

Radioactief herleven en radiophysologisch antagonisme bij doorstroming van het geïsoleerde overlevende zoogdierhart

<https://hdl.handle.net/1874/283303>

A. qu. 192, 1926

**RADIOACTIEF HERLEVEN EN RADIOPHY-
SIOLOGISCH ANTAGONISME BIJ DOOR-
STROOMING VAN HET GEÏSOLEERDE
OVERLEVENDE ZOOGDIERHART —**

M. BARKEIJ WOLF VAN GEERSDIJK

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.



**RADIOACTIEF HERLEVEN EN RADIOPHY-
SIOLOGISCH ANTAGONISME BIJ DOOR-
STROOMING VAN HET GEÏSOLEERDE
— OVERLEVENDE ZOOGDIERHART —**

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT
BIBLIOTHEEK
VAN DE
FACULTEIT DER RECHTEN

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

1906 2441

Diss. Utrecht 1926

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS

Dr. A. NOORDTZIJ

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER
UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
— GENEESKUNDE —

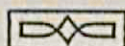
OP DINSDAG DEN 14^{en} DECEMBER 1926,
DES NAMIDDAGS TE VIER UUR

DOOR

MARTINUS BARKEIJ WOLF VAN GEERSDIJK

ARTS TE DOORN

GEBOREN TE MAASLAND.



— Gedrukt ter Electriche Drukkerij van Gebr. Verhaak, Grave —

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER.

Bij het voltooien van dit proefschrift is het mij een voorrecht U, **HOOGLEERAREN EN OUD-HOOGLEERAREN** der Utrechtsche Geneeskundige Faculteit te kunnen dank zeggen voor hetgeen ik van U heb mogen leeren.

In de eerste plaats geldt deze dank U, **HOOGGELEERDE ZWAARDEMAKER, HOOGGEACHTE PROMOTOR**, die mij met Uwe zoo zeer gewaardeerde hulp bij de bewerking van mijn proefschrift hebt willen terzijde staan. Uwe vriendschappelijke steeds opbouwende critiek, Uwe heldere raadgevingen, Uw groot inzicht en feitenkennis hebben mij steeds met bewondering vervuld. Het werken in Uw laboratorium is mij steeds een genoegen geweest.

U, **HOOGGELEERDE KOUWER**, mijn oudleermeester te mogen noemen, acht ik een voor mij niet genoeg te waardeeren voorrecht. Uwe eminente lessen zijn en worden bij de uitoefening der practijk niet vergeten.

Ook U, **ZEERGELEERDE STEIJNS**, betuig ik mijn welgemeenden dank voor de hulp mij geboden bij mijne proefnemingen.

HOOGLEERAREN en OUD-HOOGLEERAREN der Utrechtsche Medische Faculteit, wilt U ervan overtuigd houden dat dankbaarheid mij vervult onder Uw leiding mijn studiën te hebben mogen volbrengen.

INHOUD.

Hoofdstuk	Blz.
1. Inleiding.	13
2. Bespreking van vroeger gevolgde methoden .	18
3. Proefopstelling	25
§ 1. Proefopstelling.	25
§ 2. Samenstelling en bereiding der doorstroo- mingsvloeistof	29
§ 3. Prepareeren van het hart.	32
4. Bespreking der genomen proeven	35
a. Stilstand van het hart op K.looze Locke- Ringersche vloeistof en herleving op Kalium.	36
b. Stilstand van het hart op K.looze en her- leving op Uraan houdende L. R. vloeistof.	40
5. Het Paradoxon	49
a. Paradoxon van Uraan op Kalium . . .	51
b. Paradoxon van Kalium op Uraan . . .	60
6. Mag uit deze paradoxa tot radiophysiologisch antagonisme besloten worden?	71
7. Besluit uit analogie	73
8. Beschouwingen	75
9. Uitkomsten.	79
Litteratuuroverzicht	81
Stellingen.	

HOOFDSTUK 1.

INLEIDING.

Sinds Sidney Ringer in 1883 de beteekenis der anorganische bestanddeelen had herkend, en daarbij een voedingsvloeistof had samengesteld, die uitsluitend uit anorganische zouten was gevormd, heeft men langs verschillende wegen getracht, de beteekenis der zouten voor het levende organisme te doorgronden.

De ontwikkeling der physische chemie onder den invloed van de theorie der electrolytische dissociatie had ook in dienzelfden tijd niet nagelaten om verschillende physiologen, waaronder Hamburger een eerste plaats innam, er toe te brengen de physisch chemische problemen op de physiologie toe te passen.

Te beginnen met de ionen-theorie is dit pogen zoo vruchtdragend gebleken, dat de physiologie zich meer en meer van deze hulp is gaan bedienen. En vooral toen de colloidchemie zich als afzonderlijke wetenschap naast de physische chemie ging stellen is deze voor de physiologie gemeen goed geworden.

De anorganische bestanddeelen der vloeistof van Ringer zijn in de oplossing in ionenvorm aanwezig. Dit feit is voor de studie der physiologische werkingen van deze vloeistof van het grootste belang, omdat men er steeds bedacht op moet zijn, in de eerste plaats met ionen te maken te hebben, en niet met moleculen en atomen.

In den beginne heeft men dan ook steeds gepoogd de physiologische werking der zouten geheel en al, maar dan ook alleen als ionenwerking te verklaren.

In het bijzonder heeft L o e b in een groot aantal onderzoeken getracht de physiologische werking der zouten als ionenwerkingen te beschouwen en daarvoor in het bijzonder veel waarde gehecht aan de waardigheid.

Dat echter langs dezen weg de beteekenis der verschillende zouten, die noodzakelijk in de vloeistof aanwezig moeten zijn, *niet* volledig bekend kan worden blijkt uit een vondst reeds door Sidney Ringer gedaan.

Ringer vond dat het Kalium in de naar hem genoemde vloeistof alleen door Rubidium kon worden vervangen, echter niet door andere, in het periodiek systeem van Mendelejeff corresponderende metalen.

Zoo bleek hem ook dat het Natrium-chloride, slechts gedeeltelijk door Lithium-chloride was te vervangen, zoodat uit deze gegevens reeds blijkt, dat *noch* de waardigheid, *noch* de chemische eigenschappen hier volledig inzicht kunnen geven.

In 1916 is in het Physiologisch laboratorium te Utrecht een onderzoek begonnen, waarbij werd aangetoond, dat Kalium in de voedingsvloeistof kan worden vervangen door andere radioactieve metalen. Uitgangspunt hiervoor was het feit, dat Kalium het eenige radioactieve metaal was, dat normaal in het lichaam voorkomt. Was het nu mogelijk om het Kalium door andere radioactieve metalen te vervangen, dan lag de veronderstelling voor de hand, dat het Kalium door zijn radioactieve eigenschappen van beteekenis zou zijn.

Inderdaad gelukte het om het KCl in de vloeistof van Ringer te vervangen door Uranyl-nitraat ($\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$); Thorium-nitraat ($\text{Th}(\text{NO}_3)_4$); Radium-

bromide (RaBr_2) en ook emanatie, alles in hoeveelheden berekend naar de radioactieve sterkte.

Tenslotte gelukte het ook om door uitwendige bestraling hetzelfde te bereiken als door toevoeging van Kaliumchloride aan de vloeistof.

Als proefobject werd in den beginne steeds het kikvorsch hart gebruikt, en daarbij het spontaan gaan kloppen, als maatstaf genomen. Later zijn dezelfde proeven herhaald voor de bloedvaten (Halbertsma), den oesophagus (Benjamins, Bakker), de darmen (Jannink), de uterus (De Raad) en voor het rectum (Mes).

In 1921 is door Jannink en Feenstra aangetoond, dat ook voor het hart van warmbloedige dieren het Kalium door een ander radioactief metaal kan worden vervangen.

Deze experimenten hadden slechts het karakter van oriënteringsproeven; in verband waarmee Professor Zwaaardemaker mij opdroeg hunne gegevens nader uit te werken, temeer daar er over hetzelfde onderwerp in 1920 ook reeds onderzoekingen gedaan waren door Mäns Arborelius en Yngve Zotterman te Stockholm, en waarvan zij de resultaten, die helaas negatief waren, publiceerden onder den naam „Über die Wirkung von Kalium und Uran am isolierten Kaninchenherzen" in het „Scandinavisches Archiv für Physiologie", Band 45, blz. 12.

Door de negatieve resultaten teleurgesteld kwamen zij voor zich tot de overtuiging dat de harten van warmbloedige dieren zich voor deze proeven niet leenden.

Toen echter Jannink en Feenstra hun onderzoekingen publiceerden en deze wel resultaten verkregen hadden, namen zij hun proeven toch weer op en

begonnen zij een nieuwe reeks onderzoeken op het geïsoleerde overlevende zoogdierhart.

De door hun gevolgde methodiek was, voor zoover wij dit hier kunnen nagaan wel ongeveer gelijk aan de onze. Het konijn werd door nekslag gedood, waarna zij de carotis doorsneden om het konijn te doen verbloeden. Dan openden zij de borstholte, sneden het hart er uit, en brachten het in een vloeistof van Ringer van 38°. Daarna brachten zij met de grootste voorzichtigheid, om luchtembolie te vermijden, een canule in de aorta en deze werd weer met het Langendorffsche toestel in verbinding gebracht. De bewegingen van de kamers werden nu geregistreerd op een beroette trommel.

Iederen dag werd door hen een K-looze Ringersche oplossing klaar gemaakt van de volgende samenstelling:

NaCl	0.9 gr.
CaCl ₂	0.02 gr.
NaHCO ₃	0.01 gr.
glycose	0.1 gr.
aqua destillata	100.— gr.

Aan deze oplossing voegden zij dan K. of U. in de gewenschte hoeveelheden toe. Wanneer nu het hart na eerst eenigen tijd op K-houdende doorstromingsvloeistof geklopt te hebben, door een K-looze Ringersche vloeistof doorstroomd werd zagen zij, dat de hartslag bijna oogenblikkelijk grooter werd, en dat de frequentie steeg. Langzamerhand zagen zij de contracties echter afnemen, in een onregelmatig rythme overgaan, om daarna te bemerken dat het hart in diastole ging stilstaan. De tijd die het hart gebruikte om te gaan stilstaan varieerde tusschen de 6 en 10 minuten.

Zagen zij het hart nu stilstaan dan gingen zij het

doorstroomen met Ringersche vloeistof, waarin zich Uranylnitraat bevond in een hoeveelheid varieerende tusschen de 10 en 60 mgr. per Liter doorstroomingsvloeistof, en nu gelukte het hun weer niet, alhoewel zij in de meeste gevallen 30 mgr. Uranylnitraat per Liter doorstroomingsvloeistof gebruikten (de hoeveelheid die J a n n i n k en F e e n s t r a als de beste gevonden hadden) om het hart weer aan het kloppen te krijgen.

Zij komen dan ook aan het eind van hun betoog tot de conclusie dat het hun niet is mogen gelukken om ook maar de minste experimenteele grond te vinden voor Zwaardemakers theorie, dat het kalium in de voedingsvloeistof vervangen kan worden door Uraan.

Dat zij hun meening niet zullen kunnen blijven handhaven, hoop ik in de volgende bladzijden aan de hand van door ons genomen proefnemingen, aan te toonen.



HOOFDSTUK 2.

BESPREKING VAN VROEGER GEVOLGDE METHODEN.

In het jaar 1846 beschreef Wild een door Ludwig uitgedachte methode tot kunstmatige voeding van het geïsoleerde zoogdierhart. Hierbij werd de aorta met de carotis van een levend dier verbonden; het bloed van dit dier stroomde dan in de coronairvaten van het geïsoleerde hart, zonder dat zich de kamers, tenminste de rechter kamer, met bloed vulde. Wanneer er geen stolsels optraden, konden de bewegingen van het geïsoleerde hart op deze wijze zeer lang onderhouden worden.

Eerst meer dan veertig jaar daarna werden er nieuwe onderzoekingen in deze richting gedaan, toen W. Martin en Applegarth in de aorta van het geheel uit het lichaam geïsoleerde hart een canule inbrachten, en deze canule door middel van een slang met het reservoir, dat de doorstromingsvloeistof bevatte, verbonden. Door de hierdoor uitgeoefende druk werden de aorta-kleppen gesloten, en de vloeistof stroomde in de coronairvaten binnen, kwam in de rechter voorkamer, dan in de rechter kamer, om vervolgens door de longen, de linkervoorkamer te bereiken.

Langendorff bedacht een dergelijke methode, waarbij echter ook de longcirculatie uitgesloten werd, en dus het door de coronairvaten stroomende bloed, uit de rechter voorkamer uitstroomen kon.

Sinds dien zijn verschillende veranderingen in deze methode aangebracht, vooral toen Ruschen Locke

aantoonden, dat een oplossing van bepaalde anorganische zouten, waaraan men suiker toegevoegd heeft, vooral als deze oplossing met zuurstof verzadigd is, het uit het lichaam genomen hart gedurende uren in leven kan houden.

Er bestaan verder nog methoden, waarbij de voeding van het hart van de veneuze zijde plaats heeft, waarbij de op deze wijze tot stand gekomen bloedsomloop dan een verkorte circulatie voorstelt, waarbij een grooter of kleiner gedeelte van het bloedvaatstelsel van de circulatie is afgesneden.

Hierop berust de methode van Martin.

De bewegingen van het geïsoleerde hart kunnen dan door de suspensiemethode door overdracht van lucht of door een manometer, die met de hartsholte of met de aorta verbonden is, grafisch worden geregistreerd.

Voor onze proeven maakten wij gebruik van de methode van Langendorff.

Bij het doorstromen van het overlevende geïsoleerde zoogdierhart werden door Langendorff eerst eenige voorzorgende maatregelen getroffen.

Als proefdieren werden genomen konijnen van verschillende ouderdom en grootte. Na het konijn door middel van nekslag te hebben gedood werd het hart blootgelegd; daarna isoleerde hij het begindeel van de aorta, legde er een sterken draad omheen, waarmee hij het onderste deel van een hartcanule vastbond. Van deze hartcanule uit, werd de aorta met een 0.7 % oplossing NaCl uitgewasschen; dit doorspoelen zette hij een tijd lang voort, terwijl hij de bloedresten, die in het linkerhart gebleven waren, door zeer zacht kneden der kamers in de aorta perste. Hoe beter de doorspoeling geschiedde des te minder waren later stolsels te vreezen; toch bleek hem dat men zeer voorzichtig

moest zijn, dat niet te veel der zoutoplossing in het hart kwam.

Vervolgens sneed hij het hart uit het lichaam, de canule werd nog eens tot aan den rand toe met NaCl oplossing gevuld, en onder zorgvuldige vermijding van de kleinste luchtbelllen bracht hij het met het hierna te beschrijven doorstrooingsapparaat in verbinding.

Gedurende al deze manipulaties zorgde hij er nauwkeurig voor het hart niet te drukken, en ondervond hij dat het het beste was met te wachten om het hart aan het doorstrooingsapparaat te koppelen, totdat het hart geen contracties meer vertoonde.

VOEDINGSVLOEISTOFFEN VOOR HET HART.

Voor de doorstrooming van het geïsoleerde overlevende zoogdierhart kan men verschillende vloeistoffen gebruiken. De school van Ludwig gebruikte hoofdzakelijk bloed, dat door een physiologische NaCl-oplossing verdund werd. Leerlingen van Ludwig, b.v. K r o n e c k e r, beweerden dat de eiwitlichamen van het serum noodzakelijk zijn voor een meer langdurige voeding van het hart. Door R i n g e r is echter bijzonder de aandacht daarop gevestigd, dat de zouten die de oplossing bevat van groote beteekenis zijn voor het onderhouden van een regelmatige opvolging der verschillende contracties. Verder heeft hij aangetoond, dat veel organische stoffen waarvan men eerst dacht, dat zij van gewicht waren voor de voeding van het hart, dit gewicht danken aan hun gehalte aan zout.

