Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Quantitatieve bepalingen betreffende kalium en zijn radioactieve vervangers in het hart

https://hdl.handle.net/1874/286001

Aqu 192.1920

QUANTITATIEVE BEPALINGEN BETREFFENDE KALIUM EN ZIJN RADIOACTIEVE VERVANGERS IN HET HART

G. M. STREEF

Diss.
Utrecht
1926

QUANTITATIEVE BEPALINGEN BETREFFENDE KALIUM EN ZIJN RADIOACTIEVE VERVANGERS IN HET HART

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT
3969 2912

Diss. Utrecht 1926

QUANTITATIEVE BEPALINGEN BETREFFENDE KALIUM EN ZIJN RADIOACTIEVE VERVANGERS IN HET HART

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS MR. J. PH. SUYLING, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 6 JULI 1926, DES NAMIDDAGS TE VIJF UUR, DOOR **GERRIT MARINUS STREEF**, ARTS, GEBOREN TE CULEMBORG

P. DEN BOER
SENATUS VETERANORUM TYPOGRAPHUS ET LIBRORUM EDITOR
UTRECHT MCMXXVI

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

AAN MIJNE OUDERS
AAN MIJNE AANSTAANDE VROUW

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

In het bijzonder geldt deze dank U, Hooggeleerde Zwaardemaker, Hooggeachte Promotor, voor Uw zoo zeer gewaardeerde steun en de raadgevingen, waarmede Gij mij bij het bewerken van dit proefschrift steeds terzijde hebt gestaan. Dat ik als assistent nog eenigen tijd onder Uw leiding mag blijven werken, stel ik zeer op prijs.

U, Hooggeleerde Ringer, ben ik zeer erkentelijk voor de groote welwillendheid, waarmede Gij de voor een aantal proeven noodzakelijke medewerking verleend hebt.

Hartelijk dank ik U, Zeergeleerde Zeehuisen, voor Uw zeer gewaardeerde steun. Ook mijn mede-assistenten en het personeel van het laboratorium dank ik voor de ondervonden medewerking.

INHOUD.

		Blz.
I.	Inleiding	1
II.	De techniek der proeven	5
III.	Kalium	13
IV.	Uraan	22
V.	Schildpadharten met uraan	26
VI.	Thorium	31
VII.	Schildpadharten met thorium	36
VIII.	Ionium	39
IX.	Radium	43
X.	Sensibilisatoren. I. Adrenaline	46
XI.	" II. Histamine	53
XII.	" III. Choline	56
XIII.	Tijd gedurende welken harten op verschillende doorstroomingsvloeistoffen blijven kloppen	59
XIV.	Paradoxa	68
XV.	Corpusculo-aequivalentie of radio-aequivalentie	73
XVI.	Feitelijke uitkomsten	76
XVII.	Beschouwingen	81
	Conclusies	85

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

Om meer inzicht te verkrijgen in de functies van verschillende organen bij dieren is het vaak gewenscht deze uit het lichaam te nemen, ten einde beter verschillende omstandigheden te kunnen wijzigen, om de gevolgen daarvan te bestudeeren. Een goede kunstmatige doorstrooming is hiervoor een eerste vereischte. Door Ludwig en zijn medewerkers werd daartoe bij hun studies van uit het lichaam genomen organen gebruik gemaakt van gedefibrineerd bloed van dezelfde diersoort.

Kronecker toonde in 1874 aan, dat het kikkerhart bij doorstrooming met 0,6 % NaCl spoedig stil bleef staan. Toevoeging van natriumcarbonaat gaf, zooals het eerst door Merunowicz werd gevonden, wel tijdelijke verbetering. Deze laatste vond ook, dat, bij toevoeging van een alcoholisch (dus grootendeels van eiwit beroofd) extract van serum, of de asch daarvan, aan de keukenzoutoplossing, het hart zich weer herstelde. Bij analyse van deze asch werd door hem, naast andere elementen, wel kalium gevonden, zonder dat daar verder aandacht aan werd geschonken. Het calcium was hem ontgaan.

Sidney Ringer is degene geweest, die het eerst systematisch den invloed van kalium en calcium in de doorstroomingsvloeistof heeft nagegaan en op hun onmisbaarheid heeft gewezen. Verder vond S. Ringer reeds, dat niet alleen de absolute hoeveelheden van kalium en calcium van belang zijn, maar vooral ook hun onderlinge verhouding. Ook het natrium oefent een invloed uit.

Sinds dien hebben tallooze onderzoekers zich beziggehouden met den invloed van deze drie stoffen op de verschillende functies van het hart en is getracht door allerlei beschouwings-

wijzen de hierbij gevonden feiten te verklaren. Een bespreking hiervan valt buiten den opzet van dit overzicht. Tigerstedt geeft in zijn „Physiologie des Kreislaufes" [1]) een uitvoerig overzicht met vermelding der literatuur.

Het kalium is van groote beteekenis voor de automatie van het hart. Bij doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof blijft het hart na eenigen tijd stilstaan. Voegt men weer kalium in voldoende hoeveelheid aan de vloeistof toe, dan treedt herstel van de hartswerking op. Bij wegnemen van het calcium blijft het hart bijna onmiddellijk stilstaan, maar dit komt door het opheffen van de contractiliteit. Zooals uit het aanvankelijk doorgaan van het electrocardiogram blijkt, blijft de automatie gedurende een uur of langer ongestoord.

Talrijke proeven zijn genomen betreffende de vervanging van een van de drie genoemde atomen door andere. S. Ringer [2]) heeft al gevonden, dat rubidium volkomen in staat is het kalium in de naar hem genoemde vloeistof te vervangen. Ook caesium kon door hem, zij het minder volkomen, als vervanger gebruikt worden. De vervanging geschiedde in aequi-moleculaire hoeveelheden.

In 1906 werd door Campbell en Wood [3]) aangetoond, dat het kalium radioactief is. Ook met rubidium is zulks het geval. Beiden zenden β- en γ-stralen uit. Deze bevindingen werden van verschillende zijden bevestigd. De radioactiviteit is niet te danken aan verontreinigingen. Harkins en Guy [4]) vonden, dat de straling van rubidium 10—15 maal weeker is, dan die van kalium. De activiteit van kalium verhoudt zich volgens hen tot die van rubidium als 1,39 : 1,00. Ook bij caesium is door W. E. Ringer [5]) wel is waar zwakke radioactiviteit ge-

1) R. Tigerstedt, Die Physiologie des Kreislaufes, Zweite Auflage. Erster Band, S. 243 f.f.

2) S. Ringer, Journal of Physiol., Vol. 4, 1883.

3) N. Campbell and A. Wood, Proc. of the Cambridge Philosoph. Society, 1906. Vol. XIV, p. 15.

4) W. D. Harkins and W. G. Guy, Proc. Nat. Academy of Sciences, U. S. Amer., Vol. XI, p. 628.

5) W. E. Ringer, Arch. Néerl. de Physiol., T. VII.

vonden, maar door grondige reiniging kon hij deze activiteit bijna geheel doen verdwijnen. 1) Vermoedelijk moet dus de radioactiviteit van caesium worden toegeschreven aan verontreiniging.

Door Zwaardemaker werd in 1916 de vraag overwogen, of de vitale eigenschappen van het kalium ook konden samenhangen met het radioactieve vermogen. In samenwerking met Feenstra 2) werd nagegaan, of, bij vervanging van het kalium in de Ringersche vloeistof door andere radioactieve stoffen, de automatie van het kikkerhart behouden bleef. De vervangbaarheid door rubidium werd opnieuw bevestigd. Maar tevens bleek, dat het kalium ook vervangen kon worden door uraan, thorium, emanatie of radium, mits ongeveer radio-aequivalente doses genomen worden (Wet der aequi-radioactieve vervanging). Bij verdere onderzoekingen werd gevonden, dat de vervanging ook kan geschieden door bestraling met radium, mesothorium en polonium, en verder door kathodestralen.

Al konden dus zoowel α- als β-stralen gebruikt worden tot instandhouding der automatie, toch werd al spoedig door Zwaardemaker 3) gevonden, dat er tusschen deze beide groepen een tegenstelling bestaat (Wet van het radiologisch antagonisme in levende systemen). Wanneer men eerst doorstroomt met een Ringersche vloeistof, welke een β-straler bevat en men gaat dan over op een Ringer met α-straler, of omgekeerd, dan treedt bij dezen overgang vaak een tijdelijke stilstand van het hart op, na afloop waarvan het opnieuw regelmatig gaat kloppen (door Zwaardemaker Paradoxon I genoemd).

Nog duidelijker blijkt dit antagonisme bij een zoogenaamde evenwichts-vloeistof. We maken een kaliumhoudende en een uraanhoudende Ringersche vloeistof, beide zoodanig, dat het

---

1) E. Smits, Dissertatie. Utrecht, 1923, p. 36.

2) H. Zwaardemaker en T. P. Veenstra, Verslag Kon. Akad. van Wetensch., Amsterdam. 28-IV, 27-V en 30-IX-1916.

3) H. Zwaardemaker, Id. 24-II-1917.

hart er goed op klopt. Wanneer we nu gelijke deelen van deze vloeistoffen bij elkaar doen, dan gaat, mits de doses goed gekozen zijn, het hart op het mengsel stilstaan (door Zwaardemaker evenwicht genoemd). In plaats van kalium en uraan kunnen andere β- en α-stralers genomen worden.

Zoo'n evenwicht kan verbroken worden door de doses van een der componenten te verlagen of te verhoogen. In het laatste geval kan men het evenwicht terugkrijgen, door ook de dosis van de andere component te verhoogen. Zoo kan men een reeks evenwichten krijgen met telkens hoogere doses α- en β-straler. Daarbij moet men echter met de doseering van de β-straler naar verhouding sterker stijgen, dan met die van de α-straler.

Er is nog een tweede manier om een evenwicht te verbreken, en wel door toevoeging van een stof, die een ongelijken invloed uitoefent op de twee in de doorstroomingsvloeistof aanwezige radioactieve stoffen, waardoor een van beide de overhand verkrijgt. Verschillende stoffen doen dit, doordat zij sensibiliseeren hetzij voor de α-stralen, hetzij voor de β-stralen, hetzij voor beide, maar dan in ongelijke mate. In hoofdstuk X wordt op de werking van deze sensibilisatoren nog nader teruggekomen.

Een samenvatting van de onderzoekingen van Zwaardemaker en zijn medewerkers, met vermelding van de literatuur, is te vinden in „Ergebnisse der Physiologie" [1]). De techniek van radio-physiologische proeven is behandeld in de „Arch. Néerl. de Physiologie" [2]) en uitvoeriger in Abderhalden's handboek [3]).

Echter moet niet uit het oog verloren worden, dat de radioactieve invloed niet de eenige werking van het kalium is. Voor het normaal functioneeren van het hart is ook de balanceering

---

1) H. Zwaardemaker, Ergebnisse der Physiol., 1921, Bd. XIX, S. 326.

2) H. Zwaardemaker, Arch. Néerl. de Physiol., 1921, T. V, p. 285.

3) H. Zwaardemaker: Abderhalden, Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden. Abt. V, T. 4, S. 1715.

van de ionen van groot belang. Afgezien van het rubidium, wordt deze door de vervanging in ernstige mate gestoord. Door toevoeging van caesium kan hieraan desgewenscht tegemoet worden gekomen (zie blz. 40 en 43).

Het ligt voor de hand zich af te vragen, in welke mate het kaliumgehalte van de hartspier wordt gewijzigd onder invloed van de doorstrooming met vloeistoffen, die al of niet kalium bevatten. En verder, in hoeverre, bij vervanging van kalium door uraan, thorium, ionium of radium, deze stoffen door het hart worden vastgehouden. De mogelijkheid om deze vragen te beantwoorden is gegeven, doordat met een gevoeligen quadrantelectrometer hoeveelheden uraan ter grootte van 0,005 m.gr. met redelijke nauwkeurigheid kunnen worden bepaald. Deze methode is ook wel gebruikt voor kaliumbepalingen. Echter is de titrimetrische kaliumbepaling volgens Kramer en Tisdall nog aanmerkelijk nauwkeuriger.

Door Clark [1]) zijn bepalingen gedaan betreffende het kaliumgehalte van kikkerharten zoowel niet doorstroomd, als na doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof. Door Zeehuisen [2]) is dit eveneens gedaan. Tevens heeft laatstgenoemde reeds bepalingen verricht betreffende de hoeveelheden uraan, thorium en ionium, die na doorstrooming hiermede in de harten achterbleven. De door mij verrichte onderzoekingen zijn hiervan een voortzetting.

HOOFDSTUK II.

De techniek der proeven.

Als proefdier werd, tenzij anders vermeld, de kikvorsch gebruikt en wel ten deele Rana esculenta, ten deele Rana

---

1) A. J. Clark, Journal of Pharmacol. and Experim. Therapeut. 1922, Vol. XVIII, p. 423.

2) H. Zeehuisen, Verslag Physiologendag, 12-XII-1925, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1926, I, blz. 2123.

temporaria. De kikvorsch heeft voor deze onderzoekingen voordeelen boven grootere proefdieren. De hartspier is betrekkelijk dun. Hierbij komt nog de lacunaire bouw. Zoodoende kunnen de verschillende stoffen gemakkelijk uitgewasschen of opgenomen worden. Bovendien kan voor iedere proef een grooter aantal harten gebruikt worden, waardoor men minder gehinderd wordt door individueele verschillen.

Voor de doorstrooming werd gebruik gemaakt van de canule volgens Kronecker [1]). Het dier werd gedood door afknippen van de kop, waarna het ruggemerg verwoest werd. Na doorknippen van de claviculae en oplichten van het sternum komt het hart bloot te liggen. Het hartezakje wordt geopend en het hart voorzichtig met een stompe pincet bij de punt beetgepakt. Nadat het bandje aan de achterzijde is doorgeknipt, kan het hart met de punt naar de craniale zijde worden omgeklapt. In de sinus venosus wordt nu een knipje gegeven en door deze opening met een fijne pincet het septum atriorum verwoest, teneinde niet de kans te loopen, dat de openingen van de canule door het septum afgesloten zouden worden. Daarna wordt een canule à double courant door de opening zoover naar binnen gevoerd, dat het uiteinde juist tot in den ventriekel reikt. Onmiddellijk onder het borstje van de canule wordt de ligatuur gelegd. Deze komt zoodoende dicht bij de atrio-ventriculairgrens te liggen. Dit is gewenscht, daar men anders de kans loopt, dat het boven de ligatuur gelegen stuk atrium zich zakvormig uit gaat zetten. Door onvolkomen contracties heeft hierin dan geen voldoende vloeistofwisseling plaats en zoodoende wordt dit deel van het hart slechts onvolkomen uitgespoeld.

Meestal werden canules van nieuw-zilver gebruikt, bij groote harten ook wel glazen canules. De buisjes hebben een verschillend lumen. Het nauwste dient steeds voor toevoer. Bij metalen canules moet steeds gecontroleerd worden, dat

---

1) Kronecker, Beitrage zur Anat. u. Physiol., Festgabe für Ludwig. Leipzig, 1875. S. 174.

er door oxydatie of hardhandig schoonmaken geen opening ontstaan is tusschen beide buisjes.

Het doorstroomingstoestel bestaat uit drie flesschen van Mariotte op een houten bankje. Door korte, dikwandige gummislangen zijn de flesschen verbonden met glazen buizen, die ieder van een kraan voorzien zijn en uitmonden in een gemeenschappelijke buis. Deze is door een gummislang verbonden met de canule. Het geheele buizenstelsel is zoo kort en nauw mogelijk gehouden. Zoodoende bereikt men, dat heel gauw na het sluiten van de eene en het openen van de andere kraan de vloeistof uit de tweede flesch onvermengd door het hart stroomt. De druk, waarmede doorstroomd werd, bedroeg 8—10 c.M. water. Door het steeds goed gesloten houden van de stoppen op de flesschen werd gezorgd, dat altijd flink lucht borrelde door de op dat oogenblik in gebruik zijnde flesch. Het kloppende kikkerhart heeft zuurstof noodig[1]). Ook werd steeds voor een ruime doorstrooming zorg gedragen. Per uur stroomde steeds ½—1 L. vloeistof door het hart. De registratie van de hartswerking geschiedde met de suspensiemethode op een beroet kymographion.

De doorstroomingstoestellen werden geregeld schoongemaakt, bij voorkeur met water, dat iets aangezuurd was. Wanneer van een reeks proeven met uraan, thorium, ionium of radium tot een andere reeks overgegaan werd, dan geschiedde het schoonmaken met zoutzuur.

Bij proeven, die een paar uur of langer duren, is het noodzakelijk het hart door middel van een vochtig kamertje tegen uitdrogen te beschermen.

De door mij gebruikte kaliumlooze doorstroomingsvloeistof bevatte per L. water:

Bicarbon. natric.	0,2 gram.
Chloret. calcic.	0,2 „
Chloret. natric.	6,5 „

1) E. Abderhalden und E. Gellhorn, Pflügers Archiv, 1920. Bd. 183. S. 303.

De zouten werden in de hier genoemde volgorde opgelost. Gebruikt werd leidingwater. Dit bevat in Utrecht ongeveer 0,06 gram chloret. calcic. per L., waarmede rekening gehouden werd. Het is praktisch kaliumvrij.

De zouten waren ten deele van de Pharmaceut. Groothandel te Utrecht, ten deele van Poulenc te Parijs. Zij waren zeer zuiver. Speciaal op het kaliumgehalte werd gelet; 0,5 m.gr. per L. kaliumlooze Ringer was de hoogst toelaatbare dosis.

Aan deze doorstroomingsvloeistof kan tijdens de proeven telkens de gewenschte hoeveelheid kalium, uraan, thorium, ionium of radium worden toegevoegd.

De reactie van de kaliumlooze Ringer was zoodanig, dat bij toevoeging van neutraalrood de kleur juist op de omslag was van roserood naar oranje. Deze omslag vindt plaats van pH 7 tot pH 8 [1]). Bij toevoeging van uranylnitraat nam de zuurgraad toe. Natriumcarbonaat werd dan toegevoegd, tot weer het genoemde omslagpunt bereikt was.

Na afloop van de proef werd de ligatuur doorgesneden, het atrium tot vlak langs de atrio-ventriculairgrens verwijderd, het hart opengeknipt, tusschen filtreerpapier gedroogd, gewogen en in een kwartskroesje bewaard in een zwavelzuurexsiccator. Was er zooveel hartspier in een kroesje verzameld, als voor een bepaalde proef vereischt werd, dan volgde de verassching.

Het verasschen geschiedde langs de natte weg. Eerst werd verdund zwavelzuur in ruime mate toegevoegd. Dan werd het kroesje op een zandbad verwarmd. Geleidelijk verkoolt de inhoud. Tevens worden alle kaliumzouten in sulfaat omgezet, waardoor bij het gloeien minder verdampt. Is de inhoud geheel tot asch geworden, dan wordt voorzichtig boven de vrije vlam gegloeid, tot de inhoud van het kroesje zijn zwarte kleur verloren heeft.

De kaliumbepalingen konden, door de groote welwillend-

---

1) Sörensen, Ergebnisse d. Physiol., 1912, S. 392.

heid van Prof. Ringer, voor mij verricht worden op het Laboratorium voor Physiol. Chemie. De bepalingen geschiedden volgens de door Kramer en Tisdall [1]) aangegeven methode. Het principe hiervan is, dat het kalium als kaliumcobaltnitriet volledig wordt neergeslagen met behulp van natriumcobaltnitriet van bepaalden zuurgraad (pH 5,7). Daarna wordt titrimetrisch bepaald hoeveel kaliumcobaltnitriet neergeslagen was. De uitvoering geschiedde als volgt:

De te behandelen kroesjes worden op het waterbad geplaatst, 3—4 maal langs de wanden afgespoeld met kleine hoeveelheden sterk, overgedestilleerd zoutzuur (± 22 %) en ingedampt. Daarna worden de chloriden opgelost in kleine hoeveelheden warm gedest. water, en deze telkens overgeschonken in geijkte cylinderglaasjes van 10 c. c. met ingeslepen stop. De kroesjes worden nog eenige malen nagespoeld met 1—2 c. c. gedest. water en ten slotte wordt de inhoud van de cylinderglaasjes met water aangevuld tot 10 c.c.

Vervolgens pipetteert men in kleine centrifugebuisjes:

1 c.c. te onderzoeken oplossing,

1 c.c. aqua dest.,

1 c.c. natriumcobaltnitrietreagens (De Koninck's reagens *).

Het laatste voegt men langzaam druppelsgewijs toe, onder voortdurend omroeren. Ten slotte wordt de inhoud der buisjes goed gemengd. Na 45 min. staan wordt 2 c c. water toegevoegd, de inhoud nogmaals goed gemengd en dan een half

---

1) B. Kramer and F. F. Tisdall, Journal of Biol. Chemistry, 1921, Vol. XLVI, p. 339.

