op rubidium plaats vonden. Zwaardemaker beschreef het als radiophysiologisch antagonisme.

Dit antagonisme openbaart zich ook nog op andere wijze. Klopt bij doorstroming een hart op kaliumhoudende vloeistof en wordt het dan plotseling doorstroomd met vloeistof, waarin het kalium vervangen is door uranium, dan staat het hart dadelijk stil, om na eenigen tijd weer te gaan kloppen.

¹⁾ Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch. Deel 25 p. 517.

²⁾ Kalium-uranium antagonisme Kon. Akad. Wetensch. 1917. Dl. XXV p. 1096.

Ook tusschen andere soortelijk lichte (beta-stralers) en soortelijk zware (alpha-stralers) bleek het antagonisme tot genoemd paradoxaal verschijnsel aanleiding te geven.

Deze verschijnselen brachten Zwaardemaker er toe te veronderstellen, dat het antagonisme berust op de tegen-gestelde lading, die de alpha- en beta-stralen voeren in de cellen, waar de werking zich ontvouwt.

Terugkomende tot het paradoxon van Zwaardemaker bij doorstrooming van het kikvorschhart dient vermeld, dat het niet alleen gelukte het hart tijdelijk te doen stilstaan bij afwisselende doorstrooming met een licht en een zwaar radio-actief element, maar dat het ook mogelijk is het goed kloppend hart langen tijd te doen stilstaan, wanneer *tegelijkertijd* een alpha- en een beta straler in de vloeistof aanwezig blijven. De eenige voorwaarde, waaraan moet worden voldaan, is deze, dat de elementen in een bepaalde verhouding aanwezig moeten zijn. Staat een hart onder invloed van een dergelijk mengsel stil, dan spreekt men van een radio-actief evenwicht. Die bepaalde verhouding wordt bereikt, wanneer de alpha- en beta-stralende stoffen in aequi-radioactieve hoeveelheid aanwezig zijn. Hieruit volgt, dat er verschillende hoeveelheden der beide soorten van elementen gevonden kunnen worden, waarbij het doorstroomde hart stilstaat, mits de verhouding maar de juiste is.

Willen de elementen der doorstroomingsvloeistof hun werking op de spiercellen uitoefenen, dan is het noodig, dat er een verbinding tot stand komt tusschen deze stoffen en het protoplasma der cellen. Dat deze binding geen chemische is, leidt Zwaardemaker daaruit af dat het

reeds beschreven paradoxale verschijnsel bij afwisselende doorstrooming van een hart met KCl- en $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ -houdende vloeistof, verrassend snel worden teweeggebracht. Plausibel lijkt het daarom van adsorptie-bindingen te spreken.

Was de groote invloed van radio-actieve stoffen door bovengenoemde ontdekkingen bewezen, thans kwam aan de orde dezen invloed nader te leeren kennen.

Om een juist begrip te geven hoe ik er toe kwam, mijn proeven op de later te beschrijven wijze in te richten en het in verband daarmee instellen van enkele vóóronderzoekingen, dienen wij een oogenblik terug te gaan tot den tijd, waarin de radio-activiteit van verschillende stoffen nog niet bekend was.

Dreser is de eerste geweest, die de physiologische werking van zouten in verband bracht met de ionen-concentratie. Hij vond in 1893, dat de giftigheid van kwikverbindingen evenredig toenam met het aantal vrije Hg-ionen. In verband met deze ontdekking zij opgemerkt, dat de zouten in de Ringersche vloeistof voorkomende, gezien hun groote verdunning, wel in volkomen gedissocieerden toestand aanwezig zullen zijn.

Over de vraag echter, hoe men zich den invloed dezer ionen op de weefselcellen moet voorstellen, loopen de meeningen sterk uiteen.

Uit het feit, dat cellen in 't algemeen in hypertonische oplossing schrompelen, heeft Overton ¹⁾ de conclusie getrokken, dat de zouten niet in de cel diffundeeren.

Het is moeilijk te begrijpen, schrijft Loeb ²⁾, hoe hiermede

¹⁾ Overton. Pflügers Archiv Bd. 92 1902.

²⁾ J. Loeb in Oppenheimer's Hdb. Bd. II¹ p. 105.

het feit in overeenstemming is te brengen, dat de eiwit-synthese met behulp dezer ionen, in de cel zelf tot stand komt. Hij geeft als verklaring, dat er een verschil in snelheid bestaat, waarmee zouten en water in en uit de cel diffundeeren, met dien verstande, dat het water veel vlugger diffundeert dan de zouten. Een spier in hypertonische NaCl-oplossing gebracht, verliest eerst aan gewicht, om korten tijd daarna meer aan gewicht toe te nemen dan het verlies bedroeg. Dit zou volgens Overton te verklaren zijn, doordat de hypertonische oplossing de spiercel beschadigd heeft, waardoor de doorlaatbaarheid groter zou zijn geworden. Niet verklaart hij echter, dat ook de spier in een isotonische oplossing gebracht, aan gewicht toeneemt.

De voorstellingen van Overton, dat elke cel door een lipoid-membraan omgeven is, hadden er toe geleid zich met de veronderstelling der ondoordringbaarheid van cellen voor-zouten te verzoenen. Kleurstoffen zouden dan ook slechts de cel kleuren, omdat ze oplossen in vet en lecithine. Echter kleurt zuiver methyleen-groen de cellen wel degelijk zonder oplosbaar te zijn in vet.

Nu was uit verschillende proeven in het Physiologisch Laboratorium te Utrecht gebleken, dat kleurstoffen grooten invloed hadden bij het onderzoek met radio-actieve stoffen.

In aansluiting daaraan was het voor mijn onderzoek belangrijk, na te gaan hoe de voor radio-actieve stoffen beïnvloede spiercellen zouden reageeren op stoffen, andere dan kleurstoffen, die de celoppervlakte sterk aangrijpen. Daartoe ging ik den invloed na van de groep der celoplossende middelen, de cytolytinen, die in kleine doses in hooge mate

oppervlak-actief zijn. Gedurende het onderzoek bleek het noodig deze groep van stoffen met nog enkele uit te breiden. Eenigszins als leiddraad werden de proeven van Loeb genomen, die de parthenogenetische bevruchting veroorzaakte door de onbevruchte eieren gedurende een zekeren tijd in zeewater te brengen, waaraan een oplossing van een één-basisch vetzuur (azijnzuur, propionzuur, boterzuur enz.) was toegevoegd. Ook bereikte hij hetzelfde resultaat door bloed-serum, o.a. van het konijn, zoowel versch als geïnactiveerd aan het zeewater toe te voegen.

§ 2. METHODIEK EN PROEFOPSTELLING.

De in de volgende hoofdstukken te beschrijven proeven werden verricht met behulp van het kikvorschhart.

Een kikvorsch wordt met den neksteek gedood, vervolgens wordt het hart blootgelegd. Het pericardium wordt ingeknipt, waarna een fixearend ligament aan de achterzijde doorgeknipt kan worden. In den sinus venosus wordt thans een knipje gegeven, waardoor een Kronecker'sche canule tot in den ventrikel wordt geschoven. Met een ligatuur ter hoogte van het atrium wordt de canule bevestigd. Tenslotte worden de vaten en weefsels, die het hart nog fixeeren, doorgeknipt.

Een aldus geïsoleerd hart staat aanvankelijk stil, maar gaat na eenige minuten regelmatig pulseeren. Thans wordt het hart door een aan de punt bevestigde serre-fine met

een draadje aan een aluminium hefboom gesuspendeerd en het aanvoerend buisje der Kronecker'sche canule in verbinding gebracht met het doorstroomingstoestel. Dit toestel bestaat uit een drietal flesschen van Mariotte, die elk door middel van een buis met kraan uitmonden in een gemeenschappelijke buis, aan welke laatste nu de canule met het hart verbonden is. Het is door dit systeem mogelijk om het hart afwisselend met vloeistof uit een der flesschen te doorstroomen. De gedurende de doorstrooming steeds door de vloeistof borrelende lucht laat, naar gebleken is, voldoende zuurstof achter. Bovendien is het mogelijk de afwisseling zonder onderbreking te doen geschieden. Daar de flesschen ongeveer 9 cm. boven het hart geplaatst zijn, heerscht hier ook een druk van ongeveer 9 cm. water.

Een der drie flesschen van Mariotte en wel steeds dezelfde, werd gereserveerd voor Ringer'sche vloeistof zonder kalium. Het begin van elk experiment had tot doel het hart vrij te maken van diffusibel kalium. Daartoe werd het dan doorstroomd met kaliumvrije Ringer-vloeistof. Het gevolg daarvan was, dat het hart dan na korteren of langeren tijd (van b.v. 5 min. tot een uur) ging stilstaan. Deze uiteenloopende tijden verdienen eenige opmerkzaamheid. Dat een hart niet onmiddellijk stilstaat bij doorstrooming met kaliumlooze Ringer-vloeistof heeft als oorzaak, dat in het hart aanzienlijke hoeveelheden kalium achtergebleven zijn, die eerst geleidelijk verwijderd worden. Een bijzonder lang door kloppen van een hart bij kaliumlooze doorstrooming is omgekeerd van twee geheel andere factoren afhankelijk.

Ten eerste zou de oorzaak gezocht kunnen worden in

het bijzonder langzaam verwijderen van het depôt-kalium.

Ten tweede zou de mogelijkheid kunnen bestaan, dat een dergelijk hart slechts een zeer geringe hoeveelheid kalium noodig heeft om te blijven pulseeren.

Deze laatste opvatting is inderdaad de juiste gebleken. Heeft toch een lang doorkloppend hart tenslotte het kalium verloren, is m.a.w. stil gaan staan, dan blijkt een zeer geringe dosis KCl voldoende te zijn om de pulsaties weer gewoon te doen optreden.

Naar aanleiding van het feit, dat men 's zomers meest kikvorschharten aantreft, die zeer geringe hoeveelheden kalium noodig hebben, integenstelling met 's winters, wanneer men meestal grootere hoeveelheden noodig heeft, is men er toe gekomen van zomer- en winterkikvorschen te gaan spreken. Deze nomenclatuur is zeker niet geheel juist, zooals reeds meermalen was gebleken; ten overvloede overtuigde ik mij zelf er van, toen ik in den zomer van 1920 eensklaps gedurende een week (van 28 Juni t/m 5 Juli) gemiddeld 500 mgr. KCl p. L. noodig had, wilden de harten goed kloppen. Vóór zoowel als na deze week was de KCl dosis gemiddeld 13 mgr. p. L. In den regel echter heeft men 's zomers een geringere KCl-dosis noodig dan 's winters en het is dus goed, zoolang er niets naders van bekend is, om maar van zomer- en winterkikvorschen te blijven spreken.

Zwaardemaker ¹⁾ heeft grond om aan zekere sensibiliserende hormonen te denken, aansluitend aan een vondst

¹⁾ H. Zwaardemaker, Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch. 29 Sept. 1917. Vol. XX. No. 6 p. 768.

in 1917, toen twee fluoresceerende stoffen, eosine en fluoresceïne, een dergelijke sensibilisatie tot stand brachten. Eosine had de meest uitgesproken werking t.o.v. beta-stralen, fluoresceïne t.o.v. alpha-stralen. Ook steeds in het lichaam voorkomende hormonen als choline en adrenaline bleken sterk sensibiliseerend te werken. Niet onmogelijk is het, dat 's zomers de kikvorschen door onbekende stoffen in een gesensibiliseerden toestand verkeeren. Tevens zij er op gewezen, dat, volgens onderzoekingen van Wilson ¹⁾, het in de spieren aanwezige vastgebonden kalium, het z.g. depôt-kalium, bij zomerkikvorschen gemiddeld in grootere doses aanwezig is dan bij winterkikvorschen.

A priori blijft men niettemin telkens in het onzekere omtrent de vraag of een bepaald orgaan tot het gesensibiliseerde, of tot het niet-gesensibiliseerde type behoort, al moge ook in het algemeen het jaargetijde eenig houvast geven.

Het is dan ook noodig met een geringe kaliumdosis bij het experimenteren aan te vangen om het hart niet noodeloos aan een toxische dosis bloot te stellen. In den regel werd begonnen met 10 of 20 mgr. KCl per L., een dosis, die nooit schadelijk is.

Blijft het hart nu bij deze kalium-hoeveelheid stilstaan, dan is de hoeveelheid òf te groot òf te klein. Dit is dadelijk na te gaan door de doorstrooming met kalium af te wisselen met een K-vrije doorstrooming. Was de K-dosis te groot, dan zal het hart thans gaan kloppen, was zij te klein, dan

¹⁾ P. H. Mitchell and J. W. Wilson, Journ. of Gen. Physiol. Vol. IV p. 45, 1921.

blijft het hart stilstaan. Naar gelang der omstandigheden kan nu gehandeld worden en meestal gelukt het spoedig om, van een kleine KCl-dosis uitgaande, een gunstige doseering te vinden. Hierna kan worden overgegaan tot het zoeken van een evenwicht. Daarvoor wordt eerst het hart met de gevonden KCl-dosis doorstroomd en dan wordt begonnen met het toevoegen van een kleine hoeveelheid uranyl-nitrat. Zooals boven werd medegedeeld, zal men hiervoor noodig hebben een aquiradio-actieve hoeveelheid van het uranium, dit is ongeveer $\frac{1}{10}$ van de kalium-hoeveelheid. Zomerharten gedragen zich eenigszins anders, zij vragen een veel geringere uraniumdosis om in evenwichtstoestand te geraken.

De ter verkrijging van een evenwicht benodigde uraniumdosis is dan vaak niet meer als $\frac{1}{20}$ of $\frac{1}{30}$ van het in zulk een proef gebezigde kalium, ja zelfs vaak nog minder.

Na het toedienen van het uranium werd eenigen tijd gewacht om de uitwerking ervan op het hart te observeeren.

Bleef het hart rustig doorkloppen, dan was er blijkbaar te weinig uranyl-nitrat aanwezig en kon dus meer toegevoegd worden. Was de juiste verhouding bereikt, dan ging het hart in diastole stilstaan. Was er teveel uranium toegevoegd, dan ging het hart eerst stilstaan om na korten tijd weer met kloppen aan te vangen.

Is een evenwicht gevonden, dan kan dit steeds verstoord worden door met K-looze Ringer-vloeistof te doorstromen; zet men deze kalium-looze doorstrooming na evenwicht voort, dan zal het hart tenslotte weer stil gaan staan, ten gevolge van gebrek aan radio-actief element. Laat men het echter zoo ver niet komen, dan kan het hart direct weer

opnieuw tot stilstand gebracht worden door doorstrooming met het evenwichtsmengsel.¹⁾

Een andere methode om het evenwichtsmengsel te bereiden is deze: men maakt eerst een goede KCl-vloeistof, daarna een goede uranium-vloeistof en tenslotte voegt men beide vloeistoffen bij elkaar. Ook kan men beginnen met een uraniumdosis te zoeken en daarna KCl bij te voegen.