Men kan nu een zoutoplossing maken die voor langeren tijd regelmatige contracties onderhoudt bij het hart van koudbloedige dieren.

Zulk een oplossing wordt een Ringersche oplossing

genoemd, en heeft de volgende samenstelling, gerekend op een liter:

6 gram NaCl.
100 mgr. NaHCO₃.
100 mgr. CaCl₂.
75 mgr. KCl.

Het is te begrijpen dat het hart niet in staat is, uit deze zouten zijn energie te putten. Dit moet komen uit de voedingsstoffen, die in het hart achter gebleven zijn, voornamelijk uit het glykogeen. Om dit bezwaar te ondervangen heeft L o c k e aan de doorstromingsvloeistof druivensuiker toegevoegd, waardoor het kikvorsenhart, bij zijn proeven, versterkt werd in zijn functies. Hij voegde dan ook 0.1 % druivensuiker aan de Ringersche vloeistof toe.

L o c k e maakte verder ook nog de gewichtige opmerking, dat sporen van zware metalen het leven van organismen (Tubifex) kwaad doen. Dit overgebracht geldt ook voor de hartswerking. Daarom moet men voor de doorstromingsvloeistof gedestilleerd water gebruiken, en dit geldt vooral voor de Locke-Ringersche vloeistof, die men gebruikt voor de doorstroming van zoogdierharten.

Bij de doorstroming van het geïsoleerde zoogdierenhart gebruikte men eerst bloed, en wel van dezelfde diersoort als het proefdier, nadat men het met een NaCl-oplossing verdund had.

P o r t e r (1898) toonde aan dat het hart van warmbloedige dieren, dat volkomen geïsoleerd was, ja zelfs gedeelten van den ventrikel, langen tijd doorkloppen, wanneer men het met serum doorstroomt, terwijl het hart zich bevindt in een O₂ atmosfeer van eenige atmosferen druk. In 1898 deelde L o c k e mede, dat het hem gelukt was, het geïsoleerde konijnenhart ge-

durende meer dan drie uren krachtig te laten kloppen, als hij het hart met een naar zijn voorschrift klaargemaakte oplossing van Ringer, in een omgeving van O_2 van 2 atmosferen druk liet doorstroomen.

In 1901 toonde Locke aan, dat, nadat Rusch in 1898 al gevonden had, dat het overlevende zoogdierhart met Ringersche vloeistof doorstroomd een half tot driekwart uur in leven blijft, deze levensduur nog verlengd wordt als men die vloeistof met O_2 onder atmosferischen druk verzadigt, vooral als men aan deze vloeistof, die voortdurend met O_2 doorstroomd wordt, 0.1 % glyucose toevoegt.

Hij raadt dan ook de volgende voedingsvloeistof aan:

NaCl 0.92 %.

KCl 0.042 %.

$CaCl_2$ 0.024 %.

$NaHCO_3$ 0.015 %.

Druivensuiker 0.1 %.

In 1905 vermeldten Locke en Rockenheimer nog het feit, dat de linker ventrikel van het hart, dat volgens de methode van Langendorff met Locke-Ringersche vloeistof doorstroomd werd, gedurende twee dagen en de rechter ventrikel gedurende vier dagen doorklopte. Busch raadt voor de samenstelling van de Ringersche vloeistof het volgende recept aan:

Op een liter Aqua destillata 0.1 gram $NaHCO_3$

0.1 gram $CaCl_2$

0.075 gram KCl

8 gram NaCl.

Tevens moeten deze zouten in deze volgorde worden opgelost, daar zich anders allicht neerslagen vormen.

Amsler geeft nog een nieuwe meer eenvoudige

methode aan om pharmacologische onderzoeken aan de geïsoleerde voorkamer en sinus van het geïsoleerde hart van warmbloedige dieren te kunnen verrichten.

Een reepje, gesneden uit de voorkamer van het hart van het te onderzoeken dier, wordt bevestigd in een kolfje dat gevuld is met Locke-Ringersche vloeistof en waar door heen O_2 bellen kunnen stroomen. Van boven wordt het stukje hartspier gesuspendeerd door middel van een draadje aan een hefboom die op een beroette trommel schrijft, zoodat hierdoor de contracties die het stukje hartspier maakt, op de beroette trommel worden opgeschreven.

Uit het physiologisch laboratorium te Utrecht verschenen, gelijk reeds werd opgemerkt, de laatste jaren verschillende mededeelingen over de vervangbaarheid van het kalium-ion door de kationen van andere radioactieve metalen in de vloeistof van Ringer bij de doorstrooming van enkele overlevende organen van koudbloedige dieren, in het bijzonder het kikvorschenhart.

Wil men bij de doorstrooming van het kikvorschenhart het Kalium uit de vloeistof van Ringer vervangen door Uranium dan is men gedwongen eerst zooveel mogelijk Kalium uit het hart te verwijderen, waarbij men dan het ophouden der automatie als maatstaf van voldoende resultaat beschouwt. Is dit gebeurd dan kan men inplaats van een kaliumzout een uraanzout aan de voedingsvloeistof toevoegen en de vervangbaarheid waarnemen.

Doet men dit niet, en vervangt men de gewone vloeistof van Ringer onmiddellijk door een Uraanhoudende kaliumlooze vloeistof, dan wordt het verschijnsel der vervangbaarheid ingewikkelder door de tegengestelde werking, die het beta-stralen uitzendende kalium en

het alfa-stralen uitzendende uraan op elkander uitoefenen.

Men kan bij doorstrooming van het kikvorschenhart de 100 milligram KCl per liter vloeistof van Ringer vervangen door 25 milligram Uranyl-nitrat waarbij echter rekening moet worden gehouden met het feit, dat bij zomerkikvorschen deze waarden kleiner zijn, zoodat bij deze dieren de doorstroomingsvloeistof in plaats van 20 à 25 milligram KCl per liter 0.6 à 0.5 milligram Uranyl-nitrat moet bevatten.

Omtrent dit verschijnsel tusschen zomer- en winterkikvorschen krijgt men een juist inzicht, wanneer men gebruik maakt van evenwichtsvloeistoffen en op die wijze de hoeveelheid uraan opspoort, die door een bepaalde hoeveelheid kalium in bedwang wordt gehouden.

Het was nu wenschelijk om uitvoeriger dan Jannink en Feenstra deden, na te gaan, of bovengenoemde, bij koudbloedige dieren waargenomen verschijnselen ook bij warmbloedige dieren aanwezig waren.

Teneinde deze kwestie te onderzoeken werd gebruik gemaakt van het kunstmatig doorstroomde konijnenhart. De proeven geschiedden in het voorjaar en zomer 1926. Als proefdieren werden gebruikt konijnen van verschillende ouderdom en grootte.

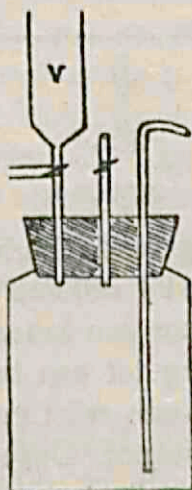


HOOFDSTUK 3.

§ 1.

PROEFOPSTELLING.

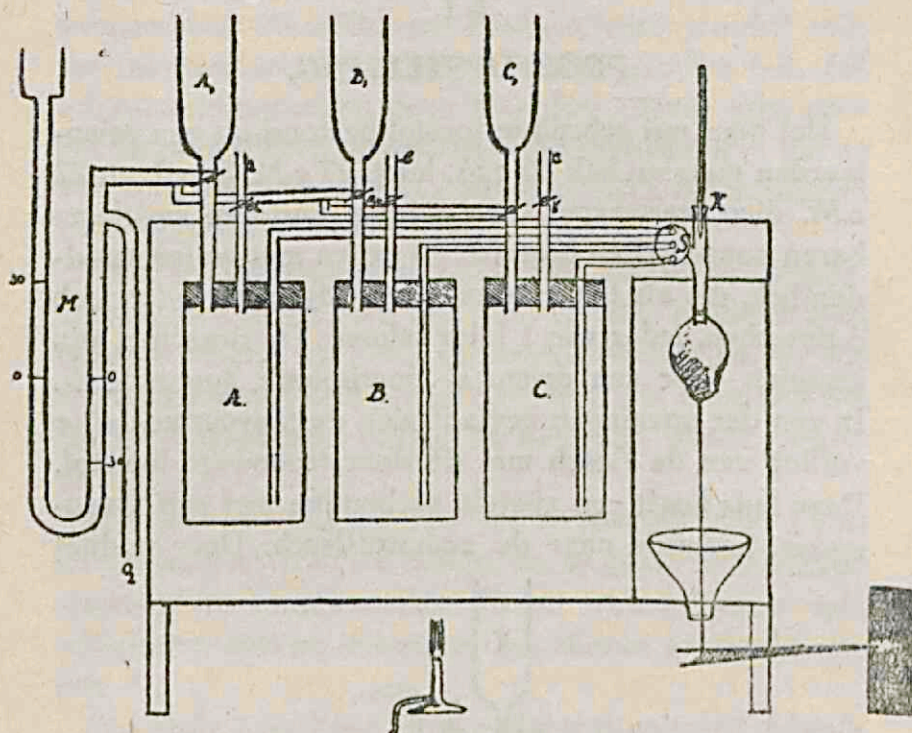
Het door mij gebruikte toestel bestond uit een geïsoleerden metalen bak 50 c.M. lang, 22 c.M. breed, en 22 c.M. diep, verwarmd door middel van een reguleerbaren bunsenschen brander. In dezen met water gevulden bak, die als thermostaat dienst doet, bevinden zich 3 flesschen, ieder van 1 Liter inhoud. De flesschen zijn gesloten door een driemaal doorboorde gummi-kurk. In een der openingen bevindt zich de toevoerbuis voor vulling van de flesch met de doorstroomingsvloeistof. Deze buis heeft een zijstuk, verbonden met een manometer, leidende naar de zuurstofflesch. Door middel



FIGUUR I.

van een driewegkraan kan óf vloeistof uit den vultrechter óf zuurstof in de flesch worden toegelaten. De toevoerbuis reikt maar juist tot dóór de kurk om terugstroomen van de vloeistof via den manometer in een

der andere flesschen onmogelijk te maken. Deze kleine bijzonderheid bleek van groot gewicht omdat anders vermenging der doorstromingsvloeistoffen en fouten of mislukkingen ontstaan.



FIGUUR 2.

De tweede opening in de kurk laat eveneens een kort niet tot de vloeistof reikend buisje door, dat gesloten kan worden door een kraan. De derde opening eindelijk geeft toegang tot een buis die tot ongeveer den bodem van de flesch reikt en dient voor het uitstroomen van de vloeistof. Deze buis leidt via een gewonden glazen buis, die ter nauwkeurige constant-houding van de temperatuur der doorstromingsvloeistof door het waterbad verloopt naar een driewegkraan welke kraan het vereenigingspunt is ook van de uitstroomingsbuizen van de beide andere flesschen.

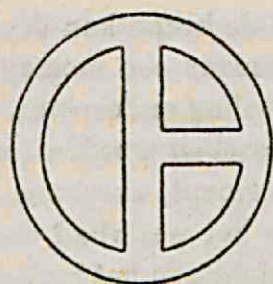
Door een enkele beweging van de kraan kan dus, zonder dat de doorstrooming ook maar een moment vertraging, of de druk een schommeling ondervindt, vloeistof uit willekeurig een der flesschen worden toegelaten. Vanaf de driewegkraan verloopt, eveneens onder den spiegel van de vloeistof in het waterbad een kort verbindingsbuisje naar de canule die in het hart gebonden is. Dit verbindingsbuisje moet vooral kort worden genomen om snelle overgangen van de eene vloeistof op de andere mogelijk te maken.

In dit buisje is een T-stukje aangebracht waarvan een been boven water uitkomt. In dit been steekt een kurk met thermometer, met het dubbele doel op het laatst nog de temperatuur te kunnen aflezen en tevens als val voor een eventueel nog aanwezige luchtbel.

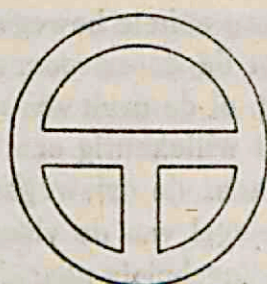
De canule hangt loodrecht, zoodat het hart ongehinderd zijn bewegingen kan uitvoeren, in een met glas afgesloten kamertje, dat, rondom omspoeld door de vloeistof uit het waterbad, noodzakelijk de temperatuur van dat bad moet aannemen.

De bodem van dit kamertje is doorboord door een wijdmondschen trechter, die voor afstrooming van de uit het hart komende vloeistof zorgt en tevens passage geeft aan den draad, die de aan het hart geklemde serrefine met den hefboom van het registratietoestel verbindt.

Volgen wij nu aan de hand van figuur 2 het verloop van een proef. De vaten A_1 , B_1 en C_1 worden met de de kranen op stand 1 (zie fig. 3) stroomt de vloeistof naar A. B. en C. af. Nog in A_1 , B_1 en C_1 heeft een laatste maal doorparelen van zuurstof plaats, terwijl de vloeistof naar de vaten stroomt. Tevoren is het



STAND. I.



STAND. II

FIGUUR 3.

waterbad en ook de doorstromingsvloeistof op 39° Celsius gebracht.

Bij het vullen van de vaten A. B. en C. moeten noodzakelijk de kranen alfa, beta en gamma geopend zijn. Na de vulling worden deze kranen het eerst gesloten, en vervolgens de kranen alfa, beta en gamma op stand 2 (zie fig. 3) gebracht. De kraan S blijft gesloten. Nu wordt de zuurstof toegelaten en de druk in het geheele systeem op 60 mM Hg gebracht. Het spreekt dus vanzelf, dat in de drie doorstromingsflesschen volkomen gelijken druk heerscht, aangezien de zuurstofbuizen vertakkingen zijn van de hoofdtoevoerbuis. Door plaatsen van de kraan S op haar verschillende standen worden de uitstromingsbuizen tot S met de vloeistoffen gevuld.

Hierbij moet men zorgvuldig zelfs het kleinste luchtbelletje doen afstroomen. Voordat dus het konijn wordt gedood is het geheele doorstromingstoestel nauwkeurig op 39° Celsius gebracht, zijn alle buizen volledig met vloeistof gevuld, en is de druk gebracht op 60 mM Hg.

Terwijl nu de experimentator zich bezig houdt met het inbinden van de canule in het hart, sluit een helper voorloopig met den vinger de opening, waarin straks de tot den rand toe gevulde canule zal worden gebracht, terwijl deze helper langs het gedeeltelijk los-

gemaakte kurkje een weinig vloeistof laat ontsnappen.

Zoodra dus het hart, gebonden aan de canule, met het doorstroomingssysteem in verband wordt gebracht, stroomt vloeistof van de juiste samenstelling, op goede temperatuur en druk, zonder mogelijkheid van toetreden van luchtbelllen in de aorta.

Door een kleine verandering in den stand van kraan S kan men nu den inhoud van A. B. of C. afwisselend door het hart persen, zonder dat drukschommeling of onderbreking van den vloeistofstroom kan plaats vinden.

Vóór de proef werden steeds opnieuw de flesschen grondig gereinigd terwijl nimmer een flesch van bestemming, wat inhoud betreft, veranderde.

Op die wijze voorkomt men fouten, die door de sporen zout, welke in den glaswand oplossen, zouden kunnen veroorzaakt worden.

§ 2.

SAMENSTELLING EN BEREIDING VAN DE DOORSTROOMINGSVLOEISTOF.