*) De bereiding van het natriumcobaltnitrietreagens geschiedt als volgt:

A.	cobaltnitraat	50 gr.	B. natriumnitriet	100 gr.
	ijsazijn	25 c.c.	aqua dest.	200 c.c.
	aqua dest. tot	100 „		

Men mengt 6 deelen A met 10 deelen B. Een sterke ontwikkeling van NO_2 ontstaat. Een luchtstroom wordt nu gedurende enkele uren door de vloeistof gevoerd. Dan wordt het reagens gedurende 2 dagen in de ijskast geplaatst en ten slotte gefiltreerd. Steeds heeft zich n.l. een praecipitaat op de bodem gevormd. Het reagens blijft minstens een maand goed, mits in het donker in de ijskast bewaard.

uur gecentrifugeerd met een snelheid van 2000 toeren per min. Daarna wordt de bovenstaande vloeistof afgeheveld door middel van een klein heveltje met een omgebogen einde, zóó, dat de opening hiervan naar boven is gekeerd. Bij het afhevelen moet men zorg dragen, dat het neerslag niet wordt opgejaagd, terwijl toch zooveel mogelijk alle bovenstaande vloeistof verwijderd moet worden. In ieder buisje laat men nu druppelsgewijs 5 c. c. water uit een buret langs de wand vloeien, terwijl men de buisjes telkens zachtjes schudt, zoodat het water zich goed mengt met het achtergebleven reagens. Hierbij moet echter het neerslag zoo min mogelijk worden opgejaagd. De buisjes worden dan weer gecentrifugeerd gedurende 5 min. Dit uitwasschen wordt nog driemaal herhaald. De bovenstaande vloeistof van de laatste wassching moet volkomen kleurloos zijn. Nadat deze afgeheveld is, wordt een overmaat 0,02 N kaliumpermanganaat toegevoegd (2 c.c. was meestal voldoende), daarna 1 c. c. 4 N zwavelzuur. Het praecipitaat wordt dan met behulp van een roerstaafje flink gemengd met de bovenstaande vloeistof en verhit op een kokend waterbad, tot geen kleursverandering meer optreedt. Dit mag echter voor kleine hoeveelheden neerslag niet langer dan 1 min. duren. Er wordt dan een overmaat 0,01 N oxaalzuur toegevoegd om de vloeistof volkomen te ontkleuren. De overmaat oxaalzuur wordt daarna bepaald, door 0,02 N kaliumpermanganaat toe te voegen, tot een blijvende rose kleur optreedt.

Berekening: 1 c.c. 0,01 N kaliumpermanganaat oxydeert een hoeveelheid kaliumcobaltnitriet, overeenkomend met 0,071 m.gr. kalium.

De bepalingen werden steeds in tweevoud verricht.

De bepaling van de hoeveelheid uraan, thorium, ionium en radium geschiedde met behulp van een zeer gevoeligen quadrantelectrometer volgens Dolezalek [1]). Door den heer

---

1) F. Dolezalek, Zeitschr. f. Instrum., 1901, 21. Jg., S. 345.
Marx, Handbuch der Radiologie, Bd. II, 1913, S. 64.

Stellema, chef-instrumentmaker, werden aan het toestel nog eenige verbeteringen aangebracht. Zoo werd de kwartsdraad vervangen door een Wollestondraad ter dikte van 4 μ. Hieraan werd een vleugel gehangen van verzilverd mica, gewicht 142 m.gr. Deze blijft beter vlak, dan een vleugel van aluminium. Met behulp van een batterij werd de vleugel op een spanning van 40 Volt gehouden, nadat nagegaan was, dat bij deze spanning de grootste uitslagen verkregen werden. De vleugel was symmetrisch ten opzichte van de quadranten geplaatst en even ver van de bovenkant als van de onderkant. Bij meer naar boven of naar onder brengen van de vleugel worden de uitslagen wel grooter, maar tevens wordt de nauwkeurigheid minder.

Het eene quadrantenpaar is steeds verbonden met de aarde, het andere met een koperen staaf, die doorloopt tot in het ionisatievat. Met deze staaf is een dwarsverloopend staafje verbonden, eindigend in een metalen plaatje. Een met de aarde verbonden staafje wordt door een veer tegen dit plaatje aangedrukt. Deze verbinding wordt verbroken, doordat een touwtje, waaraan een gewichtje is bevestigd, over een katrolletje wordt gehangen. Het tweede quadrantenpaar is dus steeds met het ionisatievat verbonden, terwijl de verbinding met de aarde telkens verbroken en hersteld kan worden, zonder dat het toestel daardoor een schok kan krijgen. Bijzondere zorg werd verder besteed aan de isolaties, terwijl alle deelen, die geen spanning behoefden te hebben, met de aarde werden verbonden.

Het ionisatievat was zoo kort mogelijk genomen en bestond uit een koperen deksel, waarin een platte koperen bak geschoven kon worden. Deze had een middellijn van 7½ c.M. en was zoo diep, dat een te meten kwartskroesje er juist in paste (3 c.M.). Een hooger ionisatievat gaf veel geringer uitslagen. Met behulp van een batterij werd het ionisatievat op

---

Fr. Kohlrausch, Lehrbuch der Practischen Physik. 1914, S. 614.
Graetz, Handbuch d. Elektrizität u. d. Magnetismus, Bd. I, 1918, S. 116.

een constante spanning gehouden van 320 Volt. Bij het inschuiven van een andere bak kon, door het losdraaien van een in de leiding opgenomen lamp, de spanning weggenomen worden.

De uitslag werd afgelezen door een kijker, die, via het spiegeltje in den electrometer, ingesteld werd op een onder den kijker geplaatste schaalverdeeling. De afstand tusschen spiegel en schaalverdeeling bedroeg 144 c.M.

Het principe berust op de ionisatie der lucht door radioactieve stoffen, welke op deze wijze gemeten kan worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met de steeds bestaande geringe ionisatie van het vat zelf en de lucht erin: het zoogenaamde luchtlek. Daarom moet voor en na iedere meting het luchtlek bepaald worden en de gevonden uitkomst hiermede verminderd. De uitkomsten zijn alleen betrouwbaar, indien het luchtlek vrij constant is. Bovendien wachtte ik na het inschuiven van een andere bak steeds 5 min., om het toestel tot rust te laten komen.

Als maatstaf werd genomen een bekende hoeveelheid uraan, thorium, enz., die in een kwartskroesje ingedampt was. Met het oog op deze maatstaf meende ik af te mogen zien van het meten der α- en β-straling afzonderlijk, temeer daar de hoeveelheden toch al vaak lagen aan de grens van het meetbare. De activiteit van het nog in de asch aanwezige kalium kon bijna steeds verwaarloosd worden als vallende binnen de foutengrens. In verband met het geringe doordringingsvermogen der α-stralen is het noodzakelijk de asch flink te gloeien.

1 schaaldeel in 5 min. kwam overeen met 5 m.gr. kalium en met 0,002 m.gr. uraan of thorium. Het luchtlek bedroeg in 5 min. ongeveer 5 schaaldeelen.

De kroesjes werden vóór het gebruik op hun activiteit onderzocht. Na het gebruik werden ze grondig met zoutzuur schoongemaakt. Er bleef echter eenige activiteit, wisselend tusschen 10 en 40 %, in achter. Door Prof. Ringer werd dezelfde ervaring opgedaan met platinakroesjes.

HOOFDSTUK III.

Kalium.

A. *Doorstrooming met wisselende hoeveelheden kalium.*

Het kaliumgehalte van de Ringersche vloeistof, dat noodig is, om het kikkerhart regelmatig te doen kloppen, wisselt sterk. Wel zijn bij dieren van één zending de verschillen gewoonlijk gering. Dit geldt ook voor de radioactieve vervangers van het kalium. Meestal is 100—200 m.gr. KCl per L. voldoende, om een goede hartswerking te krijgen. Het optimum ligt gewoonlijk wat hooger. Stijgt men met het kaliumgehalte nog hooger, dan wordt de hartswerking minder goed. De contracties worden kleiner, het hart klopt minder frequent, de uitzetting tijdens de diastole wordt maximaal. Bij nog hoogere doses (600—1000 m.gr. KCl per L.) komt het, nu eens geleidelijk, dan weer plotseling, tot een stilstand in maximale diastole. Het hart is nu ook onprikkelbaar geworden. Herstel hiervan is mogelijk. Ook de toxische kaliumdosis is zeer wisselend. In de zomermaanden kan men vaak met een mininmum van 50 m.gr. KCl en nog minder volstaan; ook de bovengrens ligt dan veel lager.

Het kaliumgehalte van het serum bij verschillende dieren bedraagt 0,225—0,270 gram per 1000 gram serum; dit komt dus ongeveer overeen met het kaliumgehalte van de Ringersche vloeistof. Voor de kikvorsch zijn mij geen cijfers bekend.

Alvorens nagegaan kan worden, of het kaliumgehalte van de hartspier verandert onder invloed van de doorstrooming met Ringersche vloeistof, welke meer of minder kalium bevat, moeten we eerst eenig inzicht hebben in het kaliumgehalte van de hartspier op het moment, dat het hart uit het lichaam genomen wordt. Door Clark [1]) was gevonden, dat de niet doorstroomde hartspier per gram 1,96 m.gr. kalium

---

1) A. J. Clark, Journal of Pharmacol. and experim. Therapeut., 1922, Vol. XVIII, p. 423.

bevat. Zeehuisen [1]) vond, eveneens met de methode Kramer-Tisdall, per gram hartspier 2,01 m.gr. kalium.

Ook door mij werd het kaliumgehalte van de niet doorstroomde hartspier bepaald. Voor dit doel werden de harten, nadat ze uit het lichaam genomen waren, opengeknipt en met Ringersche vloeistof afgespoeld, ten einde al het bloed te verwijderen. De voorkamer werd weggeknipt en de harten daarna op de in het vorige hoofdstuk aangegeven wijze gewogen en verascht. Het resultaat is:

1. Kroesje met aanvankelijk 1070 m.gr. niet doorstroomde hartspier bevat 2,183 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,04 m.gr. kalium.

Dit is in overeenstemming met de bovengenoemde cijfers. Het kaliumgehalte van de niet doorstroomde hartspier schijnt dus zeer constant te zijn en schommelt om 2 m.gr. per gram hartspier.

Daarna werd de invloed nagegaan van doorstroomen met Ringersche vloeistof, waaraan verschillende doses kalium waren toegevoegd. In de eerste plaats werden een aantal harten gedurende 2—6 uur doorstroomd met een voor ieder hart optimaal gekozen hoeveelheid kalium. Als optimale dosis werd die beschouwd, waarop de harten klopten met de grootste frequentie en de grootste uitslagen. De resultaten zijn:

2. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 195 m.gr. KCl per L. (optimale dosis), bevat 2,07 m.gr. kalium.
3. Kroesje met aanv. 1070 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 300 m.gr. KCl per L. (optimale dosis), bevat 2,15 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,01 m.gr. kalium.

---

1) H. Zeehuisen, Verslag Physiologendag, 12-XII-1925. Ned Tijdschr. v. Geneesk., 1926, I, blz. 2123.

4. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 350 m.gr. KCl per L. (optimale dosis), bevat 2,11 m.gr. kalium.
5. Kroesje met aanv. 1015 m.gr. hartspier, gedurende 6 uur geklopt hebbend op gemiddeld 200 m.gr. KCl per L. (optimale dosis), bevat 1,95 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,92 m.gr. kalium.
6. Kroesje met aanv. 1025 m.gr. hartspier, gedurende 6 uur geklopt hebbend op gemiddeld 340 m.gr. KCl per L. (optimale dosis), bevat 2,00 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,95 m.gr. kalium.

Bij deze proeven bleef het kaliumgehalte, niettegenstaande den langen duur van de doorstrooming, onveranderd.

Vervolgens werden een aantal harten gedurende 1, 2 en 3 uur doorstroomd met 500 m.gr. KCl per L. Deze dosis was voor de groep harten, welke voor deze proeven gebruikt werd, wat aan den hoogen kant. Enkele harten klopten in groepen; enkele wel regelmatig, maar met geringe frequentie. Bij verschillende was er duidelijk wat negatieve inotropie, vooral tegen het einde van de proef. De uitkomsten zijn:

7. Kroesje met aanv. 640 m.gr. hartspier, gedurende 3 uur geklopt hebbend op 500 m.gr. KCl per L., bevat 1,31 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,05 m.gr. kalium.
8. Kroesje met aanv. 805 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op 500 m.gr. KCl per L., bevat 1,63 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,00 m.gr. kalium.
9. Kroesje met aanv. 795 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 500 m.gr. KCl per L., gevat 1.76 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,21 m.gr. kalium.

Ook hier treedt geen noemenswaardige verhooging van het kaliumgehalte op. Het eenige kroesje met een iets hooger kaliumgehalte is juist dat met de kortste doorstroomingsduur,

Er werd ook een groep harten doorstroomd met een kaliumdosis, die bij ieder hart op de grens van de toxische lag. De harten klopten langzaam (sommige in groepen) en met sterke negatieve inotropie. Het resultaat van de kaliumbepaling was:

10. Kroesje met aanv. 665 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op gemiddeld 700 m.gr. KCl per L. (maximale dosis), bevat 1,404 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,11 m.gr. kalium.

Hoewel de kaliumdosis dus zoo hoog mogelijk opgevoerd werd, bleef het kaliumgehalte van de hartspier toch ongeveer 2 m.gr. per gram hartspier.

Bij een volgende groep harten werd het calciumgehalte van de Ringersche vloeistof sterk verhoogd. Ook het kaliumgehalte kon nu nog verder verhoogd worden. Het resultaat was:

11. Kroesje met aanv. 540 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op Ringersche vloeistof met 600 m.gr. $CaCl_2$ en 1000 m.gr. KCl per L. (hoogst mogelijke dosis), bevat 1,424 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,64 m.gr. kalium.

Het is dus op deze wijze gelukt het kaliumgehalte van de hartspier op te voeren tot aanmerkelijk boven 2 m.gr. per gram hartspier. Een soortgelijk resultaat is verkregen bij doorstroomen met de maximale kaliumdosis + Enzytol (zie blz. 58). In dit verband zij vermeld, dat ook Zeehuisen er in slaagde het kaliumgehalte der hartspier op te voeren tot aanmerkelijk boven 2 m.gr. per gram. Het is mogelijk, dat ook seizoeninvloeden hierbij een rol spelen.

Ten slotte werden eenige proeven gedaan met het doorstroomen met de minimumdosis kalium, waarop een aantal harten gedurende een uur nog regelmatig bleven kloppen, en met een nog lagere dosis. Op deze laatste werkten de harten slecht; de meesten klopten in groepen. De uitkomsten zijn:

12. Kroesje met aanv. 510 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op gemiddeld 150 m.gr. KCl per L. (de minimumdosis; het optimum lag voor deze harten bij 200—250 m.gr. KCl), bevat 0,882 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,73 m.gr. kalium.

13. Kroesje met aanv. 530 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 75 m.gr. KCl per L. (optimale dosis eveneens 200—250 m.gr. KCl.), bevat 0,806 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,52 m.gr. kalium.

In deze beide proeven is dus duidelijk kalium uit de hartspier uitgespoeld.

Wanneer we de resultaten van de proeven 2—13 overzien, dan blijkt duidelijk, dat het onder de gebruikelijke proefvoorwaarden niet mogelijk is het kaliumgehalte op te voeren door doorstrooming met kaliumhoudende Ringersche vloeistof. Niettegenstaande de kaliumdosis opgevoerd werd zelfs tot 700 m.gr. KCl per L., bleef het gehalte van de hartspier aan kalium ongeveer 2 m.gr. per gram, hetzelfde bedrag, dat ook in de niet doorstroomde hartspier gevonden wordt. Wijzigt men echter de voorwaarden (verhooging van het calciumgehalte, toevoeging van Enzytol, enz.), dan is het mogelijk het kaliumgehalte der hartspier verder op te voeren.

Daarentegen wordt bij doorstroomen met een kaliumdosis, die beneden de optimale ligt, een gedeelte van het kalium uit het hart uitgespoeld, zelfs al klopt dit nog langen tijd door. Het uitspoelen geschiedt sneller, wanneer het kaliumgehalte in de Ringersche vloeistof lager is.

Reeds lang was gebleken, dat harten, die eenige uren regelmatig geklopt hadden op een aan den lagen kant genomen kaliumdosis, daarna een grootere hoeveelheid kalium noodig hadden, om regelmatig te blijven werken. Door J. B. Zwaardemaker was reeds de veronderstelling geuit, dat dit toegeschreven moest worden aan het uitspoelen van kalium [1]). Dit blijkt juist te zijn, al blijft daarnaast de mogelijkheid bestaan van voor kalium sensibiliseerende hormonen, die eveneens uitgespoeld zouden worden. Werkt men met een optimale kaliumdosis, dan wordt geen kalium uit het hart uitgespoeld, wat klopt met de ervaring, dat de harten dan, mits beschermd

---

1) J. B. Zwaardemaker, Dissertatie. Utrecht, 1922, blz. 10.

tegen uitdrogen (vochtig kamertje), vele uren regelmatig door blijven kloppen.

B. *Doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof.*

Reeds door Jannink[1]) was gevonden, dat het hart bij doorstroomen met kaliumlooze Ringersche vloeistof aan de vloeistof kalium afstaat. Door Clark was gevonden, dat het kaliumgehalte der hartspier na 2 uur doorstroomen gedaald was van 0,20 % tot 0,13 % en na 6 uur tot 0,10 %. Over de zuiverheid der voor de Ringersche vloeistof gebruikte chemicaliën wordt niets medegedeeld. Slechts wordt vermeld, dat de harten op kaliumlooze Ringer gemiddeld na 30 min. kloppen stil bleven staan.

Zeehuisen doorstroomde harten gedurende 1 uur met kaliumlooze Ringer. Nadat ze stil bleven staan (gemiddeld na een half uur), werden ze door mechanische prikkeling gedurende de rest van het uur aan het kloppen gehouden. Per gram hartspier vond hij 1,30 m.gr. kalium, dus het bedrag, dat Clark na 2 uur kreeg.

Door mij werd het kaliumgehalte bepaald op het moment, dat de harten tijdens de doorstrooming met kaliumlooze Ringer stil bleven staan. Bij deze groep was dat na gemiddeld 36 min. het geval. Bij de kaliumbepaling werd gevonden:

14. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende gemiddeld 36 min. geklopt hebbend op kaliumlooze Ringer (tot de harten stilstonden), bevat 1,30 m.gr. kalium.

Verder werden nog bepalingen verricht na doorstroomen met kaliumlooze Ringer, gedurende 10 min., 20 min., 2 uur en 6 uur. Deze harten werden, in tegenstelling met die van Zeehuisen, nadat ze stilstonden niet meer mechanisch aan het kloppen gehouden. Bij de harten van proef 15—18 trad gemiddeld na 25 min. stilstand op. De uitkomsten zijn:

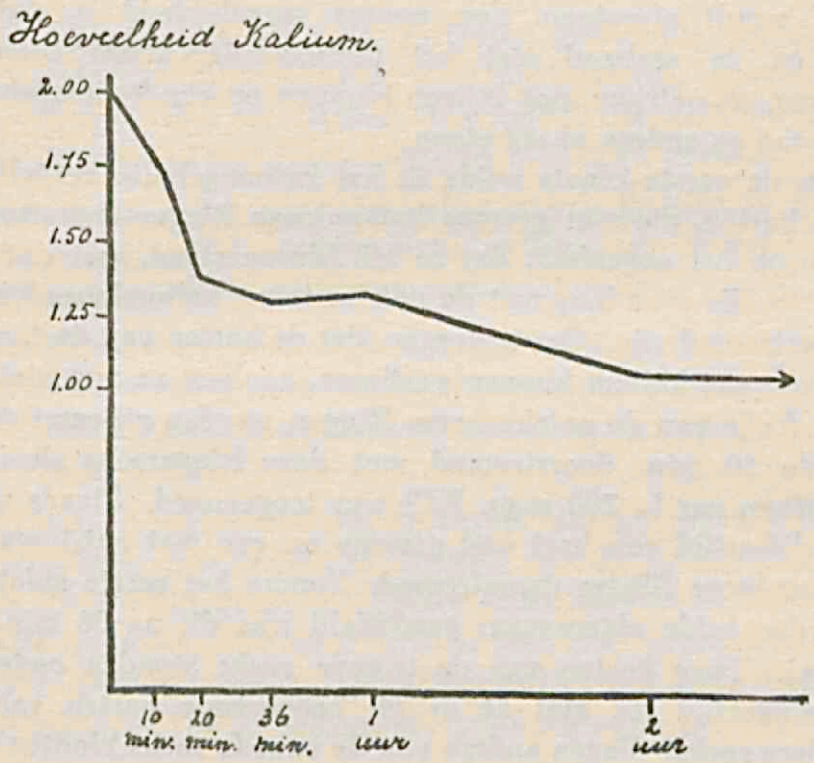
15. Kroesje met aanv. 6,10 m.gr. hartspier, gedurende 10 min. doorstroomd met kaliumlooze Ringer, bevat 0,882 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,77 m.gr. kalium.

1) E. H. Jannink, Dissertatie. Utrecht, 1921, blz. 23.

16. Kroesje met aanv. 860 m.gr. hartspier, gedurende 20 min. doorstroomd met kaliumlooze Ringer, bevat 1,163 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,37 m.gr. kalium.
17. Kroesje met aanv. 935 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur doorstroomd met kaliumlooze Ringer, bevat 1,005 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,07 m.gr. kalium.
18. Kroesje met aanv. 940 m.gr. hartspier, gedurende 6 uur doorstroomd met kaliumlooze Ringer, bevat 0,94 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,00 m.gr. kalium.