De tijden, die noodig zijn om een evenwicht te vinden, lopen sterk uiteen. Bij een krachtig werkend winterhart slaagden wij soms binnen een uur na aanvang van het experiment. Bij de voor kalium zoowel als voor de uranium zeer gevoelige zomerharten, duurde het vaak veel langer.

De Ringer'sche vloeistof werd in voorraad gemaakt volgens het op pagina 3 genoemd voorschrift; de KCl werd uit de voorraad-oplossing weggelaten en er werd op gelet dat de andere zouten niet met kalium verontreinigd waren, wat vooral met het gewone NaCl uit den handel vaak het geval is.

Er werd geen gebruik gemaakt van het door Locke²⁾ aanbevolen dextrose, daar, wanneer de proeven niet van langen duur zijn, dit onnoodig is gebleken.

§ 3. BESPREKING DER ONDERZOCHE STEOFFEN.

Zooals in de inleiding van dit proefschrift medegedeeld

¹⁾ Zie fig. I.

²⁾ P. S. Locke en O. Rosenheim, Journ. of Physiology, Vol. 36 p. 205, 1917.

werd, zou de invloed van een reeks stoffen, samen te vatten onder den naam van cytolysinen, onderzocht worden op hunne werking ten opzichte van het radiophysiologisch evenwicht. Onze reeks bestond uit de volgende stoffen:

- a.* Één-basische vetzuren.
- b.* Bloedserum.
- c.* Alkoholen.

Al deze stoffen waren door L o e b gebruikt om zee-egeleieren kunstmatig parthenogenetisch te bevruchten. Het eigenaardige van deze stoffen was, dat zij in kleine dosis, of gedurende korten tijd aangewend, aanleiding gaven tot membraanvorming. In groote dosis of, gedurende langen tijd in kleine dosis aangewend, ontvouwd en ze hunne cytolytische werking, veroorzaakten dus den dood der cel door oplossing.

Deze cytolytische werking is het meest bestudeerd aan roode bloedcellen. De cellen zijn gemakkelijk in elke hoeveelheid te verkrijgen, terwijl het z.g.n. lakkleurig worden van een suspensie dezer cellen, een zichtbaar bewijs is voor een plaats hebbende cytolyse, in dit speciale geval haemolyse genoemd.

Verschillende middelen kunnen nu een dergelijke haemolyse bewerken.

In de eerste plaats kan door physische invloeden haemolyse worden veroorzaakt o.a. door osmotische drukverlagingen.

In de tweede plaats door chemische middelen; tal van chemische stoffen veroorzaken cytolyse, mits ze in voldoende concentratie aanwezig zijn. Tot de stoffen die bij zeer geringe concentratie reeds werkzaam zijn behooren alkoholen, één basische vetzuren, zeepen, enz.

Een derde groep cytolytischen moet nog afzonderlijk genoemd worden en wel de haemolysinen, welke tot het gebied der serologie behooren. Deze stoffen onderscheiden zich van die der vorige groep door hun thermolabiliteit, voorts is hun chemische samenstelling onbekend.

Loeb had kunnen aantoonen, dat aanvankelijk de werking der cytolytischen zich afspeelt aan de cel-oppervlakte. De membraanvorming was daar het gevolg van. Bij deze membraanvorming bleef het, mits de cellen tijdig aan de werking der cytolytischen onttrokken werden, zoo niet, dan volgde oplossing. De cytolytische werking zou aanvankelijk berusten op een oplossing der lipoiden aan de periferie der cel. Wat de graad der cytolytische werkzaamheid betreft van chemische stoffen als alkoholen, aether, vetzuren, enz. schijnt deze verband te houden met hun mate van oplosbaarheid in lipoiden. ¹⁾

Dat het bloedserum, onder de groep der cytolytischen genoemd wordt geschiedt, omdat in het serum celoplossende stoffen voorkomen. Loeb zag door bloedserum membraanvorming optreden bij de zee-egeleieren, op geheel dezelfde wijze als met cytolytischen van bekende chemische samenstelling.

De in het bloedserum voorkomende lecithine werd aan een afzonderlijk onderzoek onderworpen. Clark ²⁾ had de aandacht op deze stof gevestigd. Het was hem gebleken, dat lecithine een gunstigen invloed heeft op het hypodynamisch geworden kikkervhart. Wordt een hart gedurende langen tijd doorstroomd, dan wordt een in aether oplosbare stof uitgespoeld. Het gevolg hiervan is, dat de grootte der

¹⁾ R. Höber, Physik chemie d.z. I p. 498.

²⁾ Clark, Journ. of Physiol. Bd. 47. p. 66.

contracties afneemt en toevoeging van lecithine bracht het hart in betere conditie.

In de in dit proefschrift beschreven proeven werd haast steeds met harten gewerkt, die reeds eenige uren doorstroomd waren. Door de Kronecker-methode worden de eventueel uitgespoelde stoffen steeds weggespoeld. Het groote voordeel hiervan is, dat men steeds op de hoogte is van de stoffen onder welker invloed het hart zich bevindt, terwijl de cellen niet de schade ondervinden van voortdurend in aanraking te zijn met de afgewerkte producten van eigen stofwisseling. Ook gedurende onze proeven had een verlies plaats van lipoide stof en het was dus noodig na te gaan of de door Clark beschreven gunstige werking van lecithine ook invloed liet gelden op de ionen-werking der doorstroomingsvloei-stof.

Behalve de cytolytisch werkzame stoffen van J. Loeb waren er tal van andere stoffen bekend geworden, welke op het radio-physiologisch evenwicht een invloed uitoefenen. Deze stoffen, allen tot de alkaloiden behorende, werden door Zeehuisen onderzocht. De resultaten van deze onderzoeken zullen in § 7 medegedeeld worden.

Ten slotte werd een groote groep metaalzouten onderzocht met het gevolg, dat er een zestal gevonden werden, welke een positief resultaat opleverden. Het waren Cu, Ag, en Au, die in zeer kleine dosis werkzaam bleken en Mn, Co en Ni waarvan een grootere hoeveelheid noodig bleek.

§ 4. DE INVLOED VAN ÉEN-BASISCHE VETZUREN OP HET RADIO-ACTIEF EVENWICHT.

De één-basische vetzuren behooren tot de eerste stoffen, waarmede het Loeb gelukte zeegeleieren parthenogenetisch tot ontwikkeling te brengen.

Een paar jaar later deelde hij mede, dat hem gebleken was, dat deze vetzuren de lecithine van het ei doen vervloeien. Hierdoor behooren zij tot de groep van cytolytinen, wier werking volgens Loeb alle op deze lipoid aantasting schijnt te berusten.

Loeb begon de onderzoeken dezer reeks met azijnzuur, doch in deze paragraaf zal volledigheidshalve met den eersten term der reeks n.l. mierenzuur begonnen worden.

Gebruikt werden de Na-zouten der vetzuren, waarvan voor elke proef een zeer verdunde oplossing gemaakt werd.

Formias natricus.

Drie geïsoleerde kikvorschharten kloppen regelmatig bij doorstrooming met Ringer'sche vloeistof, waarin respectievelijk

10 mgr. KCl p. L.

10 " " p. L.

15 " " p. L.

De drie harten (I, II en III) worden tot stilstand gebracht door invloed van een evenwichtsvloeistof, bestaande uit:

I. 1 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en 45 mgr. KCl per Liter.

II. 0.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en 35 mgr. KCl per Liter.

III. 0.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en 20 mgr. KCl per Liter.

Aan I wordt toegevoegd 1.5 mgr. formias natricus p. L.

Aan II " " 0.8 " " " p. L.

Aan III " " 0.6 " " " p. L.

Het gevolg hiervan is, dat alle drie harten een reeks contracties gaan uitvoeren, doch na eenigen tijd weer tot stil-

stand geraken. Een verandering in de dosis van het formias natricus brengt hierin geen verbetering.

Uit bovenstaande experimenten blijkt, dat er een zekere werking door het formiaat op het kalium-uranium evenwicht wordt uitgeoefend, maar dat die werking slechts van korten duur is.

De vraag doet zich nu voor naar welke zijde het evenwicht verbroken wordt tengevolge van geringen doch ongetwijfeld bestaande werking van het formiaat, m.a.w. is het opnieuw functionneeren van het hart een gevolg van een kalium- of van een uranium overwicht.

Om den invloed na te gaan van mierenzure natrium op de kaliumwerking afzonderlijk, wordt de proef als volgt ingericht:

De kalium-dosis in de Ringer'sche vloeistof wordt geleidelijk opgevoerd totdat het hart tengevolge aan een teveel aan kalium juist gaat stilstaan. Dan wordt een zekere hoeveelheid van de te onderzoeken stof toegevoegd, waardoor de de stilstand al of niet wordt verbroken.

Drie kikvorschharten (I, II en III) worden juist tot stilstand gebracht door een te hooge kaliumdosis. Hiervoor zijn noodig:

voor I 1350 mgr. p. L.

voor II 18 mgr. p. L. (extreem zomerhart!)

voor III 1300 mgr. p. L.

Thans wordt formias natricus toegevoegd met het gevolg, dat kloppingen optreden, wanneer toegevoegd is:

aan I 0.8 mgr. formias natricus p. L.

aan II 0.9 mgr. formias natricus p. L.

aan III 2 mgr. formias natricus p. L.

I en III kloppen hierdoor langzaam en regelmatig gedurende langeren tijd. II gaat eveneens gedurende langeren tijd kloppen, doch onregelmatig. Verandering in de dosis van het formiaat brengt hierin geen verbetering.

Er blijkt uit dit drietal proeven, dat door het mierenzuur een desensibiliseerende werking op het hart voor kalium uitgeoefend wordt, die niet het karakter draagt van een krachtige werking. Hierdoor kon de evenwichtsverschuiving, die al evenmin krachtig was, verklaard worden. Door het mierenzuur wordt het effect van de kaliumwerking op het hart verminderd, de uraniumwerking verkrijgt dus de overhand en veroorzaakt pulsaties.

Acetas natricus.

Twee geïsoleerde kikvorschharten (I en II) kloppen bij doorstroming met Ringersche vloeistof, waarin respectievelijk 3 en 0.5 mgr. uranyl-nitrat. Voor beide harten worden evenwichtsvloeistoffen gezocht, welke blijken te zijn:

I 3 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2 + 50$ mgr. KCl per L.

II 0.9 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2 + 85$ mgr. KCl per L.

Hieraan wordt thans acetas natricus toegevoegd.

Voor hart I blijkt 1.6 mgr. azijnzure natrium per L. nodig, voor hart II 2 mgr. om pulsaties op te wekken en het evenwicht dus te breken. Beide harten gaan gedurende meer dan een kwartier regelmatig kloppen.

Evenals bij het mierenzuur geven de harten, nadat de evenwichtsverschuiving heeft plaats gehad, sterk den indruk van te staan onder invloed van een alpha-straler, in dit geval dus van het uranium: de tonus is verhoogd, de diastole

verlengd, de frequentie gering. Gezien de resultaten van het mierenzuur was het ook hier waarschijnlijk, dat de evenwichtsverschuiving zou berusten op desensibiliseering van het hart voor kalium en de automatie dus inderdaad tot stand zou komen door het in overmaat aanwezig zijnde uranium.

Ten bewijze hiervan werden een drietal geïsoleerde harten (I, II en III) door middel van overmaat KCl tot stilstand gebracht. Hiervoor bleek noodig voor I 1500 mgr. KCl., voor II 1380 mgr. KCl en voor III 650 mgr. KCl. Aan de doorstromingsvloei-stof van het stilstaand hart wordt vervolgens acetas natricus toegevoegd en wel

bij I 0.8 mgr. acetas natricus p. L.,

bij II 1.5 mgr. acetas natricus p. L.,

bij III 1.6 mgr. acetas natricus p. L.,

Hierdoor heeft opheffing der toxische kaliumwerking plaats.

Hart I geeft slechts een reeks kloppingen evenals II. Hart III klopt langen tijd vrij regelmatig, doch met zeer zwakke contracties.

De resultaten van het azijnzure natrium zijn over het algemeen wat duidelijker positief dan die van het formias natricus, vooral wat de evenwichtsverschuiving betreft.

Evenals bij het mierenzuur blijkt de verschuiving verklaard te kunnen worden door een desensibiliseering van het hart ten opzichte van kalium.

Dat de resultaten van de proeven, welke genomen werden om deze desensibiliseering aan te toonen, niet zoo sterk sprekend zijn, is misschien terug te brengen tot het feit,

dat de dosis van het KCl, die stil stand moest teweeg brengen, te hoog was genomen. Het is toch bij deze harten met hoge kaliumdosis, deze z.g.n. winterharten, uit den aard der zaak lastig om de dosis te vinden, waarbij het hart *juist* stilstaat en toch niet al te zeer is vergiftigd.

Propionas natricus.

Weer worden drie kikvorschharten doorstroomd met Ringersche vloeistof, waaraan toegevoegd is 30 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$. Op deze vloeistof klopten alle harten regelmatig.

Er wordt nu een evenwichtsmengsel voor elk hart afzonderlijk gezocht. Deze mengsels bestaan uit:

- I. 30 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 400 mgr. KCl p. L.
- II. 30 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 400 mgr. KCl p. L.
- III 30 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 400 mgr. KCl p. L.

Na toevoeging van resp. 2, 2.2 en 1.8 mgr. proprionas natricus blijkt het evenwicht verbroken te zijn. De drie harten kloppen regelmatig. Aan het eerste hart wordt 100 mgr. KCl toegevoerd, waarop het dadelijk stil gaat staan. Na kalilooze doorstrooming gaat het weer kloppen. Er is na de laatste kalium-toevoeging dus een nieuw evenwicht gevormd bestaande uit:

30 mgr. uranyl-nitrat + 400 mgr. kaliumchloride + 2 mgr. proprionas natricus + 100 mgr. kaliumchloride.

Het voorgaande evenwicht blijkt dus door het proprionaat zeer naar den alpha-kant verschoven te zijn. Waarschijnlijk berust dit weer op een desensibiliseering voor kalium. Ten bewijze daarvan worden drie kikvorschharten wederom door overmaat KCl juist tot stilstand gebracht. De hoeveel-

heden zijn 80 mgr., 16 mgr. en 60 mgr. KCl p. L. Nadat proprionas natricus is toegevoegd gaan de harten weer kloppen. De benodigde hoeveelheden zijn 4 mgr., 3.2 mgr. en 2.8 mgr. per Liter.