Door mij werd dezelfde samenstelling der doorstroomingsvloeistof gebruikt als beschreven door J a n i n k en F e e n s t r a. Bij het bereiden hiervan bleek het noodzakelijk steeds met in glas gedistilleerd water te werken omdat anders, waarschijnlijk door de sporen metaal (koper) die zich in leidingwater of gedistilleerd water uit den handel bevinden, stilstand en vermindering van de hartswerking optrad.

De zouten waren afkomstig van de fabrieken van Poulin (Parijs) of Kahlbaum (Berlijn), tevoren nog door het Pharmaceutisch Laboratorium op hun zuiverheid onderzocht.

De volgorde waarin de zouten in het gedistilleerd

water worden opgelost is van belang, omdat bij afwijken van den door mij hieronder genoemden regel neerslag en troebeling en daardoor onbruikbaarheid van de doorstrooomingsvloeistof optrad.

Uit het bovenstaande spreekt dus van zelf dat ook gedurende de proef de vloeistoffen niet met metaal in aanraking mochten gebracht worden.

Het voorverwarmen geschiedde in kolven van Jena-glas. Ook het geheele doorstroomingstoestel was, voor zoover met de vloeistof in aanraking, uitsluitend uit glas en gummi (verbindingstukken) vervaardigd.

De samenstelling en de volgorde van oplossen is de volgende:

bicarbonas natricus (fijn gewreven)	1 gram
chloretum calcicum	2 gram
chloretum natricum	90 gram
glucose	10 gram
aqua destillata	10000 gram

De vloeistof moet voor het gebruik tenminste 12 uur oud zijn. Welke veranderingen in de vloeistof door deze belegenheid optreden is mij niet bekend. Een feit is echter dat de proeven met versch bereidde, hoewel nauwkeurig gemengde vloeistoffen, *niet* gelukten.

Steeds heb ik dus den avond voor den dag der proefneming de vloeistof bereid.

Aan den zuurstofrijkdom van de vloeistof moet het grootste gewicht gehecht worden. Reeds Langendorff wees in zijn oorspronkelijke publicatie op het gewicht van een algeheele verzadiging met zuurstof van de doorstrooomingsvloeistoffen.

In mijn geval bereikte ik dit door in de eerste plaats gedurende minstens 15 minuten zuurstof door de 10 Liter houdende voorraadflesch te blazen in een fijn straaltje. Vervolgens werd, nadat de vloeistof, alvo-

rens in de doorstroomingsflesschen te worden gebracht, in een kolf van Jena-glas was voorverwarmd, zuurstof in die kolf geblazen, en tenslotte werd ook gedurende het vullen van de flesschen A, B en C zuurstof doorgeblazen in de zich in A, B en C bevindende vloeistoffen.

Ook de noodige overdruk werd verkregen door zuurstof uit den zuurstofcylinder.

De toevoeging van Kalium, eventueel Uraan, aan de vloeistof geschiedde pas in A, en B, terwijl *nooit* onderlinge verwisseling van de Kalium- of Uraan-flesch plaats vond.

Uit een thans te beschrijven mislukking zal het duidelijk worden van hoeveel belang het juist opvolgen der straks gegeven, schijnbaar onbeduidende voorschriften, is.

Oorspronkelijk werd voor het voorverwarmen (op 39 °) van de doorstroomingsvloeistof een klein gemailleerd keteltje gebruikt. Dit keteltje was speciaal voor dit doel nieuw aangeschaft, en werd nooit met andere dan de doorstroomingsvloeistof (nog zonder K. of U.) in aanraking gebracht.

De proeven gelukten aanvankelijk goed. Op een gegeven dag mislukte een proef, dat wil zeggen, reeds na weinige contracties kwam het hart tot stilstand.

Voorloopig werd aan een toevalligheid, aan een embolie of iets dergelijks gedacht. Toen echter telkens en telkens weer de proeven mislukten, terwijl toch alle denkbare bronnen van fouten volgens mij vermeden waren, bleek op een gegeven dag, waarschijnlijk door vallen, een grooten splinter emaille aan den binnenkant van den ketel losgelaten.

Ik stel mij voor dat in de zoutoplossing sporen van

het metaal dat nu direct in aanraking daarmee kon komen, zijn opgelost en dat deze sporen aanleiding gaven tot vergiftiging van het hart.

Hoe het zij, vanaf het oogenblik dat deze fout uitgeschakeld werd, door het verwarmen van de voedingsvloeistof in een glazen kolf, gelukten de proeven als in het begin.

§ 3.

PREPAREEREN VAN HET HART.

Het konijn wordt door nekslag gedood. Direct daarop wordt de huid van de linker borsthelft weggeknipt, eveneens de borstspieren, en nu voorzichtig met de schaar ribben en borstbeen doorgeknipt totdat het hart, nog bekleed met pericard, zichtbaar wordt. Het pericard wordt met een fijn pincet een weinig opgelicht, en daarna gekliefd, zoodat het hart nu geheel vrij komt.

De operateur vat de groote vaten tusschen duim en wijsvinger, klemt ze krachtig dicht en snijdt nu snel perifeer van de vingers de groote vaten door.

Terwijl de vaten afgeklemd blijven, wordt het hart snel in een tevoren gereed gemaakt bakje met doorstroomingsvloeistof, op 39 ° Celsius gebracht, en pas dan de vaten onder de vloeistof losgelaten. Op deze wijze kan geen lucht in de coronairvaten binnendringen. Door zacht kneden van het hart onder de vloeistof worden eventueele stolsels verwijderd. Dit kneden wordt zoolang voortgezet totdat de vloeistof bij druk het hart ongeveer helder verlaat. In de aorta wordt (wederom onder de vloeistof) een wijde glazen canule gebonden. Deze wordt met vloeistof geheel gevuld, en daarna aan het reeds in werking zijnde doorstroomingstoestel bevestigd. Even wordt nu het hart geheel aan zich zelf overgelaten om pas bij regelmatig contra-

heeren door middel van een serrefine en draad met den hefboom te worden verbonden. De hefboom schrijft direct op beroet papier. Noodig voor den langen duur van de proef is het echter om niet een gewone trommel, maar een langen over twee trommels loopenden band beroet papier te nemen.

In mijn geval was de strook 225 c.M. lang. De verplaatsing van de beroette trommels moet zeer gemakkelijk kunnen geschieden, evenals het verstellen van den hefboom om niet gedurende de proef door noodeloos schokken onnauwkeurigheden in de registratie en in de natuurlijke werking van het hart te krijgen.

Gaan we nu na op welke wijze de vloeistof het hart doorstroomt, dan zien wij, dat dit misschien, verbeterd door de bewegingen van het hart, het geval is door den overdruk van 60 mM Hg, waarop de doorstromingsvloeistof in het toestel is gebracht. Door dezen druk sluiten zich de aortakleppen en is dus de eenige uitweg van de vloeistof de monding van de coronairvaten, die zich juist boven de insertie van deze kleppen bevinden. De geheele doorstroming speelt zich af in het stukje van de aorta boven de kleppen en in de coronair arterien. Van een doorstroming van atrium of ventrikel is dus feitelijk geen sprake.

Dit soort doorstroming zou in ons geval ook van geen nut zijn omdat het endotheel van de hartsholten niet voor resorptie geschikt is.

§ 4.

EEN BELANGRIJKE EISCH BIJ DE PROEFNEMING.

Uit onze beschrijving van de bereiding der door-

stroomingsvloeistof en het daarbij voortdurend wijzen op het belang van voldoende en geregelde toevoer van O_2 ook tijdens de proefneming volgt reeds zonder meer, dat bij de proeven een groote gevoeligheid van het zoogdierenhart voor een tekort aan O_2 bleek. Het feit dat alleen verzadiging (door schudden) met O_2 vooraf onvoldoende bleek, geeft ons tevens een verklaring, waarom stilstanden van het hart van langer dan 30 seconden schadelijk kunnen zijn.

Bij de proeven viel ons telkens weer op dat, terwijl bij het kloppend hart regelmatig een dun straaltje vloeistof uit het hart stroomde, dit straaltje tijdens den stilstand van het hart (zelfs in diastole) tot enkele druppels verminderde, of zelfs geheel ophield te stroomen.

Stilstand van het hart beteekent dus in dit geval tevens asphyxie; kortdurende asphyxie heeft geen blijvende gevolgen. Bij asphyxie langer dan 30 seconden bleek dit in vele gevallen funest.

In het hoofdstuk Beschouwingen komen wij, in verband met de op de proeven van Arborelius en Zotterman geleverde kritiek, hierop nader terug.



HOOFDSTUK 4.

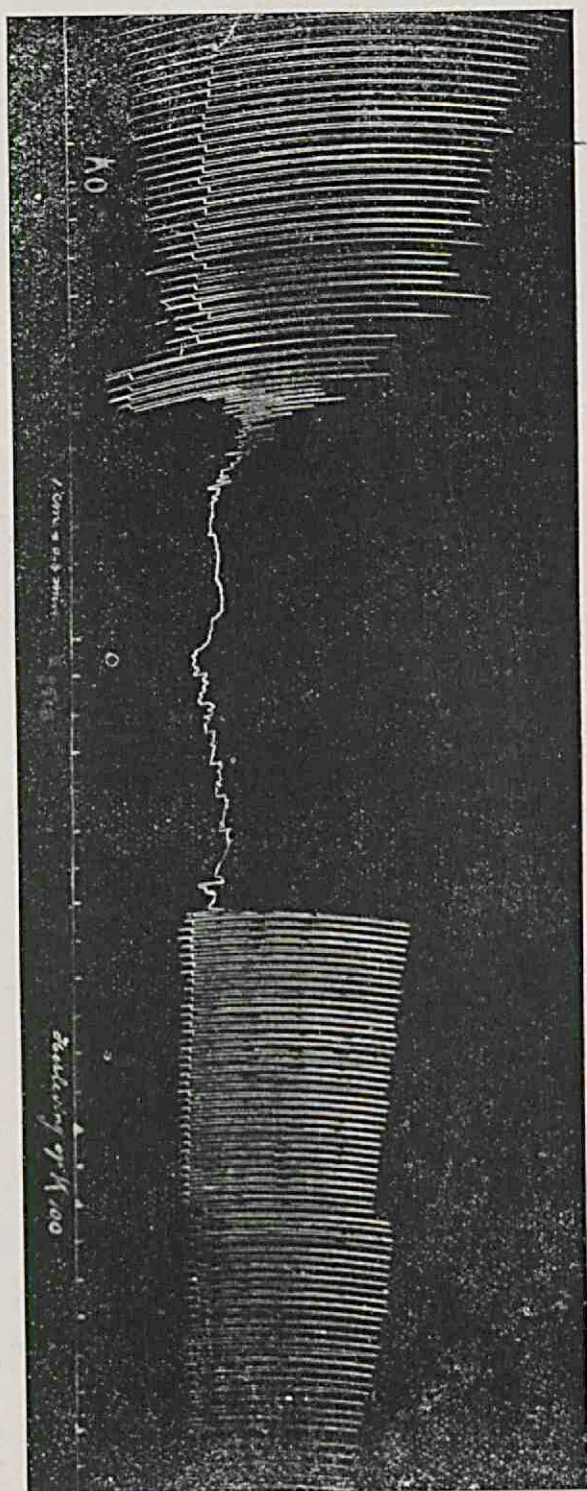
BESPREKING DER GENOMEN PROEVEN.

A. Stilstand van het hart op K-looze Locke-Ringersche vloeistof en herleving op Kalium.

Een krachtig op Kalium kloppend hart (in dit geval 3 minuten) waaraan geen verandering in frequentie of grootte der pulsaties is waar te nemen, noch eenige onregelmatigheid of neiging tot stilstand, wordt plotseling doorstroomd met Kaliumlooze vloeistof. (Men zie voor deze proef curve 1).

Zien wij in de gereproduceerde curve vóór het overzetten eerst duidelijk het voor Kaliumkloppen vrij typische zwiepen (d. w. z. doorslaan van de registratiehefboom feitelijk beneden het eigenlijke rustpunt in diastole) dan is de eerst waar te nemen verandering nadat het hart zonder Kalium wordt doorstroomd, een korter worden van de zwiepende beweging. Misschien mag hierin al direct een gedeeltelijk uitwasschen van de groote hoeveelheid in het hart aanwezige Kalium gezien worden. Dit verminderde zwiepen gaat na eenige pulsaties, waarvan de frequentie nagenoeg gelijk blijft aan de voorafgaande tijdens het kloppen op Kalium, gepaard aan eenige onregelmatigheid en soms een duidelijk verminderen van den tonus van de hartspier zoo, dat het voetpunt van den diastolischen ruststand van den hefboom ongeveer een derde van de geheele hefhoogte lager komt te liggen.

Daarop volgt een plotselinge toename van de frequentie (van gemiddeld 12 per minuut tot 27 per mi-



Curve No. 1.

Stilstand van het hart op K.-looze en herleving na één minuut op K.-houdende
 Locke-Ringersche vloeistof.

nuut) gepaard aan een vermindering van de hefhoogte tot ongeveer een derde van de voorgaande.

Duidelijk zien wij hier den slechten invloed, die van het onttrekken van Kalium aan de doorstroombingsvloeistof uitgaat.

Deze curve geeft een duidelijk beeld van het bijna steeds weer optredende critische stilstaan van een Kali-loos doorstroomd hart. De harten, die dit vertoonen, zijn de voor ons doel bruikbare. Immers dan is niet alle vitaliteit uit het hart geweken, maar is de stilstand te wijten aan een gebrek aan radioactieve stoffen. Of we ons het verschil met die andere, voor ons doel totaal onbruikbare, tijdroovende harten zoo moeten denken, dat door andere colloïdale verhoudingen het uitwasschen van het natuurlijk in het hart aanwezige Kalium moeilijker plaats vindt, is een open vraag.

Hechten wij aan de door Wit a n o w s k y gegeven meening dienaangaande dezelfde waarde als deze onderzoeker zelf, dan moeten wij dit als feit beschouwen. Zeker is, dat de tweede soort harten (voor den proefnemer gelukkig in de minderheid) pas stilstand vertoont na een eindelooze reeks steeds kleiner wordende pulsaties, die onmerkbaar langzaam in stilstand overgaan.

Voor den experimentator is het alsof bij iedere pulsatie niet alleen een uiting van een zeer weinig kleinere radioactieve werking tot stand komt, maar ook alsof de levenskracht van de hartspier zich met die langzaam verkleinende pulsaties uitput, zoodat hem ten slotte een totaal onbruikbaar, (we kunnen wel bijna zeggen dood) hart overblijft.