Het kaliumgehalte blijkt dus de eerste 20 min. sterk af te nemen, waarna de verdere vermindering slechts langzaam plaats vindt (zie fig. 1). Hartstilstand schijnt gemiddeld op te

Fig. 1.



Hoeveelheid kalium per gram hartspier, uitgedrukt in m.gr., na doorstrooming gedurende den aangegeven tijd met kaliumlooze Ringersche vloeistof.

treden, wanneer het kaliumgehalte gedaald is tot ongeveer 0,13 %, dus ongeveer een derde van de totale hoeveelheid kalium uit het hart is uitgespoeld.

C. *Doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof, welke slechts 0,30 % NaCl bevat.*

Door Witanowski [1]) zijn proeven verricht over den invloed van een verlaagd gehalte aan keukenzout in de Ringersche vloeistof op de automatie van het kikkerhart. Hij verlaagde het gehalte van NaCl tot 0,30 %. Wanneer harten met deze vloeistof, maar zonder kalium, doorstroomd werden, dan duurde het gemiddeld aanmerkelijk langer, voor stilstand optrad, dan zulks het geval is op gewone kaliumlooze Ringer. Het is mogelijk, dat, door het lage natriumgehalte der vloeistof, het kalium moeilijker door de cellen aan de doorstroomende vloeistof wordt afgestaan. Een andere mogelijkheid is, dat de harten, in verband met het pseudo-antagonisme tusschen kalium en natrium, nog blijven kloppen op een kaliumgehalte, waarop ze anders al stil staan.

In de eerste plaats wilde ik het kaliumgehalte vergelijken van harten, die met gewone kaliumlooze Ringer doorstroomd zijn, op het oogenblik, dat ze stil bleven staan, met dat van harten, die even lang met de natriumarme, kaliumlooze Ringer doorstroomd zijn. Om te zorgen, dat de harten van de tweede groep geen kalium kunnen verliezen, zoolang ze nog niet gewend zijn aan de natriumarme Ringer, werden zij eerst gedurende 10 min. doorstroomd met deze Ringersche vloeistof, waaraan per L. 200 m.gr. KCl was toegevoegd. Steeds werd tegelijkertijd een hart met gewone en een met natriumarme, kaliumlooze Ringer doorstroomd. Zoodra het eerste stilstond, werden beide afgenomen; gemiddeld was dit na 36 min. het geval. Twee harten van de tweede reeks stonden ongeveer tegelijkertijd stil met de er bij behoorende harten van de andere reeks. Negen andere van de tweede reeks klopten nog,

---

1) W. R. Witanowski, Pflügers Archiv, 1926.

toen de er bij behoorende van de eerste reeks reeds stil stonden. De resultaten van de kaliumbepalingen zijn:

19. (reeds vermeld op blz. 18). Na gemiddeld 36 min. kloppen op gewone kaliumlooze Ringer is er per gram hartspier nog 1,30 m.gr. kalium aanwezig.
20. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende gemiddeld 36 min. geklopt hebbend op natriumarme, kaliumlooze Ringer, bevat 1,65 m.gr. kalium.

Duidelijk blijkt hier dus bij het lage natriumgehalte de kaliumafgifte vertraagd.

Daarna werd een reeks harten met natriumarme, kaliumlooze Ringer doorstroomd, tot stilstand optrad. Gemiddeld was dit het geval na 100 min. (op gewone kaliumlooze Ringer binnen 30 min.). Deze tijd komt overeen met die, welke Witanowski gevonden heeft.

21. Kroesje met 745 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 100 min. geklopt hebbend op natriumarme, kaliumlooze Ringer (tot de harten stilstonden), bevat 0,795 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,07 m.gr. kalium.

Ten slotte werd nog een groep harten gedurende 4 uur doorstroomd met de natriumarme, kaliumlooze Ringer. Ook deze harten klopten gemiddeld anderhalf uur.

22. Kroesje met aanv. 855 m.gr. hartspier, gedurende 4 uur doorstroomd met natriumarme, kaliumlooze Ringer, bevat 0,8875 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,04 m.gr. kalium.

Op deze vloeistof schijnen de harten dus tot een iets lager kaliumgehalte door te blijven kloppen, dan op gewone kaliumlooze Ringer het geval is. Echter daalt daarna het kaliumgehalte nagenoeg niet meer, zoodat ook hier, evenals op gewone kaliumlooze Ringer, het eindresultaat van de doorstrooming ongeveer 1 m.gr. kalium per gram hartspier is.

HOOFDSTUK IV.

Uraan.

Indien men harten gedurende langeren tijd op uraanhoudende Ringersche vloeistof wil laten kloppen, dan is het noodzakelijk nauwkeurig de optimale uraandosis voor ieder hart afzonderlijk te bepalen. In hoofdstuk XIII wordt hier nog nader op teruggekomen.

Door Zeehuisen (l. c.) zijn op deze wijze 30 harten langdurig doorstroomd met uraanhoudende Ringer, waarvan de uraandosis voor ieder hart optimaal gekozen was. Het bleek, dat deze harten gemiddeld gedurende 9 uur geklopt hadden op gemiddeld 20 m.gr. uranylnitraat per L. (berekend zonder kristalwater). Het uraangehalte van de asch werd bepaald op overeenkomstige wijze, als later door mij geschiedde. De harten wogen 4 gram en bevatten 0,417 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,104 m.gr. uraan. Een gedeelte van deze harten, dat gemiddeld gedurende korteren tijd geklopt had op een lagere uraandosis, bevatte aanmerkelijk minder uraan per gram hartspier dan de rest.

Door mij werd uitvoeriger het uraangehalte na doorstrooming nagegaan. In verband met de zoo juist vermelde bevinding van Zeehuisen lag het voor de hand, zoowel den invloed van den tijdsduur, gedurende welke doorstroomd werd, als van de gebruikte doseering, na te gaan. Met het oog op het laatste was ik genoodzaakt als regel af te zien van het gebruik van een voor ieder hart afzonderlijk optimaal gekozen uraandosis. De gemiddelde tijd, gedurende welke mijn harten klopten, was dan ook veel korter, dan die van Zeehuisen. Doordat ik tegelijkertijd harten verzamelde, welke gedurende 30 min., 1 uur en 2 uur met de vastgestelde uraandosis doorstroomd waren, slaagde ik er toch gemakkelijk in ook voldoende harten van de laatste groep te krijgen. Zoo noodig werden de harten gedurende de laatste 5 of 10 min. door mechanische prikkeling aan het kloppen gehouden.

De in dit en het volgende hoofdstuk gegeven cijfers voor de uraandosis in de Ringersche vloeistof hebben steeds betrekking op uranylnitraat zonder kristalwater.

De eerste reeks proeven had plaats in October. Van te voren was bij de hiervoor gebruikte zending kikkers de optimale dosis uraan bepaald. Het gemiddelde was 20 m.gr. uranylnitraat per L. Deze dosis werd nu verder voor de proeven gebruikt. Enkele harten, die hier niet op wilden kloppen, werden weggeworpen. De uitkomsten van deze reeks zijn:

1. Kroesje met aanv. 850 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,0052 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,006 m.gr. uraan.
2. Kroesje met aanv. 830 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,009 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,011 m.gr. uraan.
3. Kroesje met aanv. 695 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,016 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,023 m.gr. uraan.

In Maart werden nogmaals harten gedurende 30 min. en 1 uur met uraanhoudende Ringer doorstroomd. De uitkomsten hiervan zijn:

4. Kroesje met aanv. 1025 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,0082 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,008 m.gr. uraan.
5. Kroesje met aanv. 980 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 62 min. geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,015 m.gr. uraan, of per gram hartspier na 1 uur kloppen 0,015 m.gr. uraan.

Gemiddeld vinden we dus bij doorstroomen met 20 m.gr. uranylnitraat per L. per gram hartspier na 30 min. kloppen 0,007 m.gr. uraan en na 1 uur kloppen 0,013 m.gr. uraan.

Dat de uitkomsten van de tweede reeks wat hooger zijn dan van de eerste, houdt wellicht verband met het zooveel kleiner zijn van de harten bij de tweede reeks (gemiddeld 50—70 m.gr. per stuk tegen 70—100 m.gr. bij de eerste reeks). De optimale dosis was bij de tweede reeks eveneens ongeveer 20 m.gr. uranylnitraat per L., zoodat er geen reden is aan zoogenaamde „zomerkikkers" te denken.

Intusschen was ook nagegaan de hoeveelheid uraan na 5 min. en 10 min. doorstroomen. Bij deze proeven is de hoeveelheid uraan in verhouding tot de nog in de harten aanwezige hoeveelheid kalium veel geringer, dan bij proeven van langeren duur. Het kwam mij daarom noodzakelijk voor een correctie aan te brengen voor het van het kalium afkomstige deel van de activiteit. De intensiteit van de β-stralen was te gering voor nauwkeurige directe meting (b.v. door het kroesje af te dekken met stanniol). Daarom werd als maatstaf genomen de op blz. 12 genoemde activiteit van 5 m.gr. kalium, terwijl de in de kroesjes aanwezige hoeveelheid kalium afgeleid werd uit de gegevens van hoofdstuk III.

Het kalium wordt, zooals uit de volgende proef blijkt, bij doorstroomen met uraanhoudende Ringer in ongeveer even sterke mate uitgespoeld, als bij doorstroomen met kaliumlooze Ringer.

6. Kroesje met aanv. 830 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op uraanhoudende Ringer (20 m.gr. uranylnitraat per L.), bevat 1,10 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,32 m.gr. kalium.

7. Kroesje met aanv. 4540 m.gr. hartspier, gedurende 5 min. geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,0095 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,002 m.gr. uraan.

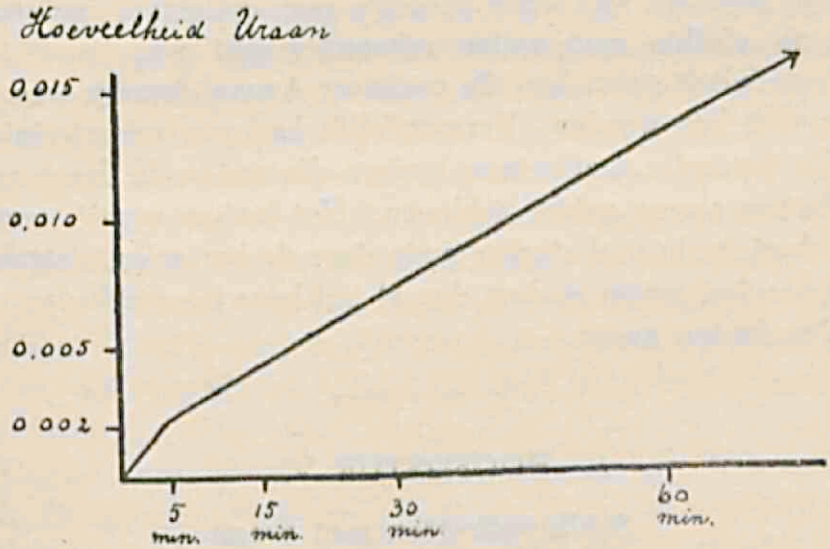
8. Kroesje met aanv. 2000 m.gr. hartspier, gedurende 15 min. geklopt hebbend op 20 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,0085 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,004 m.gr. uraan.

Bij doorstroomen met 20 m.gr. uranylnitraat per L. vinden we dus per gram hartspier:

na 5 min. kloppen	.....	0,002	m.gr. uraan.
„ 15 „ „	.....	0,004	„ „
„ 30 „ „	.....	0,007	„ „
„ 1 uur „	.....	0,013	„ „
„ 2 „ „	.....	0,023	„ „
„ 9 „ „ (Zeehuisen)	.....	0,104	„ „

Zooals duidelijk uit deze tabel blijkt, bestaat er een innig verband tusschen den tijd, gedurende welken doorstroomd wordt, en de in de harten opgehoopte hoeveelheid uraan. Het eerste kwartier is de toename sterker, maar daarna blijft ze vrijwel recht evenredig met den tijd (zie ook fig. 2).

Fig. 2.



Hoeveelheid uraan per gram hartspier, uitgedrukt in m.gr., na doorstrooming gedurende den aangegeven tijd met 20 m.gr. uranylnitraat per L.

Ook de invloed van de doseering werd nagegaan. De uitkomst hiervan is:

9. Kroesje met aanv. 1010 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op 25 m.gr. uranylnitraat per L., bevat 0,012 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,012 m.gr. uraan.

Bij doorstroomen met 20 m.gr. uranylnitraat per L. zou, zooals uit bovenstaande tabel blijkt, de hoeveelheid uraan ongeveer 0,009 m.gr. bedragen hebben. Het uraangehalte van de hartspier neemt dus ook toe bij hoogere doseering en wel eveneens ongeveer evenredig met de gebruikte doseering.

Wanneer een toestel afwisselend gebruikt wordt voor doorstrooming met uraan-, thorium- en ioniumhoudende Ringersche vloeistof, dan is het, althans voor quantitatieve bepalingen, noodzakelijk het toestel en vooral de toevoerende buizen na het gebruik van thorium of ionium grondig met zoutzuur te reinigen. In een kroesje met harten, welke met uraanhoudende Ringer doorstroomd waren met behulp van een toestel, dat te voren gebruikt was voor proeven met colloidaal ionium en daarna slechts met water schoongemaakt was, werd een radioactiviteit gevonden, die ongeveer 4 maal grooter was, dan verwacht kon worden. Vermoedelijk had een verontreiniging plaats gevonden met sporen ionium, die nog in de flesch en in de buizen waren achter gebleven. Het ionium wordt, evenals het thorium, in veel sterker mate door de hartspier vastgehouden dan het uraan en kan dus al in kleine hoeveelheden dergelijke fouten geven.

HOOFDSTUK V.

Schildpadharten met uraan.

Voor deze proeven werden zoowel landschildpadden als moerasschildpadden gebruikt. Nadat het dier gedood is, wordt

het buikschild verwijderd, het vlies, dat de ingewanden bedekt, weggeknipt en het hartezakje geopend. Bij mijn eerste proeven werd de canule gestoken in een, aan de onderkant van de lever gelegen groote tak van de V. hepatica. Nadat bij de proeven met thorium gebleken was, dat hierin een bron van fouten kon schuilen (zie blz. 37), werd voortaan de canule gestoken in de V. hepatica zelf, zoo dicht mogelijk bij de plaats, waar deze ader in de voorkamer uitmondt. Door een knipje in de aorta werd voor een ruime afvoer gezorgd. De samenstelling van de Ringersche vloeistof was dezelfde als bij de kikvorsch. De druk, waarmede doorstroomd werd, bedroeg ongeveer 12 c.M. water. Meestal werd het hart in situ gelaten. Eenige malen heb ik het hart uit het lichaam genomen, zonder dat zulks verschil opleverde.

De proeven geschiedden van November tot Februari. Gedurende dezen tijd was 300 m.gr. KCl per L. steeds een geschikte dosis. Zooals J. B. Zwaardemaker[1]) gevonden heeft, kan ook bij de schildpad het kalium in de Ringersche vloeistof vervangen worden door uraan. 25 m.gr. uranylnitraat per L. bleek te weinig; 30—40 m.gr. was steeds een geschikte dosis. Bij 15 harten kreeg ik 3 maal een paradoxon bij den overgang van kaliumhoudende naar uraanhoudende Ringer. Op uraan trad steeds wat tonusverhooging op en meestal ook een geringe positief chronotrope en inotrope werking. In een aantal gevallen werd na een uur of langer de tonusverhooging hinderlijk. Door toevoeging van 200 m.gr. caesiumchloride per L. kreeg ik dan een duidelijke verbetering. Wanneer van het begin af caesium aan de uraanhoudende Ringer toegevoegd werd, dan bleef de tonotrope werking achterwege en klopte het hart uren lang uitermate fraai door.

Behalve door 30—40 m.gr. uranylnitraat kon het kalium in de Ringersche vloeistof bij de schildpad ook vervangen worden door 30—50 m.gr. thoriumnitraat per L. (zie blz. 36)

---

1) J. B. Zwaardemaker, Dissertatie. Utrecht, 1922.

en door colloidaal ionium, overeenkomend met 1,6 m.gr. ionium-thoriumoxalaat per L. (zie blz. 41).

De voorkamers en de kamer werden bij mijn proeven met schildpadharten steeds afzonderlijk bewaard. De uitkomsten van de eerste proefreeksen zijn:

1. 5 harten werden eerst met kalium doorstoomd en daarna gedurende 1 uur met 30 m.gr. uranylnitraat per L. De canule zit in een tak van de V. hepatica.

   1 gram voorkamerspier bevat 0,021 m.gr. uraan.

   5110 m.gr. kamerspier bevat 0,0665 m.gr. uraan, of per gram spier 0,013 m.gr. uraan.

   Te samen 6110 m.gr. hartspier, bevattende 0,0875 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,014 m.gr. uraan.

2. 4 harten werden eerst met kalium doorstoomd en daarna eveneens gedurende 1 uur met 30 m.gr. uranylnitraat per L. De canule is nu echter, evenals in alle volgende proeven, gestoken in de V. hepatica, zoo dicht mogelijk bij het hart.

   525 m.gr. voorkamerspier bevat 0,013 m.gr. uraan, of per gram spier 0,025 m.gr. uraan.

   2250 m.gr. kamerspier bevat 0,047 m.gr. uraan, of per gram spier 0,021 m.gr. uraan.

   Te samen 2775 m.gr. hartspier, bevattende 0,060 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,022 m.gr. uraan.

Het verschil tusschen de uitkomsten van de eerste en de tweede reeks is zeer groot: 0,014 en 0,022 m.gr. uraan per gram hartspier. Steeds werd er op gelet, dat het hart goed doorstroomd werd. Het is dan ook waarschijnlijk, dat de oorzaak gezocht moet worden in de plaats van de canule. Op den zooveel langeren weg, die de vloeistof in de eerste proefreeks af moest leggen alvorens het hart te bereiken, kan een belangrijk deel van het uraan tegen de vaatwand neergeslagen zijn. Zoodoende zijn de harten doorstroomd met een vloeistof, die minder dan 30 m.gr. uranylnitraat per L. bevatte. Zooals in het vorige hoofdstuk gebleken is, heeft de

concentratie van het uraan in de Ringersche vloeistof een grooten ivloed op de in het hart opgehoopte hoeveelheid uraan. Het is daarom noodzakelijk de canule in de V. hepatica in te voeren zoo dicht mogelijk bij de voorkamer.

Verder werden nog proeven gedaan met een langeren doorstroomingsduur en met een hoogeren uraandosis.

3. Een hart klopt eerst op 300 m.gr. KCl per L. Daarna wordt het gezet op 30 m.gr. uranylnitraat per L., waarop het na 6 uur nog goed klopte.

   200 m.gr. voorkamerspier bevat 0,0175 m.gr. uraan, of per gram spier 0,088 m.gr. uraan.

   1200 m.gr. kamerspier bevat 0,0385 m.gr. uraan, of per gram spier 0,032 m.gr. uraan.

   Te samen 1400 m.gr. hartspier, bevattende 0,056 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,040 m.gr. uraan.

Er is dus nog wel een duidelijke toename na het eerste uur, maar veel minder, dan evenredig met den tijd zou zijn.

4. Een drietal harten wordt van kalium gebracht op 40 m.gr. uranylnitraat + 200 m.gr. caesiumchloride per L. In 1 geval treedt een korte paradox op. De harten kloppen fraai; geen tonusverhooging. Na 1 uur wordt de proef gestaakt.

   500 m.gr. voorkamerspier bevat 0,018 m.gr. uraan, of per gram spier 0,036 m.gr. uraan.

   1625 m.gr. kamerspier bevat 0,042 m.gr. uraan, of per gram spier 0,025 m.gr. uraan.

   Te samen 2125 m.gr. hartspier, bevattende 0,060 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,028 m.gr. uraan.

In verband met proef 2 blijkt duidelijk, dat ook bij schildpadden de door de hartspier vastgehouden hoeveelheden uraan ongeveer evenredig toenemen met de in de Ringersche vloeistof gebruikte doses uraan.

Ten slotte werd nagegaan, of het uraan weer uit de harten uitgespoeld kon worden.

5. 5 harten kloppen eerst op kaliumhoudende Ringer. Daarna gedurende 1 uur op 30 m.gr. uranylnitraat per L. Tot slot weer gedurende 1 uur op 300 m.gr. KCl per L. Bij de meting werd gevonden:
   6150 m.gr. hartspier bevat 0,005 m.gr. uraan.

Bij den overgang van kalium naar uraan treedt 1 maal een paradaxon op, bij den overgang van uraan naar kalium geen enkele. Wel treedt bij alle harten nadat ze weer op kalium gezet zijn, binnen 5 min. een meer of minder duidelijke verbetering van de werking op. De tonusverhooging verdwijnt. We kunnen dit in verband brengen met de verbetering in de ionenbalanceering. Of de automatie onderhouden wordt door het nog vastgehouden uraan, dan wel door het toegevoerde kalium, is zoo niet duidelijk. Misschien zou de studie van het electrocardiogram [1]) hier de beslissing kunnen brengen. De gevonden hoeveelheid uraan ligt op de grens van het meetbare. Per gram hartspier is deze minder dan 0,001 m.gr. tegen 0,022 m.gr. uraan aan het begin van het uur uitspoelen. Het uraan is dus in de loop van het uur practisch geheel uit het hart uitgespoeld.