Uit deze proeven blijkt, dat ook het proprionaat 1^o. evenals de lagere termen der reeks het evenwicht verschuift naar den alpha-kant; 2^o. dat deze verschuiving berust op kalium-desensibiliseering.

Butyras natricus.

Ook met deze stof wordt op geheel dezelfde wijze gehandeld als met de voorafgaande stoffen.

Twee harten kloppen op resp. 0.5 mgr. uranyl-nitrat en 40 mgr. kaliumchloride per Liter.

Voor beide harten wordt een evenwicht gezocht. Deze evenwichtsvloeistoffen bevatten voor het eerste hart:

1.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 45 mgr. KCl per L.
en voor het tweede hart

1 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 40 mgr. KCl per L.

Thans worden de voor verschuiving benodigde hoeveelheden butyras natricus gezocht. Deze blijken te zijn voor het eerste hart 0.6 mgr. en voor het tweede 0.8 mgr. butyras natricus per L.

Vervolgens worden drie harten gebezigd om de desensibilisatie voor kalium aan te toonen.

Deze harten kloppen achtereenvolgens op 40, 10 en 15 mgr. KCl per L. Nu wordt deze dosis verhoogd tot juist stilstand optreedt. Dit geschiedt bij 60, 42 en 20 mgr. per Liter. Elk hart wordt vervolgens tevens onder invloed gebracht

van een hoeveelheid butyras natricus, die geschikt is om de automatie te herstellen. Deze hoeveelheden zijn resp. 1 mgr., 1.8 mgr. en 2.5 mgr. per Liter. Hiermede is dus aangetoond, dat het butyras natricus zich geheel gedraagt als de hiervoor behandelde stoffen.

Valerianas natricus.

Twee geïsoleerde harten kloppen beiden op 0.5 mgr. uranylnitrat in de Ringersche vloeistof. Voor beide harten wordt een evenwichtsvloeistof bereid. Deze vloeistof bevat voor het eerste hart 0.5 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ + 5 mgr. KCl per liter. Voor het tweede hart 0.5 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ + 10 mgr. KCl per L. Aan beide vloeistoffen wordt valerianas natricus toegevoegd, zoodat de harten gaan kloppen.

Voor het eerste hart is hiervoor noodig 0.7 mgr. p. L. en voor het tweede hart eveneens 0.7 mgr. valerianas natricus p. L.

Daar het geheel voor de hand ligt, dat valerianaanzure natrium zich gedraagt als de voorgaande stoffen wordt ook direct nagegaan bij welke dosis van het valerianas natricus het hart voor kalium gedesensibiliseerd wordt. Hiertoe worden weer een drietal harten juist tot stilstand gebracht door een teveel aan kalium. De hoeveelheden KCl, die hiervoor noodig zijn, zijn resp. 15, 16 en 20 mgr. p. L. De hoeveelheden valerianaat, die thans noodig zijn om de harten zoo goed mogelijk aan het kloppen te krijgen zijn 1.7, 1.5 en 2.5 mgr. p. L. Zooals reeds te verwachten was, wijkt de werking van valerianas natricus ook niet af van die der voorafgaande termen.

Capronas natricus.

Wederom worden drie geïsoleerde harten, die te voren goed klopten op Ringersche vloeistof met 0.5 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ voor de eerste twee en 10 mgr. KCl per L. voor het derde hart, tot stilstand gebracht door een evenwichtsvloeistof.

Deze vloeistoffen bevatten voor de beide eerste harten 0.5 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2 + 57.5$ mgr. KCl p. L., voor het derde hart 0.5 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2 + 15$ mgr. KCl p. L.

Deze evenwichten worden thans door capronas natricus verbroken. Voor het eerste hart is hiervoor noodig 3.2 mgr. voor het tweede 3.4 mgr. en voor het derde 2.5 mgr. capronas natricus p. L. Reeds bij geringe dosis traden kloppingen op, doch voor regelmatig pulseeren zijn de hiergenoemde hoeveelheden capronas natricus noodig.

Om de invloed van capronas natricus op het hart na te gaan in verband met de kaliumwerking, wordt wederom als bij de voorgaande stoffen gedaan werd, een drietal harten met een te hooge dosis KCl doorstroomd, zoodat juist stilstand optreedt. Dit geschiedt bij resp. 14, 13.5 en 13 mgr. KCl p. L. Toevoeging van capronas natricus moet de automatie weer doen herleven. Het eerste hart voert na toevoeging van 4 mgr. capronaat een reeks contracties uit en gaat bij 5 mgr. p.L. regelmatig kloppen. Voor het tweede hart is eveneens 5 mgr. noodig en voor het derde zelfs 7 mgr. capronas natricus p. Liter.

Capronas natricus gedraagt zich dus geheel zooals verwacht werd. Echter zijn de hoeveelheden, waarbij deze stof werkzaam is grooter dan bij de voorgaande stoffen.

Heptylzuur.

Van dit vetzuur is niet, zooals van de voorgaande, de natriumverbinding verkrijgbaar. Het zuur moest dus als zoodanig aangewend worden. Hieraan is een bezwaar verbonden en wel, dat de reactie van de Ringersche vloeistof er door verandert. Dit bezwaar wordt verholpen door aan de Ringersche vloeistof een kleine hoeveelheid natriumcarbonaat toe te voegen, terwijl met behulp van neutraalrood de reactie gecontroleerd wordt. Een tweede bezwaar van het heptylzuur is, dat de oplosbaarheid zeer gering is. Er wordt een mengsel klaar gemaakt van 100 cc. water en 100 mgr. heptylzuur. Na flink schudden kan van dit mengsel telkens eenige kubieke centimeters bij de Ringersche vloeistof gevoegd worden.

Drie kikvorschharten kloppen op 3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, 1 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en 1.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$. De drie harten worden tot stilstand gebracht bij doorstrooming met een evenwichtsmengsel. De samenstelling dezer evenwichtsvloeistoffen, voor elk hart afzonderlijk gezocht is de volgende:

- I. 3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 120 mgr. KCl p. L.
- II. 1 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 120 mgr. KCl p. L.
- III. 1.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 120 mgr. KCl p. L.

De drie vloeistoffen worden resp. 3, 8 en 6 cm^3 van bovengenoemd heptylzuurmengsel toegevoegd, waarna de harten gaan kloppen. Het heptylzuur blijkt dus wel te verschuiven, maar bij welke hoeveelheid is niet bekend, er gaat blijkbaar genoeg in oplossing om werkzaam te kunnen zijn.

Evenals bij de voorgaande stoffen wordt op de gewone wijze de desensibiliseerende werking aangetoond.

Een hart, dat bij 100 mgr. KCl p. L. klopt staat bij 150 mgr. p. L. juist stil. 4 cm³ van het heptylzuurmengsel doen weer kloppingen optreden.

Een ander hart wordt na op 3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ goed geklopt te hebben tot stilstand gebracht door een evenwichtsmengsel bevattende 3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 100 mgr. KCl p. L. 4 cm³ van het heptylzuur-mengsel verbreekt het evenwicht. Toevoeging van 70 mgr. KCl p. L. veroorzaakt weer stilstand. Heptylzuur blijkt dus evenals alle onderzochte termen der reeks naar den alpha kant te verschuiven.

Uit deze proeven blijkt in de eerste plaats, dat het radioactief evenwicht door vetzuren verbroken wordt.

In de tweede plaats blijkt, dat het zoodanig verbroken wordt, dat de alpha-straling de overhand krijgt. Ten derde blijkt een desensibiliseering van het hart voor kalium door het vetzuur bewerkt te worden. Ten vierde blijkt vetzuur in zeer groote verdunning werkzaam te kunnen zijn. Propionzuur, boterzuur en valeriaanzuur werken het best.

In overeenstemming met dit laatste is, hetgeen Spiro¹⁾ vond bij bepaling van de toxische werking van anorganische en organische zuren in verband met de H-ionenconcentratie. Het bleek, dat de vetzuren veel giftiger zijn dan overeenkomt met de H-ionenconcentratie en verklaarde dit door er op te wijzen, dat deze stoffen sterk oplosbaar zijn in de cellipoiden in tegenstelling met anorganische zuren. Op dezelfde wijze zou ook de incongruentie die er, oppervlakkig beschouwd, bestaat tusschen hoeveelheid en werkzaamheid

¹⁾ K. Spiro in Oppenheimer's Hdb. d. Biochemie Bd. II¹. p. 28.

der vetzuren op het kikvorschhart verklaard kunnen worden.

De verschuiving van het evenwicht naar den alpha-kant kan verklaard worden door de desensibiliseering t.o.z. het kalium. De vetzuren belemmeren dus op een of andere wijze de kaliumwerking. Ze heffen die werking niet volkomen op, doch verminderen haar slechts. Door aan te nemen, dat een vermindering in permeabiliteit der celwand optreedt kan men niet tot een verklaring komen, daar de beta-deeltjes van het kalium zich niet hieraan zullen storen.

Ter samenvatting is onderstaande tabel samengesteld, waarin de getallen de gemiddelden zijn van de bij de experimenten gevonden waarden in miligrammen per Liter.

	Evenwichts- verschuiving	Desensibiliseering voor kalium
formias natricus.. ..	0.9	0.8
acetas natricus	1.8	1.3
propionas natricus ..	1.8	3.3
butyras natricus.. ..	1.9	2.3
valerianas natricus..	1.6	1.1
capronas natricus	3.6	6

De getallen bij desensibiliseering zijn minder nauwkeurig dan die bij evenwichtsverschuiving verkregen. Toch blijkt uit beide reeksen duidelijk, dat van de hogere termen als regel meer noodig is dan van de lagere termen om een evenwicht te verschuiven of desensibiliseering te weeg te brengen, welke processen in principe dezelfde zijn. De oppervlakte activiteit neemt echter in deze reeks der één-basische vetzuren naar bovengaan toe. Zou op deze eigenschap

de werkzaamheid berusten, dan zou men verwachten van de hogere termen juist minder noodig te hebben dan van de lagere. Hier staat tegenover, dat de werkzaamheid op rekening komt van de anionen en de dissociatie dus een rol speelt. De dissociatiegraad neemt echter naar bovengaande in de reeks af. Om dus een zeker aantal ionen te krijgen moet men van de hogere vetzuren meer nemen dan van de lagere. Hiermee zouden dus de getallen in bovenstaande tabel in overeenstemming zijn.

§ 5. DE INVLOED VAN ALCOHOL OP HET RADIO-ACTIEF EVENWICHT.

Loeb en Baldwin's¹⁾ onderzoekingen over de parthenogenetische bevruchting van zeegeleieren met alcoholen, waren voor ons aanleiding de radio-actieve evenwichten ook te dezen opzichte te onderzoeken. Wegens de groote oplosbaarheid van alcoholen in lipoiden ligt het voor de hand aan te nemen, dat ook de cytolyse berust op een lipoid-aantasting door den alcohol.

Eenige van de in dit hoofdstuk beschreven proeven werden verricht in 1920 door arts M. A. de Jongh, die de bereidwilligheid had zijn proefverslagen ter beschikking van het laboratorium te stellen.

¹⁾ Biol. bull. of the Marine biol. Laborat. Bd. 38 Nr. 3.

Aethylalcohol. (Zie fig. II).

Drie kikvorscharten (I, II en III) kloppen respectievelijk op $\frac{1}{2}$, 1 en $1\frac{1}{2}$ mgr. uranylnitraat.

Door toevoeging van KCl wordt voor elk een evenwichtsvloeistof verkregen. Deze vloeistoffen bestaan uit:

- | | | | | | | |
|------|---------------------|---------------|---|----------|----------------|-------|
| I. | $\frac{1}{2}$ mgr. | uranylnitraat | + | 100 mgr. | kaliumchloride | p. L. |
| II. | 1 mgr. | " | + | 80 mgr. | " | p. L. |
| III. | $1\frac{1}{2}$ mgr. | " | + | 80 mgr. | " | p. L. |

Deze evenwichten worden door aethylalcohol verbroken.

Bij I wordt gevoegd 10 gtt aethylalcohol p. L.

" II " " 20 gtt " p. L.

" III " " 16 gtt " p. L.

De kloppingen, die optreden hebben het karakter van alpha-kloppingen: er is een tonus-verhooging, er komen onregelmatigheden, de diastole is vertraagd.

Om te bewijzen, dat er werkelijk een alpha-automatie ontstaan is, wordt na de evenwichtsverbreking aan I en II KCl toegevoegd. Aan I wordt 30 mgr. KCl toegevoegd, waarop weer stilstand volgt, er is dus een nieuw evenwicht gevormd. Ditzelfde geschiedt bij II, wanneer 40 mgr. KCl bijgevoegd is.

Propylalcohol.

Drie harten kloppen op respectievelijk 1 mgr. uranylnitraat, $1\frac{1}{2}$ mgr. uranylnitraat en 90 mgr. kaliumchloride p. L.

De harten staan stil tengevolge van een radio actieve evenwichtstoestand op de volgende vloeistoffen:

- I. $1\frac{1}{2}$ mgr. uranylnitraat + 100 mgr. kaliumchloride p. L.

II. 2 mgr. uranylnitraat + 100 mgr. kaliumchloride p. L.

III. 8 mgr. „ + 90 mgr. „ p. L.

Na toevoeging aan I van 8 gtt propylalcohol p. L.

aan II van 10 gtt „ p. L.

aan III van 20 gtt „ p. L.

treden weer kloppingen op. III klopt zeer langzaam, de frequentie wordt grooter, wanneer nog 4 gtt p. L. toegevoegd worden.

Isobutylalcohol.

Een hart, dat op 100 mgr. KCl klopt wordt tot stilstand gebracht door een vloeistof bevattend 100 mgr. KCl + 9 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$. Dit evenwicht wordt door isobutylalcohol verbroken en wel door toevoeging van 50 gtt p. L. Na toevoeging van 30 gtt extra klopt het frequenter.

Ditzelfde hart wordt uitgewasschen gedurende een $\frac{1}{2}$ uur en opnieuw in evenwicht gebracht; de samenstelling van de evenwichtsvloeistof (100 KCl + 9 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$) behoefde niet gewijzigd te worden. Thans zijn eveneens 50 gtt voldoende het evenwicht te verbreken.

Door toevoeging van 70 mgr. KCl wordt een nieuw evenwicht gevormd, waarmee dus tevens bewezen is, dat de verschuiving naar den alpha-kant plaats vindt.

Uit de proeven door M. A. de Jongh verricht bleek, dat de alkoholen desensibiliseerend werken ten opzichte van kalium. Volledigheidshalve volgen hier nog een paar experimenten, die dit aantoonen.

Twee harten kloppen regelmatig op respectievelijk 80 en 100 mgr. KCl p. L. De KCl dosis wordt opgevoerd tot

stilstand volgt. Dit geschiedt bij het eene hart bij 180 mgr., bij het andere bij 250 mgr. KCl p. L.