Over deze laatste serie harten wordt uit den aard der zaak niet nader gesproken, hetgeen na deze uiteen-

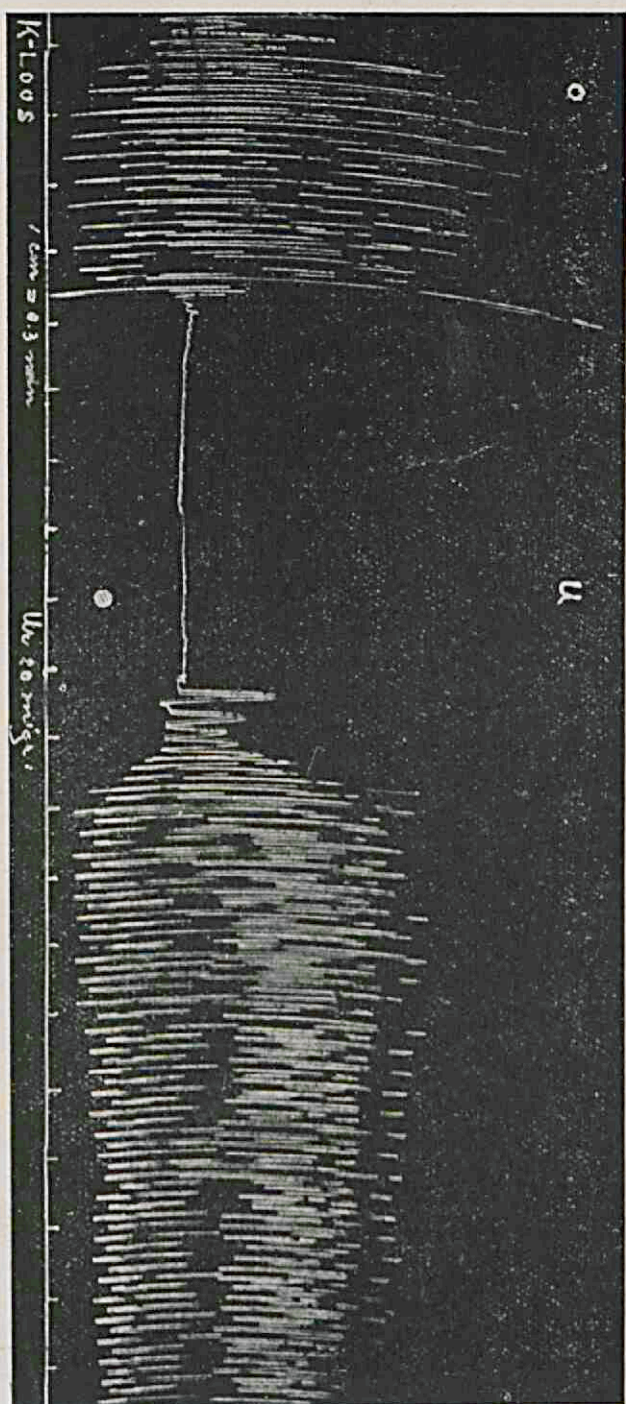
zetting begrijpelijk is. Voor mij zijn zij de oorzaak van verschillende mislukte dagen en van veel noodeloos geofferde proefdieren geweest.

Keeren wij terug tot de bespreking van onze curve No. 1 dan zien wij, dat na pulsaties op de helft van de grootte der gewone Kalium-pulsaties nog enkele zeer kleine uitslagen volgen, en dat daarna het hart geheel tot stilstand komt. Dezen toestand laten wij ongestoord ruim een minuut bestaan.

Voor het zoogdierhart is deze stilstand reeds betrekkelijk lang genomen. Langendorff en anderen, en in ons laboratorium Jannink en Feenstra hebben er reeds herhaaldelijk op gewezen dat langer stilstand van het hart funest kan zijn.

Na dezen stilstand wordt plotseling (natuurlijk onder dezelfde verhouding van druk, temperatuur en zuurstof-verzadiging) weer kalium-houdende vloeistof tot het hart toegelaten.

Zooals men op de curve ziet, is een verandering vrijwel onmiddellijk merkbaar. Om met de voorstelling van Professor Zwaardemaker te spreken: de explosies van het Kalium-atoom doen hun werk, al is de uiting van hun pogen voorloopig zwak. Meer en meer versterkt zich hun werking om plotseling tot groote kracht te komen, zich uitend in een fraaie regelmatige reeks pulsaties van ongeveer 15 per minuut. Beschouwen wij deze pulsaties nader dan zien wij, dat ze vrijwel onderling gelijk van hoogte zijn, dat de tonus een volkomen rechte lijn van diastolische ruststanden verschaft en dat het zwiepen, hoewel duidelijk aanwezig, zeker minder groot is als vóór den stilstand. Dit kan gevoegelijk worden toegeschreven aan de verminderde hoeveelheid natuurlijk Kalium in het hart. Immers, blijkens den stilstand, klopt dit hart nu, hoewel wij de



Curve No. 2.

Uraanproef 1. Stilstand van het hart op K-looze en herleving na 20 seconden op Uraanhoudende Locke-Ringersche vloeistof.

rest van fixe Kalium volstrekt niet willen veronachtzamen, op het vanuit de doorstroombingsvloeistof toegevoerde radioactieve element.

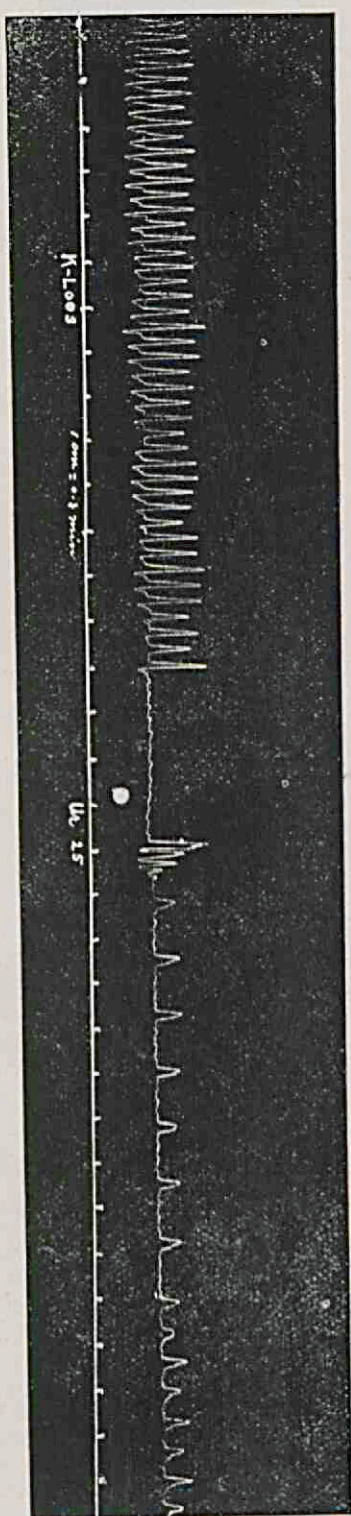
B. Stilstand van het hart op K-looze en herleving op Uraan-houdende Locke-Ringersche vloeistof.

Uraanproef 1.

Curve 2 geeft ons een hart te zien dat flink klopt op Kaliumhoudende Locke-Ringersche vloeistof, zonder eenige bijzonderheid te vertoonen. De uitslagen zijn regelmatig, 18 per minuut.

Nadat wij het hart gedurende vijf minuten op K-houdende Locke-Ringersche vloeistof hebben laten kloppen, zetten wij de centrale kraan van het Langendorffsche toestel over, zoodat het hart thans doorstroombd wordt met K-looze Locke-Ringersche vloeistof, en kunnen nu waarnemen, dat het hart hier onmiddellijk op reageert. De uitslagen worden oogenblikkelijk grooter tot het dubbele van de uitslagen die het hart vertoonde bij zijn doorstroombing op de K-houdende vloeistof. Het doorslaan van den registratiehefboom beneden het eigenlijke rustpunt in diastole (het zwiepen), dat bij het kloppen op K. ongeveer een zesde van de geheele hefhoogte bedroeg, wordt nu veel grooter en bedraagt thans een derde van de hefhoogte. Tevens zien wij, dat de uitslagen meer in aantal worden, tot 23 per minuut, tot plotseling, nadat het hart een minuut op kalilooze Locke-Ringersche vloeistof geklopt heeft, verandering in dezen toestand optreedt, want na plotseling een paar kleine contracties vertoond te hebben, gaat het hart stil staan.

Dezen toestand laten wij gedurende ruim 1 minuut voortduren en zetten dan het hart op Locke-Ringersche



Curve No. 3.

Uraanproef 2. Stilstand van het hart op K-jooze en herleving na 18 seconden
op Uraanhoudende Locke-Ringersche vloeistof.

vloeistof met 20 mgr. Uranylnitraat per Liter vloeistof. Het hart blijft nu na deze omzetting nog 20 seconden stilstaan, om dan daarna 4 kleine contracties te gaan vertoonen, die ieder zoo groot zijn, als een zesde deel van de eerste contracties, die het hart vertoonde bij doorstrooming op K-looze vloeistof. Dan worden de uitslagen bij iedere contractie grooter om over te gaan in regelmatig kloppen van het hart met een aantal contracties van 21 per minuut.

Duidelijk is hier te zien, dat het zwiepen sterk vermindert.

Feitelijk door een toeval is deze curve al een zeer fraaie demonstratie van de herleving van een stilstaand hart op Uraan. Immers in de doorstrooming van zoogdierharten is een stilstand van langer dan een halve minuut als ongeoorloofd te beschouwen. Uit anderer alsook uit onze proeven is gebleken dat een hart door een zoo langen stilstand te veel had geleden en meestal niet meer tot kloppen was te brengen. Waar ons toestel met de registratie meestal bediend werd door den experimentator en twee assistenten, was een enkele maal een te lange doorstrooming met een bepaalde vloeistof door onoplettendheid mogelijk. Zulk een geval deed zich voor in de hiernevens gereproduceerde curve. Het toevallig resultaat, dat zooals ieder zal toegeven een zeer krachtig en regelmatig kloppen te zien geeft, is een doorslaand argument, voor de verbetering der doorstroomingsvloeistof na toevoeging van het Uranylnitraat.

Uraanproef 2.

Een tweede voorbeeld van een herleving op uraan geeft ons curve 3, al is zij lang niet zoo fraai en overtuigend bewijzend als de voorgaande.

Het hart dat wij hier onder handen hebben, is van een klein konijn, dat door verschillende omstandigheden langeren tijd op het laboratorium geweest was. Hier dient tevens medegedeeld te worden, dat de temperatuur op den dag, dat wij deze proef deden zeer hoog was. Of aan een van deze factoren (verandering van voedingswijze en warmte) kan toegeschreven worden, dat de uitkomsten minder fraai waren kan natuurlijk niet met zekerheid gezegd worden.

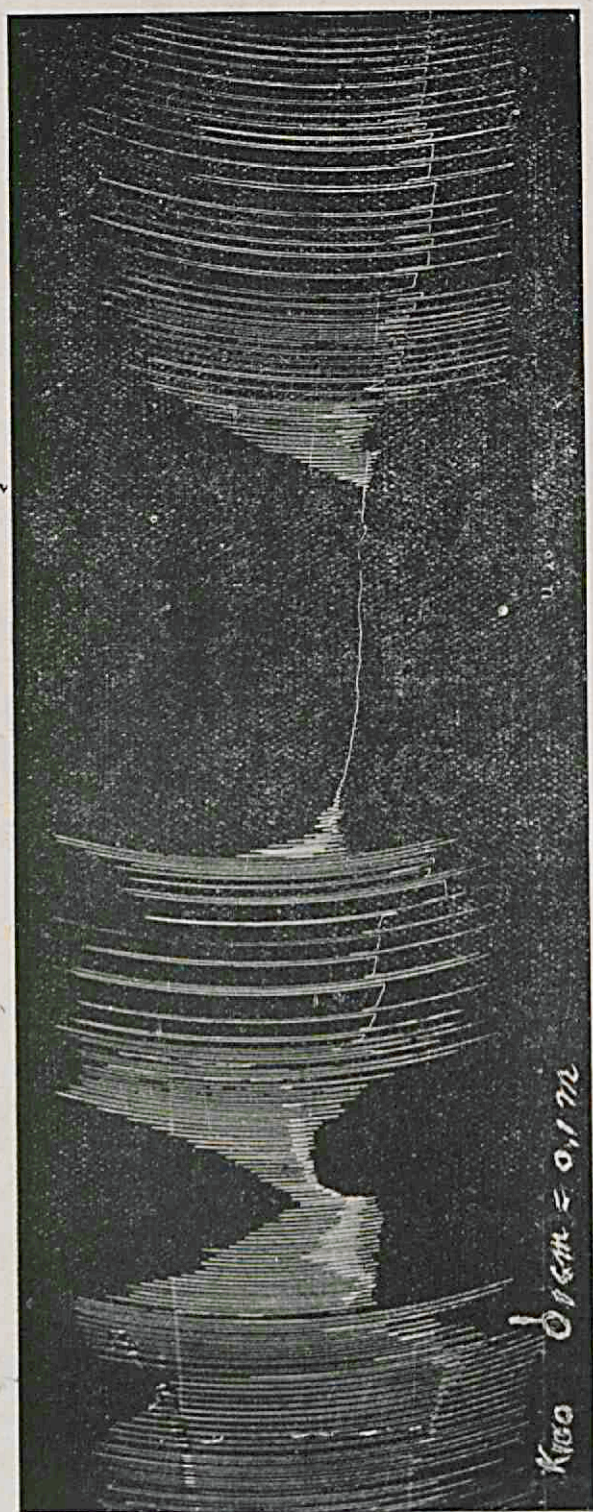
Laten wij echter overgaan tot het beschrijven van curve 3.

Het hart van dit konijn klopt maar zeer matig sterk op K-houdende Locke-Ringersche vloeistof. De frequentie van de contracties is 12 per minuut.

Het hart heeft geen kracht genoeg om flinke uitslagen te doen registreren. Nadat wij het geruimen tijd met K-houdende vloeistof doorstroomd hebben om te zien of het hart soms langzamerhand krachtiger contracties zal gaan vertoonen, wat echter niet het geval was, zetten wij plotseling de centrale kraan om, zoodat het hart thans doorstroomd wordt door kalilooze vloeistof. Verandering is niet dadelijk te zien. Wij hebben hier blijkbaar te maken met een van de weinig permeabele harten, die hun eigen K. lang vasthouden en dus voor onze proeven minder geschikt zijn.

Pas na drie minuten gaat het hart stilstaan, ofschoon de dan beschreven lijn nog heel kleine vibraties vertoont. Na omzetten op 25 milligram Uranyl-nitrat per liter doorstromingsvloeistof staat het hart nog gedurende 18 seconden stil, vertoont dan enkele vrij groote uitslagen om dan met een frequentie van ± 3 per minuut zwakke contracties te vertoonen.

De lijnen, die deze contracties verbinden zijn evenmin als de lijn van stilstand geheel recht, maar ver-



Curve No. 4.

Uraanproef 3. Stilstand van het hart op K.-looze en herleving na 24 seconden
op Uraanhoudende Locke-Ringersche vloeistof.

toonen in een rythme van 10 per minuut uiterst kleine schommelingen. Later worden de contracties wel iets beter tot tweemaal zoo frequent, maar het hart blijkt te veel geleden te hebben en eindigt vrij spoedig in systolischen stilstand.

Wij kunnen hier dus zeggen, dat het hart van een konijn, dat blijkbaar in slechte condities verkeerde, regelmatige contracties uitvoerde bij doorstroming van het hart met Kaliumhoudende Locke-Ringersche vloeistof, dat dit hart ging stilstaan toen het doorstroomd werd met K-looze Locke-Ringersche vloeistof en dat dit hart weer herleefde toen wij aan deze K-looze Locke-Ringersche vloeistof 20 milligram Uranylnitrat per Liter toevoegden.

Zeer bewijzend is deze curve echter niet.

Uraanproef 3.