Bij de harten van de vijfde reeks moeten we aannemen, dat de automatie, die eerst door uraan onderhouden werd, aan het eind van de proef in elk geval door het kalium in stand werd gehouden. De overgang is in alle gevallen volkomen geleidelijk geweest. Ook bij den overgang van kalium naar uraan zijn paradoxa schaars. Wanneer we aannemen, dat een paradaxon tot stand komt door de plotselinge wisseling, hetzij in ionenconcentratie, hetzij in radioactief bestanddeel (zie hoofdstuk XIV), dan wordt het bovenstaande wel begrijpelijk. In het groote schildpadhart zullen dergelijke wisselingen veel langzamer en veel onregelmatiger in hun werk gaan, dan in het kikkerhart. Daarnaast zal vermoedelijk ook de levendigheid der automatie een rol spelen.

---

1) J. P. Slooff, Dissertatie. Utrecht, 1922.

Bakker [1]) vond bij het bestudeeren der automatische bewegingen van de oesophagus, dat, zoolang het orgaan nog betrekkelijk rijk aan kalium was, geen paradoxa optraden. Op analoge wijze is het bij de schildpad misschien mogelijk meer paradoxa te krijgen, indien eerst, ten gevolge van langdurig doorstroomen met kaliumlooze Ringer, de automatie verzwakt is.

Wat het uraangehalte van de voorkamers in verhouding tot dat van de kamer betreft, bij samenvatting van de resultaten van de proeven 1—4 vinden we:

voorkamers: 2,225 m.gr. spier bevat 0,070 m.gr. uraan, of per gram spier 0,031 m.gr. uraan.

kamer: 10,185 m.gr. spier bevat 0,194 m.gr. uraan, of per gram spier 0,019 m.gr. uraan.

Per gram spier verhouden de hoeveelheden uraan in de voorkamers en kamer zich dus als 5 : 3. Dit kan zoowel samenhangen met het feit, dat de vloeistof het eerst in de voorkamer komt, waar dan een gedeelte van het uraan achterblijft, zoodat de kamer met een uraanarmer vloeistof doorstroomd wordt, alsook met de relatief grootere oppervlakte van de voorkamers. Voor het eerste pleit, dat bij het zooveel makkelijker neerslaande thorium de verhouding nog aanmerkelijk gunstiger is voor de voorkamers. Toch acht ik ook de tweede factor van belang.

HOOFDSTUK VI.

Thorium.

A. *Thoriumnitraat.*

Evenals door uraan, kan men het kalium in de Ringersche vloeistof ook vervangen door thorium, zooals Zwaardemaker en Feenstra [2]) aangetoond hebben. De hiervoor benoodigde dosis wisselt tusschen 15—50 m.gr. thoriumnitraat (zonder

1) B. Bakker, Dissertatie. Utrecht, 1924.

2) H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 27-V-1916.

kristalwater) per L. 's Zomers kan vaak met nog aanmerkelijk minder volstaan worden. Bij langer durende proeven met thorium moet er rekening mede gehouden worden, dat in de Ringersche vloeistof het thorium al vrij gauw begint uit te vlokken, zoodat de concentratie geringer wordt. Daarom werd door mij dezelfde vloeistof nooit langer dan één uur gebruikt.

Ook bij thorium is het, indien men langduriger kloppen wenscht, noodzakelijk de optimale dosis te bepalen. Om echter den invloed van den duur der doorstrooming na te kunnen gaan, was ik, evenals bij het uraan, genoodzaakt steeds dezelfde dosis te gebruiken. Deze kwam overeen met het gemiddelde van de optimale doses, zooals deze te voren bij eenige kikkers van dezelfde zending waren gevonden. De cijfers voor het thoriumnitraat hebben steeds betrekking op het kristalwatervrije zout.

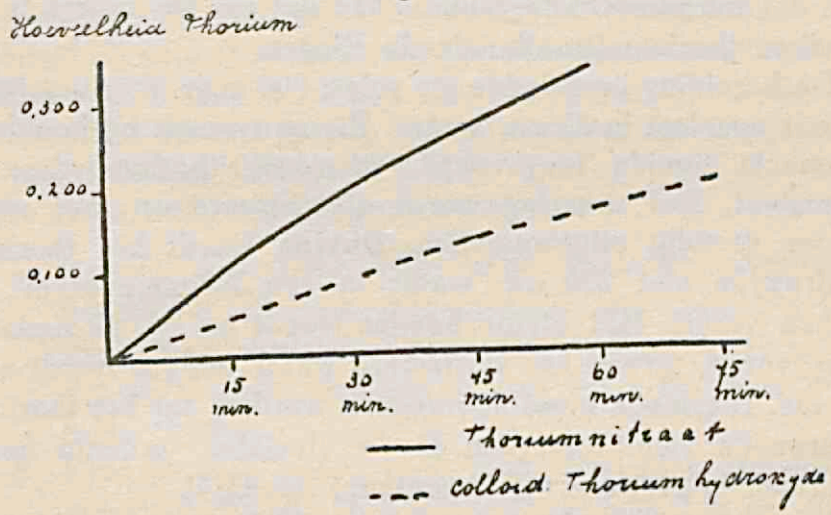
De uitkomsten van de verschillende proeven zijn:

1. Kroesje met aanv. 1085 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 15 m.gr. thoriumnitraat per L., bevat 0,360 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,332 m.gr. thorium.
2. Kroesje met aanv. 1065 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op 15 m.gr. thoriumnitraat per L., bevat 0,204 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,191 m.gr. thorium.
3. Kroesje met aanv. 1045 m.gr. hartspier, gedurende 15 min. geklopt hebbend op 15 m.gr. thoriumnitraat per L., bevat 0,112 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,107 m.gr. thorium.
4. Kroesje met aanv. 1040 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op 25 m.gr. thoriumnitraat per L., bevat 0,388 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,373 m.gr. thorium.

Duidelijk blijkt, dat de hoeveelheid thorium bij langere doorstroomingsduur toeneemt en wel ongeveer recht evenredig met den tijd (zie fig. 3). Verder is, evenals bij uraan, de

hoeveelheid ook afhankelijk van de thoriumdosis in de Ringersche vloeistof. Hier schijnt de stijging iets sterker, dan overeenkomt met de doseering.

Fig. 3.



Hoeveelheid thorium per gram hartspier, uitgedrukt in m.gr., na doorstrooming gedurende den aangegeven tijd met 15 m.gr. thoriumnitraat per L., resp. met coll. thorium, overeenkomend met 7 m.gr. thoriumnitraat per L.

De radioactiviteit van 1 m.gr. thorium is slechts weinig hooger, dan van 1 m.gr. uraan. In verband met atoom- en moleculairgewicht komt 20 m.gr. uranylnitraat ongeveer overeen met 25 m.gr. thoriumnitraat. De voor de vervanging van het kalium in de Ringersche vloeistof noodige hoeveelheden uranylnitraat en thoriumnitraat hebben dus wel ongeveer dezelfde radioactiviteit. Echter wordt van het thorium een veel grootere hoeveelheid in de harten opgehoopt. Mogelijk is dit alleen een gevolg van het zooveel minder bestendig zijn van de thoriumoplossing in neutrale omgeving.

B. *Colloidaal thoriumhydroxyde.*

Door A. M. Streef 1) is de mogelijkheid aangetoond, om als

1) A. M. Streef, Onderz. Physiol. Laborat., Utrecht. 5e Reeks, Deel XIX, blz. 1.

kaliumvervanger in de Ringersche vloeistof in plaats van thoriumnitraat te gebruiken de colloidale oplossing van thoriumhydroxyde. Aangezien de werking afhangt van het atoom thorium, moet in dit geval de dosis zoodanig gekozen worden, dat het thoriumgehalte gelijk is aan dat van de anders te gebruiken thoriumnitraathoudende Ringer.

De bereiding geschiedde als volgt: 800 m.gr. thoriumnitraat wordt opgelost in 32 c.c. water. Hieraan wordt bij kookhitte ammonia liquida toegevoegd, waardoor thoriumhydroxyde neerslaat. Het neerslag wordt afgefiltreerd en met warm water grondig uitgewasschen. Daarna wordt het thoriumhydroxyde met 250 c.c. water in een Erlenmeyerkolf tot koken verhit. Met kleine beetjes wordt nu $^1/_{20}$ N zoutzuur toegevoegd, terwijl het verdampte water telkens wordt aangevuld. Hiermede moet doorgegaan worden, tot het thoriumhydroxyde zich homogeen in de vloeistof verdeeld heeft. Hiervoor is 34,8 c.c. $^1/_{20}$ N zoutzuur noodig [1]).

Voegt men coll. thorium toe aan de Ringersche vloeistof, dan treedt binnen 12 uur een duidelijke uitvlokking op. Door A. M. Streef werd gevonden, dat toevoeging van een beschuttingscolloid, b.v. 0,002 % gelatineoplossing, zulks tegengaat. Nu was na 14 dagen nog geen merkbare uitvlokking opgetreden. Voor langer durende doorstroomingsproeven verdient dit dus wel aanbeveling.

De door mij voor de proeven met coll. thorium gebruikte reeks harten klopte over het algemeen op een zeer lage thoriumdosis. Een hoeveelheid coll. thorium per L., welke overeenkwam met 7 m.gr. thoriumnitraat, was bij de meesten juist voldoende voor regelmatige hartswerking. Aangezien eenige gegevens gewenscht werden over het optreden van paradoxa bij den overang van kalium naar coll. thorium of omgekeerd, werden de harten nadat ze op kalium klopten, gedurende 10 min. op coll. thorium gezet. Daarna weer op kaliumhoudende Ringer en ten slotte op kaliumlooze Ringer,

---

1) Th. Svedberg, Herstellung Kolloidaler Lösungen Anorg. Stoffe.

tot stilstand optrad. Na 10 min. stilstaan werden ze weer op Ringer met coll. thorium gezet. Herstel trad gemiddeld na 15 min. op. Daarna werd nog gemiddeld 30 min. of 1 uur met de doorstrooming doorgegaan. In totaal werden de harten dus na het stilstaan op kaliumlooze Ringer gedurende gemiddeld 45 min. of 75 min. met coll. thorium doorstroomd. De gegevens betreffende het optreden van paradoxa en den tijd, gedurende welke de harten bleven kloppen, zijn te vinden in de hoofdstukken XIII en XIV.

De uitkomsten van de proeven zijn:

5. Kroesje met aanv. 1070 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 75 min. doorstroomd met coll. thorium, overeenkomend met 7 m.gr. thoriumnitraat per L., bevat 0,212 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,198 m.gr. thorium.
6. Kroesje met aanv. 1040 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 45 min. doorstroomd met coll. thorium, overeenkomend met 7 m.gr. thoriumnitraat per L., bevat 0,134 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,129 m.gr. thorium.

We vinden dus ook hier, dat de hoeveelheid thorium ongeveer evenredig is met den tijd van doorstroomen.

Wanneer we de uitkomsten vergelijken van de proeven met thoriumnitraat en met coll. thoriumhydroxyde, dan treft het ons, dat de door het hart vastgehouden hoeveelheden thorium in de twee reeksen, indien we deze voor een gelijken duur van doorstroomen berekenen, ongeveer evenredig zijn aan de hoeveelheden thorium in de Ringersche vloeistof, onverschillig of het thorium aanwezig was als nitraat, dan wel in colloidale toestand. Dit pleit sterk tegen het binnendringen van het thorium in de cellen, aangezien de zooveel grootere complexen van coll. thoriumhydroxyde toch wel veel moeilijker zullen kunnen binnendringen, dan de moleculen thoriumnitraat.

HOOFDSTUK VII.

Schildpadharten met thorium.

Voor deze proeven werden, evenals bij het uraan, zoowel land- als moerasschildpadden gebruikt. Aanvankelijk werd, op de in hoofdstuk V beschreven wijze, de canule gestoken in een aan den onderkant van de lever gelegen groote tak van de V. hepatica. Bij iedere proef werd er goed op gelet, dat het hart werkelijk doorstroomd werd. Uit de in de aorta gemaakte opening kwamen eerst bloed en stolsels; daarna kwam er bij iedere hartslag wat heldere vloeistof uit. Zoodoende had ik de zekerheid, dat de Ringersche vloeistof werkelijk het hart passeerde.

De door mij gebruikte hoeveelheid thoriumnitraat wisselde tusschen 30 en 50 m.gr. per L. Hierop klopten de harten goed. Ook na stilstand op kaliumlooze Ringer kreeg ik hiermede een fraai herstel. Er was steeds wat tonusverhooging. Toevoeging van caesiumchloride deed deze eventueel verdwijnen. Evenals bij uraan, waren ook hier paradoxa schaarsch: op 7 harten 1 korte paradox bij den overgang van kalium naar thorium.

Aangezien verwacht kon worden, dat de hoeveelheid thorium in de voorkamers, resp. de kamer van 1 hart groot genoeg zou zijn om te meten, werd ieder hart afzonderlijk onderzocht. De uitkomsten van de eerste reeks bepalingen waren:

1. Het hart is gedurende 1 uur doorstroomd met 30 m.gr. thoriumnitraat per L.

   360 m.gr. voorkamerspier bevat 0,010 m.gr. thorium, of per gram spier 0,028 m.gr. thorium.

   1850 m.gr. kamerspier bevat 0,005 m.gr. thorium, of per gram spier 0,003 m.gr. thorium.

   Te samen 2210 m.gr. hartspier, bevattende 0,015 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,007 m.gr. thorium.

2. Het hart heeft gedurende 2 uur geklopt op 40 m.gr. thoriumnitraat per L.

   125 m.gr. voorkamerspier bevat 0,110 m.gr. thorium, of per gram spier 0,808 m.gr. thorium.

   710 m.gr. kamerspier bevat 0,290 m.gr. thorium, of per gram spier 0,296 m.gr. thorium.

   Te samen 835 m.gr. hartspier, bevattende 0,320 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,383 m.gr. thorium.

3. Het hart heeft gedurende 2 uur geklopt op 50 m.gr. thoriumnitraat per L.

   150 m.gr. voorkamerspier bevat 0.040 m.gr. thorium, of per gram spier 0,270 m.gr. thorium.

   790 m.gr. kamerspier bevat 0,053 m.gr. thorium, of per gram spier 0,067 m.gr.thorium.

   Te samen 940 m.gr. hartspier, bevattende 0,093 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,099 m.gr. thorium.

4. Het hart heeft gedurende 1 uur geklopt op 50 m.gr. thoriumnitraat per L.

   205 m.gr. voorkamerspier bevat 0,014 m.gr. thorium, of per gram spier 0,068 m.gr. thorium.

   1065 m.gr. kamerspier bevat 0,010 m.gr. thorium, of per gram spier 0,009 m.gr. thorium.

   Te samen 1270 m.gr. hartspier, bevattende 0,024 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,019 m.gr. thorium.

De resultaten van proef 2 liggen wel in de buurt van wat we konden verwachten. De andere uitkomsten zijn echter buitengewoon laag. Verder is er geen duidelijk verband tusschen thoriumdosis, tijdsduur van het doorstroomen en de gevonden hoeveelheid thorium. Gedacht werd aan fouten in verband met de manier van doorstroomen. Bij de volgende proeven werd nu de canule gestoken in de V. hepatica, zoo dicht mogelijk bij de uitmonding in de voorkamer. De resultaten van de op deze wijze verrichte proeven zijn:

5. Het hart heeft gedurende 3 uur geklopt op 50 m.gr. thoriumnitraat per L.

135 m.gr. voorkamerspier bevat 0,370 m.gr. thorium, of per gram spier 2,737 m.gr. thorium.

680 m.gr. kamerspier bevat 1,107 m.gr. thorium, of per gram spier 1,629 m.gr. thorium.

Te samen 815 m.gr. hartspier, bevattende 1,477 m.gr. thorium, of per gram hartspier, 1,812 m.gr. thorium.

6. Het hart heeft gedurende 2 uur geklopt op 50 m.gr. thoriumnitraat per L.

215 m.gr. voorkamerspier bevat 0,325 m.gr. thorium, of per gram spier 1,514 m.gr. thorium.

1050 m.gr. kamerspier bevat 0,575 m.gr. thorium, of per gram spier 0,548 m.gr. thorium.

Te samen 1265 m.gr. hartspier, bevattende 0,900 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,712 m.gr. thorium.

7. Het hart heeft gedurende 1 uur geklopt op 50 m.gr. thoriumnitraat per L.

145 m.gr. voorkamerspier bevat 0,256 m.gr. thorium, of per gram spier 1,767 m.gr. thorium.

890 m.gr. kamerspier bevat 0,287 m.gr. thorium, of per gram spier 0,322 m.gr. thorium.

Te samen 1035 m.gr. hartspier, bevattende 0,543 m.gr. thorium, of per gram hartspier 0,525 m.gr. thorium

Uit de proeven 5—7 blijkt, vooral wanneer we voorkamers en kamer te samen nemen, een duidelijk verband tusschen den tijd van doorstroomen en de hoeveelheid thorium in de asch. Dat de toename zoo onregelmatig is, meen ik grootendeels toe te mogen schrijven aan het gebruik van slechts één hart voor iedere proef. De hoeveelheden zijn, evenals bij de proeven met kikkerharten, veel grooter dan bij het uraan.

Wat de verhouding betreft tusschen de in de voorkamers en in de kamer gevonden hoeveelheden, blijkt uit de proeven 5—7 het volgende:

495 m.gr. voorkamerspier bevat 0,951 m.gr. thorium, of per gram spier 1,921 m.gr. thorium.

2620 m.gr. kamerspier bevat 1,969 m.gr. thorium, of per gram spier 0,752 m.gr. thorium.

De verhouding per gram spier is dus bijna 8 : 3 ten gunste van de voorkamers.

Bij het uraan is deze verhouding 5 : 3. Dit verschil meen ik in verband te mogen brengen met het feit, dat het thorium zooveel gemakkelijker neerslaat dan het uraan. De vloeistof, die, na de rechter voorkamer gepasseerd te zijn, in de kamer komt, is nu naar verhouding nog meer verdund, dan bij het uraan het geval was.

HOOFDSTUK VIII.

Ionium.

Door W. H. Levend [1]) werden voor de eerste maal op uitgebreide schaal proeven genomen met ionium als vervanger van het kalium in de Ringersche vloeistof.

Ionium behoort in de uraanreeks thuis en wel tusschen uraan II en radium. Chemisch is het volkomen identiek met thorium; het is als isotope ervan te beschouwen. Het komt voor in uraanhoudende ertsen (b.v. in de uit St. Joachimsthal afkomstige Pechblende). Ionium is ruim 100.000 maal actiever dan thorium. Het zendt eveneens α-stralen uit (draagwijdte 3,19 c.M.); de halveeringsperiode bedraagt 1×10^5 jaar. Door de firma de Haen uit Seelze (Hannover) is het in den handel gebracht als dubbelzout: ionium-thoriumoxalaat. Deze verbinding is in Ringersche vloeistof zeer labiel. Levend slaagde er in het om te zetten in een colloidale oplossing van ionium-thoriumdroxyde, op analoge wijze, als zulks vroeger door A. M. Streef was geschied voor thorium.

De bereiding geschiedt als volgt: 500 m.gr. ionium-thorium-oxalaat wordt met 10 c.c. gedestilleerd water in een bekerglas gedaan. Hieraan wordt een ½ c.c. broom toegevoegd, benevens zooveel 10 % NaOH, dat alle broom opgelost is. Er ontstaat nu $IoTh(OH)_4$, dat den volgenden dag volkomen neer-

---

1) W. H. Levend, Dissertatie. Utrecht, 1921.

geslagen is. Na opkoken wordt het neerslag afgefiltreerd, uitgewasschen en opgelost in zoutzuur, waarna met ammoniak het ionium-thoriumhydroxyde zuiver neergeslagen wordt. Na uitwasschen wordt het met 25 c.c. $^1/_{10}$ N zoutzuur gepeptiseerd. Ten slotte wordt gedestilleerd water toegevoegd, tot de gewenschte sterkte verkregen is.

Wanneer men de zoo verkregen colloidale oplossing voegt bij Ringersche vloeistof, dan gaat het ionium-thorium geleidelijk uitvlokken. Levend stelde reeds vast, dat na 24 uur de vloeistof bijna volkomen inactief geworden was. Het gelukte hem niet een geschikt beschuttingscolloid te vinden.

Ten einde te bereiken, dat de werkelijke concentratie althans zoo dicht mogelijk lag bij de gewenschte, werd door mij voor ieder hart, even voor den overgang van kaliumhoudende naar ioniumhoudende Ringer, de laatstgenoemde vloeistof versch bereid. Bij langer durende doorstroomingen werd om het half uur versche ioniumhoudende vloeistof gemaakt.