Bij het eerste hart wordt 20 gtt propylalkohol gevoegd, bij het tweede 30 gtt isobutylalkohol. Beide harten gaan hierop kloppen.

De in onderstaande tabel vermelde waarden zijn de gemiddelden van de bij de proeven gevonden getallen. Ten deele zijn deze getallen ontleend aan de proeven van de Jongh.

	Evenwichtsverschuiving in gtt p.L.	Desensibiliseering voor kalium in gtt p.L.
Aethylalcohol ..	15	15
Propylalcohol ..	13	20
Isobutylalcohol..	50	40

Zoowel wat de evenwichtsverschuiving aangaat als wat de desensibiliseering betreft is de werking der alcoholen geheel identiek met die der vetzuren. Alleen bestaat er een groot quantitatief verschil.

De vetzuren werkten reeds in verdunningen van 1: 1000.000, de alcoholen eerst bij een verdunning van omstreeks 1: 1000. Evenals bij de vetzuren blijkt ook bij de alcoholen juist de stof met de grootste oppervlakte-activiteit het minst werkzaam te zijn. Bij beschouwing van bovenstaande tabel blijkt, dat de sterk actieve isobutylalkohol ongeveer in driemaal zoo groote dosis als de veel minder actieve aethylalkohol dezelfde werking op het radio-actief evenwicht vertoont.

§ 6. DE INVLOED VAN BLOEDSERUM OP HET RADIO-ACTIEF EVENWICHT.

Zooals reeds werd medegedeeld slaagde Jacques Loeb er in ook zeegeleieren kunstmatig te bevruchten met serum. Het eerst werd door hem gebruikt het bloedserum van bepaalde wormen (Sipunculiden). Ook met langeren tijd op 60° à 70° verwarmd serum waren de resultaten positief. Later slaagde Loeb ook met konijnen serum ¹⁾.

Aan het serum werd NaCl toegevoegd om een osmotischen druk te verkrijgen, even groot als die van zeewater. Hij stelt zich de vraag of er een overeenkomst is tusschen een kunstmatige bevruchting door cytolytinen en door vreemd serum. Een overeenkomst is er in de werking van beide groepen op roode bloedlichaampjes. Ook vreemd serum geeft vaak haemolyse.

Bovendien heeft Loeb verschillende malen volledig cytolyse der zeegeleieren zien optreden bij behandeling met konijnen-serum.

Afgezien van radio-actieve vraagstukken beschreef Clark ²⁾ het effect van serum op het versch geïsoleerde hart zoowel als op het hypodynamische hart. Op beide harten oefent het serum een gunstige, en versterkende werking uit. Het meest komt deze werking tot uiting aan het, door langdurige doorstrooming, hypodynamisch geworden kikkervorschhart. Hij ging na aan welke stoffen van het serum deze werking in het bijzonder toekwam en het bleek hem, dat genoemde

¹⁾ Loeb, Pflüger's Archiv Bd. 122, p. 20 D.

²⁾ Clark, Journ. of Physiol. vol. 54 p. 267.

gunstige werking geheel beperkt was tot de in alcohol oplosbare stoffen uit het serum. Voorts werd aangetoond, dat lecithine en tevens de zeepen der hoogere vetzuren deze werking kunnen uitoefenen.

Tevoren had Danilewski ¹⁾ al gevonden, dat lecithine op een uitgeput hart een gunstige werking uitoefent. Clark vergeleek de invloeden op het doorstroomde kikvorschhart, van serum, serumproteinen, alcoholisch extract van serum en lecithine. Onderstaande, aan Clark ontleende tabel, doet de werking dezer vier groepen op het hypodynamische kikvorschhart duidelijk uitkomen.

		Amplitudo van contracties	Frequentie
Serum.	0.5	80	20
	2	100	15
	5	100	50
Serumproteinen.	0.2	nihil	nihil
	0.5	nihil	nihil
	1	nihil	nihil
Alcoholisch extract.	0.001	20	nihil
	0.005	400	50
Lecithine.	0.0001	50	30
	0.001	100	80

Hoewel Clark niet bewees, dat het hypodynamisch worden van een hart uitsluitend het gevolg is van verlies aan lipoiden,

¹⁾ Danilewski, Journ. de Physiol. et de Pathol. norm. IX p. 909.

toch waren er gegevens voldoende om aan dit lipoiden-verlies een groote rol toe te kennen. Voorts vond Clark, dat de ionen der Ringersche oplossing op een hypodynamisch hart grooter invloed hebben, dan op een versch hart. Dit zou berusten op een, door verlies aan lipoiden, meer permeabel geworden celwand. Is deze verklaring juist dan moet ook het herstel van een hypodynamisch hart door lipoiden toevoeging, samengaan met een minder permeabel worden van den celwand.

De vraag doet zich voor: is er verband tusschen de werking van serum op de zeeegel eicel en de werking van serum op het kikvorschhart. Is Clark's opvatting de juiste dan zou er reeds een punt van overeenkomst zijn, wanneer tevens met Loeb aangenomen wordt, dat de cytolysinenwerking, althans aanvankelijk, berust op een permeabiliteitsverandering.

Om meer inzicht te krijgen in de serumwerking op de cel, speciaal op de hartspiercel, werd de invloed ervan nagegaan op het radio-actief evenwicht.

Drie geïsoleerde kikvorschharten (I, II en III) kloppen op resp. 0.6, 5 en 0.1 mgr. uranylnitrat p. L.

Voor elk hart wordt een evenwichtsvloeistof gezocht. Deze vloeistoffen hebben de volgende samenstelling:

- | | | | | | | |
|------|----------|--------------|---|----------|----------------|-------|
| I. | 0.6 mgr. | uranylnitrat | + | 200 mgr. | kaliumchloride | p. L. |
| II. | 5 mgr. | „ | + | 150 mgr. | „ | p. L. |
| III. | 0.1 mgr. | „ | + | 15 mgr. | „ | p. L. |

Aan I wordt toegevoegd 1 cc. versch konijnenserum. Het hart gaat hierdoor kloppen, terwijl het op dezelfde vloeistof zonder serum stil gaat staan.

Aan II wordt toegevoegd 4 cc. konijnenserum, waarop het hart eveneens gaat kloppen. Ook wanneer 4 cc. serum wordt toegevoegd, dat gedurende een half uur op 56° is verwarmd, wordt het evenwicht verbroken.

Aan III wordt 2 cc. serum toegevoegd, waardoor het hart gaat kloppen. Bijvoeging van 15 mgr. KCl p. L. doet het weer stilstaan, nogmaals bijvoeging van KCl (25 mgr. p. L.) veroorzaakt weer spontaan kloppen.

Het evenwicht wordt dus door konijnenserum naar den alpha-kant verbroken; ook door geïnactiveerd serum.

Om den invloed van serum op het hart na te gaan, wanneer het zich alleen onder kalium-invloed bevindt, worden drie kikvorschharten (I, II en III) door overmaat kaliumchloride juist tot stilstand gebracht. De benodigde hoeveelheden zijn :

I. 25 mgr. p. L.

II. 25 mgr. p. L.

III. 35 mgr. p. L.

Voor alle drie harten zijn 4 cc. versch konijnenserum noodig om weer kloppingen op te wekken. Het serum, dat aan III was toegevoegd, werd te voren op 60° gedurende een half uur verwarmd en had hetzelfde effect als het actieve serum.

Om de proefreeks compleet te maken werden nog twee harten in evenwicht gebracht uitsluitend met geïnactiveerd serum; dit evenwicht werd verbroken.

De evenwichtsvloeistoffen bestonden uit :

0.1 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 35 mgr. KCl p. L. en

1 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 30 mgr. KCl p. L.

Na toevoeging van 4 cc. geïnactiveerd konijnenserum gingen beide harten spontaan kloppen.

Uit de boven beschreven proeven blijkt in de eerste plaats, dat konynenserum het radio-actief evenwicht verbreekt.

Naar aanleiding hiervan doet zich eerst de vraag voor of het wellicht het in het serum aanwezige kalium zou kunnen zijn, dat voor deze evenwichtsverstoring aansprakelijk gesteld zou moeten worden. Afgezien van andere feiten is dit niet waarschijnlijk, wanneer gelet wordt op de hoeveelheid kalium, die met het serum toegevoegd werd.

De gemiddelde hoeveelheid kalium in serum aanwezig wordt berekend op ongeveer 0.25 mgr. per cm^3 . Gebruikt werd hoogstens 4 cc. serum dus 1 mgr. kalium zou hiermede per Liter R i n g e r toegevoegd zijn. Bij de beschreven experimenten zou zeer waarschijnlijk een hoeveelheid van 1 mgr. kalium p. L. geheel binnen de grenzen der variatiebreedte voor het kalium gelegen zijn. Wel zou met het kaliumgehalte van het serum rekening gehouden moeten worden, wanneer gewerkt werd met sterk uitgesproken zomerharten, die b.v. aan een kaliumdosis van 5 of 6 mgr. p. L. voldoende hebben. Een dergelijk geval deed zich bij onze proeven niet voor; de kleinste kaliumdosis, waarmee een evenwicht werd samengesteld bedroeg 25 mgr. p. L.

Ook calcium is in staat het radio-actief evenwicht te verbreken¹⁾, maar nooit in een zoo geringe hoeveelheid als hier met het serum werd toegevoegd.

Een tweede conclusie, welke uit de proeven is te trekken,

¹⁾ Detmar, Acad. Proefschrift 1919.

is, dat het serum de hartspiercellen voor kalium desensibiliseert.

Ten derde blijkt, dat het evenwicht naar de alpha-zijde verbroken wordt.

De serumwerking gaat dus geheel parallel met de vetzuurwerking en het is nu de vraag of de serumwerking geheel of ten deele berust op deze vetzuurwerking.

Lemeland ¹⁾ onderzocht sera quantitatief op vetzuren. Hij kwam met verschillende methoden tot hoeveelheden van 6 tot 19 mgr. vetzuur op 30 cc.paardenserum.

Nemen we aan, dat het vetzuurgehalte van konijnerserum hiervan niet veel verschilt dan werden in deze experimenten telkens met het serum hoeveelheden van 1 à 1.5 mgr. vetzuur toegevoegd. Uit de speciaal met vetzuur gedane proeven bleek, dat dergelijke hoeveelheden meest voldoende waren om het radio-actief evenwicht te verbreken. Hiermede zou dus de serumwerking reeds geheel verklaard kunnen worden. Bovendien is het feit, dat inactief serum zich gedraagt als onverwarmd serum, er geheel mee in overeenstemming. Er komen echter nog meer stoffen in het serum voor, die werkzaam kunnen zijn.

Door Clark's proeven viel in de eerste plaats de aandacht op de serumlipoiden. Van deze lipoiden was het lecithine geschikt om onderzocht te worden. Cholesterine was ongeschikt, omdat het in water absoluut onoplosbaar is, en een alcoholische oplossing onbruikbaar is, aangezien alcohol niet indifferent gebleken is. De talloze andere, in

¹⁾ Lemeland, C. R. Soc. de Biologie. 84 No. 12. 1921. p. 617.

serum voorkomende stoffen werden niet speciaal onderzocht.

Drie geïsoleerde harten (I, II en III) kloppen op resp. 6.25 en 15 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L.

Voor elk hart wordt een evenwichtsvloeistof gezocht. Deze vloeistoffen bevatten :

- | | | | | | | |
|------|----------|--------------|---|----------|----------------|-------|
| I. | 6.5 mgr. | uranylnitrat | + | 80 mgr. | kaliumchloride | p. L. |
| II. | 30 mgr. | „ | + | 525 mgr. | „ | p. L. |
| III. | 15 mgr. | „ | + | 180 mgr. | „ | p. L. |

Aan I wordt 12 cc. van een lecithine-oplossing toegevoegd waardoor het evenwicht verbroken wordt.

Aan II wordt 1.8 mgr. *propionas natricus* toegevoegd, waardoor het evenwicht wordt verbroken, de contracties zijn echter zeer klein. Thans wordt 7.5 cc. van de lecithine-oplossing er bij gevoegd. De contracties worden veel krachtiger en grooter.

Aan III wordt eveneens lecithine toegevoegd, 10 cc. zijn voldoende om het evenwicht te verbreken. Nu wordt kaliumchloride toegevoegd. Als 40 mgr. p. L. toegevoegd zijn, treedt een nieuwe stilstand op. Er is blijkbaar een nieuwe evenwichtsverhouding gevormd.

Uit bovenstaande proeven blijkt, dat lecithine het evenwicht verbreekt. Uit II en nog duidelijker uit III blijkt, dat een verschuiving plaats heeft naar den alpha-kant. Daar het lecithine blijkbaar in denzelfden zin werkt als propionzuren natrium, ligt het voor de hand om aan te nemen, dat het ook desensibiliseerend werkt voor kalium.

Ten bewijze hiervan worden nog een tweetal proeven gedaan, waarbij de kaliumdosis zoo hoog wordt genomen, dat de harten juist stilstaan. Deze hoeveelheden zijn voor

het eerste hart 680 mgr., voor het tweede 80 mgr. p. L. Voor beide harten is 10 cc. van de lecithine-oplossing voldoende om de giftige werking van het kalium op te heffen, waardoor de harten dus weer gaan kloppen.

Het lecithine desensibiliseert dus een kikvorschhart voor kalium.

Loewi¹⁾ kwam langs geheel anderen weg tot de conclusie, dat lecithine en ook oliezure natrium de giftige werking van een te hoge kaliumdosis remmen, m.a.w. het hart desensibiliseeren voor kalium. Voordat Loewi tot deze proeven overging was hem gebleken, dat het lecithine een dergelijke werking uitoefent op vergiften als choline, pilocarpine, enz. Hij zag een minder schadelijke werking van deze vergiften, wanneer het hart met lecithine behandeld was, dan wanneer dit niet het geval geweest was. Zijn opvatting omtrent Clark's hypodynamie bracht hem er toe ook den invloed van lecithine tegenover kalium na te gaan. Loewi beschouwt deze hypodynamie als een toestand, die het gevolg is van een relatief te sterke kaliumwerking, tengevolge van een ontoereikende calciumwerking. Deze laatste factor zou tot stand komen door een verlies aan lipoiden.

De volgende bewijzen worden hiervoor bijgebracht:

1. Het gelukt om een hypodynamisch hart te doen herstellen door toevoeging van enkel calciumchloride.
2. Hetzelfde kan ook bereikt worden door weglating van kalium; wordt een geringe hoeveelheid kalium toegevoegd, dan worden de contracties weer kleiner.

¹⁾ Loewi, Pflüger's Archiv. Bd. 187. p. 123.