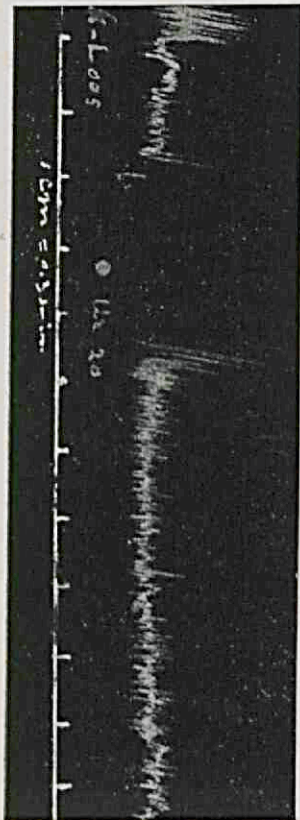
De curve, die wij van deze proef kunnen reproduceeren (men zie curve 4), geeft weer zeer fraai herleving op Uranylnitrat-houdende Locke-Ringersche vloeistof weer. Wij hebben hier een zeer krachtig hart, dat regelmatig klopt in een tempo van 60 contracties per minuut. De contracties zijn flink, er is een duidelijk zwiepen, tot op een vijfde der hefhoogte waar te nemen. Nadat wij het hart gedurende eenigen tijd doorstroomd hebben met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof, zetten wij het plotseling over op K-looze vloeistof. Verandering is oogenblikkelijk waar te nemen. De contracties worden veel sneller tot ± 120 per minuut. Het zwiepen wordt minder, de hefhoogte blijft de eerste twintig seconden gelijk aan de hefhoogte bij de doorstroming met K-houdende doorstromingsvloeistof. Hierna treedt een vrij aanzien-

lijke tonusverhooging op. De uitslagen worden geleidelijk kleiner van drie-kwart tot op een-vijfde van de oorspronkelijke hefhoogte. Deze vermindering van hefhoogte speelt zich af in twintig seconden.

Hierna volgt weer een vermeerdering in tonus. De uitslagen, die in hoogte gedaald zijn tot op een tiende der oorspronkelijke hefhoogte worden geleidelijk aan weer grooter, totdat zij na 30 seconden weer tot de normale grootte (de grootte bij doorstrooming met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof) gestegen zijn. Thans worden de uitslagen echter veel minder in aantal, de eerste 18 seconden 12 uitslagen per minuut om dan plotseling weer te stijgen tot een frequentie, gedurende 6 seconden, van 36 contracties.

Hierna volgt nog een tiende minuut van snelle zeer snel kleiner wordende contracties, en het hart gaat stil staan.

Deze stilstand laten wij nu 36 seconden voortduren, en doen daarna het hart doorstroomen met Uranyl-nitraat (20 milligram per liter doorstroomingsvloeistof) houdende Locke-Ringersche vloeistof. Het hart blijft hierna nog 24 seconden in zijn schijndooden toestand volharden, begint daarna echter plotseling, na eerst eenige kleinere contracties te hebben uitgevoerd weer te kloppen. De eerste 20 seconden besteedt het hart nu om weer op kracht te komen, de contracties die in het begin klein zijn, herkrijgen in den loop van deze 20 seconden weer een grootte tot op de helft van de oorspronkelijke grootte en een frequentie van circa 110 per minuut. Hierna volgen plotseling weer flinke contracties tot op de normale grootte, de frequentie vermindert echter tot op 75 contracties per minuut, dan volgen eenige minuten dat de frequentie nog meer daalt tot op 36 uitslagen per minuut, en hierna gaat het hart



Curve No. 5.

Uraanproef 4. Stilstand van het hart op K.-looze en herleving op
 Uraanhoudende Locke-Ringersche vloeistof.

rustig kloppen en blijft dit doen met 60 contracties per minuut.

Curve 4 geeft een zeer fraai voorbeeld van een hart dat geleden heeft (wij kunnen bijna zeggen vergiftigd is) door onttrekking van K. aan de doorstromingsvloeistof, dat hierdoor gaat stilstaan, en dat, uit zijn schijndooden toestand herleeft door toevoeging van Uranylnitraat aan de K-looze doorstromingsvloeistof.

Uraanproef 4.

Wij gebruikten voor deze proef (men zie hiervoor curve 5) een langzamer wentelende beroette trommel. Hierdoor komt het, dat de verschillende uitslagen zeer dicht op elkaar geregistreerd zijn, zoodat de afzonderlijke uitslagen niet geteld konden worden. Toch geeft het geheel een duidelijk overzicht van de bij deze proef verkregen resultaten „stilstand van het hart bij onttrekking aan de doorstromingsvloeistof van het K.; herleving bij toevoeging aan deze K.-looze doorstromingsvloeistof van Uraan." Bij beschouwing van deze curve treedt met een oogopslag het geheele feit van de vervangbaarheid van Kalium door Uraan in de voedingsvloeistof voor onze oogen.



HOOFDSTUK 5.

HET PARADOXON.

De eerste in het jaar 1916 door Z w a a r d e m a k e r en F e e n s t r a verrichte proeven over de mogelijkheid het K. in de Ringersche vloeistof te vervangen door andere radioactieve zouten begonnen steeds met partieele onttrekking van Kalium aan het orgaan door doorstrooming met Kaliumvrije Ringersche vloeistof. De logische gang van zaken was (uitgaande van het bekende feit dat een kikvorschenhart na eenigen tijd met Ringersche vloeistof doorstroomd te zijn, gaat stilstaan op een vloeistof van dezelfde samenstelling zonder K.) een hart ter beproeving zijner deugdelijkheid voor proefnemingen eenigen tijd met Ringersche vloeistof te doorstroomen, daarna te doen stilstaan door onttrekking van K. aan de Ringersche vloeistof en vervolgens nadat deze K-looze vloeistof voorzien was van een ander radioactief zout, het kloppen te zien wederkeeren. Dit werd met alle radioactieve zouten herhaald, met een zoodanig succes, dat gerust van een vervangbaarheid van K. door andere zouten, die het radioactieve met het K. gemeen hadden, kon worden gesproken.

Deze proeven eischten zeer veel tijd, immers, de stilstand trad in sommige gevallen pas na uren op, en herhaaldelijk bleek het hart door te lang verblijf buiten het lichaam zoodanig beschadigd, dat verdere proefnemingen er mee onmogelijk waren.

Om tijd te winnen werd weleens afgezien van den eisch, dat het hart eerst op K-looze vloeistof moest



Curve No. 6,

Paradoxon van Uraan op Kalium. Duur 32 seconden.

hebben stilgestaan, en men dus bij de doorstrooming direct van het eene radioactieve zout op het andere over kon gaan.

Oogenschijnlijk leek hier niets tegen, want in beide gevallen kreeg het hart een doorstroomingsvloeistof van zoodanige samenstelling, als waarop het bewezen had te kunnen kloppen en te blijven kloppen.

Bij de proeven gebeurde echter iets onverwachts. Nauwelijks had de doorstroomingsvloeistof met het nu andere radioactieve zout het hart bereikt of met een schok stond dit stil om in dezen stilstand korten tijd te volharden en dan plotseling weer met nieuwe kracht en in regelmatig tempo aan het werk te gaan.

Dit verschijnsel werd oorspronkelijk niet begrepen, en daarom met den naam „paradoxon" betiteld.

Een paradoxon in zijn eenvoudigsten vorm is dus een kortdurende stilstand, die optreedt wanneer een hart, gewend aan beta-radioactiviteit op alfa-radioactiviteit wordt gebracht of omgekeerd.

Door Zw a a r d e m a k e r e n F e e n s t r a werd dit verschijnsel oorspronkelijk alleen voor harten van koudbloedige dieren nagegaan. J a n n i n k e n F e e n s t r a vonden het ook bij het konijn terug.

In het volgende zal het ook voor het hart van het konijn uitvoerig worden beschreven. Ook daarbij treedt bij juiste wijze van proefneming dit verschijnsel zoo regelmatig op, dat men wel mag aannemen, dat de tegenstelling alfa- en beta-radioactiviteit ook voor het zoogdierenhart geldt.

A. *Paradoxon van Urzan op Kalium.*

P r o e f 1.

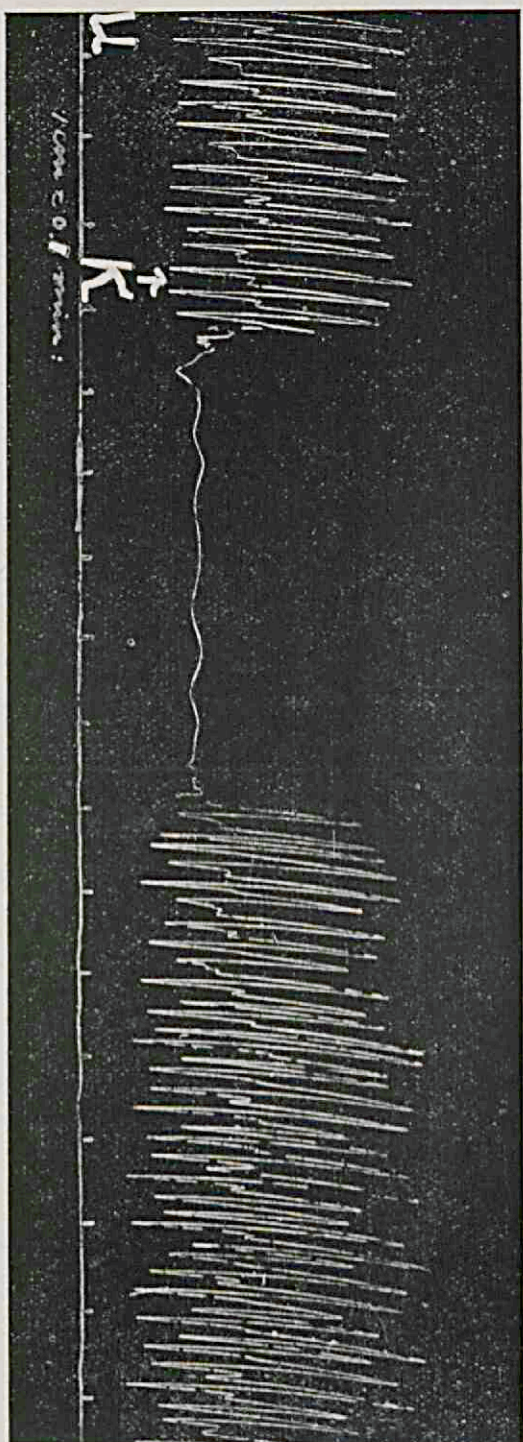
Een krachtig kloppend hart (men zie hiervoor curve 6) wordt, zooals steeds bij onze proeven, direct

na het opbinden gedurende enkele minuten doorstroomd met Locke-Ringersche vloeistof met 100 milligram K. per Liter, daarna wordt het eenige minuten op K-looze vloeistof gezet en vervolgens op 25 milligram Uranyl-nitraat per liter.

In het geval van deze curve klopt het hart krachtig, niet geheel regelmatig met een frequentie van 70 slagen per minuut op deze vloeistof. Nadat wij ons bij een doorstrooming van langer dan twee minuten er van overtuigd hadden dat het hart zich geheel aan den nieuwen toestand had aangepast en rythme en frequentie zonder onderbreking zich niet meer wijzigden, en wij dus zeker waren, dat geen toeval ons parten kon spelen, werd het hart plotseling tot zijn oorspronkelijke K-houdende Locke-Ringersche vloeistof teruggebracht. Gedurende 6 seconden gaan de pulsaties geheel onveranderd door, daarna is iets van groepvorming waar te nemen, drie maal een groep van twee contracties met een rustpauze, en daarna staat het hart plotseling stil, terwijl in de dan getrokken lijn nog slechts minimale vibraties zijn waar te nemen. Deze toestand houdt twee en dertig seconden aan, dan begint het hart plotseling weer met volle kracht te kloppen, niet langzaam en slepend zich herstellend, maar als het ware gedreven door een acuut inwerkende energiebron. Het kloppen wordt geheel regelmatig, circa 60 contracties per minuut, met een iets ander type dan tevoren op Uraan.

Van intercepties ¹⁾ die bij de Uraandoorstrooming frequent voorkwamen is nu geen sprake meer. Iedere contractie legt zijn geheelen weg ongehinderd af voor-

¹⁾ J. B. Zwaardemaker spreekt in zijn dissertatie „Myogene hart-eigenschappen en radioactiviteit” van interceptiën, wanneer de nieuwe systole al invalt, alvorens de diastole volledig is; de voetpunten liggen dan hooger dan anders het geval zou zijn geweest.



Curve No. 7.
Paradoxon van Uraan op Kalium. Duur 28 seconden.

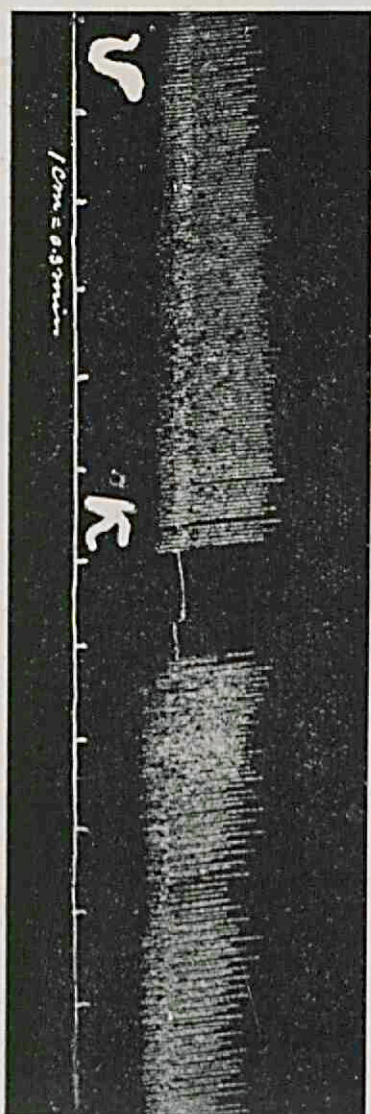
dat de nieuwe systole intreedt. In deze curve reproduceeren wij aan weerskanten van het paradoxon van Uraan op Kalium met opzet een vrij groot stuk om duidelijk te toonen dat men hier niet te maken heeft, met een grillig hart, dat zoo maar eens plotseling, zonder reden, stilstanden gaat vertoonen, maar dat, zonder verandering in zijn radioactief element, regelmatig, krachtig klopt.

Proef 2.

Een krachtig kloppend hart (men zie curve 7), wordt gedurende eenige minuten doorstroomd met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof, het vertoont hierbij geen bijzonderheden. De uitslagen zijn regelmatig, 50 per minuut. Hierna wordt het gedurende 1 minuut op K-looze doorstrooimingsvloeistof gezet, en daarna op 25 mgr. Uranylnitrat per Liter doorstrooimingsvloeistof.

Het hart klopt nu rustig door, er is steeds een zeer flauwe aanduiding van groepvorming te zien, 3 groo-tere uitslagen, hierna een ietwat kleinere, hetwelk zich driemaal herhaalt.

De frequentie blijft gedurende de Uraan-doorstroo-
ming voortbestaan in een aantal contracties van 40 per
minuut. Nadat wij het hart gedurende 3 minuten (op
de gereproduceerde curve is slechts een gedeelte zicht-
baar) op Uraan hebben laten kloppen, zetten wij de
centrale kraan van het Langendorffsche toestel om,
zoodat het hart nu weer doorstroomd wordt door zijn
oorspronkelijke doorstrooimingsvloeistof met 100 mgr.
K. per Liter vloeistof. Reactie hierop is al spoedig te
zien. Nadat het hart nog 2 iets kleinere contracties dan
oorspronkelijk op Uraan vertoond heeft, volgt een con-
tractie die weer half zoo groot is als de voorgaande,
dan komen nog een paar minimale contracties, de tonus



Curve No. 8.

Paradoxon van Uraan op Kalium. Duur 22 seconden.

zinkt, herstelt zich weer wat, en het hart staat stil, terwijl in de dan getrokken lijn nog kleine vibraties zijn waar te nemen. Deze stilstand blijft gedurende 28 seconden bestaan, maar plotseling begint het hart hierna weer met volle kracht te kloppen, regelmatig gedurende de eerste 18 seconden met een frequentie van 50 uitslagen per minuut, en hierna met een frequentie van 60 uitslagen per minuut, welke frequentie blijft bestaan. De uitslagen zijn alle krachtig en grooter dan die het hart vertoonde bij zijn doorstrooming met Uranylnitraat houdende voedingsvloei-stof.