Om storing in de balanceering tegen te gaan, werd in de meeste gevallen caesium toegevoegd en wel 200 m.gr. per L. van het fabrieksspraeparaat Kahlbaum. Deze hoeveelheid is op zich zelf absoluut onvoldoende om de automatie te onderhouden. Daarvoor zou, indien geen ionium werd toegevoegd, volgens Smits [1]) minstens 900 m.gr. noodig zijn. Evenals bij de schildpadharten met uraan of thorium, blijkt ook hier een zeer duidelijke werking van het caesium. Terwijl bij een aantal harten, waarbij aan de doorstroomingsvloeistof geen caesium was toegevoegd, bijna steeds een zeer duidelijke en enkele keeren een zeer sterke tonusverhooging optrad, bleef deze, indien van te voren caesium aan de ioniumhoudende Ringer was toegevoegd, steeds achterwege. Deze harten bleven even fraai doorkloppen als op kalium.

Van de voor deze proeven gebruikte zending kikkers klopten de meeste harten goed op 200—250 m.gr. KCl per L. Zij werden dan gezet op Ioniumringer, overeenkomende met 0,8 m.gr. ionium-thoriumoxalaat per L. Verreweg de meesten

1) E. Smits, Dissertatie. Utrecht, 1923.

klopten hierop nog fraai, toen de doorstrooming werd gestaakt. Een aantal harten had minstens 300 m.gr. KCl per L. noodig. Deze werden doorstroomd met Ioniumringer, welke overeenkwam met 1,2 m.gr. ionium-thoriumoxalaat per L. Op een paar na klopten zij hierop goed.

Een schildpadhart, uit het lichaam genomen, klopte fraai op 300 m.gr. KCl per L. Het werd na eenigen tijd gezet op Ioniumringer, overeenkomend met 1,6 m.gr. ionium-thoriumoxalaat per L. Hieraan was bovendien nog toegevoegd 200 m.gr. caesiumchloride per L. Na 2 uur klopte het hart op deze vloeistof nog regelmatig door.

Bij den overgang van kalium naar ionium trad in 7 gevallen wel en in 4 gevallen geen paradoxon op. De meeste van deze paradoxa bestonden uit 1—3 groepen en een pas daarna weer regelmatig worden van de hartswerking.

Als maat voor de hoeveelheid IoTh-verbinding, die zich in de asch bevond, werd een kroesje genomen, waarin ½ c.c. van de voorraadvloeistof, overeenkomend met 0,156 m.gr. IoTh-oxalaat, was ingedampt. Hierbij bleek, dat de radioactiviteit van 1 m.gr. IoTh-oxalaat ongeveer overeenkwam met die van 100 m.gr. thorium. In de gebruikte verbinding moet de verhouding tusschen de hoeveelheden ionium en thorium dus ongeveer geweest zijn als 1 : 300.

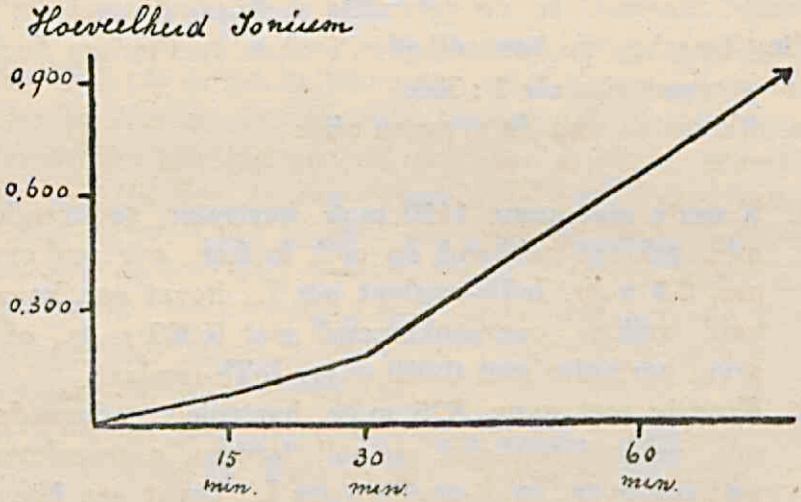
De uitkomsten van de proeven zijn:

1. Kroesje met aanv. 1120 m.gr. hartspier, gedurende 15 min. geklopt hebbend op coll. ionium, overeenkomend met 0,8 m.gr. IoTh-oxalaat per L., bevat een hoeveelheid ionium, overeenkomend met 0,089 m.gr., of per gram hartspier met 0,080 m.gr. IoTh-oxalaat.
2. Kroesje met aanv. 925 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op coll. ionium, overeenkomend met 0,8 m.gr. IoTh-oxalaat per L., bevat een hoeveelheid ionium, overeenkomend met 0,155 m.gr., of per gram hartspier met 0,168 m.gr. IoTh-oxalaat.
3. Kroesje met aanv. 525 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur

geklopt hebbend op coll. ionium, overeenkomend met 0,8 m.gr. IoTh-oxalaat per L., bevat een hoeveelheid ionium, overeenkomend met 0,339 m.gr. of per gram hartspier met 0,646 m.gr. IoTh-oxalaat.

4. Kroesje met aanv. 360 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 4 uur geklopt hebbend op coll. ionium, overeenkomend met 0,8 m.gr. IoTh-oxalaat per L., bevat een hoeveelheid ionium, overeenkomend met 1,301 m.gr. of per gram hartspier met 3,614 m.gr. IoTh-oxalaat.
5. Kroesje met aanv. 800 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op coll. ionium, overeenkomend met 1,2 m.gr. IoTh-oxalaat per L., bevat een hoeveelheid ionium, overeenkomend met 0,205 m.gr., of per gram hartspier met 0,256 m.gr. IoTh-oxalaat.
6. Kroesje met aanv. 1580 m.gr. hartspier van schildpad, gedurende 2 uur geklopt hebbend op coll. ionium, overeenkomend met 1,6 m.gr. IoTh-oxalaat per L., bevat een hoeveelheid ionium, overeenkomend met 0,408 m.gr. of per gram hartspier met 0,258 m.gr. IoTh-oxalaat.

Fig. 4.



Hoeveelheid ionium per gram hartspier, overeenkomend met m.gr. ionium-thoriumoxalaat, na doorstrooming gedurende den aangegeven tijd met coll. ionium, overeenkomend met 0,8 m.gr. ionium-thoriumoxalaat per L.

Duidelijk blijkt hieruit dus weer, dat de door de hartspier vastgehouden hoeveelheid radioactieve stof toeneemt met den tijd van doorstrooming (zie fig. 4) en tevens ongeveer evenredig is aan de gebruikte doseering. Evenals bij thorium zijn de hoeveelheden veel grooter, dan bij de proeven met uraan. De verhouding tusschen de hoeveelheid in het schildpadhart en die in de kikkerharten is ongeveer als bij thorium.

HOOFDSTUK IX.

Radium.

Door Zwaardemaker en Feenstra [1]) werd in 1916 reeds aangetoond, dat voor de automatie van het kikkerhart het kalium in de Ringersche vloeistof ook vervangen kan worden door radium, mits dit genomen wordt in ongeveer radioaequivalente doseering. Gebruikt werd een radium-bariumbromideoplossing van zoodanige sterkte, dat het radiumgehalte in de Ringersche vloeistof per L. (1—3) $\times$ 10^{-6} m.gr. bedroeg. Hiermede kon, na stilstand op kaliumlooze Ringer, herstel van de hartswerking verkregen worden.

Het is duidelijk, dat bij een zoodanige vervanging de ionenbalanceering op ernstige wijze gestoord wordt. Als regel treedt, als men van kaliumhoudende naar radiumhoudende Ringer overgaat, na eenige minuten een duidelijke tonusverhooging op. In sommige gevallen wordt deze zeer hinderlijk. Door toevoeging van caesiumchloride (100—200 m.gr. per L.) kreeg ik dan, evenals bij ionium (zie blz. 40), verbetering. Voegt men van te voren, hetzij bij den overgang van kaliumhoudende naar radiumhoudende Ringer, hetzij bij herstel op Radiumringer na stilstand op kaliumlooze Ringer, een dergelijke hoeveelheid caesium toe, dan krijgt men fraai kloppen, dat bij goed gekozen radiumdosis uren lang onver-

---

1) H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam. 30-IX-1916.

anderd doorgaat. Het maakt geen verschil, of men hiervoor ongezuiverd of gezuiverd caesium[1]) gebruikt. Ook zonder caesium krijgt men, mits de radiumdosis optimaal zij, herhaaldelijk harten, die geen storende tonusverhooging vertoonen en uren lang fraai blijven kloppen.

Bij mijn proeven met radium werd zooveel mogelijk bij harten voor één kroesje aan dezelfde dosis radium vastgehouden. Als maatstaf werd genomen een bekende hoeveelheid van de gebruikte radium-bariumbromideoplossing. Deze werd in een kwartskroesje ingedampt en de radioactiviteit hiervan gemeten.

De uitkomsten zijn:

1. Kroesje met aanv. 890 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 2½ uur geklopt hebbend op gemiddeld $0{,}75 \times 10^{-6}$ m.gr. radium per L., bevat $25{,}0 \times 10^{-9}$ m.gr. radium, of per gram hartspier $28{,}1 \times 10^{-9}$ m.gr. radium.
2. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende gemiddeld 1 uur geklopt hebbend op gemiddeld $0{,}65 \times 10^{-6}$ m.gr. radium per L., bevat $13{,}0 \times 10^{-9}$ m.gr. radium.
3. Kroesje met aanv. 830 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op gemiddeld $0{,}60 \times 10^{-6}$ m.gr. radium per L., bevat $7{,}5 \times 10^{-9}$ m.gr. radium, of per gram hartspier $9{,}0 \times 10^{-9}$ m.gr. radium.
4. Kroesje met aanv. 930 m.gr. hartspier, gedurende 15 min. geklopt hebbend op gemiddeld $0{,}9 \times 10^{-6}$ m.gr. radium per L., bevat $7{,}5 \times 10^{-9}$ m.gr. radium, of per gram hartspier $8{,}1 \times 10^{-9}$ m.gr. radium.
5. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier. Deze harten zijn met kaliumlooze Ringer doorstroomd, tot zij stil stonden. 10 min. later zijn zij gezet op Radiumringer, bevattende 1×10^{-6} m.gr. radium per L. Herstel volgde gemiddeld na 10 min. Na 15 min. kloppen werd

---

1) E. Smits, Dissertatie. Utrecht, 1923.

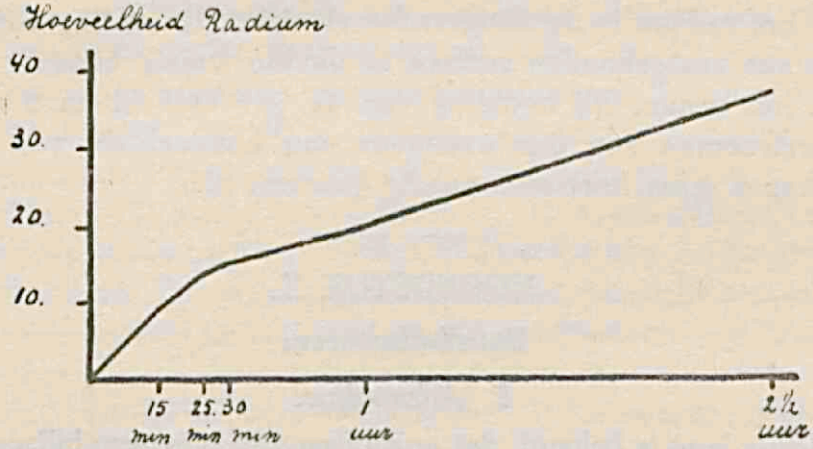
de proef gestaakt. Deze harten zijn dus gemiddeld gedurende 25 min. met radiumhoudende Ringer doorstroomd. Het kroesje bevatte $13,5 \times 10^{-9}$ m.gr. radium.

Ook bij doorstroomen met radium blijkt dus de hoeveelheid bij langer doorstroomen en bij hoogere doses toe te nemen. De invloed van den tijd wordt nog duidelijker, als we de gevonden hoeveelheden omrekenen voor de dosis 1×10^{-6} m.gr. radium per L. Naar analogie van de uitkomsten bij uraan, thorium en ionium meen ik dit wel te mogen doen. We krijgen dan als hoeveelheid radium, uitgedrukt in 1×10^{-9} m.gr. per gram hartspier:

na	2½	uur	doorstroomen	37,5.
„	1	„	„	20,0.
„	30	min.	„	15,0.
„	25	„	„	13,5.
„	15	„	„	9,0.

Na het eerste halve uur vindt de toename verder veel langzamer plaats (zie ook fig. 5).

Fig. 5.



Hoeveelheid radium per gram hartspier, overeenkomend met 1×10^{-9} m.gr. radium-bariumbromide, na doorstrooming gedurende de aangegeven tijd met 1×10^{-6} m.gr. radium per L.

Het toenemen van de hoeveelheid radium bij hoogere doseering blijkt het duidelijkst, als we de in de proeven 3—5 gevonden hoeveelheden omrekenen voor een doorstroomingsduur van 15 min. Hierbij wordt dan de toename recht evenredig aan den tijd gesteld. Proef 1 en 2 laat ik hier buiten beschouwing, omdat de tijd hier zooveel van 15 min. afwijkt en omdat bij langer doorstroomen de toename zooveel langzamer plaats vindt. We krijgen dan, de hoeveelheid radium per gram hartspier uitdrukkend in 1×10^{-9} m.gr.:

na	15	min.	doorstroomen	met	$0{,}60 \times 10^{-6}$	m.gr.	Ra	per L.	9,0.
„	15	„	„	„	$0{,}90 \times 10^{-6}$	„	„	„ „	16,2.
„	15	„	„	„	$1{,}00 \times 10^{-6}$	„	„	„ „	16,1.

Al is de toename ook niet volkomen regelmatig, toch blijkt uit de tabel duidelijk de invloed van de doseering.

Evenals bij uraan, thorium en ionium blijkt dus ook bij radium de hoeveelheid, die bij doorstroomen in de hartspier wordt opgehoopt, toe te nemen en wel ongeveer evenredig zoowel met den tijd van doorstroomen als met de doseering van het radium in de Ringersche vloeistof. De radioactiviteit van het vastgehouden radium is slechts weinig hooger, dan van het uraan. Bij bepaling van de hoeveelheid na 5 min. doorstroomen zou dus eveneens een hoeveelheid van ongeveer 4 gram hartspier noodig geweest zijn.

HOOFDSTUK X.

Sensibilisatoren.

I. *Adrenaline.*

Reeds lang is bekend, dat er stoffen zijn, die sensibiliseeren voor den invloed van het licht. H. von Tappeiner [1]) heeft zulks

1) H. von Tappeiner, Ergebnisse der Physiol., 1909, Bd. VIII, S. 698.

aangetoond voor eenige fluoresceerende stoffen. Ook bij röntgenstralen heeft men sensibilisatie gevonden en wel door enzytol (een choline-praeparaat).

Door H. Zwaardemaker werd gevonden, dat men, bij de vervanging van het kalium in de Ringersche vloeistof door uraan, kon volstaan met minder uraan, indien bovendien 100 m.gr. fluoresceine per L. werd toegevoegd. Bij bestraling met radium [1]) werd, vooral bij lage doses, eveneens duidelijk betere hartswerking verkregen, indien fluoresceine aan de kaliumvrije doorstroomingsvloeistof werd toegevoegd.

Wanneer bij een zoogenaamd evenwicht (zie blz. 3) 100 m.gr. fluoresceine aan de doorstroomingsvloeistof wordt toegevoegd, dan wordt het evenwicht verbroken: het hart begint weer te kloppen. Het zoo verbroken evenwicht kan men terug krijgen, door aan de vloeistof wat kalium of een andere β-straler toe te voegen [2]). Ook eosine verbreekt het evenwicht, maar hierbij gaat integendeel de kaliumwerking overwegen, zoodat men juist de uraandosis moet verhoogen om het hart weer tot stilstand te brengen.

Het bewijs, dat men werkelijk met sensibiliseerende stoffen te doen heeft, werd geleverd door A. M. Streef [3]). Hij deed dit, door na te gaan in hoeverre de minimum dosis kalium resp. thorium, waarop de harten nog regelmatig klopten, kon worden verlaagd, indien fluoresceine of eosine werd toegevoegd. Fluoresceine verlaagde de minimumdosis van kalium met 33 % en van thorium met 50 %. Eosine daarentegen verlaagde bij kalium de minimumdosis met 40 %, maar bij thorium slechts met 15 %. Dit maakt het verschuiven van evenwichten en wel in verschillende richting begrijpelijk. Verder kon A. M. Streef, gelijk vroeger Zwaardemaker, den invloed van licht uitsluiten. Hij zocht daarom de verklaring in het geadsorbeerd worden van

---

1) H. Zwaardemaker, C. E. Benjamins en T. P. Feenstra, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1916, II, blz. 1923.

2) H. Zwaardemaker, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 29-IX-1917.

3) A. M. Streef, Dissertatie. Utrecht, 1918.

fluoresceine en eosine, waarbij deze stoffen op hun beurt de α-straler resp. de β-straler in verhoogde mate vasthielden. In overeenstemming met deze opvattingen was, dat eosine de fluoresceine in het evenwichtsmengsel kon verdringen, evenals zulks het geval is bij adsorptie aan talc. venet. en andere adsorbentia.

Sensibilisatoren zijn het gemakkelijkst te vinden bij een evenwichtsmengsel. Reeds bij een geringe verschuiving naar de α- of β-kant reageert het hart, door weer te gaan kloppen. Heeft men slechts één radioactieve stof in de vloeistof, dan treden alleen grootere verschillen voldoende duidelijk aan den dag. Nadat men een stof gevonden heeft, die het evenwicht verbreekt, moet men nog bewijzen met een sensibilisator te doen te hebben, door na te gaan, of, en zoo ja hoeveel, de minimumdosis van α- en β-straler door de toevoeging verandert.

In 1920 vestigde H. Zwaardemaker de aandacht op de sensibiliseerende werking van adrenaline en choline [1]. Het eerste verschuift het evenwicht naar de α-kant, het tweede naar de β-kant. Beide verlagen de grenzen aanmerkelijk. Door adrenaline krijgt men een toestand, zooals van nature te vinden is bij de zoogenaamde „zomerkikkers" [2].

Behalve de invloed van linksdraaiend adrenaline werd door Zwaardemaker ook die van rechtsdraaiend adrenaline op het evenwichtsmengsel kalium-uraan nagegaan [3]. Daarbij bleek het evenwicht ook verschoven, maar nu naar de kaliumkant: er moest uraan toegevoegd worden, om het hart opnieuw tot stilstand te brengen. Dit zou een qualitatief onderscheid zijn tusschen links- en rechtsdraaiend adrenaline. Helaas was de ter beschikking staande hoeveelheid te klein voor uitvoeriger experimenten betreffende de verschuiving der grenzen.

1) H. Zwaardemaker, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam. 25-IX-1920.
H. Zwaardemaker, Arch. Internat. de Physiol. 1921, Vol. 18, p. 282.
2) S. de Boer, Arch. Néerl. de Physiol., T. II, p. 352, 1918.
3) H. Zwaardemaker, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, Deel XXXIV, blz. 872.

Er zijn ook stoffen, die desensibiliseeren. Dat bij verhooging van de calciumdosis niet alleen de kaliumdosis, maar ook de hoeveelheid uraan of thorium in de Ringersche vloeistof verhoogd moet worden, was reeds in 1916 door Zwaardemaker en Feenstra [1]) gevonden. Tevens bleek, dat hetzelfde geldt voor strontium, indien dit gebruikt wordt ter vervanging van calcium in de Ringersche vloeistof. Door Detmar [2]) werd nagegaan de invloed van calcium, strontium en barium op de kalium-uraanevenwichten. Hij vond, dat bij vermeerdering der genoemde stoffen het evenwicht naar de kaliumkant verschoven werd. Feenstra [3]) ging nog eens uitvoerig na de balanceering tusschen calcium en zijn vervangers, strontium en barium, eenerzijds en het kalium of zijn radioactieve vervangers anderzijds. G. J. v. d. Bovenkamp [4]) gebruikte in dit verband voor het eerst de naam desensibilisatoren. Hij onderzocht nog een groot aantal andere desensibiliseerende stoffen. Hierbij werd ook de mate van desensibilisatie, speciaal voor het kalium, bepaald.

Een bezwaar bij het werken met adrenaline in Ringersche vloeistof is, dat het in neutrale omgeving vlug bederft [5]). Hiervoor is zuurstof noodig. Aan deze voorwaarde wordt bij het gebruik van een flesch van Mariotte ruimschoots voldaan. Het licht werkt bovendien als katalysator bevorderend op het ontleden. Door inpakken van de flesch in zwart papier is de lichtwerking sterk te verminderen. Toch treedt na eenige uren een duidelijke, roode verkleuring op. Volgens Abderhalden en Gellhorn is de werkzame groep echter vrij resistent tegen oxydatie en een alkalische omgeving. Nog eenige uren, nadat een uitgesproken verkleuring opgetreden is, zou de werking

---

1) H. Zwaardemaker en T. P. Feenstra, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 28-IV en 27-V-1916.

2) H. C. A. Detmar, Dissertatie. Utrecht, 1919.

3) T. P. Feenstra, Dissertatie. Utrecht, 1921.

4) G. J. van den Bovenkamp, Dissertatie. Utrecht, 1923.

5) Handbuch der experimentelle Pharmacologie. Herausgegeben von A. Heffter. Bd. II, T. II, 1924, S. 1130 f.f.

nog duidelijk zijn. Zekerheidshalve gebruikte ik echter nooit langer dan 1—1½ uur dezelfde vloeistof. Het door mij gebruikte adrenalinepraeparaat is dat van Parke, Davis and Co.