Men zou dus de hypodynamie van een hart terug kunnen brengen tot een kaliumvergiftiging. Hierdoor geleid ging Loewi na, wat de lecithine invloed zou zijn bij een met opzet door kalium vergiftigd hart.

Hij deed dit op twee manieren, ten eerste bracht hij een relatieve kaliumovermaat teweeg door vermindering van het calciumgehalte. Nu werd lecithine toegevoegd en het hart herstelde zich. Hij wachtte niet met toevoeging van lecithine tot het hart geheel stilstond maar totdat de contracties duidelijk kleiner werden, daarna zag hij dan door lecithine een positief inotroop effect tot stand komen.

Daarna werd een hart vergiftigd door bij constant blijvende calcium-dosis, de kaliumdosis te verhoogen. Ook nu trad herstel op na toevoeging van lecithine. In beide gevallen kon hetzelfde bereikt worden door in plaats van lecithine, oliezure natrium te bezigen.

Loewi, kwam dus, een andere gedachtengang volgend, tot hetzelfde resultaat als het hierboven vermelde n.l. dat lecithine een hart voor kalium desensibiliseert.

De in het serum voorkomende lecithine zal de vetzuurwerking ondersteund hebben. Ook ten opzichte van de haemolyse vond Jarisch¹⁾, dat lipoid-, narcotica- en vetzuurwerking elkaar ondersteunen kunnen. Voorts vond Jarisch, dat lecithine roode bloedlichaamjes kan sensibiliseeren voor verschillende haemolysinen.

Faust en Tallquist²⁾ schrijven deze eigenschappen van het lecithine aan het in het molekuul voorkomende

¹⁾ Jarisch, Pflüger's Archiv. Bd. 186 p. 299.

²⁾ E. S. Faust, U. T. W. Tallquist. Archiv. f. exp. Pathol. Bd. 57.

oliezuur toe. Ook de lecithine werking zou dus niet anders zijn als een vetzuurwerking.

§ 7A. EEN DESENSIBILISEERENDE GROEP OLIGODYNAMISCHE ELEMENTEN.

Uit de voorgaande proeven is gebleken, dat cytolytinen het radio-actief evenwicht verbreken en dat dit berust op een desensibiliseerende werking, die ten opzichte van kalium wordt uitgeoefend. Deze laatste eigenschap hebben de cytolytinen met tal van andere stoffen gemeen en wel onder anderen met een groep metalen.

Alle, daartoe geschikte metalen werden achtereenvolgens onderzocht, op hun desensibiliseerend vermogen. Detmar had reeds aangetoond, dat het in de lyotrope reeks aan Ca, Str, en Ba voorafgaande Mg onwerkzaam is. De werkzaamheid dezer metalen neemt met hunne atoomgewichten toe. Het lag voor de hand, dat het zelfs aan het magnesium nog voorafgaande beryllium dus ook onwerkzaam zou zijn. Ten overvloede werd het nog speciaal onderzocht en bleek ook inderdaad onwerkzaam.

Van het calcium is deze eigenschap wel het langst bekend. Men kan deze werking van het calcium dadelijk afleiden uit de balanceeringsformule $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca}} = \text{constant}$.

Voor calcium in de plaats kan men in bovenstaande formule ook strontium¹⁾ zetten en onder zekere voorwaarden

¹⁾ Detmar, Acad. Proefschr. 19. Utrecht.

ook barium¹⁾, waaruit dus volgt. dat calcium en ook strontium en barium als desensibilisatoren voor K zijn te beschouwen. Voor kalium in de plaats kan men bovendien U en Th zetten.

Höber²⁾ heeft voorts een groep metalen onderzocht, die eveneens genoemde desensibiliseerende werking ten opzichte van kalium bezitten. Het zijn mangaan, cobalt en nikkel.

Höber schreef deze werking toe aan een kolloïdchemische eigenschap der tweewaardige metaalionen. De zwellende werking, die de eenwaardige ionen veroorzaken, in casu kaliumionen, wordt teniet gedaan door verschillende tweewaardige kationen.

Nu reeds zij erop gewezen, dat de werking van het calcium, strontium en barium eenerzijds en het mangaan, cobalt en nikkel anderszijds niet op dezelfde wijze verklaard kunnen worden, al voeren zij ook tot hetzelfde resultaat. Ware dit wel zoo, dan zou ook in de balanceeringsformule het Ca door Mn, Co of Ni vervangen kunnen worden en dit is geenszins het geval.

Het calcium, Str, en Ba hebben dus nog een specifieke eigenschap, die de andere tweewaardige metalen missen.

Buiten de reeks Be, Mg, Ca, St, Ba en die van Höber werden nog een drietal geheel andere metalen gevonden, die eveneens werkzaam bleken en wel het koper, zilver en goud.

Het koper, dat in den vorm van CuSO_4 gebruikt werd,

¹⁾ Detmar, Acad. Proefschr. Utrecht. Ook voor UO_2 zijn zij desensibilisatoren.

²⁾ Höber, Pflügers Archiv Bd. 182 p. 104.

slaat bovendien allengs neer en de werkzaamheid moet dus toegeschreven worden aan een zeer gering aantal koperionen, dat niettemin in de oplossingen aanwezig blijft. Het is dus niet doenlijk de concentratie te bepalen; een zeer kleine, oligodynamische, hoeveelheid is blijkbaar voldoende.

Op dezelfde wijze werkt het zilver. Het als AgNO_3 in de Ringersche vloeistof gebrachte zilver slaat dadelijk als AgCl neer. Absoluut onoplosbaar, is zelfs het AgCl niet en het geringe aantal Ag -ionen, dat in oplossing blijft, is in staat desensibiliseering tot stand te brengen en ook om het hart spoedig te beschadigen. Voor alle zekerheid voerde ik het experiment ook nog met kolloidaal zilver uit. Gebruikt werd het electrargol.

Dit electrargol werkt bij een hoeveelheid van 10 ccm. p. L. Er ontstaat echter na korten tijd eveneens een wit neerslag, zoodat de werking van electrargol wel, evenals van het zilvernitraat, berusten zal op een gering aantal in de oplossing zijnde zilverionen.

Het goud werd als goudchloride in de Ringersche oplossing gebracht. Daar het goud niet neersloeg, kon hier met meer nauwkeurigheid de hoeveelheid bepaald worden, waarbij desensibilisatie voor kalium optrad. Aanwending van 10 à 20 gtt van een $\frac{1}{2}$ % oplossing voerden tot het gewenschte resultaat.

Omdat — zooals reeds boven werd medegedeeld — CuSO_4 en AgNO_3 steeds voor een deel neerslaan in de doorstroomingsvloeistof, kan niet met zekerheid de hoeveelheid, die op het hart zijn werking kan uitoefenen worden opgegeven. Of deze metalen ook wat hun verschuiving van

het evenwicht aangaat, zich houden aan het periodiek systeem valt dus uit mijn proeven niet te besluiten.

Met goud, dat als goudchloride werd aangewend, kon geen evenwichtsverbreking verkregen worden. Ook wanneer volgens de gewone wijze te werk gegaan werd kon geen desensibilisatie voor kalium aangetoond worden. Wel gelukte dit op eenigszins andere wijze.

Werd een hart juist tot stilstand gebracht door een te groote KCl dosis, dan kon toevoeging van goudchloride geen pulsaties opwekken.

Werd echter een op kleiner kaliumdosis goed kloppend hart doorstroomd met de te hooge dosis, waarbij *tevoren* een voldoende hoeveelheid goudchloride gevoegd was, dan klopte zulk een hart door, terwijl het op dezelfde vloeistof zonder goudchloride dadelijk stilstond.

Drie harten (I, II, III) kloppen goed op 30, 80 en 20 mgr. KCl p. L. De dosis, waarbij juist stilstand volgt zijn :

I. 50 mgr. KCl p. L.

II. 200 mgr. KCl p. L.

III. 50 mgr. KCl p. L.

De harten worden nu in kloppenden toestand plotseling doorstroomd met bovenstaande vloeistoffen, waarbij goudchloride. De vloeistoffen hebben nu de volgende samenstelling:

I. 50 mgr. KCl + 5 gtt $\frac{1}{2}\%$ goudchloride p. L.

II. 200 mgr. KCl + 10 gtt $\frac{1}{2}\%$ „ p. L.

III. 50 mgr. KCl + 10 gtt $\frac{1}{2}\%$ „ p. L.

Alle drie harten blijven thans doorkloppen. Zelfs kan nu nog de KCl dosis met 16 à 20 mgr. p. L. verhoogd worden zonder dat stilstand optreedt. Hieruit mag dus zeer zeker

besloten worden, dat ook goud een hart voor kalium desensibiliseert.

Een verklaring van het bovenbeschreven eigenaardige verschijnsel, dat goudchloride het evenwicht niet verschuift en toch blijkt desensibiliseerend te werken voor kalium, zou theoretisch te vinden zijn in het feit, dat het goudchloride zoowel voor uraan als voor kalium desensibiliseert en wel in dezelfde mate. Daardoor zou het geen invloed op het evenwicht kunnen uitoefenen.

Uitgaande van deze veronderstelling werd een hart juist tot stilstand gebracht door doorstrooming met kaliumlooze Ringer, waarbij per Liter 44 mgr. uraan was gevoegd. Bij toevoeging van 1 mgr. goudchloride per Liter werden geen contracties waargenomen, bij 2 mgr. p. Liter verschenen fraaie contracties, die bij 3 mgr. onmiddelijk staakten. Dit laatste was waarschijnlijk het gevolg aan de beschadiging van het hart door het zeer giftige goudchloride, althans het hart was ook na langere doorstroomingen met K-looze Ringer niet meer tot contractie te bewegen.

In tabel gebracht het volgende:

1 L. K-looze Ringer + 44 mgr. uraan	= stilstand
1 " " " + 44 mgr. uraan + 1 mgr. AuCl_2	= stilstand
1 " " " + 44 mgr. uraan + 2 mgr. AuCl_2	= kloppen
1 " " " + 44 mgr. uraan + 3 mgr. AuCl_2	= beschadiging en blijvende stilstand.

Goudchloride desensibiliseert — zooals uit deze proeven blijkt, — dus zoowel voor U als voor K, in beide gevallen

in ongeveer dezelfde mate (1 à 2 mgr. per Liter) en kan dus *geen* verschuiving van het evenwicht tengevolge hebben.

Ag.

Een hart klopt op 3 mgr. uranyl nitraat per L. Bijgevoegd wordt KCl om een evenwichtstoestand te verkrijgen.

3 mgr. uraan + 35 mgr. kalium per L. vormen een evenwicht. Toegevoegd wordt tot 10 c.M.³ electrargol. Het hart gaat kloppen. Bijvoeging van 30 mgr. KCl doet het weer stilstaan. Het evenwicht is blijkbaar naar den alfa-kant verbroken.

Een tweede hart op 100 mgr. kloppend, staat stil op de volgende evenwichtsvloeistof:

3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. + 100 mgr. KCl p. L.

Nu wordt toegevoegd 10 mgr. AgNO_3 . Het evenwicht wordt verbroken, maar het hart is sterk beschadigd.

Twee harten worden door overmaat KCl juist tot stilstand gebracht, resp. 600 en 350 mgr. p. L. Aan beide vloeistoffen moet 20 mgr. AgNO_3 toegevoegd worden om pulsaties op te wekken. Beide harten zijn sterk beschadigd.

Ook het zilver desensibiliseert het hart voor het kalium.

Cu.

Twee harten kloppen op 100 en 200 mgr. KCl p. L. Door bijvoeging van uranyl nitraat worden twee evenwichtsvloeistoffen gemaakt. Deze bestaan uit:

8 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 150 mgr. KCl p. L. en

10 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 200 mgr. KCl. p. L.

Aan beide vloeistoffen worden eenige druppels eener CuSO_4 oplossing toegevoegd. Beide harten voeren een reeks kloppingen uit, waarna zij in tonus stil gaan staan en onprikkelbaar blijken geworden te zijn. Doorstrooming met een geschikte kopervrije vloeistof doet de harten niet herleven.

Twee nieuwe harten, beide op 200 mgr. KCl kloppend, worden juist tot stilstand gebracht door verhooging van de kaliumdosis.

Ze staan bij resp. 280 en 250 KCl mgr. p. L. stil. Nadat een paar druppels CuSO_4 toegevoegd zijn, volgt een reeks contracties, daarna staan de harten in tonus stil en zijn aanvankelijk onprikkelbaar. Na doorstrooming met koper-vrije vloeistof gaan beide harten weer pulseeren met zeer kleine contracties, terwijl er een blijvende tonusverhoging ontstaan is.

Koper blijkt dus als desensibilisator werkzaam te zijn, maar in hooge mate toxisch. Voor meer langdurige of uitgebreide experimenten is het dan ook ongeschikt.

Er zijn nog enkele sterk haemolyseerende stoffen, die om verschillende redenen niet voor nadere bespreking in aanmerking kwamen.

Behalve de reeds genoemde alcoholen werd ook aether onderzocht aangaande het vermogen een radio-actief evenwicht te verschuiven. Deze stof werd te voren reeds door T. P. Feenstra beproefd, die er een verschuiving mee kon bewerkstelligen. Uit de door mij verrichte proeven bleek zulk een verschuivende werking niet. Omgekeerd was het met het glycocholzure-natrium. Dit bleek wel werkzaam,

maar niet alvorens er hoeveelheden aangewend werden, die veel grooter waren dan gewoonlijk gebezigd behoeften te worden. De groote haemolytische kracht dezer stof maakte het waarschijnlijk, dat, evenals van bijv. de vetzuren, minimale hoeveelheden voldoende zijn om een radio-actief evenwicht te verbreken (fig. III).

Werken vetzuren in verdunning van ongeveer 1 : 1.000.000, glycocholzure-natrium ontvouwde pas een werkzaamheid in verdunning van 1 : 50000. Een verklaring hiervoor is voornog niet te geven. Berust de verschuivende werking van glycocholzuur en misschien ook van aether evenals de werking der andere onderzochte stoffen op desensibiliseering, dan is het mogelijk, dat er een desensibiliseering van het hart voor β - zoowel als voor α -stralen plaats vindt. Het is mogelijk, dat de werkingen op beide soorten stralen uitgeoefend, even groot of althans ten naastebij even groot zijn, waarvan het noodzakelijk gevolg, dat geen van beiden de overhand krijgt en dus van een verbreking van het evenwicht niets blijkt.

Indien dit juist ware, dan zou bij het verrichten van een desensibiliseeringsproef, waarbij slechts een der beide stralensoorten aanwezig is ook een positief resultaat moeten verkregen worden met een geringe hoeveelheid glycocholzure-natrium.

Het is mogelijk, dat, wanneer een poging om het radio-fysiologisch evenwicht te verbreken een negatieven uitslag geeft, dit niet het gevolg is van de onwerkzaamheid der onderzochte stof, doch berust op een precies even groote werking op den α -straler als op den β -straler.