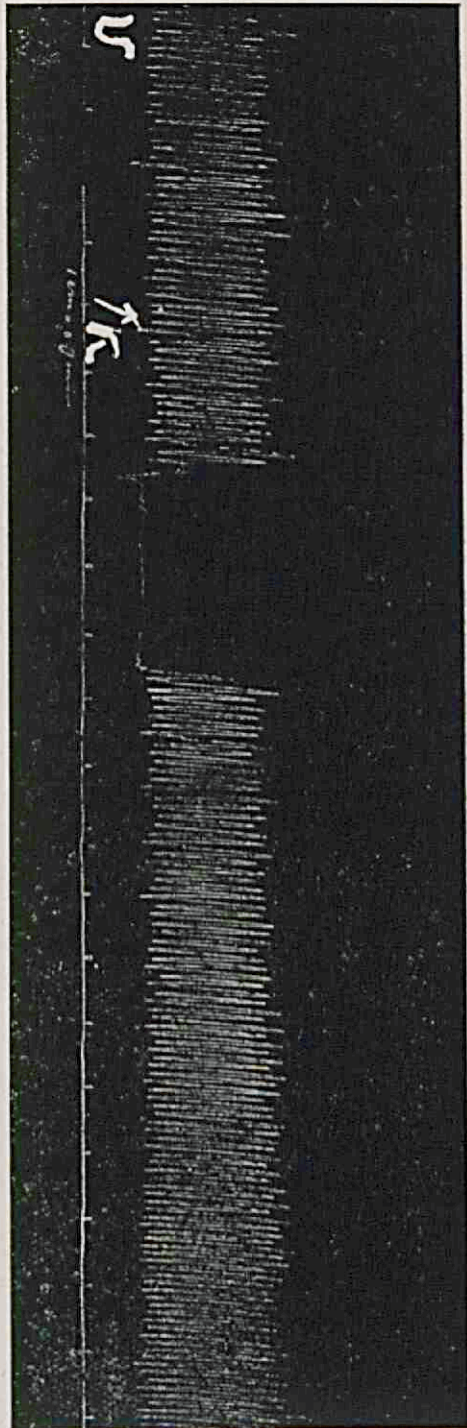
In deze curve zien wij dus heel duidelijk een voorbeeld van een paradoxon van Uraan op Kalium.

Proef 3.

De volgende proef (men zie curve 8), die wij hier zullen beschrijven werd geregistreerd met een langzaam loopende trommel.

We hebben hier te doen met een krachtig kloppend hart, hetwelk bij zijn doorstrooming met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof regelmatige uitslagen vertoonde in een frequentie van 65 contracties per minuut. Nadat wij het hart gedurende eenigen tijd met K-houdende vloeistof doorstroomd hadden en hierbij zagen dat er in den bestaanden toestand geen verandering kwam, zetten wij het hart plotseling over op 25 mgr. Uranylnitraat per Liter doorstroomingsvloei-stof.

Resultaat hiervan is niet dadelijk te zien. De eerste 18 seconden blijft het rythme gelijk aan dat bij doorstrooming met K-houdende vloeistof, de daarop volgende 18 seconden worden de uitslagen iets krachtiger, met gelijk rythme, en nu worden gedurende de eerstvolgende minuut de contracties geleidelijk aan steeds



Curve No. 9.
Paradoxon van Uraan op Kalium. Duur 18 seconden.

een weinig sterker terwijl het rythme vrijwel gelijk blijft.

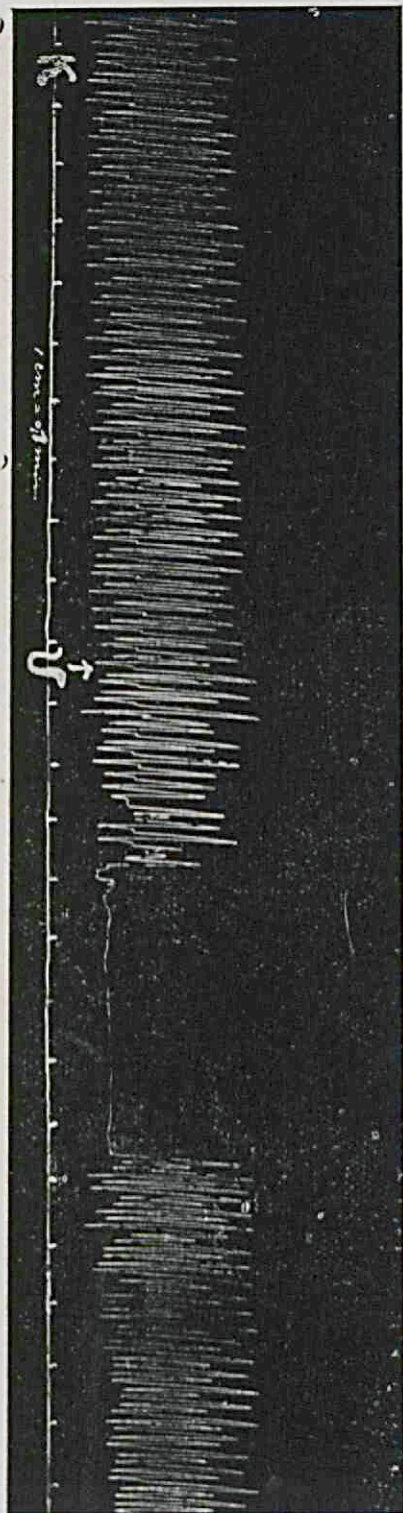
Dan zetten wij het hart plotseling om op zijn oorspronkelijke Locke-Ringersche vloeistof en zien nu dat, afgezien van één interceptie, het hart nog 18 seconden regelmatig als voren blijft doorkloppen, dan volgt echter de meest denkbare foudroyante stilstand, welke 22 seconden blijft voortduren, waarna het hart zich plotseling weer herstelt, want na eerst 3 flinke contracties te hebben vertoond, waarvan de eerste al weer bijna de normale hefhoogte bereikt, gaat het hart weer normaal kloppen in een frequentie van ongeveer 95 per minuut. Dit geschiedt gedurende de eerste 15 seconden, dan neemt de frequentie echter weer wat af tot op 75 per minuut, en op deze frequentie blijft het hart rustig doorkloppen. De hefhoogte is steeds gelijk gebleven aan de hefhoogte bij doorstrooming op Uraan.

Nog dient vermeld te worden dat gedurende het paradoxon, nadat het hart 5 seconden had stilgestaan, er een tonusverlaging in het hart plaats vond, die duidelijk op de curve is waar te nemen.

Proef 4.

Wij hebben hier een krachtig kloppend hart (men zie curve 9), dat wij direct na het opbinden gedurende eenige minuten laten doorstroomen met Locke-Ringersche vloeistof waarin zich 100 mgr. K. per Liter bevindt. Hierna laten wij het eenigen tijd doorstroomen met K-looze vloeistof om vervolgens de centrale kraan van het Langendorffsche toestel om te zetten, zoodat thans het hart doorstroomd wordt met een vloeistof waarin zich 25 mgr. Uranylnitraat per Liter bevindt.

Bij zijn doorstrooming met K-houdende vloeistof



Curve No. 10.
Paradoxon van Kalium op Uraan. Duur 26 seconden.

klopt het hart krachtig, geheel regelmatig, met een frequentie van 70 slagen per minuut. Bij zijn omzetting op Uraan blijft het hart regelmatig en krachtig door-kloppen met een frequentie van 70 per minuut. De hef-hoogte is gelijk gebleven als bij de doorstrooming op K-houdende vloeistof.

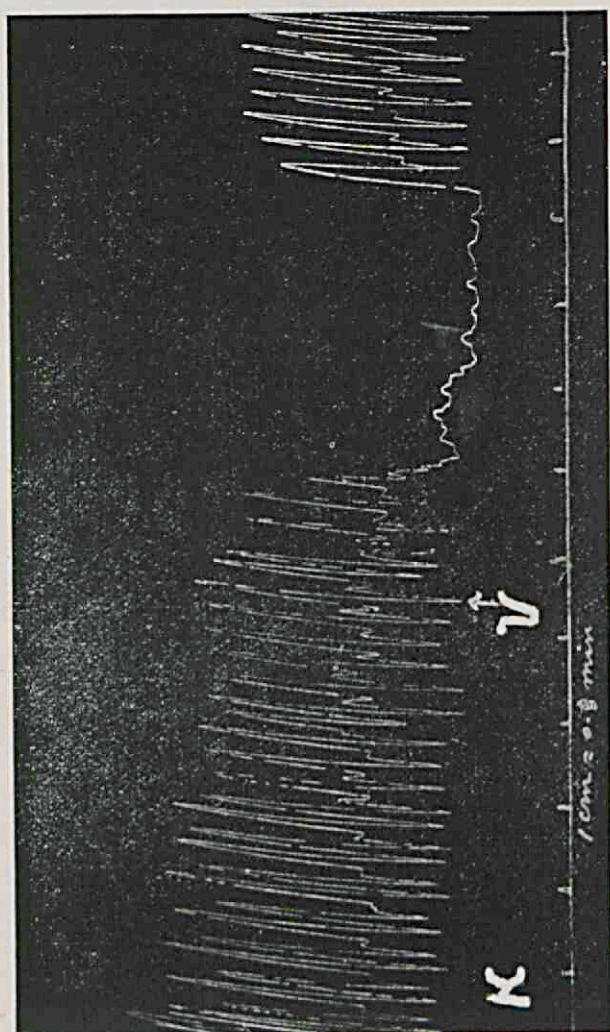
Nadat wij dezen toestand gedurende 3 minuten (de reproductie geeft slechts een gedeelte van de curve weer) hadden laten voortduren, het rythme en de frequentie zich niet meer wijzigden, brachten wij plotseling door overzetten der centrale kraan, het hart weer terug tot zijn oorspronkelijke K-houdende Locke-Ringersche vloeistof. De eerste 12 seconden is geen verandering te zien, dan volgen plotseling 2 kleine contracties en het hart gaat onder plotselinge tonusvermindering stilstaan. De tonus herstelt zich weer wat; de door den stilstand getrokken lijn vertoont eenige vibraties. De stilstand blijft 18 seconden bestaan, dan begint het hart plotseling weer met volle kracht te kloppen, de eerste 24 seconden zijn de contracties iets minder sterk dan bij de doorstrooming van het hart met Uraan, terwijl de frequentie 70 bedraagt, daarna worden de contracties sterker, gelijk aan die bij doorstrooming van het hart met Uraan, de frequentie blijft hierbij gelijk, en na 18 seconden worden de contracties grooter, terwijl de frequentie ook toeneemt tot 90 uitslagen per seconde. Hierop blijft het hart rustig voortkloppen, terwijl het type iets verschilt van dat bij doorstrooming op Uranylnitraat houdende vloeistof.

B. *Paradoxon van Kalium op Uraan.*

Proef 1.

Het hart van een groot konijn (men zie curve 10) wordt dadelijk na zijn bevestiging aan het Langen-

dorffsche toestel doorstroomd met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof. Het vertoont hierbij regelmatige, flinke contracties, 70 per minuut in aantal. Er is duidelijk groepvorming te bemerken, na iedere groote contractie volgt hierop dadelijk een ietwat kleinere. Nadat wij het hart aldus gedurende 5 minuten (op de gereproduceerde curve is slechts een gedeelte zichtbaar) op K-houdende Locke-Ringersche vloeistof hadden laten kloppen om te zien of rythme en frequentie bij voortdurend dezelfde zouden blijven, hetgeen ook het geval bleek te zijn, zetten wij plotseling de centrale kraan van het Langendorffsche toestel om, zoodat thans het hart doorstroomd werd met een Locke-Ringersche vloeistof waarin zich 25 mgr. Uranyl-nitrat per Liter bevindt. Er is hierop oogenblikkelijk reactie te zien. Eerst volgen 3 groepen van 2 contracties, waarvan de eerste grooter zijn dan de overeenkomende bij doorstrooming met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof, terwijl de frequentie gelijk blijft aan die bij K-doorstrooming. Daarna volgen 12 seconden met kleinere contracties in een frequentie van 50 per minuut, dan volgen 6 seconden van zeer onregelmatige kleine contracties en het hart gaat plotseling onder tonusverlaging stilstaan. De tonus herstelt zich echter weer wat. De stilstand blijft 26 seconden aanhouden, en het hart gaat hierna weer krachtig kloppen, de eerste 2 contracties zijn iets kleiner dan die bij doorstrooming met K., daarna volgen regelmatige contracties, 80 per minuut, terwijl hier ook weer duidelijk groepvorming te bemerken is, na iedere groote een kleinere, die ongeveer driekwart van zijn vorige bedraagt. Het type der contracties is echter geheel veranderd, want zagen wij eerst het bij K-houdende doorstrooming typische zwiepen, hetgeen zich ook gedurende de eer-



Curve No. 11.
Paradoxon van Kalium op Uraan. Duur 20 seconden.

ste 12 seconden bij Uraandoorstrooming nog vertoonde, na den stilstand is hiervan geen sprake meer.

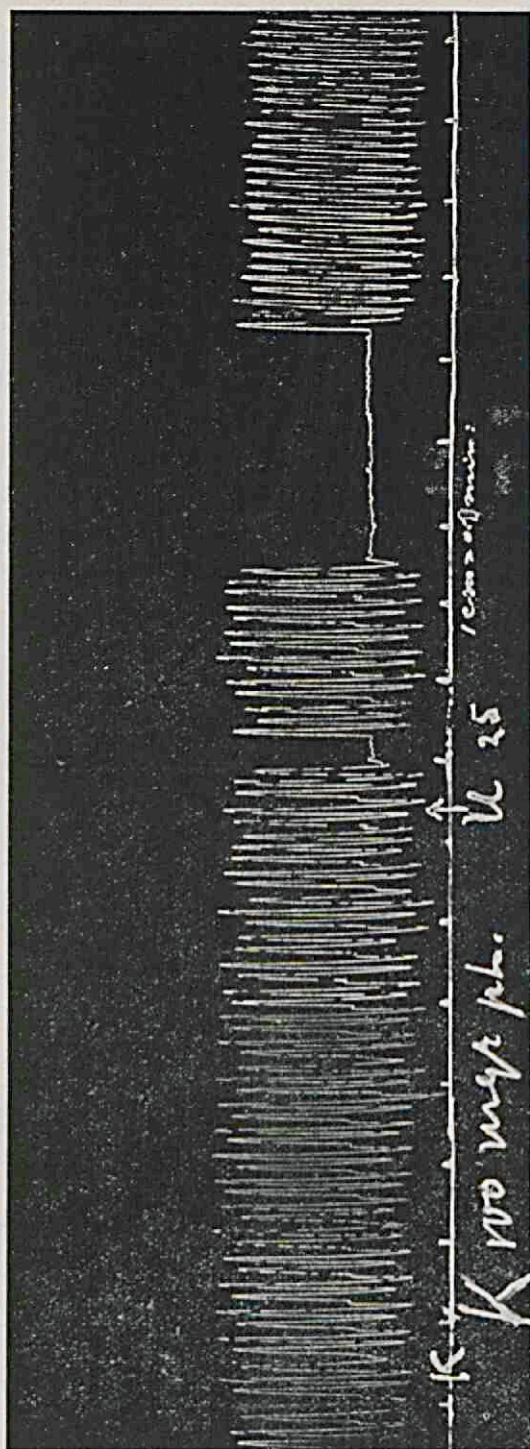
We hebben hier een zeer fraai voorbeeld van een paradoxon van K. op U.

Proef 2.