Kaliumgehalte van harten, wanneer adrenaline is toegevoegd.

Bij het werken met het kikkerhart in situ wordt aangegeven, dat slechts zelden positief chronotrope en inotrope werking optreedt. De verhoudingen worden hier zeer gecompliceerd door de sterke vaatwerking van adrenaline en doordat alle deelen van het hart meewerken [1].

Abderhalden en Gellhorn [2] gingen den invloed na van adrenaline op de hartspierstrook volgens Loewe. Zij vonden, dat adrenaline een positief inotroop effect gaf. Ook verdwenen de Lucianische groepen. Bij hoogere doses trad een negatief chronotroop effect aan den dag. Libbrecht [3] werkte met het hart aan een canule volgens Symes. Hij kreeg bij toevoeging aan de Ringersche vloeistof van adrenaline 1 : 20 000 000 en zelfs 1 : 200 000 000 positief chronotroop en inotroop effect.

Door mij werd gewerkt met het hart volgens Kronecker. Aangezien de ligatuur vrij dicht bij de atrio-ventriculairgrens gelegd werd, had ik hier eigenlijk alleen met den ventrikel te doen. Door Zeehuisen was reeds gevonden, dat kleine doses adrenaline (1 : 1 000 000 en minder) een positief chronotroop en inotroop effect hadden. Bij hoogere doses trad vaak een negatief chronotroop effect op. Ook ik kreeg duidelijk een positief chronotroop en inotroop effect, mits de kaliumdosis aan den lagen kant genomen werd. Het duidelijkst was de frequentievermeerdering bij een adrenalineconcentratie van ongeveer 1 : 2 000 000.

Bij het bepalen van de minimum dosis kalium, waarop een hart nog regelmatig klopte, bleek deze bij toevoeging van adrenaline veel lager te liggen. Bij 18 kikkerharten van een

---

1) F. Schapiro, Biochem. Zeitschr., 1916. Bd. 73, S. 1.

2) E. Abderhalden und E. Gellhorn, Pflügers Archiv, 1922, Bd. 196, S. 608.

3) W. Libbrecht, Arch. Intern. de Physiol., 1920. Vol. XV, p. 52.

bepaalde zending was de minimum kaliumdosis zonder adrenaline 300 m.gr. KCl per L. Bij 36 andere harten van dezelfde zending, waar adrenaline 1 : 2 000 000 aan de Ringersche vloeistof was toegevoegd, was gemiddeld slechts 150 m.gr. KCl per L. noodig, om ze gedurende 2 uur volkomen regelmatig te laten werken. Door toevoegen van adrenaline kan dus de kaliumdosis tot de helft worden teruggebracht.

De uitkomsten van de kaliumbepalingen in de asch van deze harten zijn:

1. Kroesje met aanv. 1070 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 300 m.gr. KCl per L., bevat 2,15 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,01 m.gr. kalium.
2. Kroesje met aanv. 1045 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 200 m.gr. KCl per L., benevens adrenaline 1 : 2 000 000, bevat 1,78 m.gr. kalium, of per gram hartspier 1,70 m.gr. kalium.
3. Kroesje met aanv. 1015 m.gr. hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 100 m.gr. KCl per L., benevens adrenaline 1 : 2 000 000, bevat 1,54 m.gr. kalium, of per gram hartspier, 1,52 m.gr. kalium.

De sensibiliseerende werking van het adrenaline blijkt dus niet te bestaan in het in sterker mate vasthouden van het kalium. Dit wordt integendeel uit het hart uitgespoeld in minstens even sterke mate als zulks het geval zou zijn bij doorstroomen met dezelfde kaliumdosis zonder adrenaline (vergelijk hoofdstuk III).

Uraangehalte van harten, wanneer adrenaline is toegevoegd.

Op dezelfde wijze als bij kalium werd door mij ook bij uraan de mate van sensibiliseeren door adrenaline bepaald. Bij 16 harten was de minimum dosis uraan, waarbij regelmatige hartswerking optrad, gemiddeld 20 m.gr. uranylnitraat per L. Bij 15 harten, van dezelfde zending afkomstig, werd adrenaline 1 : 2 000 000 aan de uraanhoudende Ringer toegevoegd en nu bleek, dat gemiddeld 10 m.gr. uranylnitraat per L. reeds vol-

doende was, om een goede, regelmatige hartswerking te krijgen. Door toevoeging van adrenaline kan dus de uraandosis eveneens met 50 % verlaagd worden.

Op uraan met adrenaline vertoonden de meeste harten nog een duidelijke positief inotrope werking, vergeleken met de dubbele hoeveelheid uraan zonder adrenaline. De frequentie was in deze twee gevallen meestal gelijk. Als regel trad op uraan met adrenaline ook wel een tonusverhooging op, maar deze was geringer, dan op de hoogere uraandosis zonder adrenaline.

Bij een drietal proefreeksen werd de hoeveelheid uraan in de asch bepaald. De dosis van het adrenaline was steeds 1 : 2 000 000. De uitkomsten zijn:

4. Kroesje met aanv. 1225 m.gr. hartspier, gedurende gemiddeld 70 min. geklopt hebbend op gemiddeld 10 m.gr. uranylnitraat per L. + adrenaline, bevat 0,025 m.gr. uraan, of per gram hartspier na 1 uur kloppen 0,017 m.gr. uraan.
5. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op gemiddeld 10 m.gr. uranylnitraat per L. + adrenaline, bevat 0,010 m.gr. uraan.
6. Kroesje met aanv. 980 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op gemiddeld 10 m.gr. uranylnitraat per L. + adrenaline, bevat 0,012 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,012 m.gr. uraan.

Het gemiddelde van proef 5 en 6 is 0,011 m.gr. uraan per gram hartspier.

In onderstaande tabel zijn ter vergelijking ook de cijfers uit hoofdstuk IV gegeven. De hoeveelheid uraan per gram hartspier is uitgedrukt in 1×10^{-3} m.gr.

Geklopt:	op 20 m.gr. uranylnitraat per L.	op 10 m.gr. uranylnitraat per L. + adrenaline	te verwachten op 10 m.gr. uranylnitraat per L. zonder adrenaline	toename door adrenaline
gedurende 30 min.	7	11	3½	7½
„ 60 „	13	17	6½	11½

Door toevoeging van adrenaline blijkt dus het uraan in veel sterker mate te zijn vastgehouden door de hartspier, dan dit het geval zou zijn zonder adrenaline. Of dit, zooals door A. M. Streef bij de werking van fluoresceine en eosine aangenomen wordt (zie blz. 47), komt, doordat uraan nu in sterker mate geadsorbeerd wordt, is niet met zekerheid te zeggen. Wel wijzen de cijfers uit de laatste kolom in deze richting.

De uitkomsten van de in dit hoofdstuk besproken proeven maken het echter wel begrijpelijk, waarom adrenaline een evenwicht duidelijk verschuift naar den uraankant, niettegenstaande het feit, dat het voor kalium zoowel als voor uraan ongeveer even sterk sensibiliseert.

HOOFDSTUK XI.

Sensibilisatoren II.

Histamine.

In het waterige extract van secale cornutum komt o.a. ook voor het β-imidazol-aethylamine of histamine. Deze stof is het eerst afgezonderd en beschreven door Barger en Dale [1]. Histamine geeft contractie van gladde spieren, vooral van de uterus. Verder werd reeds door de ontdekkers vastgesteld, dat het een vaatverwijdende en bloeddrukverlagende werking heeft.

Door W. Einis [2] werd de werking van histamine op het kikkerhart nagegaan. Hij werkte met de canule volgens Straub. Toevoeging van histamine 1 : 100 000 gaf frequentievermindering en een geringe versterking der contracties. Concentraties van 1 : 10 000 en hooger gaven periodieke hartstilstand en groepenvorming.

Histamine verschuift een kalium-uraanevenwicht en wel

---

1) Barger and Dale, Journal of Physiol., Bd. 40, 1910.
2) W. Einis, Biochem. Zeitschr., 1913, Bd. 52, S. 96.

naar den uraankant. Halbertsma [1]) vond, bij zijn onderzoek betreffende den invloed van radioactieve stoffen en hormonen op de vasomotorische prikkelbaarheid, een dergelijke verschuiving bij evenwichtsmengsels. Mes [2]) vond bij het bestudeeren van de automatische bewegingen van het kikkerrectum, dat, wanneer hij de bewegingen op een evenwichtsmengsel tot stilstand gebracht had, door toevoegen van histamine een fraai herleven optrad.

Door mij werd in de eerste plaats de mate van sensibilisatie bij kalium en uraan bepaald. Verder werd de invloed van histamine op de hoeveelheid kalium en uraan in de asch nagegaan. Het door mij gebruikte praeparaat was Ergamine van Burroughs Wellcome & Co.

Kaliumgehalte van harten, wanneer histamine is toegevoegd.

Op soortgelijke wijze als bij adrenaline werd bij histamine nagegaan in welke mate het voor kalium sensibiliseert. De beste werking kreeg ik bij toevoeging van 2—3 m.gr. ergamine per L. De minimumdosis kalium, waarop een aantal harten een uur lang regelmatig bleven kloppen bij toevoeging van histamine, was gemiddeld 150 m.gr. KCl per L. Harten van dezelfde zending hadden zonder deze toevoeging gemiddeld 200 m.gr. KCl per L. noodig. Histamine sensibiliseert dus duidelijk voor kalium en wel ongeveer 25 %. Bij een aantal harten werd nu achtereenvolgens de minimumdosis kalium met en zonder histamine bepaald. Daarbij traden groote individueele verschillen aan den dag. Het maximum van sensibilisatie bedroeg 50 %, het minimum 10 %; het gemiddelde was ook ongeveer 25 %.

In de door mij gebruikte doseering gaf histamine in den regel geen tonotrope werking; slechts enkele malen trad eenige tonusverhooging op. Ook de inotrope werking was meestal weinig uitgesproken en slechts enkele keeren duidelijk positief.

---

1) K. T. A. Halbertsma, Dissertatie. Utrecht, 1922.

2) L. Mes, Dissertatie. Utrecht, 1926.

Op de gebruikelijke wijze werd het kaliumgehalte in de asch bepaald. Het resultaat hiervan is:

1. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op gemiddeld 150 m.gr. KCl en 2—3 m.gr. ergamine per L., bevat 1,79 m.gr. kalium.
2. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 150 m.gr. KCl per L. zonder histamine (de harten klopten hierop minder goed; de meesten vertoonden groepen), bevat 1,73 m.gr. kalium.

In beide gevallen is ruim 10 % van het kalium uit de hartspier uitgespoeld. Evenmin als in tegenwoordigheid van adrenaline wordt het kalium dus in tegenwoordigheid van histamine door de hartspier vastgehouden, indien de doseering van het kalium gebleven is beneden de optimale doseering zonder sensibilisator.

Uraangehalte van harten, wanneer histamine is toegevoegd.

Ook voor uraan werd de sensibiliseerende werking bepaald. Bij een aantal harten bleek, dat zij regelmatig werkten op gemiddeld 15 m.gr. uranylnitraat en 2—3 m.gr. ergamine per L. als minimum. Een andere groep harten van dezelfde zending had in minimo gemiddeld 20 m.gr. uranylnitraat per L. zonder histamine noodig om regelmatig te blijven kloppen. De sensibiliseerende werking bedroeg dus, evenals voor kalium, ongeveer 25 %.

De chronotrope en inotrope werking van 15 m.gr. uranylnitraat per L. met histamine is ongeveer gelijk aan die van 20 m.gr. uranylnitraat alleen, maar de tonusverhooging is in het eerste geval wat geringer dan in het tweede.

Ook de hoeveelheid uraan, die in de harten achtergebleven was, werd bepaald:

3. Kroesje met aanv. 1015 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op gemiddeld 15 m.gr. uranylnitraat en 2—3 m.gr. ergamine per L., bevat 0,009 m.gr. uraan.

Een vergelijking tusschen adrenaline en histamine onderling laat zich treffen, wanneer men onderstaande tabel beschouwt.

Per gram hartspier wordt gevonden na 30 min. kloppen op een dosis van:	
20 m.gr. uranylnitraat per L.	0,007 m.gr. uraan.
15 „ „ „ „ + histamine	0,009 „ „
10 „ „ „ „ + adrenaline	0,011 „ „

Evenals bij adrenaline vinden we ook hier, dat het uraan in tegenwoordigheid van histamine door de hartspier in sterker mate wordt vastgehouden. Daar de sensibilisatie door histamine voor kalium en uraan ongeveer gelijk is, moet naar mijn meening, evenals bij adrenaline, in deze ophooping de oorzaak gezocht worden voor de verschuiving van het evenwicht naar den uraankant.

HOOFDSTUK XII.

Sensibilisatoren III.

Choline.

Op de sensibiliseerende werking van choline werd in 1920 door H. Zwaardemaker [1]) de aandacht gevestigd. Hij wees daarbij tevens op het belang dezer eigenschap, daar choline, evenals adrenaline, in het menschelijk lichaam voorkomt.

Door choline wordt, evenals door adrenaline en histamine, een evenwicht verschoven, nu echter naar de β-zijde: er moet uraan of een andere α-straler toegevoegd worden, om het hart opnieuw tot stilstand te brengen. Ook door Bakker [2]) werd bij het bestudeeren van de automatische bewegingen van den oesophagus een duidelijke sensibilisatie voor kalium door choline gevonden. Mes [3]) vond bij zijn proeven betref-

---

1) H. Zwaardemaker, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam. 25-IX-1920.

2) B. Bakker, Dissertatie. Utrecht, 1924.

3) L. Mes, Dissertatie. Utrecht, 1926.

fende de automatie van het rectum, dat choline de op een evenwichtmengsel verkregen stilstand verbreekt: er volgden gedurende uren weer fraaie contracties.

Het door mij gebruikte choline-praeparaat was enzytol, van de „Vereinigte Chemische Werke", Charlottenburg. Volgens den fabrikant is het een 10 % waterige oplossing van boorzure choline en is het praeparaat maanden lang houdbaar.

Kaliumgehalte van harten, wanneer choline is toegevoegd.

De beste werking verkreeg ik bij toevoeging van 0,1—0,3 c.c. enzytol per L. Ringersche vloeistof. Bij toevoeging van 0,5 c.c. werd de hartswerking herhaaldelijk minder goed.

Bij een aantal harten werd eerst de minimumdosis kalium zonder enzytol bepaald, waarbij regelmatige hartswerking optrad, en daarna deze bij aanwezigheid van 0,2 c.c. enzytol per L. De mate van sensibilisatie was zeer verschillend. Bij enkele harten bedroeg ze nagenoeg niets, bij andere daarentegen 20—30 %. Als gemiddelde voor de sensibiliseerende werking vond ik 15—20 %. Ook bij eenige aalharten werd de mate van sensibilisatie door choline nagegaan: daar bedroeg ze 20—25 %.

De invloed van choline op het kaliumgehalte van de hartspier werd eveneens op de gebruikelijke wijze nagegaan. Hierbij werd gevonden:

1. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 2 uur geklopt hebbend op gemiddeld 140 m.gr. KCl + 0,2 c.c. enzytol per L., bevat 2,05 m.gr. kalium.
2. Kroesje met aanv. 1 gram hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 150 m.gr. KCl per L. zonder enzytol (de meeste harten klopten hierop in groepen), bevat 1,73 m.gr. kalium.

Nagegaan werd ook de invloed van choline op het kaliumgehalte, wanneer de kaliumdosis in de Ringersche vloeistof zoo hoog mogelijk genomen werd. Hierbij werd gevonden:

3. Kroesje met 655 m.gr. hartspier, gedurende 1 uur geklopt hebbend op 500 m.gr. KCl + 0,3 c.c. enzytol per L., bevat 1,602 m.gr. kalium, of per gram hartspier 2,45 m.gr. kalium.

In tegenstelling met adrenaline en histamine maakt enzytol dus, dat de hartspier het kalium beter vasthoudt. Zelfs gelukt het op deze wijze het kaliumgehalte op te voeren tot aanmerkelijk boven 2 m.gr. per gram hartspier.

Uraangehalte van harten, wanneer choline is toegevoegd.

In de eerste plaats werd nagegaan, of choline voor uraan sensibiliseert. Bij enkele harten meende ik een zeer geringe sensibilisatie te vinden. Bij verreweg de meesten was echter dezelfde uraandosis met en zonder enzytol noodig, om de harten regelmatig te doen kloppen. Een duidelijke sensibilisatie voor uraan is dus niet gevonden.

Daarna werd nagegaan, of de toevoeging van choline nog invloed had op de hoeveelheid uraan in de asch.

4. Kroesje met aanv. 900 m.gr. hartspier, gedurende 30 min. geklopt hebbend op gemiddeld 18½ m.gr. uranylnitraat + 0,2 c.c. enzytol per L., bevat 0,0075 m.gr. uraan, of per gram hartspier 0,008 m.gr. uraan.

Bij doorstroomen met 20 m.gr. uranylnitraat per L. zonder enzytol, eveneens gedurende 30 min., had ik per gram hartspier gevonden 0,006 en 0,008 m.gr. uraan. De eventueele vermeerdering bij choline valt dus binnen de foutengrens.

Het verschuiven van het evenwicht naar de β-kant is nu zeer begrijpelijk. Wat het uraan betreft, hebben we noch een duidelijke sensibilisatie, noch een duidelijk sterker vasthouden door de hartspier. Bij het kalium daarentegen is er eenerzijds een sensibilisatie van 15—20 % en anderzijds wordt het kalium bij toevoeging van enzytol ook beter door de hartspier vastgehouden.

HOOFDSTUK XIII.

Tijd gedurende welken harten op verschillende doorstroomingsvloeistoffen blijven kloppen.

Het kwam mij gewenscht voor eenige gegevens te verzamelen omtrent den tijd, gedurende welken harten blijven kloppen op kaliumlooze Ringer, glucose-vloeistof en Ringersche vloeistof, waarin het kalium door een andere radioactieve stof was vervangen. Met groote welwillendheid heeft Dr. H. Zeehuisen mij hiertoe ook zijn proefverslagen ter hand gesteld.

A. *Kaliumhoudende Ringersche vloeistof.*

Wat deze in de door ons gebruikte samenstelling betreft, gebeurde het, mits de goede dosis kalium genomen werd, slechts sporadisch, dat een hart daarop niet wilde kloppen. Wel was het niet altijd gemakkelijk de optimale dosis te vinden. In het algemeen kloppen de harten op een te lage dosis in groepen. Stijgt men met het kalium, dan wordt de werking regelmatig. De frequentie neemt bij verdere stijging aanvankelijk nog toe. Komt men boven het optimum, dan treedt in den regel eerst een negatief chronotrope werking op, bij een nog verdere stijging gevolgd door een negatief inotroop effect. De tonus wordt zeer laag. In een aantal gevallen treedt groepvorming op. Ten slotte volgt stilstand in diastole, soms kritisch, soms lytisch door het steeds kleiner worden van de uitslagen [1]).

B. *Kaliumlooze Ringersche vloeistof, welke slechts éénmaal het hart passeert.*

Men moet zorgen voor ruime doorstrooming en zuivere chemicalien (het kaliumgehalte der vloeistof moet blijven beneden 0,5 m.gr. per L.). Wanneer men de harten op deze

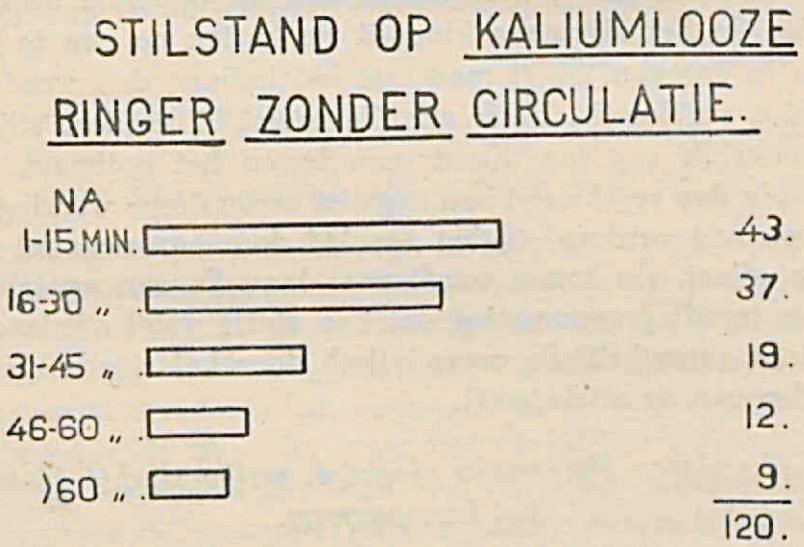
---

1) E. Smits, Dissertatie. Utrecht, 1923.

wijze doorstroomt, dan blijven zij gemiddeld niet langer dan een half uur voortkloppen. In den regel komt het dan tot een onverwachte, plotselinge stilstand in diastole (kritische stilstand). Als teeken van het definitief zijn van de stilstand werd genomen, dat het hart gedurende 5 min. geen contractie meer maakte. Ook bij het kloppen op de kaliumvervangers werd de stilstand blijvend geacht, wanneer het hart in 5 min. geen contractie meer gemaakt had. Verder is het gewenscht de ligatuur dicht bij de atrio-ventriculairgrens te leggen, teneinde zooveel mogelijk atrium uit te schakelen (zie blz. 6).