B. Alcaloiden.

Door Dr. H. Zeehuisen¹⁾ werd een groot aantal stoffen onderzocht, alle behorende tot de alcaloiden. Deze alcaloiden werden in bepaalde doseering aan de Ringersche vloeistof toegevoegd en bovendien vastgesteld welke hun invloed is op het geïsoleerde kikkvorschhart zonder meer.

Het bleek, dat een groot aantal dezer stoffen in staat was het radio-actief evenwicht te verbreken, andere echter waren zonder invloed,

Eenige resultaten van Zeehuisen's onderzoek worden in onderstaande tabel weergegeven.

	Evenw. verbr. naar α - of β -kant	Haemolyse- dosis	Niet verbrekend	Geen haemolyse- dosis
Chinine . . .	α -kant	1 : 200	lobeline	1 : 8 000 meer lost niet op
Eucaïne . . .	α - „	1 : 200	caffeine	1 : 200
Pilocarpine . .	α - „	1 : 600	strychnine	1 : 200
Nicotine . . .	β - „	1 : 700	morphine	1 : 166
Cinchonine . .	β - „	1 : 3 000 (spoor)	papaverine	onoplosbaar
Coniïne . . .	α - „	1 : 6 000	pyridine	geen enkele dosis
Sparteïne . . .	α - „	1 : 10 000	atropine	1 : 166

Bij beschouwing van deze tabel valt in de eerste plaats op, dat de alcaloiden, welke het evenwicht verbreken, ook haemolytisch werken en wel in geringe concentratie.

De stoffen, welke geen invloed op het radio-actief even-

¹⁾ Nog niet gepubliceerde onderzoeken.

wicht uitoefenen, werken alle bij veel sterker concentratie niet-haemolytisch.

Ook hier blijkt dus weer van een samengaan van haemolyse en evenwichtsverbreking.

Bovendien is door Zeehuisen voor sommige dezer stoffen nagegaan, welke hun invloed is op kalium resp. uranium afzonderlijk. Het bleek dat sparteine en eucaine, desensibiliseerend werken ten opzichte van kalium zoowel als van uranium. De evenwichtsverschuiving komt dus hier tot stand door het *verschil* in desensibiliseerende kracht.

Het feit, dat alle haemolytisch werkzame alcaliïden ook het evenwicht verschuiven, leidt er toe om na te gaan of zij ook andere oppervlakte-werkingen uitoefenen. Voornamelijk komt dan hun oppervlakte-spanning-verlagende werking ter sprake.

Zeehuisen²⁾ heeft de oppervlakte-activiteit van een aantal alcaloïden, waaronder ook bovenstaande, nagegaan en steeds verlaging der oppervlaktespanning van water door toevoeging ervan gevonden.

Toch kan de oppervlakte-activiteit op zich zelf geen afdoende opheldering geven van hetgeen er voorvalt bij de verschuivingen. De laatste zijn de gevolgen van de quantitative verschillen in tegen elkaar opwegende werkingen. Wil men zich bevredigd gevoelen door een verkregen inzicht, dan zullen dus de bekend geworden waarden moeten kloppen en dit doen zij niet. Uit onze proeven blijkt, dat één-basische vetzuren een verschuiving teweeg brengen in een concen-

²⁾ H. Zeehuisen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 86, 1920.

tratie 1:1.000.000, terwijl het tegenover water veel sterker oppervlak-actieve glycocholzure-natrium het eerst in een concentratie 1:5.000 doet. Wel is waar zijn de grenslagen anders: in de druppelgetalproeven de grenslaag lucht—water, in de hartproeven de grenslaag lipoid—zoutoplossing, en behoeven ons de quantitatief uiteenlopende verhoudingen dus allermint te verwonderen, maar wij worden toch onmachtig uit de cijfers geoorloofde gevolgtrekkingen te maken en kunnen dus geen andere slotsom uit de tot dusverre opgedane ervaringen opmaken, dan deze, dat de verschuivingsprocessen vermoedelijk iets met de grenslagen te doen hebben, o.a. ook die, welke met cytolyse en haemolyse iets uitstaande hebben.

§ 8. BESCHOUWINGEN.

In § 2 werd reeds gesproken over het bestaan van seizoenverschillen bij kikvorschen. In verband hiermede werd toen de sensibiliseerende werking voor kalium van fluoresceïne en eosine genoemd, ook de analoge werking van adrenaline en choline kwam ter sprake. Is een dezer vier stoffen in de voedingsvloei-stof aanwezig dan heeft het hart minder kalium noodig om te functionneeren, dan wanneer bedoelde stof ontbreekt.

Door Streef is een modelproef verricht, die een nader inzicht geeft, omtrent den aard der werking dezer stoffen.

Streef onderzocht fluoresceïne en eosine. Deze stoffen

zouden zich volgens Streef aan het endotheel der hartwand hechten; het eosine zou het fluoresceïne kunnen verdringen. Dit laatste vond steun in de resultaten van proeven, waarbij deze stoffen in aanraking werden gebracht met adsorbentia.

J. B. Zwaardemaker deed hetzelfde voor adrenaline en choline.

Behalve deze sensibiliseerende stoffen werden ook desensibiliseerende agentia gevonden, stoffen dus, die de kalium-adsorptie belemmeren, tengevolge waarvan aan een hart voor de goede functie meer kalium moet toegevoerd worden.

Het waren calcium, strontium en barium, waarvan deze eigenschap het eerste bekend werd¹⁾.

Een goed middel om dergelijke stoffen op het spoor te komen werd gevonden in het radio-physiologisch evenwicht. Hierbij toch staat het hart stil door de gelijktijdige aanwezigheid van de negatieve β -stralen van het kalium en de positief geladen α -stralen van het uranium. Gaat nu door toevoeging van de te onderzoeken stof het hart weer kloppen, dan heeft een der beide, het evenwicht samenstellende, componenten, de overhand gekregen. Men is dan aanvankelijk nog in het onzekere, welke van de beide radioactieve elementen het overwicht heeft herkegen. Dit kan men echter spoedig te weten komen door na te gaan welk van de beide elementen nog toegevoegd moet worden om opnieuw een evenwicht te verkrijgen.

De stof, die het evenwicht verbreekt kan werkzaam zijn door sensibiliseering of door desensibiliseering. Om dit

¹⁾ De t m a r, Academisch Proefschrift, 1920.

na te gaan waren de, in de voorgaande paragrafen beschreven experimenten noodig. Op deze wijze onderzocht werd dan ook gevonden:

- 1^o. dat stoffen, behorende tot de groep der cytolytinen, het evenwicht zoodanig verbreken, dat een extra hoeveelheid kalium moet worden toegevoegd om het weer te herstellen.
- 2^o. dat hier niet een sensibiliseerende werking voor den alpha-straler plaats vindt, doch een desensibiliseerende werking voor den bèta-straler; m.a.w. het kalium wordt door de cytolytinen een belemmering in den weg gelegd (gezien de proeven is geen andere verklaring mogelijk).

Deze processen gaan blijkbaar buiten den rol om, die het calcium in de Ringer'sche vloeistof speelt. De werking der cytolytinen werd niet door die van het calcium beïnvloed. Dit kwam aan het licht door evenwichten samen te stellen bij een hooge zoowel als bij een lage calciumdosis, de hoeveelheid voor de verbreking benodigde cytolytische stof bleek dan gelijk te blijven.

Een derde groep desensibilisatoren werd gevonden in de oligo-dynamisch werkzame metalen koper, zilver en goud. Zooals we in § 7 gezien hebben, zijn ook ter verschuiving van een radio-physiologisch evenwicht onbeduidende hoeveelheden toereikend. Door eenzelfde kleine hoeveelheid wordt de grens, waarbij een dosis kalium toxisch werkt, verhoogd. Men heeft dus bij aanwending dezer metalen meer kalium noodig om een hart te vergiften dan zonder genoemde metalen. Omgekeerd kan men, wanneer men een hart door

teveel kalium heeft doen stilstaan, het weer aan het kloppen krijgen door toevoeging van een der oligo-dynamische metalen.

Een vierde groep treft men aan in mangaan, kobalt en nikkel. Voor deze stoffen toonde reeds Höber ¹⁾ aan, dat zij evenals koper, goud en zilver de toxische grens voor kalium verhoogden. Höber wendde hoeveelheden aan van ongeveer 200 mgr. per Liter en ook ik had voor het verbreken van het evenwicht een dergelijke hoeveelheid nodig. Tot zoover is het verschil van deze metalen met die der voorgaande groep dus slechts van quantitatieven aard.

Er zijn dus vier groepen van desensibilisatoren, die chemisch ver van elkaar staan. Drie ervan zijn metaal-ionen, een vierde kan saamgevat worden onder den naam van cytolytinen. De drie groepen metalen behooren tot verschillende reeksen van het periodiek systeem van Mendeleeff.

Elke groep voor zich bezit onderling chemische verwantschap. Beschouwen we eerst de reeks, waarin het calcium voorkomt, dan blijkt deze reeks te bestaan uit de volgende, onder elkaar gerangschikte elementen: Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium en Barium.

Het beryllium werd door mij onderzocht wat betreft de werkzaamheid op het kikvorschhart. Het bleek, dat het radio-physiologisch evenwicht, zelfs door grootere hoeveelheden van dit metaal niet verbroken wordt. Aan het beryllium

¹⁾ Een verschil valt dadelijk in het oog als men hun toxische werkingen met elkaar vergelijkt. Zijn mangaan, kobalt en nikkel reeds werkzaam bij volkomen onschadelijke hoeveelheden, anders is het met de oligo-dynamische metalen, waarbij de toxische dosis met de werkzame dosis haast samenvalt.

kan dus geen desensibiliseerend vermogen worden toegeschreven. Ook bleek, dat van een schadelijke werking van dit element niet gesproken kan worden.

De tweede term van de reeks, het magnesium, mist eveneens het vermogen een radio-physiologisch evenwicht te beïnvloeden. Wel werd bij aanwending van grootere hoeveelheden een licht schadelijke werking aangetroffen.

Het op het magnesium volgende calcium heeft alle eigenschappen, die het als een desensibilisator voor kalium kenmerkt, het verschuift het radio-physiologisch evenwicht en verhoogt de grens, waarbij kalium toxisch wordt.

Er zij hier tevens op gewezen, dat de hier bedoelde werking van calcium ten opzichte van kalium streng gescheiden moet blijven van de antagonistische werking van calcium tegenover kalium, zooals die ter sprake komt bij het balanceeringsvraagstuk ¹⁾.

Het strontium kan in een adem genoemd worden met het calcium. Alles wat voor dit laatste element geldt, geldt, ook voor strontium. Ook het barium kan, in principe met de twee bovengeplaatste elementen op een lijn gesteld worden. Echter krijgt men hierbij reeds te maken met een lastige nevenwerking, n.l. de toxiciteit. Het experimenteren met dit element levert dus moeilijkheden op. De werkzame en toxische dosis zijn hier vrijwel even hoog, zoodat proeven van langen duur niet uitgevoerd kunnen worden. Onoverkomelijk wordt dit bezwaar als de toxische dosis kleiner is dan de werkzame.

¹⁾ T. P. Feenstra, Acad. Proefschrift, Utrecht, 1921.

Wil men dus de elementen uit deze reeks van het periodiek systeem naar hunne werkzaamheid rangschikken, dan komt men tot de volgende groepeerings:



Koper, zilver en goud staan eveneens in eenzelfde verticale reeks. Alle drie zijn deze metalen desensibilisatoren. In het periodiek systeem staat koper bovenaan, daaronder zilver en ten slotte goud. Wat toxiciteit betreft staat koper eveneens bovenaan, daarna zilver en goud. De verschillen hierin zijn echter niet zeer groot, daar alle drie metalen spoedig schadelijk werken. De hoeveelheden, waarbij deze stoffen werken zijn om boven vermelde reden niet nauwkeurig te bepalen, uitgezonderd het goud, dat in RINGERsche vloeistof niet, zooals de beide voorgaande, neerslaat. Toch blijkt uit den tijd, waarin deze metalen een hart schadelijk beïnvloeden, dat koper het meest giftig is en goud nog het minst.

Merkwaardig is het, dat wanneer men deze groep metalen beschouwt en de hiervóór besproken groep Be, Mg, Ca, Sr, Ba, bij de eerste groep, de in het periodiek systeem bovenaan geplaatste stof n.l. het koper, het sterkste blijkt te werken, terwijl de werkzaamheid bij elk lager geplaatst element afneemt; bij de tweede besproken groep is het juist omgekeerd en neemt de werkzaamheid naar beneden gaande toe.

De volgende groep metalen, mangaan, kobalt en nikkel zijn eveneens in een reeks van het periodiek systeem gerangschikt, maar volgen elkaar in horizontalen zin op.

De hoeveelheden, waarbij deze stoffen werkzaam zijn op het radio-physiologisch evenwicht, zijn vrijwel even

groot. Tusschen mangaan en kobalt is in het periodiek systeem nog het ijzer gerangschikt. Het ligt voor de hand aan te nemen, dat ijzer bij eenzelfde dosis werkzaam zijn zou als de ernaast geplaatste metalen mangaan en kobalt.

Het ijzer slaat in de Ringer'sche vloeistof gebracht echter dadelijk neer. Nu lost er, evenals van koper en zilver wel iets op, doch het spreekt van zelf, dat dit geen hoeveelheden zijn van 200 à 300 mgr. p. L., terwijl toch een dergelijke hoeveelheid verwacht wordt noodig te zijn. Hierdoor werd het dus onmogelijk het ijzer te onderzoeken.

Thans doet zich de vraag voor: Hoe heeft men zich de werking dezer metaalionen voor te stellen?

Wil men zich een voorstelling vormen van de werking dezer ionen ten opzichte van de radio-actieve ionen, dan is het noodig eerst een meening te hebben aangaande de wijze, waarop de radio-actieve ionen de spiercel beïnvloeden. Willen radio-actieve ionen een invloed op de spiercel uitoefenen, dan is het noodzakelijk, dat zij met de cel in contact geraken.

Men zou ten eerste kunnen denken aan een chemische binding der ionen met het celprotoplasma. Ten tweede zou een adsorptie-binding mogelijk zijn. Dit laatste is volgens Zwaardemaker het meest waarschijnlijk. Immers wanneer men een hart afwisselend onder invloed brengt van verschillende radio-actieve stoffen, dan reageert het hart zoo goed als dadelijk hierop, terwijl het proces bovendien ook onmiddellijk omkeerbaar is. Met een adsorptiebinding is dit geheel in overeenstemming te brengen, met een chemische binding minder gemakkelijk.