We hebben hier weer een krachtig kloppend hart (men zie curve 11,) op K-houdende Locke-Ringersche vloeistof. De contracties zijn regelmatig, in een frequentie van 50 per minuut. Duidelijk zwiepen is aanwezig, evenzoo groepvorming van 1 groote en 1 kleinere contractie. Na het hart gedurende eenigen tijd op zijn K-houdende doorstroomingsvloeistof te hebben laten doorkloppen, zetten wij het hart plotseling op U-houdende doorstroomingsvloeistof (25 mgr. Uranyl-nitraat per Liter). Heel spoedig is hiervan effect te zien, want nadat het hart nog 2 ongeveer gelijke contracties vertoond heeft, volgen er in de volgende 6 seconden nog 3, waarvan de 2 eerste ongeveer drie kwart van de oorspronkelijke hefhoogte bedraagt, de laatste nauwelijks de helft hiervan bereikt, gaat het hart plotseling onder sterke tonusverlaging stilstaan, terwijl de dan getrokken lijn van stilstand een geleidelijk aan verminderende tonus in het hart aangeeft en nog minimale uitslagen blijft registreeren. Deze stilstand blijft 20 seconden duren, dan herstelt het hart zich plotseling, als uit den dood herrezen, tot volledige vitaliteit en gaat nu flinke contracties vertoonen, regelmatig 50 per minuut. Iets van groepvorming is niet meer te merken.

Proef 3.

Curve 12 geeft ons weer de contracties te zien van een konijnenhart, dat krachtig op K-houdende



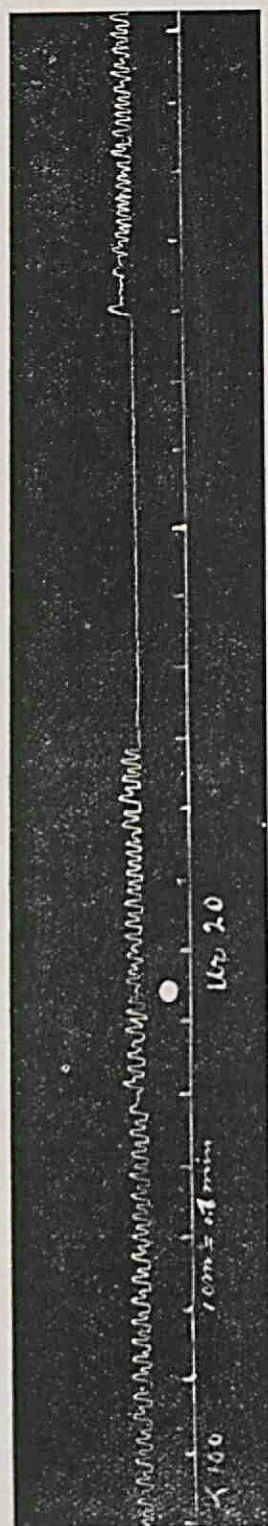
Curve No. 12.

Paradoxon van Kalium op Uraan. Duur 15 seconden.

Locke-Ringersche vloeistof klopt. Nadat wij het gedurende 5 minuten op zijn K-houdende vloeistof hebben laten doorkloppen, en hierbij bemerkten dat geen verandering in rythme of frequentie of neiging tot stilstand zich voordeden, (wel het voor K-kloppen typische zwiepen zich voordeed), zetten wij het hart plotseling om op Locke-Ringersche vloeistof met 25 mgr. Uranylnitrat per Liter. Direct na de omzetting volgt een zeer korte stilstand van 2 seconden, waarna het hart zich herstelt en nog 15 seconden blijft doorkloppen, in hetzelfde rythme en tempo als bij zijn K-doorstroomingen. Hierna volgt, zonder eenige voorbereiding de meest denkbare plotselinge stilstand. Deze stilstand duurt 15 seconden en even plotseling als de stilstand geschiedde heeft de terugkeer tot normale activiteit van het hart plaats. De contracties zijn (wat hun grootte betreft) weer ongeveer gelijk geworden aan die bij K-doorstrooming, terwijl nu in een frequentie van 70 per minuut het hart met duidelijk U-kloppen blijft doorgaan alle even groote contracties te vertoonen.

Proef 4.

We hebben bij deze proef (men zie curve 13) te doen met een zwak kloppend konijnenhart, hetwelk dan ook op de curve slechts kleine uitslagen vermag te registreeren. Nadat wij het hart gedurende een 5-tal minuten op K-houdende vloeistof hebben laten doorstroomen om te zien of het hart bij langere doorstrooming krachtiger uitslagen zal gaan vertoonen, hetwelk echter niet bleek te geschieden, (de gereproduceerde curve geeft slechts een gedeelte der proef weer) zetten wij het hart plotseling over op Uraan-houdende vloeistof. Resultaat hiervan is niet dadelijk te zien, want het hart blijft nog ongestoord met een wel is waar



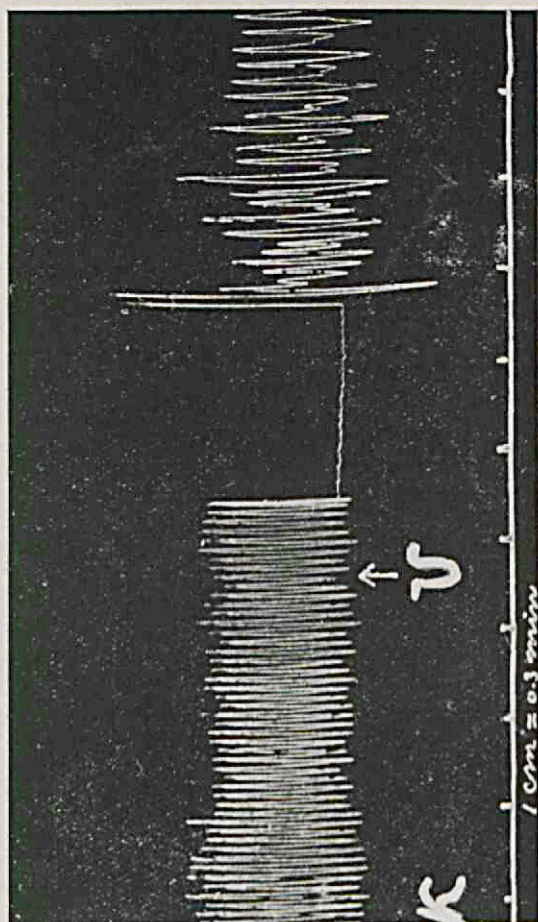
Curve No. 13.
Paradoxon van Kalium op Uraan. Duur 36 seconden.

iets veranderd type nog gedurende 18 seconden doorkloppen. Na deze 18 seconden volgt echter zonder eenige voorbereiding een plotselinge stilstand terwijl de door dezen stilstand getrokken lijn niet de minste vibratie vertoont. Deze stilstand blijft 36 seconden aanhouden, dan volgt plotseling een contractie, hierna weer een stilstand van 3 seconden, terwijl de tonus in het hart iets verhoogd is, hierna volgen nog een tiental seconden met onregelmatige contracties, waarna het hart weer op zijn normale manier (dat wil zeggen zooals het dit deed bij K-doorstrooming) gaat doorkloppen.

Proef 5.

Hadden wij bij onze vorige proef te doen met een slechts zwak, deze maal hadden wij een zeer krachtig en regelmatig kloppend hart. (Men zie curve 14.)

Nadat wij het gedurende eenige minuten doorstroomd hebben met K-houdende doorstroomingsvloeistof, en het flinke uitslagen doet registreeren, met een frequentie van 30 per minuut, zetten wij het plotseling over op Uranylnitrat houdende Locke-Ringersche vloeistof, (25 mgr. per Liter doorstroomingsvloeistof). De frequentie blijft nog gedurende 18 seconden gelijk aan die bij K-doorstrooming (de frequentie was op het laatst bij K-doorstrooming iets gedaald tot ongeveer 27 uitslagen per minuut), dan volgt plotseling stilstand, terwijl de dan getrokken lijn van stilstand nog zeer minimale vibraties vertoont. Deze stilstand blijft gedurende 36 seconden voortduren, hierna volgt weer een zeer sterke contractie die wel het dubbele bereikt van die bij doorstrooming op K. en het hart gaat hierna rustig door met kloppen in een langzaam tempo van 12 contracties per minuut.



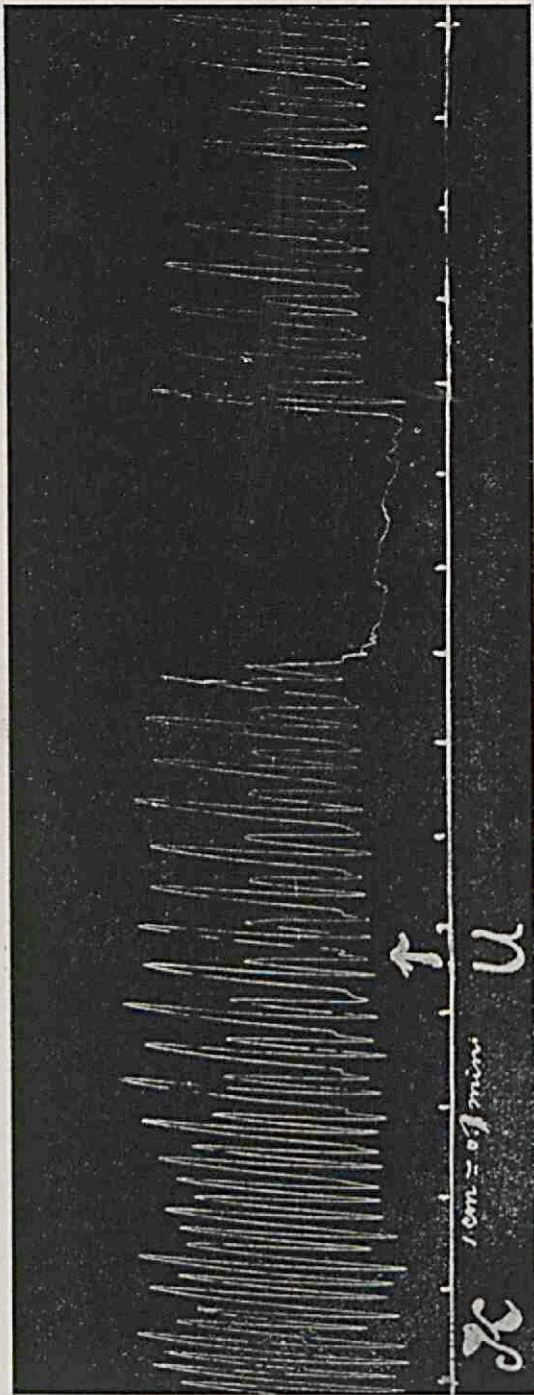
Curve No. 14.

Paradoxon van Kalium op Uraan. Duur 36 seconden.

Proef 6.

Een krachtig kloppend hart (men zie curve 15) laten wij gedurende eenige minuten doorstroomen met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof. Het vertoont hierbij regelmatige contracties in een tempo van 60 uitslagen per minuut. Hierna laten wij het plotseling doorstroomen met Uraanhoudende vloeistof, en bemerken nu dat het hart gedurende 18 seconden door blijft kloppen, terwijl het in dien tijd groepvorming vertoont van 1 groote en 1 kleine uitslag, welke groepvorming ook al te zien is geweest gedurende de laatste 10 seconden bij doorstrooming van het hart met K-houdende Locke-Ringersche vloeistof. Na bovengemelde 18 seconden staat het hart na nog eenige minimale vibraties te hebben doen registreeren, stil, terwijl de nu getrokken lijn van stilstand een vermindering van tonus in het hart aangeeft en tevens nog eenige vibraties registreert. De stilstand duurt 26 seconden voort, dan volgt plotseling een flinke contractie van het hart, en het hart gaat regelmatig doorkloppen in een frequentie van 40 per minuut, terwijl weer duidelijk dezelfde groepvorming is opgetreden, als geregistreerd werd in de laatste oogenblikken van doorstrooming met K-houdende en die met U-houdende Locke-Ringersche vloeistof.





Curve No. 15.

Paradoxon van Kalium op Uraan. Duur 26 seconden.

HOOFDSTUK 6.

MAG UIT DEZE PARADOXA TOT RADIOPHYSIOLOGISCH ANTAGONISME BESLOTEN WORDEN?

Uit de vorige hoofdstukken is het den lezer duidelijk geworden, dat het ons, wanneer wij ons tenminste precies aan de daar beschreven voorschriften hielden, en wij eenigszins gelukkig waren in de greep naar ons proefdier, met vrij groote regelmaat gelukte zeer fraaie zoogenaamde paradoxa bij overgangen van U. op K. of van K. op U. te verkrijgen.

Langzamerhand in het verloop van ons experimenteren was ons het paradoxon een zeer gewoon verschijnsel geworden, dat wij zonder moeite verkregen.

Bewijzen deze regelmatig wederkeerende stilstanden van korten duur bij overgang van K. op U. of omgekeerd nu inderdaad iets voor een radiophysiologisch antagonisme?

Feitelijk niet! Genoeg zijn immers de als Libbrechtsche paradoxa beschreven kortdurende stilstanden bekend, die ontstaan bij plotselinge overgangen van de doorstromingsvloei-stof op hogere of lagere doses van het radioactief element, zonder dat van alfa- op beta-radioactiviteit of omgekeerd wordt overgegaan.

Deze paradoxa, die niet worden toegeschreven aan veranderingen van het radioactief element, maar in verandering in de ionen-concentratie, zouden ons in dit geval parten kunnen spelen, zoodat ten onrechte als bewijs werd aangenomen, hetgeen als zoodanig niet mocht gelden.

Wil men ons dus tegenwerpen, dat al onze paradoxa

in de vorige hoofdstukken beschreven als Libbrechtsche moeten worden opgevat, dan kunnen wij daar tegenover geen zekerheid stellen.

Het volkomen bewijs, het maken van evenwichten, is bij gebruik maken van het zoogdierhart als proefobject onmogelijk.

Dengene, die nauwkeurig de vorige hoofdstukken heeft gelezen, zal dit zonder meer duidelijk zijn. Immers is herhaaldelijk door ons op de gevoeligheid van het overlevende zoogdierhart gewezen, een gevoeligheid die zoover gaat, dat stilstanden, langer dan een halve minuut in veel gevallen reeds funest bleken.

Hoe kan men met een dergelijk proefobject evenwichten gaan zoeken! Het woord evenwicht zelf beduidt reeds een langeren stilstand van het hart (in casu gedacht door tegenwerking van gelijke krachten alfa- en beta-radioactiviteit) van zoodanigen duur dat daarmee niet alleen een halve minuut, maar vele minuten gemoeid zijn. Deze stilstanden van minuten lang zouden zeker den dood van ons proefobject beteekenen en zijn dus uit den aard der zaak onbruikbaar.

Het volkomen bewijs van het bestaan van radiophysologisch antagonisme is dus niet te leveren, niet omdat onze theorie onjuist is, maar omdat het proefobject om geheel bijkomstige redenen, zich niet voor dit doel eigent.



HOOFDSTUK 7.

BESLUIT UIT ANALOGIE.

Zooals wij in het vorige hoofdstuk zagen is dus bij het zoogdierenhart het leveren van het volkomen bewijs van radiophysiologisch antagonisme door het zoeken van evenwichten uit den aard van het proefobject onmogelijk.

Vergelijken wij nu echter onze proeven met de ontelbaar vele, op het laboratorium van Professor Zwaardemaker en elders op harten van koudbloedige dieren verricht, dan is uit analogie met deze proeven toch tot bewijs van radiophysiologisch antagonisme te besluiten. Immers ook daar bij stilstaande harten (door K-onttrekking), een herleving na doorstroming met K- of U-houdende vloeistof; zoowel het zoogdierhart als het hart van koudbloedige dieren reageert dus op den toevoer van beta- zoowel als alfa-radioactieve atomen op dezelfde wijze, namelijk door hervatting zijner pulsaties.