Door verschillende onderzoekers is hetzelfde gemiddelde gevonden. Clark [1]) vond 30 min., Zeehuisen [2]) eveneens. Ik zelf vond 27 min. Er blijken echter tusschen verschillende harten groote verschillen te bestaan, waarvoor geen verklaring gevonden is. Alleen is door A. M. Streef [3]) gevonden, dat een lage temperatuur in het werklokaal de gemiddelde

Fig. 6.



1) A. J. Clark, Journal of Pharmacol. and experim. Therapeut. 1922, Vol. XVIII, p. 423.

2) H. Zeehuisen, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1926, I, blz. 2123.

3) A. M. Streef, Onderz. Physiol. Laborat. Utrecht, 5e Reeks, Deel XIX, blz. 1.

duur van kloppen aanmerkelijk verlengt, wat hij toeschrijft aan tonusverhooging. Het is niet waarschijnlijk, dat de oorzaak voor de groote verschillen gelegen is in een iets beter of iets minder goed praepareeren van het hart. De oorzaak zou gezocht kunnen worden in een individueel in verschillende mate loslaten van het kalium door de hartspier, of in een individueel verschillend zijn van het minimum gehalte aan kalium, waarop een hart nog blijft kloppen. Het is gebleken, dat na 20 min. het kalium slechts zeer langzaam verder wordt uitgespoeld (zie blz. 19). De laatstgenoemde factor kan dus aanleiding geven tot groote verschillen in den duur van het kloppen.

Bij 120 harten was de gemiddelde duur van kloppen 27 min. (zie fig. 6).

Stilstand na 1—15 min.	43 harten	=	36 %.
„ „ 16—30 „	37 „	=	31 %.
„ „ 31—45 „	19 „	=	16 %.
„ „ 46—60 „	12 „	=	10 %.
„ „ > 60 „	9 „	=	7 %.
Totaal	120 harten.		

Hierbij valt op te merken, dat de eerste groep de grootste is en dat na 30 min. 67 % van de harten stilstaan.

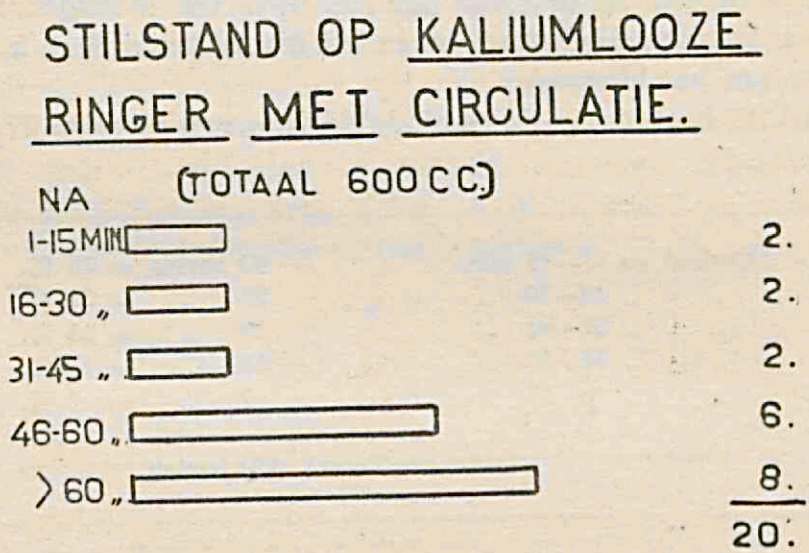
C. *Kaliumlooze Ringersche vloeistof, welke circuleert.*

Door Zeehuisen zijn een aantal proeven gedaan met circulatie op de wijze, zooals het eerst is toegepast door Locke en Rosenheim [1]) en waarvan Smits in zijn proefschrift (l.c., blz. 20) een beschrijving en afbeelding geeft. De vloeistof, die uit het hart stroomde, werd opgevangen in een trechtertje en daarna met behulp van een luchtstroom via een verticale

1) F. S. Locke and O. Rosenheim, Journal of Physiol., 1907, Vol. 36, p. 205.

buis weer in de toevoerflesch teruggebracht. Op deze wijze circuleerde een hoeveelheid vloeistof van 300 c.c. door het hart gedurende den duur van de proef. Daarna werd dezelfde vloeistof genomen, om door een tweede hart te circuleeren, vervolgens door een derde, enz. Voor iedere groep van 10 harten werd op deze manier dezelfde 300 c.c. vloeistof genomen. 20 harten klopten op deze wijze gemiddeld ongeveer 1 uur (zie fig. 7). Het kaliumgehalte der hartspier was

Fig. 7.



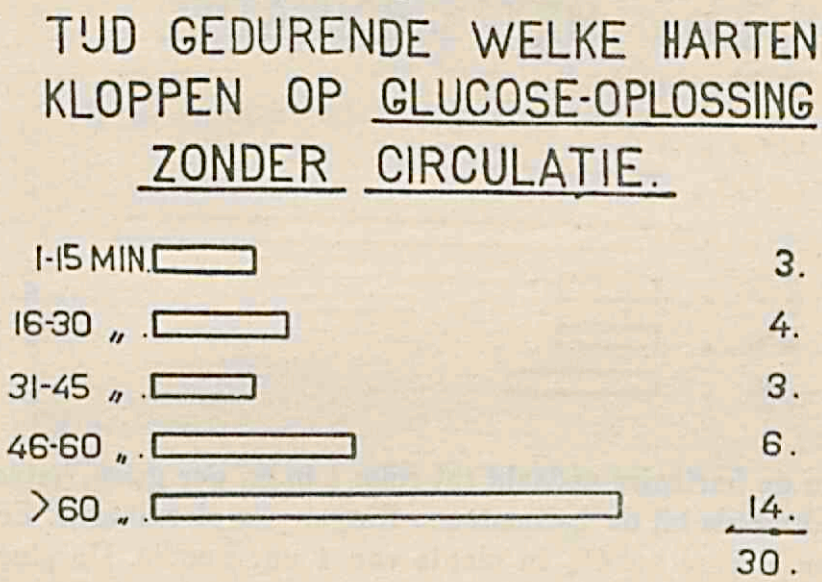
na afloop gedaald tot ruim 1 m.gr. per gram hartspier (zonder circulatie is het 1,3 m.gr. op het moment, dat het hart stil blijft staan). Het langer en tot een lager kaliumgehalte blijven kloppen, dan op kaliumlooze Ringer zonder circulatie, is vermoedelijk toe te schrijven aan het toenemende kaliumgehalte van de doorstroomingsvloeistof.

Stilstand na 1—15 min.	2 harten	= 10 %.
„ „ 16—30 „	2 „	= 10 %.
„ „ 31—45 „	2 „	= 10 %.
„ „ 46—60 „	6 „	= 30 %.
„ „ > 60 „	8 „	= 40 %.
Totaal	20 harten.	

D. *Glucose-vloeistof, welke slechts éénmaal het hart passeert.*

Noyons en Cousy [1]) waren de eersten, die uit de doorstroomingsvloeistof de zouten geheel weglieten en vervingen door glucose. Slechts was de toevoeging van een kleine hoeveelheid natriumbicarbonaat noodig. De door ons gebruikte glucose-vloeistof bevatte per L. 35,5 gr. glucose en 0,400 gr. bicarbon. natric. Hierop klopten 30 harten gemiddeld ongeveer 1 uur (zie fig 8). Het kaliumgehalte der hartspier bleek na 1 uur nog niet duidelijk afgenomen te zijn (2,0 m.gr. per gram).

Fig. 8.



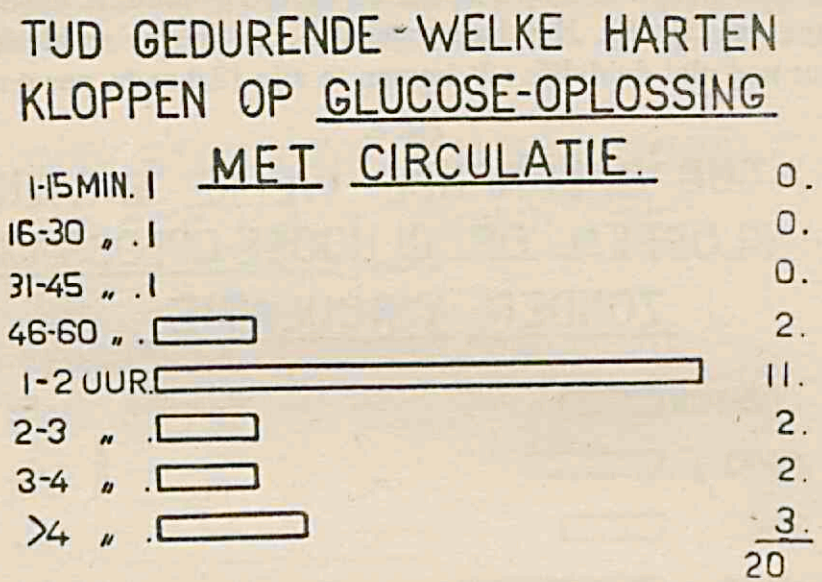
Stilstand na 1—15 min.		3 harten	= 10 %.
„ „ 16—30 „		4 „	= 13 %.
„ „ 31—45 „		3 „	= 10 %.
„ „ 46—60 „		6 „	= 20 %.
„ „ > 60 „		14 „	= 47 %.
	Totaal	30 harten.	

1) A. K. Noyons et R. Cousy, Comptes Rend. Soc. de Biol., T. 88, 1923, p. 620.
R. Cousy, Arch. Intern. de Physiol., 1923, Vol. 21, p. 90.
C. D. Verryp, Dissertatie. Utrecht, 1925.

E. *Glucose-vloeistof, welke circuleert.*

Op dezelfde wijze als onder B circuleerde nu de glucose-vloeistof door de harten en wel telkens 300 c.c. door 10 harten. Op deze wijze klopten 20 harten gemiddeld 4½ uur (zie fig. 9). Aan het einde van de proef was het kaliumgehalte

Fig. 9.



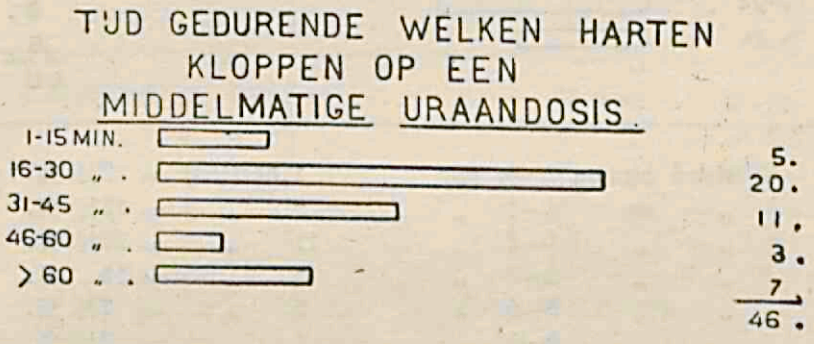
van de hartspier gedaald tot ruim 1 m.gr. per gram, hetzelfde bedrag als bij de kaliumlooze Ringer, die circuleerde. Echter was hiertoe nu 4½ in plaats van 1 uur noodig. De glucose-oplossing schijnt dus het uitspoelen van het kalium aanmerkelijk te vertragen. Hiermede is tevens te verklaren, waarom harten op glucose-vloeistof zooveel langer blijven kloppen, dan op kaliumlooze Ringersche vloeistof.

Stilstand na	1—60 min.	2 harten	= 10 %.
„ „	1—2 uur	11 „	= 55 %.
„ „	2—3 „	2 „	= 10 %.
„ „	3—4 „	2 „	= 10 %.
„ „	> 4 „	3 „	= 15 %.
	Totaal	20 harten.	

F. *Uraanhoudende Ringersche vloeistof.*

Door mij werd gewerkt met een bepaalde uraandosis voor iedere groep harten. Hiervoor werd het gemiddelde genomen van de bij eenige kikkers van dezelfde zending gevonden optimale doses. Een derde gedeelte van de harten had eerst stilgestaan op kaliumlooze Ringer, om daarna op uraan weer te beginnen. De tijden van deze groep zijn wat ongunstiger, dan van de rest. De gemiddelde tijd van 46 harten was 35 min. Zie fig. 10. 16 harten klopten, na stilstand op kaliumlooze Ringer, gemiddeld 25 min. op Uraanringer.

Fig. 10.



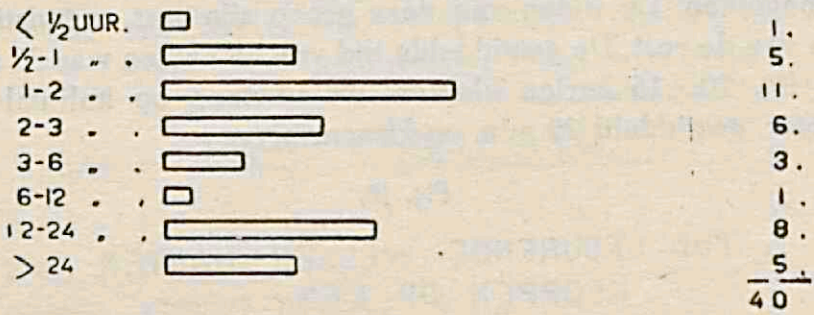
Stilstand na 1—15 min.	5 harten	= 11 %.
„ „ 16—30 „	20 „	= 43 %.
„ „ 31—45 „	11 „	= 24 %.
„ „ 46—60 „	3 „	= 7 %.
„ „ > 60 „	7 „	= 15 %.
Totaal	46 harten.	

Door Zeehuisen is bij een aantal harten zeer nauwkeurig de optimale uraandosis onderzocht. Hiervoor wordt, evenals bij kalium, die dosis genomen, waarop het hart met de grootste frequentie en de grootste uitslagen klopt. Op deze wijze gelukt het de harten heel veel langer te laten kloppen (zie fig. 11). 40 harten klopten gemiddeld ruim 9 uur, terwijl 5 (= 12½ %) langer klopten dan 24 uur.

Fig. 11.

TUD GEDURENDE WELKEN HARTEN KLOPPEN OP EEN OPTIMALE URAANDOSIS.

(± 20 M.GR. URANYLNITRAAT PER L.)



Stilstand	binnen	½ uur	1	hart(en)	= 2½ %.
„	na	½—1 „	5	„	= 12½ %.
„	„	1—2 „	11	„	= 27½ %.
„	„	2—3 „	6	„	= 15 %.
„	„	3—6 „	3	„	= 7½ %.
„	„	6—12 „	1	„	= 2½ %.
„	„	12—24 „	8	„	= 20 %.
„	„	> 24 „	5	„	= 12½ %.
		Totaal	40	harten.	

Door Clark (l. c.) werd gevonden, dat de harten op kaliumlooze Ringer en op Uraanringer gemiddeld even gauw stil stonden. Alle harten werden echter met dezelfde uraandosis doorstroomd. Bij mij waren op deze wijze de tijden bij Uraanringer reeds gunstiger, dan op kaliumlooze Ringer. Op uraan was de gemiddelde tijd 35 min. en de derde groep grooter dan de eerste. Op kaliumlooze Ringer was de gemiddelde tijd 27 min. en de derde groep kleiner dan de eerste. Hoewel het verschil niet groot is, kan men het toch niet toeschrijven aan een minder vlug uitspoelen van het kalium uit het hart, wanneer

met Uraanringer in plaats van met kaliumlooze Ringer doorstroomd wordt. Op blz. 24 is reeds vermeld, dat in beide gevallen het kalium in gelijke mate wordt uitgespoeld. Zoodra men de dosis uraan optimaal neemt, worden de resultaten nog veel gunstiger (zie fig. 11). Dan krijgt men tijden, die slechts weinig onder doen voor die bij kalium.

G. *Thoriumhoudende Ringersche vloeistof.*

Hierbij werd eveneens voor alle harten van een bepaalde groep dezelfde dosis gebruikt. De helft van de harten hebben eerst stilgestaan op kaliumlooze Ringer, waardoor de tijden eenigszins in ongunstigen zin zijn beïnvloed.

Stilstand na 1—15 min.	26 harten	= 23 %.
„ „ 16—30 „	55 „	= 49 %.
„ „ 31—45 „	17 „	= 15 %.
„ „ 46—60 „	7 „	= 6 %.
„ „ > 60 „	8 „	= 7 %.
Totaal	113 harten.	

H. *Ioniumhoudende Ringersche vloeistof.*

Ook hier werd voor eenzelfde groep harten steeds dezelfde dosis ionium gebruikt.

Stilstand na 1—15 min.	9 harten	= 19 %.
„ „ 16—30 „	14 „	= 30 %.
„ „ 31—60 „	14 „	= 30 %.
„ „ > 60 „	10 „	= 21 %.
Totaal	47 harten.	

I. *Radiumhoudende Ringersche vloeistof.*

Hier werd eveneens voor dezelfde groep harten dezelfde dosis radium gebruikt.

Stilstand na 1—15 min.	12 harten	= 27 %.
„ „ 16—30 „	14 „	= 32 %.
„ „ 31—45 „	3 „	= 7 %.
„ „ 46—60 „	8 „	= 18 %.
„ „ > 60 „	7 „	= 16 %.
Totaal	44 harten.	

Bij het gebruik van uniforme doses krijgen we dus bij verschillende kaliumvervangers ongeveer gelijke resultaten, wat den duur van het kloppen betreft. Wil men langduriger kloppen krijgen, dan is het noodzakelijk de optimale dosis te bepalen. De harten blijven dan uren lang kloppen.

HOOFDSTUK XIV.

Paradoxa.

Wanneer men een hart eerst laat kloppen op een Ringersche vloeistof met een β-straler en men gaat dan over op een vloeistof met een α-straler, of omgekeerd, dan zal hierbij herhaaldelijk een paradoxon optreden, d.w.z. een stilstand van het hart gedurende een wisselende tijd, waarna het op de nieuwe vloeistof weer regelmatig doorklopt (zie blz. 3). Het paradoxon is gekenmerkt door het plotselinge begin, bijna onmiddellijk na de vloeistofwisseling. Het hart staat dan in diastole stil gedurende een tijd, die wisselt tusschen 10 sec. en 13 min. Wanneer het hart daarna opnieuw begint te kloppen, dan hebben de contracties dadelijk weer de normale grootte. Soms komen er eerst nog eenige groepen, maar meestal is de hartswerking onmiddellijk weer regelmatig.

Lang niet altijd treedt een paradoxon op. De kans, om bij de vloeistofwisselingen paradoxa te krijgen, wordt grooter bij het gebruik van optimale doses der radioactieve stoffen. Herhaaldelijk slaagt men er dan ook in, om, wanneer één of beide overgangen zonder paradoxon verloopt, dit te voor-

schijn te doen komen door wijziging van de dosis der stof, welke het hart met de geringste frequentie deed kloppen. Een grootere frequentie daarna op de vloeistof, waarvan het radioactieve bestanddeel gewijzigd is, geeft dan het bewijs, dat men nu dichter bij het optimum gekomen is.

Door mij werd bij mijn proeven gebruik gemaakt van doses, die, hoewel niet optimaal gekozen, toch in de buurt van het optimum lagen. Bij het nagaan van de frequentie, waarin paradoxa optraden, vond ik:

Bij den overgang van kalium naar uraan, thorium of radium 67 maal wel en 81 maal geen paradoxon.

Bij den overgang van uraan, thorium of radium naar kalium 28 maal wel en 16 maal geen paradoxon.

In totaal 95 maal wel en 97 maal geen paradoxon. Dit trad dus in bijna 50 % der gevallen op.

Door van Dishoeck werd eveneens gevonden, dat paradoxa bij den overgang van kalium naar uraan of omgekeerd in 50 % der gevallen optraden. Odinot vond 40 %. Veel hangt ook af van het jaargetijde. In den winter komen paradoxa het meeste voor; in den zomer zijn zij moeilijker te krijgen.

Wanneer geen paradoxa optreden, dan kan men ze, behalve door wijziging in de dosis van β- of α-straler, herhaaldelijk ook krijgen, door eenige uren te wachten, terwijl het hart ondertusschen doorstroomd wordt. Hiertegenover staat, dat paradoxa tijdelijk weer tot verdwijning zijn te brengen door toevoeging van adrenaline (1 : 1 000 000) aan beide vloeistoffen [1]. De werking der adrenaline kan daarbij beschouwd worden als een verlevendiging der automatie, waardoor het bij den overgang van de eene vloeistof naar de andere minder gemakkelijk komt tot een tijdelijk onderbreken der automatie. Voor het optreden van paradoxa zou een zekere torpiditeit van het hart noodig zijn. Het in den aanvang van de doorstrooming vaak afwezig zijn der paradoxa wordt door Zwaardemaker toegeschreven aan het in het hart aanwezig

---

1) H. Zwaardemaker, Ergebnisse der Physiol., 1925, Bd. XXIV, S. 166.

zijn van adrenaline-achtige hormonen; indien deze na eenigen tijd uitgespoeld zijn, treden wel paradoxa op. Het zeldzaam zijn van paradoxa in den zomer kan ook toegeschreven worden aan het dan zooveel levendiger zijn der automatie. Bakker [1]) vond bij zijn proeven met de kikkeroesophagus, dat paradoxa hier pas optreden na langdurig doorstroomen met kaliumlooze Ringer, waardoor de automatie zeer verzwakt wordt.