Radioactieve ionen zijn dus, zoo nemen wij aan, aan de spiercel geadsorbeerd. Bij een radio-physiologisch evenwicht zijn er tweeërlei radio-actieve ionen aan de cel geadsorbeerd. Wordt nu door een der bovengenoemde metalen zulk een evenwicht verbroken, dan kan men zich voorstellen, dat door de metaalionen de radio-actieve ionen van de celoppervlakte verdrongen worden. Deze ionen zullen niet juist in aequiradio-actieve hoeveelheid verdrongen worden met het gevolg, dat een van beide radio-actieve elementen aan de celoppervlakte de overhand krijgt en het evenwicht verbroken wordt. Willen de toegevoegde metaalionen zulk een verdringing veroorzaken, dan is het noodig, dat ze in voldoende mate aanwezig zijn. De concentratie van de toegevoegde hoeveelheid metaalzout moet in casu van dezelfde orde zijn als de concentratie van de aanwezige hoeveelheid kaliumchloride. Bij de calciumgroep is aan deze voorwaarde voldaan en kan dus haar werking door adsorptie-verdringing verklaard worden. Hetzelfde is het geval met de mangaan-kobalt-nikkelgroep.

Dat de concentratie in verband staat met de geadsorbeerde hoeveelheid vindt steun bij hetgeen de fysische chemie hieromtrent leert. Dit komt in de volgende formule tot uiting: ¹⁾

$$\frac{x}{m} = ac \frac{1}{n}$$

Hierin beteekent x de hoeveelheid geadsorbeerde stof, m de hoeveelheid adsorbeerende stof, c de concentratie

¹⁾ R. H ö b e r, Physik. Chemie d. Zelle ünd d. Gew. pag. 162, 5e Aufl.

van de niet geadsorbeerde stof en a en n zijn empirische constanten. $\frac{x}{m}$ kan als een uitdrukking voor de concentratie van de geadsorbeerde stof aan de celoppervlakte gelden daar de hoeveelheid van het adsorbens m met zijn oppervlakte recht evenredig is.

Het is bekend, dat metaalionen de oppervlakte spanning voor de grenslaag water-lucht verhoogen. Zij zullen zich dus niet in deze grenslaag ophoopen. Gold dit ook voor de grenslaag protoplasma-water dan zou hierdoor de adsorptie aan de celoppervlakte bemoeilijkt worden.

Er is echter geen reden om aan te nemen, dat hetgeen geldt voor de grenslaag lucht-water ook zou gelden voor de grenslaag protoplasma-water.

Volgens Lewis ¹⁾ wordt de oppervlakte-spanning in de grenslaag koolwaterstof-olie verlaagd door verschillende anorganische zouten als AgNO_3 , CaCl_2 , KCl , BaCl_2 . Deze stoffen worden dus in de grenslaag opgehoopt.

Evenmin mag men, hetgeen van toepassing is op deze door Lewis onderzochte grenslaag, toepassen op de grenslaag protoplasma-water. Zoolang men niet precies weet welke stoffen in de celoppervlakte voorkomen en in welke verhouding ze er voorkomen, zoolang zal men nooit tot een verklaring kunnen komen van de physiologische processen, die zich bij de opname van stoffen door de cellen, afspelen.

Neuschloss ²⁾ onderzocht den invloed van kalium en

¹⁾ Lewis, Philos. mag. (6) p. 17, 1909.

²⁾ Neuschloss, Pflüger's Archiv Bd. 181, p. 17.

natrium in verschillende verhoudingen op lecithine. Elk voor zich verhoogen deze metalen de oppervlakte-spanning. Tezamen aangewend in verhouding van $\text{Na}:\text{K} = 20:1$ is er van een verhooging der oppervlakte-spanning niets meer te bemerken. Toevalligerwijs komen deze elementen juist in de genoemde verhouding in de Ringersche vloeistof voor.

Ter verklaring van de adsorptie aan de cel heeft men aan Neuschloss' onderzoekingen wel iets meer, daar volgens sommigen de celoppervlakte voor een groot deel uit lecithine zou bestaan. De ophooping in een grenslaag wordt dus voor de metaalionen ook bepaald door de verhoudingen, waarin deze ionen in oplossing zijn. Uit dien hoofde zou het dus mogelijk zijn, dat de door mij aangewende metalen zich in de grenslaag protoplasma-water ophoopen, daar zij juist in een verhouding voorkwamen, waarbij de oppervlakte-spanning dezer grenslaag verminderd werd.

Bij de verklaring van de werking der oligo-dynamische metalen stuit men op een andere moeilijkheid. Deze ionen werken reeds in minimale concentratie. Wordt een aantal ionen, met deze concentratie in overeenstemming, aan de spiercel geadsorbeerd, dan is het bezwaarlijk aan te nemen, dat deze enkele ionen in staat zouden zijn een belangrijk deel der in veel grooter aantal aanwezige andere ionen te verdringen.

Er is intusschen wel een uitweg te bedenken.

Een bekend verschijnsel is de toxische werking der koper-ionen in zeer geringe concentratie, op algen.

Nu wordt dit verklaard, door aan te nemen, dat de koper-

ionen zich aan de oppervlakte der algen verzamelen en daar dus in veel grootere concentratie aanwezig zijn dan in de omringende vloeistof. Past men een dergelijke verklaring op onze proeven toe, dan moet men aan de oppervlakte der spiercellen een veel grootere concentratie oligo-dynamische ionen aantreffen dan in doorstroombingsvloeistof. Wanneer dit juist is zou er dus ook hierbij van adsorptie-verdringing sprake kunnen zijn.

Een reden om dit aan te nemen, kan men verder vinden in de resultaten van proeven, die, aanvankelijk met een geheel ander doel begonnen waren. Wordt n.l. een hart doorstroemd met calciumlooze vloeistof, dan zal het in den regel nog eenigen tijd voortkloppen. Voegt men bij een dergelijke calciumlooze doorstrooming aan de vloeistof koper-sulfaat toe, dan ontstaat er geen tonusverhooging, wat daarentegen wel geschiedt als calcium reeds aanwezig is.

Voegt men, *nadat* koper toegevoegd was, calciumchloride toe, dan ontstaat hierdoor echter geen tonusverhooging.

Eerst wanneer men, na de kopertoevoeging, met een andere vloeistof doorstroomt, die geen koper doch wel calcium bevat, treedt er terstond een tonusverhooging op, m.a.w. wil koper tonus veroorzaken, dan moet calcium vooraf aanwezig zijn. Is echter het koper aan de calciumvrije, resp. calcium-arme cel eenmaal geadsorbeerd, dan is het calcium niet in staat het koper te verdringen en de opengekomen plaatsen in te nemen. Het koper is er wel toe in staat het kalium te verdringen, getuige de tonus, die optreedt, wanneer men aan een calciumhoudende vloeistof koper toevoegt.

Wordt nu, zooals in boven beschreven proef gedaan

werd, na de kopertoevoeging doorstroomd met kopervrije-, calcium-houdende vloeistof, dan werd een deel van het koper uitgespoeld en kon het calcium geadsorbeerd worden, terwijl het niet uitgespoelde deel van het koper blijkbaar de kalium-adsorptie verhindert.

Voorts dient bij de verklaring der oligo-dynamisch werkzame metalen in het oog gehouden te worden, dat bij kleine concentraties de adsorptie betrekkelijk sterker is dan bij groote concentraties. Beschouwt men n.l. de adsorptie van azijnzuur in waterige oplossing aan beenderkool, dan blijkt, dat bij toename van de waarde c (zie bovenstaande formule) van 0.02 tot 2, de waarde voor $\frac{x}{m}$ toeneemt van 0.4 tot 4. (Höber).

Kan men de desensibiliseerende werking der metaalatomen door onderlinge adsorptie verdringing verklaren, niet zoo eenvoudig kan men zich de werking der cytolytinen voorstellen. Hun desensibiliseerende werking hebben ze gemeen met de bovengenoemde metalen, onderling hebben ze, behalve hun celoplossend vermogen, nog de eigenschap gemeen membranen te vormen bij zeegeleieren.

Uit Loeb's kunstmatige bevruchtingsproeven bleek, dat de aangewende cytolytinen eerst aanleiding geven tot een verdichting der buitenste cellagen. Hij had gronden de cytolytinenwerking te verklaren uit de daarmee gepaard gaande oplossing ¹⁾ van lipoiden.

„Men krijgt den indruk”, schrijft Loeb ²⁾, „dat mem-

¹⁾ J. Loeb, Pflüger's Arch. Bd. 122, 1908, p. 199.

²⁾ J. Loeb, Oppenheimer's Hdb. der Biochemie II¹, p. 85.

braamvorming berust op een in oplossing gaan van de lipoiden aan de peripherie van het ei, terwijl cytolyse optreedt als bovendien nog de lipoiden binnen in het ei opgelost worden."

Daar b.v. saponine relatief langzaam door het cytoplasma diffundeert, kon hij ten bewijze van zijn opvatting, beide processen, nl. membraanvorming, en cytolyse, scheiden. Na de membraanvorming door saponine-oplossing werden de eieren overgebracht in zeewater en ontwikkelden zich verder normaal. Overton's opvatting, dat iedere cel een oppervlakte-lamel van lipoiden bezit en dat cytolyse op een oplossing van deze lamel berust acht Loeb, zooals reeds werd medegedeeld, onjuist. Hij beschouwt het protoplasma als een kolloidale oplossing, waarin zich een lipoide phase bevindt. Volledige cytolyse zou nu tot stand komen, wanneer deze lipoiden worden opgelost; een oplossing alleen aan de peripherie zou een membraan doen ontstaan. Deze membraan, dus niet uit lipoiden bestaande, lost dan ook niet op in benzol en andere lipoid-oplossende middelen.

W. Straub ¹⁾ houdt eveneens vast aan de celmembraan-theorie. Hij brengt het tot stand komen van kunstmatige bevruchting in verband met een permeabiliteitsverandering der membraan door de cytolsinen. Straub grondt deze hypothese op zijn inzichten aangaande de narcose, die hij als een toestand beschouwt, waarbij de membranen der zenuwcellen tijdelijk totaal impermeabel zijn geworden. Een gedeeltelijke storing der permeabiliteit, hier een gedeeltelijke

¹⁾ J. Loeb, Ges. deut. Nat. forsch. 1912.

permeabiliteitsvermindering, zou oorzaak zijn, dat de intracellulaire processen in nieuwe banen gevoerd worden, zooals het bij de kunstmatige bevruchtingsproeven tot uiting komt.

v. Knaffl-Lenz¹⁾ neemt ook het bestaan van een celmembraan aan. Hij is echter van opvatting, dat deze niet uit lipoiden bestaat, doch uit stoffen, die tot de eiwitten gerekend moeten worden. Wordt door narcotica haemolyse veroorzaakt, dan geschiedt dit, volgens dezen onderzoeker, door de toestandsverandering, die de protoplasma-colloïden ondergaan. Die opvatting is met die van Loeb in overeenstemming te brengen. Volgens Loeb zijn dan de protoplasma-colloïden, die een verandering ondergaan, de lipoiden, die in oplossing gaan.

Bechhold²⁾ spreekt, althans bij roode bloedcellen, van een lecithine-membraan. Deze membraan bevat echter niet uitsluitend lecithine doch ook cholesterine. De lecithine-cholesterine huid omsluit volgens Bechhold een geraamte van proteïnen.

Volgens E. Salen³⁾ bestaat de celmembraan niet uitsluitend uit eiwitachtige stoffen en ook niet uitsluitend uit lipoiden, doch uit beide stoffen.

Jarisch⁴⁾ bracht erythrocyten onder den invloed van hypotonische zoutoplossingen. Het haemolyseerend vermogen trachtte hij nu te beïnvloeden door verschillende chemische stoffen.

¹⁾ v. Knaffl-Lenz, Pflüger's Arch. Bd. 171, 1918, p. 51.

²⁾ Bechhold, Munch. Med. W. schrift no. 68.

³⁾ Salen, Biochem. Zeitschrift Bd. 110 1920, p. 176.

⁴⁾ Jarisch, Pflüger's Archiv. Bd. 186 1921, p. 299.

Het bleek hem, dat narcotica, zeepen en alcoholische weefselextracten den weerstand der cellen tegenover de hypotonische oplossing verhoogen. Jarisch verklaarde dit door aan te nemen, dat de permeabiliteit door deze stoffen vermindert, waardoor ook het water verhinderd wordt in de cel te dringen. Narcotica, zeepen en alcoholische weefselextracten waren in dezen zin werkzaam, indien ze in zeer kleine concentratie werden aangewend.

Yoshitomi¹⁾ had reeds een jaar voor Jarisch' publicatie precies dezelfde experimenten gedaan en was tot hetzelfde resultaat gekomen.

Tröndle²⁾ onderzocht den invloed van narcotica op plantencellen. Hij wendde deze narcotica aan in kleine concentratie, zoodat de cellen niet gedood werden, doch in een reversibele toestand van narcose geraakten.

Het bleek hem, dat in dezen toestand de cel impermeabel geworden was voor de zouten der alkalimetalen.

Osterhout³⁾ behandelde eveneens plantencellen met narcotica in geringe concentratie en kwam tot hetzelfde resultaat als Tröndle. Voorts toonde hij aan, dat bij aanwending van narcotica in groote concentratie een irreversibele permeabiliteits-vermeerdering optrad. Tevens behandelde Osterhout plantencellen met eenige alcaloiden⁴⁾ en sprak het vermoeden uit, dat deze alcaloiden een permeabiliteitsvermindering veroorzaken. De door hem onderzochte

¹⁾ Yoshitomi, Acta Schol. Med. Kyoto e, 1920, p. 339.

²⁾ Tröndle, Biochem. Zeitschr. Bd. 112, 1920.

³⁾ Osterhout, Science, 37 III.

⁴⁾ Osterhout, Journ. of gen. Physiol. Vol. III, p. 611.

alcaloiden behooren tot de groep, die in Zeehuisen's proeven het radio-physiologische evenwicht verbreken.

J. Loeb, Straub, Jarisch, Tröndle en Osterhout voeren dus argumenten aan, die er toe leiden aan te nemen, dat cytolytische stoffen in kleine concentratie de permeabiliteit der buitenste cellaag verminderen, terwijl hun werking reversibel is. Nu wordt algemeen aangenomen, dat kalium de permeabiliteit verhoogt en is er eenmaal een verhoogde permeabiliteit dan zal het kalium niet slechts aan de celoppervlakte geadsorbeerd worden, maar het zal ook over een zekeren afstand door kunnen dringen en in diepere lagen tot adsorptie komen. De adsorptie-mogelijkheid voor kalium wordt hierdoor grooter. Het onbeperkt doordringen van de kaliumionen wordt echter door een ander element, het calcium geremd. daar dit laatste element de permeabiliteit juist vermindert. Dit is misschien een van de redenen, waarom het calcium in een doorstromingsvloeistof onmisbaar is. Ontbreekt het calcium in een doorstromingsvloeistof, dan ziet men het hart spoedig stilstaan en bij voortduring wordt het irreversibel geschaadt. In de hier ontwikkelden gedachtengang zouden dus in dit geval de spiercellen aan een intensieve kaliumvergiftiging ten prooi vallen. Zijn beide elementen aanwezig, dan zal er een evenwichtstoestand komen, waarbij noch een maximale permeabiliteit door kalium optreedt, noch een algeheele impermeabiliteit door het calcium ontstaan kan, doch een zekere beperkte mate van permeabiliteit overblijft.