Ook bij het hart van koudbloedige dieren zien wij telkens weer, bij juist gekozen hoeveelheid radioactieve atomen in de doorstromingsvloeistof, paradoxa optreden. Het ontstaan, verloop, verdwijnen daarvan is zoo volkomen gelijk aan de door ons in vorige hoofdstukken beschreven en door de reproducties der curven verduidelijkte paradoxa, dat wij zonder meer tot een analoge oorzaak mogen besluiten.

Waar het nu, dank zij het gunstige proefobject, bij het hart van koudbloedige dieren telkens weer gelukt

evenwichten te maken, daar mogen wij besluiten dat dit ook bij het zoogdierhart het geval zou zijn, indien wij niet voortdurend stuitten op de overgevoeligheid voor beschadiging door stilstanden langer dan een halve minuut.



HOOFDSTUK 8.

BESCHOUWINGEN.

Zooals uit de door ons beschreven proeven en de daarbij gereproduceerde curven duidelijk blijkt, is ook voor de doorstrooming van het zoogdierenhart het K. in de Locke-Ringersche vloeistof met succes te vervangen door U.

Het aantal mislukkingen, waarover wij reeds tevooren spraken, kon altijd ongedwongen aan fouten, hoe klein overigens dan ook, in opstelling, temperatuur, toevallige bijmenging van zware metalen aan de doorstroomingsvloeistof, onjuistheden in de wijze van inbinden van de canule, worden toegeschreven. Geen der mislukkingen of na eenig zoeken vonden wij de fout en bewezen door elimineeren daarvan en opvolgend succes de juistheid van ons idee. In geen der gevallen moesten wij erkennen dat het de doorstrooming met U. was die den stilstand, den dood van het hart veroorzaakte.

Uraan is een voor de weefsels in geconcentreerder oplossingen dan wij gebruikten, zeer giftige stof, zooals o.a. blijkt uit onderzoekingen, beschreven in „Arbeiten aus den physiol. Institut Dorpat“.

1 mgr. Uranylnitraat per kilogram lichaamsgewicht bij een konijn tast reeds zoodanig de nieren aan dat de dood noodzakelijk volgt. In de door ons gebruikte concentratie van pl.m. 25 mgr. Uranylnitraat per Liter blijkt het U. althans voor het hart niet meer giftig te werken. In de 1e plaats moet dit worden toegeschreven aan de grootere verdunning van het Uranylnitraat

waardoor vooral de zure reactie, die dit zout in oplossing geeft, door het aanwezige bicarbonaat wordt teruggedrongen.

In de 2e plaats speelt ook het aanwezige Ca daarbij een rol, doordat dit als „ontgiftend” zout werkt.

Op welke wijze moeten wij nu de zoo verschillende uitkomsten, verkregen door Arborelius en Zotterman eenerzijds, en onze uitkomsten anderzijds verklaren?

Bij het doorlezen van hun overigens weinig uitvoerige beschrijving valt in de eerste plaats op dat zij zich niet hielden aan wat ons een gebiedende eisch bleek, n.m. een stilstand van het hart van niet langeren duur dan 30 seconden. Zij beschrijven stilstanden van 5 tot 6 minuten. Dat zij na zoodanig lange stilstanden het hart weer met K. tot kloppen konden brengen, bewijst in dezen zin niets. De stilstand vindt zijn oorzaak in K-onttrekking; zoodra dus het K-gehalte van de hartspier beneden zijn limiet gedaald is staat het hart stil; slechts zeer geringe additie brengt het weer aan het kloppen. Geheel anders staat dit, wanneer we Uraanoplossing als doorstroomingsvloeistof gebruiken. Dan gaat het er niet meer om een weinig gelijksoortig radioactief vermogen toe te voeren, maar eerst dient de beta-radioactiviteit van het K. geëlimineerd te worden en dan vervangen door alfa-straling van het Uraan.

De voor dit langer proces benodigde tijd is voldoende om het hart te doodden.

Andere fouten kon ik in de beschrijving niet vinden.

Een vermoedelijke fout kan nog de volgende zijn. De toevoerende buis naar het hart is misschien te lang genomen, zoodat overgangen niet voldoende plotseling plaats vinden. Op het belang hiervan hebben wij tevooren reeds gewezen.

Uit hun beschrijving van gelijktijdig toevoeren van K. en U., waarbij geen stilstand (behalve in 1 geval) optrad, leiden zij af, dat geen radiophysiologisch antagonisme voor het zoogdierenhart bestaat. Gezien in het licht van Zwaardemaker's theorie, gestaafd door onze eigen proefnemingen, is juist deze beschrijving een fraaie illustratie voor de juistheid van die theorie.

Ons inziens hebben zij in het door hun aan toeval of anderszins toegeschreven geval van stilstand, een gelukkige greep gedaan, en juist die hoeveelheden alfa- en beta-radioactieve stof vermengd in hun doorstrooingsvloeistof, die tot een „evenwicht" voerden.

Dat zij in andere gevallen geen stilstand kregen is voor allen, die lange uren zoekbrachten met het maken van evenwichten bij koudbloedige harten geenszins een wonderlijk iets.

Hoelang moet ook de op dit gebied ervaren onderzoeker niet zijn vloeistoffen veranderen óf door vermeerdering der alfa- óf der beta-radioactieve stof om tot het gewenschte evenwicht te geraken? Hoeveel wonderlijker zou het zijn, dat twee onderzoekers met het zooveel gevoeliger proefobject (zoogdierenhart) door willekeurige, niet doelbewuste hoeveelheden van een alfa- en beta-radioactief zout tot de juiste verhouding zouden komen.

Dit vervangen van kalium moet in onzen gedachten-gang evengoed mogelijk zijn door Thorium of Emanatie.

Met het eerste zijn verschillende opzettelijke proeven genomen. Het bleek toen reeds spoedig onmogelijk met Thorium te werken, omdat de voor het zoogdierenhart benodigde temperatuur van de doorstrooings-

vloeistof tevens oorzaak was van het neerslaan der colloïdale thoriumoplossingen. Opzettelijk daartoe verrichte metingen gaven aan, dat het Thorium vrijwel volledig neergeslagen was.

Proeven met Emanatie zijn door ons niet genomen. Te voren kon reeds worden gezegd dat Emanatie ongeschikt was. De eisch, geregeld zuurstof aan de Lockeringersche vloeistof te blijven toevoeren, maakte het vasthouden van emanatie in de vloeistof onmogelijk. We hebben toen de mogelijkheid overwogen de vloeistof regelmatig te doorparelen met een mengsel zuurstof-emanatie, maar moesten, omdat het berekenen van de hoeveelheid aan het hart toegevoerde emanatie dan geheel onmogelijk werd, ook van dit plan afzien.

Gebruik maken van het emanatiefleschje volgens Steijns is hier ondoenlijk, waar niet alleen vooraf verzadiging van de vloeistof met O_2 noodig is, maar ook een rijkelijke voorziening tijdens de proefneming.



HOOFDSTUK 9.

UITKOMSTEN.

1. Ook in het zoogdierhart kan het beta-stralend Kalium vervangen worden door een alfa-stralend element, mits in radioaequivalente hoeveelheid.

2. Om deze vervanging mogelijk te maken moet:

a. de kunstmatige circulatievloeistof (Locke-Ringersche vloeistof) rijkelijk en onder druk met zuurstof zijn verzadigd;

b. de vloeistof noch te voren, noch tijdens de proef met metaal in aanraking komen;

c. in het toestel van Langendorff ter doorstrooming gebruikt, slechts een korte baan zijn tusschen driewegkraan en hart;

d. het natricum bicarbonaat in de vloeistof volledig zijn opgelost;

e. het radioactief element in de vloeistof niet zijn neergeslagen (Thorium) noch ontweken (emanatie).

3. Het tot rust komen door Kalium-onttrekking en het herleven op Kalium- of Uraan-Ringeroplossing geschiedt volmaakt plotseling.

4. Tusschen beide oogenblikken mag niet meer dan een halve minuut verlopen.

5. Bij overgang van een Kalium- op een Uraan-vloeistof of omgekeerd, komt het, mits de overgang plotseling plaats heeft (korte baan tusschen driewegkraan en hart!) in den regel tot een paradoxon.

6. Zulk een paradoxon duurt in het algemeen korter dan een halve minuut.

7. Uit de regelmaat van voorkomen van een para-

doxon, zoowel $K \rightarrow U$ als $U \rightarrow K$, mag men op zich zelf nooit besluiten tot physiologisch radio-antagonisme, doch in verband met het bestaan van radio-physiologische evenwichten bij harten van koudbloedige dieren, mag men er per analogiam toe besluiten.



LITTERATUURVERZICHT.

- S. Ringer. Journal of Physiologie. Vol. 3 en verder.
Langendorff. Archiv f. d. ges. Physiologie. 61. S. 291; 1895.
- Schirmacher. Inaug. Diss. Rostock. 1901. — Vgl. Hedon und Gilis, Comptes rend. de la Société de Biologie 1892, S. 760; — Hedon et Arrons. Arch. intern. de pharmacod. 6 (121; 1899).
- Rusch. Archiv f. d. ges. Physiologie. 73. S. 545. 1893.
- Wild. Zeitschrift für rad. Med. 5, S. 76; 1846.
- Locke. Zentralblad für Physiologie 12. S. 353, 568, - 1898; - 15 S. 490; 1901.
- N. Martin und Applegarth. Studies from the Biol. Laborat. of John Hopkins University 4. S. 275, 1890.
- Martin. Physiol. papers. Baltimore 1895. S. 97.
- Langendorff. Münchener und Wochenschrift 1913. No. 12.
- N. Martin. Physiol. transact. 1883 (2) blz. 666; —
physiol. papers S. 40.
- Geneeskundige bladen, 20ste reeks, blz. 290.
- Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1920, 2e helft No. 15. Jannink en Feenstra.
- S. de Boer. Arch. neerl. de physiologie T. 2. blz. 352. 1918. en Geneeskundige bladen, 20ste reeks, blz. 272.
- C. Oppenheimer. Handbuch der Biochemie, Band 2, 1 blz. 111.
- R. Tiegerstedt. Handbuch der Physiologischen Methodik. 1913, Bd. 2. blz. 157.
- T. P. Feenstra. Een nieuwe groep balanceerende atomen. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, 5de serie, T. 17, blz. 137 en 140.
- Zittingsverslag Kon. Akad. voor Wetenschappen, Dl. 24, blz. 1822; Dl. 25, blz. 37.
- H. Zwaardemaker: De vervangbaarheid van het kalium der zoogenaamde Ringersche vloeistoffen door radium in aquiradioactieve hoeveelheid. Ibid. blz. 153.

Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetenschappen, Amsterdam 30 Sept. 1916. 25, blz. 517.

H. 'Zwaardemaker, C. E. Benjamins en T. P. Feenstra: Radiumbestraling en hartswerking, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, 5e serie, T. 17, blz. 247.

Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1917, 2 Blz. 1923.

W. H. Jolles. Onderzoekingen over den invloed van sommige physico-chemische en vitale voorwaarden op het electrocardiogram van het overlevend kikkerhart.

Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, 5e serie, T. 18, blz. 1.

H. Zwaardemaker. Kalium en hartautomatie, Ibid. blz. 426, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1., 1918, blz. 1174.

H. Zwaardemaker et J. W. Lely: Les sels et le rayonnement radioactifs modifient la sensibilité du coeur a l' influence du nerf vague, Ibid. blz. 442, Archives neerland. de physiol. 1, 745, 1917.

I. Gunzburg. Werking van uraniumzouten op de kikkervorschpij, Ned. Natuur- en Geneeskundig congres, April 1917, blz. 303.

H. Zwaardemaker. Kalium-Uranium antagonisme naast overeenkomst in werking elk afzonderlijk, Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch. 24 Febr. 1917, Deel 25, blz. 1096. Distance relation in the effect of radiumradiation in the isolated heart, Ibid. blz. 476. Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch. 31 Maart 1917 Deel 25, blz. 1282. De verschuiving der radioactieve evenwichten onder den invloed van fluoresceïne. Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch. 29 Sept. 1917 Deel 26, blz. 554.

Über die restaurierende Wirkung der Radiumstrahlung auf das durch Kaliumentziehung in seiner Function beeinträchtigte Herz. Arch. f. d. ges. Physiologie 169, blz. 122, 1917.

Radioactieve evenwichten. Ned. Tijdschr. v. Gen., 1918, Deel 1, blz. 602.

Een hartparadoxon, Ned. Nat. en Gen. Congres, April 1917, blz. 316.

H. Zwaardemaker en G. Grijns, Arch. néerl. de Physiologie T. 2, blz. 500. Sur l' action du polonium

sur le coeur de grenouille immobilisé par la solution de Ringer privée de potassium.

H. C. A. Detmar. De invloed der aardalkalimetalen op den radioactieven evenwichtstoestand onderzocht aan de K/U lyn. Diss. Utrecht 1918.

Mlle L. Kaiser. Arch. neerl. de Physiol. 1919, 3587-3593. Les lignes d'equilibre de K, Rb et Cs. avec U.

H. Zwaardemaker: Radioantagonisme et balancement des ions. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, T. 82, blz. 625. T. LXXXII, blz. 625.

H. Zwaardemaker: Radioactivité et vie, Arch. néerl. de Physiol. T. 4, blz. 177.

H. Zwaardemaker: On physiological radio-activity. Journal of Physiol. Vol. 53, blz. 273.

T. P. Feenstra. Kon. Akad. v. Wetensch., deel 24, blz. 1822 en deel 25, blz. 37.

H. Zwaardemaker. Kon. Akad. v. Wetensch., deel 25, blz. 1096.

Mäns Arborelius und Yngve Zotterman. Über die Wirkung von Kalium und Uran am isolierten Kaninchenherzen. Skandinavisches Archiv. für Physiologie, Bd. 45, Heft 1, seite 12.

J. B. Zwaardemaker. Myogene harteigenschappen en radioactiviteit. Dissert. Utrecht 1922.

H. de Raad. Uterusbewegingen en radioactiviteit. Diss. 1922.

B. Bakker. De automatische bewegingen van den Oesophagus en radioactiviteit. Diss. 1924.

L. Mes. Rectum-automatie en radio-activiteit. Diss. Utrecht 1926.

E. H. Jannink. De invloed van het kalium op de beweging van den darm. Diss. Utrecht.

G. M. Streef. Quantitatieve bepalingen betreffende Kalium en zijn radioactieve vervangers in het hart. Diss. Utrecht 1926.



STELLINGEN.

1. De verschijnselen van nierbeschadiging tijdens de sanocrysinebehandeling der tuberculose zijn het gevolg eener goudvergiftiging.

2. Bij de fractura capituli radii verdient de conservatieve therapie de voorkeur boven de operatieve.

3. Chirurgisch ingrijpen beteekent bij de ozaenatherapie geen vooruitgang, eer het tegendeel.

4. Tijdens de eerste tijdperken der syphilis is controle van hart en bloedvaten gewenscht wegens de reeds in deze periode optredende beschadiging van deze organen.

5. De behandeling van cervicitis gonorrhoeica vindt in de diathermie een krachtigen steun.

6. Een inrichting voor ademhalingsgymnastiek onder geneeskundige controle is noodzakelijk.

7. Een tangverlossing verrichte men onder narcose.

8. Bij de behandeling van resten van gynaecologische ontstekingsprocessen is de tijdroovende maar gevaarlooze resorbeerende therapie te verkiezen boven operatief ingrijpen.

9. Het betoog van Professor Van Bemmelen betreffende het overgaan van gelaatskenmerken is voorschijns alleen te bewijzen bij geslachten met uitgebreid familieportrettenmateriaal. Uit den aard der zaak komen de vorstenhuizen hiervoor het eerst in aanmerking. Ditzelfde geldt, in verband met de bestaande levensbeschrijvingen ook voor karaktereigenschappen.





A

10