Het kalium zal dus ook in beperkte mate in diepere lagen der cel kunnen doordringen.

Wordt nu aan de Ringersche vloeistof een, de permeabiliteit verminderende, cytolytische stof toegevoegd, dan zal het calcium een nieuwe bondgenoot krijgen, het kalium daarentegen een nieuwe antagonist. Het doordringen en tot adsorptie komen in diepere lagen wordt nu voor de kaliumionen nog meer belemmerd, waarvan het gevolg is, dat er minder kalium geabsorbeerd kan worden. De desensibiliseerende werking der cytolytischen is hiermede reeds verklaard.

Stel men heeft een radio-physiologisch evenwicht. De spiercellen zijn dan onder invloed van twee evenwichten: ten eerste van het evenwicht tusschen alpha- en beta-stralen, ten tweede van het evenwicht tusschen calcium- en kaliumionen ten opzichte van de permeabiliteit. Wordt een der cytolytischen toegevoegd, dan wordt dit laatste evenwicht eerst verbroken met als gevolg, dat minder kalium geabsorbeerd kan worden. Hierdoor komen de hartspiercellen tevens onder invloed van minder beta-stralen als tevoren, waarmee ook een evenwichtsverbreking tusschen alpha- en beta-stralen gepaard gaat. Door het bovenstaande wordt het duidelijk, dat ook de desensibilisatie door calcium op deze wijze verklaard kan worden.

Er zijn talrijke onderzoekers, die aannemen, dat cytolytische stoffen een permeabiliteitsverhooging te weeg brengen, anderen voelen meer voor een permeabiliteitsvermindering. Allen zijn het er echter over eens, dat de cytolytischen, althans in kleine concentratie aangrijpen aan de celoppervlakte, terwijl hun werking reversibel is. Ook uit mijn proeven bleek een snelle en totale omkeerbaarheid der

cytolysinen werking. Dit doet wel denken aan adsorptieprocessen, daar in het algemeen chemische processen van organische stoffen niet zoo snel en zoo volkomen verlopen.

Dat de cytolysinen reeds bij geringe concentratie werkzaam zijn, kan verklaard worden door hun vermogen de oppervlakte-spanning te verlagen, waardoor ze zich dus in de grenslaag ophoopen. Deze oppervlakte activiteit bezitten de cytolysinen niet alleen voor de grenslaag lucht-water, doch ook voor talrijke andere grenslagen als o.a. benzol-water en olie-water. Er is dus wel reden om aan te nemen, dat ze zich ook in de grenslaag protoplasma-water ophoopen. Indien dit zoo is, dan zal de concentratie in deze grenslaag wellicht voldoende groot worden, waardoor ook de cytolysinen adsorptie-verdringend zouden kunnen werken.

De in dit proefschrift behandelde stoffen bleken alle desensibilisatoren te zijn. Er is echter ook een groep van sensibilisatoren, waarvan in deze paragraaf reeds genoemd fluoresceïne, eosine, adrenaline en choline. Er is, gezien de resultaten van modelproeven, zooals reeds medegedeeld werd, reden om aan te nemen, dat deze stoffen ook adsorptie-bindingen aangaan: Aangezien zij sensibilisatoren zijn, gaat deze adsorptie niet gepaard met een verdringen der radioactieve ionen, doch blijkbaar met een adsorptie-bevordering.

Men zou zich kunnen voorstellen, dat er hier iets dergelijks plaats zou vinden als bij de gelijktijdige adsorptie van azijnzuur en alkalimetaal-zouten aan beenderkool. De adsorptie konstante is hier voor azijnzuur alleen 2.93, voor

azijnzuur + KCl 3.16 ¹⁾. Het zou niet onmogelijk zijn, dat een dergelijke adsorptie-bevordering ook plaats vond bij fluoresceïne, enz. Op deze wijze zou dan hun sensibiliseerend vermogen verklaard zijn.

¹⁾ R. Höber, Physch. Ch. d. J. und d. Gew., p. 172.

CONCLUSIES.

1. Verschillende cytolytische stoffen als één-basische vet-zuren, alkoholen, bloedserum en sommige alkaloiden verschuiven het radio-physiologisch evenwicht.
 2. Uitgezonderd een paar alkaloiden verschuiven de sub 1 bedoelde stoffen het evenwicht naar den alpha-kant.
 3. Voorzoover werd nagegaan berust de sub 1 en 2 bedoelde verschuiving naar den alpha kant steeds op een desensibiliseering van het hart voor beta-stralen.
 4. Op 56° verwarmd konijnenserum gedraagt zich ten opzichte van verschuiving en desensibiliseering geheel als onverwarmd serum.
 5. Een reeks metalen, koper, zilver en goud, verschuiven het radio-physiologisch evenwicht naar den alpha-kant.
 6. Deze metalen werken in oligo-dynamische dosis.
 7. Genoemde oligo-dynamische metalengroep desensibiliseert het hart voor beta-stralen.
-

INHOUD.

	Pag.
§ 1. Inleiding	1
§ 2. Methodiek en Proefopstelling	9
§ 3. Bespreking der onderzochte stoffen	14
§ 4. De invloed van één-basische vetzuren op het radio-actief evenwicht	17
§ 5. De invloed van alkoholen op het radio-actief evenwicht	29
§ 6. De invloed van bloedserum op het radio-actief evenwicht	33
§ 7. A. Een desensibiliseerende groep oligo-dynamische elementen	42
B. Alcaloiden	50
§ 8. Beschouwingen	52
Conclusies	71

FIGUUR I.

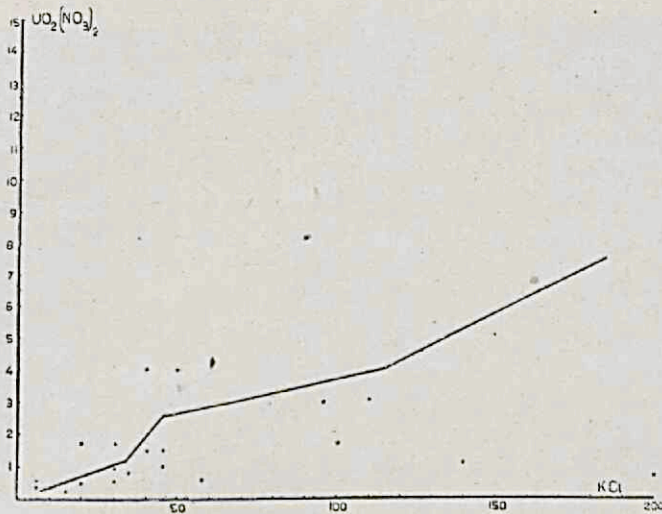


FIG. I. De samenstelling van een 25-tal radio-physiologische evenwichten in den zomer van 1921 door mij gevonden werd in een co-ordinaten stelsel opgeteekend. Door zwaartepunt-berekening werd door deze punten bovenstaande lijn gelegd.

FIGUUR II.

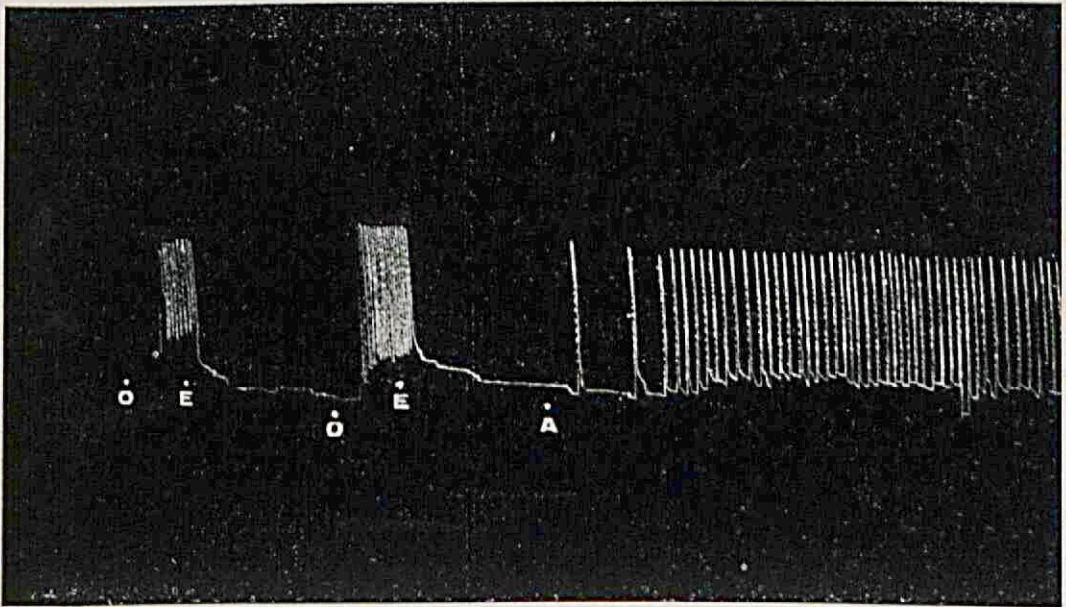


FIG. II. Bovenstaande curve van links naar rechts te lezen. 1 cM. = 18 sec.

Bij O klopt een hart op kalium-looze Ringer'sche vloeistof.

Bij E wordt doorstroomd met een evenwichtsvloeistof bevattende $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ en KCl in juiste verhouding. Het hart staat daardoor stil.

Hetzelfde wordt nog eens herhaald, nadat met kalium-looze vloeistof doorstroomd is (O), treden weer kloppingen op die na doorstrooming met de evenwichtsvloeistof (E) ophouden. Aan deze vloeistof wordt, terwijl het hart dus stilstaat, bij A aethyl-alkohol toegevoegd met als gevolg, dat de evenwichtstoestand verbroken wordt en de pulsaties dus weer beginnen. Deze pulsaties hebben het type van α -kloppingen: geringer frequentie, onregelmatigheden, verlengde diastole en tonus verhooging.

FIGUUR III.

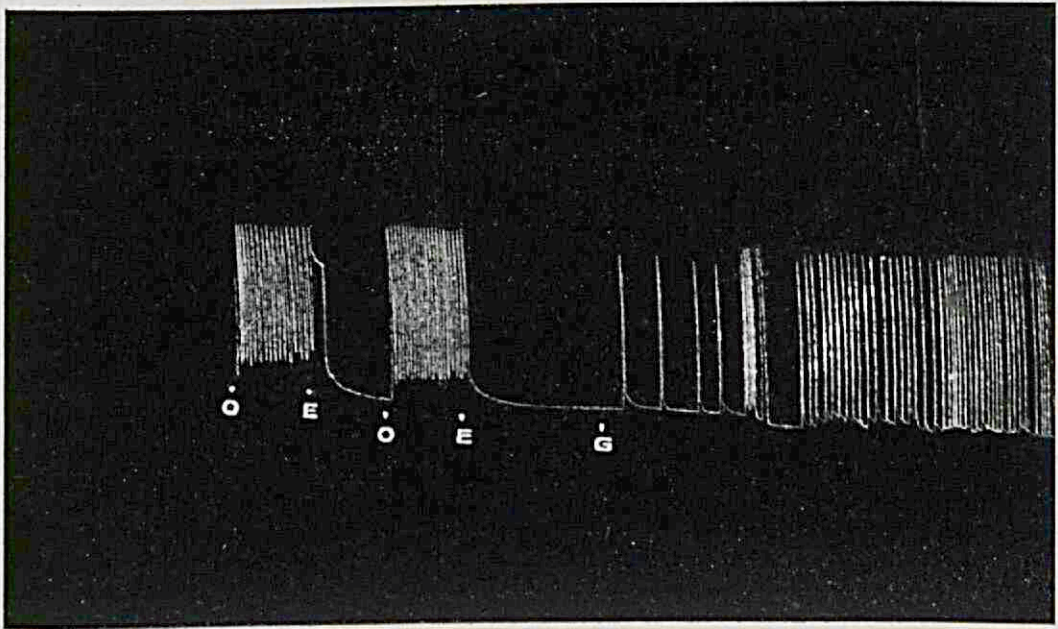


FIG. III. Bovenstaande curve van links naar rechts te lezen. 1 cM. = 18 sec.

Een op kaliumlooze vloeistof (O) kloppend hart wordt tot stilstand gebracht door te doorstroomen met een evenwichtsvloeistof (E) welke $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 + \text{KCl}$ bevat. Dit wordt nog eens herhaald waarna aan de evenwichtsvloeistof galzure natrium (G) wordt toegevoegd. Hierdoor wordt het evenwicht verbroken.

De kloppingen, die optreden, hebben het type van α -kloppingen: geringere frequentie, onregelmatigheden en iets verlengde diastole. Tonus-verhooging is hoewel aanwezig, niet zoo duidelijk uitgesproken.

STELLINGEN

I

Onder bepaalde indicaties verdient radiumbehandeling van slokdarmkanker aanbeveling.

II

Bij hartstilstand gedurende narcose, beproeve men een intra-cardiale injectie van adrenaline.

III

Aan groenkleuring der ontlasting van zuigelingen, die uitsluitend borstvoeding genieten, behoeft geen bijzondere beteekenis te worden toegekend.

IV

Wanneer bij fixatie van een lichtgevend punt een peripheer daarvan gelegen voorwerp afwisselend verdwijnt en zichtbaar wordt, is dit niet steeds het gevolg van oogbewegingen, maar de wisselende zichtbaarheid is essentieel.

V

Bij, gedurende korten tijd bestaand, boezemsidderen kan chinidine soms met goed gevolg aangewend worden.

VI

De meening, dat, bij de willekeurige innervatie der menschelijke skeletspieren de electrische verschijnselen in die spieren een regelmatig rythme van 50 actie-stroomen per seconde zouden vertoonen, is onjuist.

VII

Bij de eiwit-digestie speelt het pancreas-erepsine altijd een belangrijke rol, soms zelfs belangrijker dan de trypsine.

STUDY

The first section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

II

The second section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

III

The third section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

IV

The fourth section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

V

The fifth section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

VI

The sixth section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

VII

The seventh section of the study is devoted to a general introduction to the subject of the study.