Indien men het begrip torpiditeit omgaan wil, dan kan men de verklaring van den invloed van adrenaline op het optreden van paradoxa zoeken in het sensibiliseeren van het orgaan voor de werking van kalium en uraan, waardoor de doses ver boven het optimum gekomen zijn (zie hoofdstuk X). In overeenstemming met deze opvatting is, dat ik bij den overgang van 200 m.gr. KCl per L. naar 10 m.gr. uranylnitraat per L. + adrenaline, wat ongeveer overeenkomt met de optimale dosis uraan zonder adrenaline, 7 maal wel en 8 maal geen paradox kreeg. Bij den overgang van 200 m.gr. KCl per L. naar 15 m.gr. uranylnitraat per L. + histamine, eveneens overeenkomend met de optimale uraandosis zonder sensibilisator, trad 5 maal wel en 5 maal geen paradox op. In totaal dus 12 maal wel en 13 maal niet, of weer in bijna 50 % der gevallen een paradoxon, evenals bij de ongeveer optimale uraandosis zonder sensibilisator.

Behalve bij den overgang van kalium naar uraan, enz., of omgekeerd, treden paradoxale stilstanden ook op bij den overgang van een hooge naar een lage kaliumdosis, van kaliumhoudende naar kaliumlooze Ringer of van Ringer van 20° C. naar Ringer van 37° C. (boven 27° is veel zuurstof noodig); in al deze gevallen zoowel bij den overgang in genoemde als in omgekeerde volgorde. Op deze paradoxa werd het eerst door Libbrecht [2]) de aandacht gevestigd. Hij brengt de eerste twee groepen in verband met de gestoorde balanceering. Door gelijktijdige verandering van de calciumdosis

1) B. Bakker, Dissertatie. Utrecht, 1924.

2) W. Libbrecht, Arch. Internat. de Physiol., 1921, Vol. XVI, p. 448.

zouden de paradoxa achterwege blijven. Voor de derde groep geeft hij geen verklaring.

Door Witanowski [1]) wordt aan het pseudo-antagonisme natrium-kalium een groote invloed toegekend op het optreden van paradoxa. Verlaging van het natriumgehalte doet de neiging tot paradoxa verdwijnen. Dit werd door mij bevestigd. Nadat het natriumgehalte van de Ringersche vloeistof verlaagd was tot 0,3 %, trad bij den overgang van kaliumhoudende naar kaliumlooze Ringer slechts éénmaal wel een paradoxon op tegen 16 maal niet.

Odinot ging het optreden van paradoxa na bij den overgang van vloeistof met veel kalium naar die met weinig kalium en omgekeerd; eveneens van kaliumhoudende naar kaliumlooze Ringer en omgekeerd en ten slotte ook van vloeistof met hooge osmotische druk naar een met lage osmotische druk en omgekeerd. In 40 % der gevallen vond hij een paradoxon, dus evenveel als door hem bij de overgangen tusschen kalium en uraan gevonden waren.

Door mij werd nagegaan het aantal paradoxa, dat optrad bij de overgangen tusschen kaliumhoudende en kaliumlooze Ringer.

Bij den overgang van kaliumhoudende naar kaliumlooze Ringer trad 22 maal wel en 25 maal geen paradoxon op.

Bij den overgang van kaliumlooze naar kaliumhoudende Ringer trad 20 maal wel en 24 maal geen paradoxon op.

In totaal dus 42 maal wel en 49 maal niet, of in ruim 46 % de gevallen van paradoxon.

Tot dezelfde groep paradoxa zou men kunnen rekenen die, welke optreden, wanneer men een hart, dat klopt op een lage uraandosis, brengt op dezelfde uraandosis, waaraan adrenaline is toegevoegd, aangezien men op deze wijze de hoeveelheid uraan als het ware verdubbelt. Bij dezen overgang kreeg ik in 10 gevallen 4 maal een paradoxon, of in 40%.

Tusschen de radioactieve paradoxa, die men ook qualita-

---

1) W. R. Witanowski, Pflügers Archiv. 1926.

tieve zou kunnen noemen, en de niet-radioactieve of quantitatieve paradoxa is groote overeenkomst. Het verschijnsel zelf (plotseling begin en einde, stilstand in diastole) is in beide gevallen gelijk. Ook de gemiddelde latente periode en de gemiddelde duur vertoonen overeenkomst. De frequentie, waarin zij optreden, is bij beide groepen vrijwel even groot. Zoo zou men de neiging krijgen de radioactieve paradoxa gelijk te stellen aan de andere en toe te schrijven aan den overgang van een vloeistof met kalium naar een zonder, dus een storing in de balanceering. Daarbij wordt dan de α-straler zelf geheel buiten beschouwing gelaten. Hiertegenover staat in de eerste plaats de groote invloed van de doseering van de α-straler. Daarnaast komen de proeven, waarbij de storing in de balanceering voorkomen werd door de toevoeging van volkomen gezuiverd caesium. Van Dishoeck kreeg, nadat hij aan het uraan nog gezuiverd (dus niet radioactief) caesium toegevoegd had, paradoxa in 33 % der gevallen. Ik zelf kreeg onder deze omstandigheden 9 maal wel en 8 maal geen paradoxon. Dus ook hier, ondanks behouden balanceering, een percentage paradoxa, dat ongeveer overeenkomt met de andere cijfers. Ik meen dus wel bij de radioactieve paradoxa de oorzaak te moeten zoeken in de plotselinge wisseling van radioactief bestanddeel, tegenover een plotselinge storing der balanceering bij de niet-radioactieve paradoxa.

Van het grootste belang is in beide gevallen het plotselinge der wisselingen. Ook Witanowski (l.c.) zegt, dat bij de overgangen tusschen kaliumhoudende en kaliumlooze Ringer geen paradoxa optreden, indien de wisseling zoo langzaam plaats heeft, dat kalium van of naar de oppervlakte diffundeeren kan. Bij mijn proeven met schildpadden heb ik hierop reeds gewezen (zie blz. 30).

Ten slotte heb ik nagegaan de gemiddelde duur van de latente periode en van het paradoxon zelf. Bij den overgang van kalium naar uraan bedroeg de duur van de latente periode gemiddeld 36 sec., terwijl de stilstand zelf gemiddeld

1 min. 44 sec. bedroeg. Bij den overgang van uraan naar kalium duurde de latente periode gemiddeld 48 sec. en het paradoxon zelf gemiddeld 2 min. 15 sec. Beide tijden zijn bij den overgang van kalium naar uraan korter, dan bij den omgekeerden overgang. Dit zou daaraan toegeschreven kunnen worden, dat het uraan gemakkelijker geadsorbeerd zou worden dan het kalium en, indien het geadsorbeerd is, moeilijker weer loslaat.

HOOFDSTUK XV.

Corpusculo-aequivalentie of radio-aequivalentie.

De vervanging van het kalium in de Ringersche vloeistof door andere radioactieve stoffen geschiedde na tastend zoeken aanvankelijk volgens empirische gegevens, die op corpusculo-aequivalentie schenen te wijzen, d. w. z. de hoeveelheid radioactief bestanddeel moest zoo gekozen worden, dat het aantal uitgezonden deeltjes, onverschillig of dit β- of α-deeltjes waren, per tijdseenheid in iedere doorstroomingsvloeistof ongeveer gelijk was.

Al spoedig werd echter gevonden, dat er tusschen de β- en α-stralers een tegenstelling bestaat: paradaxon, evenwichten. Terwijl ieder op zich zelf in staat is de automatie te onderhouden, heffen ze te samen gebracht elkaars werking op. Dit is moeilijk te verklaren, indien men zich voorstelt, dat de automatie in stand wordt gehouden door de telkens herhaalde stooten, toegebracht door de uitgezonden β- of α-deeltjes.

In verband met het bovenstaande werd door Zwaardemaker verondersteld, dat men niet moet rekenen met het aantal uitgezonden deeltjes, maar met hun kinetische energie. Oogenschijnlijk is dit in strijd met de proefondervindelijk juist gebleken doseering in de Ringersche vloeistof. Een hart, waarvan de optimale kaliumdosis 250 m.gr. KCl per L. bedraagt, heeft ongeveer 20 m.gr. uranylnitraat per L. noodig. Het aantal uitgezonden deeltjes bij deze hoeveelheden bedraagt per L. en per sec. ongeveer 268 bij het kalium en 284 bij het uraan,

terwijl de energie van de straling dan ongeveer bedraagt $7{,}37 \times 10^{-5}$ Erg bij het kalium en 185×10^{-5} Erg bij het uraan. Het aantal uitgezonden deeltjes is in beide gevallen dus ongeveer gelijk, terwijl de hoeveelheid energie aanmerkelijk verschilt.

Aan de hand van de gegevens van de vorige hoofdstukken is het mogelijk ongeveer te berekenen het aantal deeltjes en de hoeveelheid energie der straling, uitgaande van het kalium, terwijl het hart nog op kaliumhoudende Ringer klopt. Verder kunnen we ook berekenen het aantal uitgezonden deeltjes en de energie der straling, uitgaande van het in het hart aanwezige uraan op het oogenblik, dat na een paradoxalen stilstand bij den overgang van kalium naar uraan het hart weer begint te kloppen, resp. wanneer na stilstand op kaliumlooze Ringer weer herstel optreedt op uraanhoudende Ringer. Bij mijn proeven was dit laatste gemiddeld na 10 min. het geval. We nemen voor de berekening een hart van 100 m.gr. De hoeveelheid Ringersche vloeistof in een hart van die grootte kunnen we tijdens de diastole stellen op gemiddeld 75 m.gr. De hoeveelheid kalium bedraagt dan, tijdens doorstroomen met 250 m.gr. KCl per L., 0,20 m.gr. in de hartspier en 0,01 m.gr. in de vloeistof; in totaal is er dus 0,21 m.gr. kalium in zoo'n hart. De hoeveelheid uraan in de hartspier aan het eind van het paradoxon (gemiddeld 2½ min. na de vloeistofwisseling) bedraagt 1×10^{-4} m.gr. en die in 75 m.gr. vloeistof, indien de dosis in de doorstroomingsvloeistof 20 m.gr. uranylnitraat per L. bedraagt, is 9×10^{-4} m.gr. Te samen dus 1×10^{-3} m.gr. uraan. Bij herstel is de hoeveelheid uraan aanvankelijk te stellen op $1{,}3 \times 10^{-3}$ m.gr. in hartspier en vloeistof samen. De groote moeilijkheid is, dat we niet weten welk deel van de in de vloeistof uitgezonden deeltjes nog werkzaam is. Wij zullen voorloopig niet anders kunnen doen, dan de hoeveelheden in de spier en in de vloeistof samen te tellen, al is het ook waarschijnlijk, dat de atomen in de spier en de geadsorbeerde atomen een grooteren invloed uitoefenen, dan de atomen in de vloeistof.

Volgen we dezen weg, dan blijkt het volgende. Zoolang het hart nog op kalium klopt, bedraagt het aantal uitgezonden β-deeltjes ongeveer 42×10^{-2} per sec. met een energie van $1{,}2 \times 10^{-7}$ Erg. Door het uraan worden aan het einde van het paradoxon $2{,}37 \times 10^{-2}$ α-deeltjes uitgezonden met een energie van $1{,}5 \times 10^{-7}$ Erg. Wanneer het hart eerst stilgestaan heeft op kaliumlooze Ringer en er treedt dan op uraanhoudende Ringer herstel op, dan bedraagt het aantal α-deeltjes, dat uitgezonden wordt door het uraan, ongeveer $3{,}1 \times 10^{-2}$ en de energie hiervan $2{,}0 \times 10^{-7}$ Erg.

Deze cijfers pleiten er dus sterk voor, dat men niet moet letten op het aantal uitgezonden deeltjes, maar op de energie der straling, dus geen corpusculo-aequivalentie, maar radioaequivalentie. Terwijl het aantal deeltjes van het kalium veel grooter is, dan van het zich binnen het hart bevindende uraan, is de energie der straling bij het uraan slechts weinig hooger, dan bij het kalium. Bovendien zal in werkelijkheid een deel der α-stralen uit de vloeistof vermoedelijk wel onwerkzaam blijven. Dus aequi-radioactiviteit.

Het kaliumgehalte in de Ringersche vloeistof is schijnbaar in strijd met deze opvatting. Echter is bij doorstrooming met kaliumhoudende Ringer de hoeveelheid kalium in het hart zelf veel grooter, dan die van de in het hart aanwezige vloeistof, terwijl bij het kloppen op de uraanhoudende Ringer juist de hoeveelheid radioactieve stof in de in het hart aanwezige vloeistof de grootste is. Voor de α-stralers geldt dus ook bij de samenstelling van de Ringersche vloeistof wel de radioaequivalentie, terwijl men bij de β-stralers te maken heeft met het groote depôt van stralende substantie in het hart, dat door de vloeistof slechts op peil gehouden behoeft te worden. Dat dit depôt werkelijk in staat is de automatie te onderhouden, blijkt bij het doorstroomen met kaliumlooze Ringer of glucose-vloeistof, waarop het hart door blijft kloppen, zoolang niet meer dan een derde deel van het kalium uitgespoeld is.

HOOFDSTUK XVI.

Feitelijke uitkomsten.

I. Met de methode Kramer—Tisdall is het mogelijk de kleine physiologische hoeveelheden kalium zeer nauwkeurig te bepalen, terwijl met den quadrant-electrometer de zeer kleine hoeveelheden van de overige radioactieve stoffen, die in aanmerking komen, nog met redelijke nauwkeurigheid gemeten kunnen worden.

II. Het kaliumgehalte van de niet doorstroomde hartspier van de kikvorsch bedraagt 2 m.gr. per gram spier.

III. Bij doorstroomen met Ringersche vloeistof, welke een optimale of hoogere dosis kalium bevat, blijft onder de gebruikelijke proefvoorwaarden het kaliumgehalte der hartspier volkomen constant.

IV. Onder afwijkende omstandigheden, zooals sterk verhoogd calciumgehalte of toevoeging van choline, beide bij een maximale kaliumdosis in de vloeistof, is het mogelijk het kaliumgehalte der hartspier op te voeren tot aanmerkelijk boven 2 m.gr. per gram spier.

V. Bij doorstroomen met een Ringersche vloeistof, die minder kalium bevat dan de optimale dosis voor dat hart bedraagt, wordt kalium uit het hart uitgespoeld en wel des te vlugger, naarmate het kaliumgehalte in de Ringersche vloeistof lager is.

VI. Bij doorstroomen met kaliumlooze Ringer is na ongeveer een half uur een derde gedeelte van het totale kaliumgehalte van de hartspier uitgespoeld; op dat

oogenblik staat het hart stil. Bij nog langere doorstrooming vermindert het kaliumgehalte verder slechts uiterst langzaam. Na 6 uur is het gedaald tot 1 m.gr. per gram hartspier.

VII. Bij vermindering van het natriumgehalte in de Ringersche vloeistof tot 0,3 % gaat het uitspoelen van het kalium uit het hart langzamer en blijft het hart doorkloppen tot een iets lager kaliumgehalte van de hartspier, alvorens stilstand optreedt. Wordt de doorstrooming nog langer voortgezet, dan nadert ook hier het kaliumgehalte ten slotte tot 1 m.gr. per gram spier.

VIII. Terwijl op gewone kaliumlooze Ringersche vloeistof gemiddeld binnen een half uur stilstand van het hart optreedt, is dit op de kaliumlooze Ringersche vloeistof met 0,3 % NaCl pas het geval na gemiddeld ruim anderhalf uur.

IX. Bij doorstroomen met uraanhoudende Ringersche vloeistof neemt de door het hart vastgehouden hoeveelheid uraan bij langer doorstroomen steeds toe en wel evenredig met den tijd van doorstroomen. Verder is de hoeveelheid uraan ook nog afhankelijk van de uraandosis in de Ringersche vloeistof.

X. Indien men het hart doorstroomt met een Ringersche vloeistof, welke thoriumnitraat of colloidaal thoriumhydroxyde bevat, dan wordt thorium door de hartspier vastgehouden. In beide gevallen is de hoeveelheid evenredig met den duur der doorstrooming en met de doseering van het thorium in de vloeistof, terwijl het geen verschil maakt, of men thoriumnitraat, dan wel coll. thorium neemt.

XI. Bij doorstroomen met colloidaal ionium is de hoeveelheid ionium, die door de hartspier vastgehouden wordt, ongeveer evenredig met den duur der doorstrooming en de in de Ringersche vloeistof gebruikte doseering.

XII. De hoeveelheid radium, die bij doorstroomen in de hartspier achterblijft, is eveneens ongeveer evenredig met den duur der doorstrooming en de gebruikte doseering.

XIII. Om den invloed van het in de doorstroomingsvloeistof aanwezige radioactieve bestanddeel op het schildpadhart na te kunnen gaan, is het noodzakelijk de canule in te voeren in de Vena hepatica zoo dicht mogelijk bij het hart. Daarna kan het hart zonder bezwaar uit het lichaam genomen worden.

XIV. Bij de schildpad kan het kalium in de Ringersche vloeistof vervangen worden door uraan, thorium of ionium in een doseering, die iets hooger is, dan de bij de kikvorsch gebruikelijke. Bij den overgang van een β- naar een α-straler, of omgekeerd, zijn paradoxa schaarsch.

XV. In het schildpadhart neemt de hoeveelheid uraan toe met den tijd van doorstroomen en is ook ongeveer evenredig met de gebruikte dosis. De hoeveelheid uraan in de voorkamers is per gram spier bijna het dubbele van die in de kamer.

XVI. Het is mogelijk het uraan weer uit het hart uit te spoelen.

XVII. De hoeveelheid thorium in het schildpadhart neemt toe ongeveer evenredig zoowel met den duur der

doorstrooming als met de doseering in de Ringersche vloeistof. In de voorkamers is de hoeveelheid thorium per gram spier ruim het dubbele van die in de kamer.

XVIII. Door toevoeging aan de Ringersche vloeistof, welke uraan of een andere α-straler bevat, van een hoeveelheid caesium, die op zich zelf niet voldoende is voor het onderhouden van de automatie, bereikt men, dat de anders optredende tonusverhooging achterwege blijft. De harten, zoowel van kikker als van schildpad, blijven nu langen tijd zeer fraai doorkloppen.

XIX. Adrenaline sensibiliseert zoowel voor kalium, als voor uraan en wel voor beide ongeveer gelijk ($\pm$ 50 %). Daarnaast maakt het, dat door de hartspier een veel grootere hoeveelheid uraan uit de doorstroomingsvloeistof wordt vastgehouden, dan zonder adrenaline het geval zou zijn. Op het al of niet vasthouden van het kalium door het hart wordt door adrenaline geen invloed uitgeoefend.

XX. Histamine sensibiliseert ook zoowel voor kalium, als voor uraan en eveneens voor beide ongeveer gelijk, echter minder dan adrenaline. Op de hoeveelheid kalium in de hartspier wordt geen invloed uitgeoefend. Het uraan wordt, evenals bij toevoeging van adrenaline, in sterker mate door het hart vastgehouden. Ook in dit opzicht werkt histamine zwakker dan adrenaline. De werking van adrenaline en histamine is dus in de door mij bestudeerde opzichten qualitatief gelijk, echter quantitatief verschillend.

XXI. Choline sensibiliseert wel voor kalium, maar niet voor uraan. Daarnaast maakt het, dat de hartspier het kalium beter vasthoudt, terwijl het geen invloed heeft op het uraangehalte van het hart.

XXII. Bij doorstroomen met glucose-vloeistof of kaliumlooze Ringer, welke telkens opnieuw door het hart circuleert, blijft het hart gemiddeld veel langer kloppen, dan wanneer de doorstroomingsvloeistof, na éénmaal het hart gepasseerd te zijn, wegstroomt.

XXIII. Het hart blijft bij doorstrooming met glucose-vloeistof, hetzij met circulatie, hetzij zoo, dat de vloeistof slechts éénmaal passeert, gemiddeld veel langer kloppen, dan bij doorstrooming op overeenkomstige wijze met kaliumlooze Ringer.

XXIV. Wanneer het hart klopt op glucose-vloeistof, dan wordt het kalium veel langzamer uitgespoeld, dan bij kloppen op kaliumlooze Ringer.

XXV. Indien men harten langdurig wil laten kloppen op uraanhoudende Ringersche vloeistof, dan is het noodzakelijk nauwkeurig de optimale dosis op te zoeken. Doet men zulks, dan krijgt men tijden, die slechts weinig onderdoen voor de tijd, gedurende welken harten kloppen op kaliumhoudende Ringer. Hetzelfde geldt voor de andere α-stralers.

XXVI. Men heeft de meeste kans op het krijgen van radioactieve paradoxa bij het gebruik van optimale doses. Verder heeft ook het seizoen grooten invloed op de frequentie, waarmede paradoxa optreden.

XXVII. Adrenaline en histamine verhinderen het optreden van paradoxa niet, mits tegelijkertijd de hoeveelheid van het radioactieve bestanddeel zoodanig verminderd wordt, dat opnieuw de optimale doseering, nu met adrenaline of histamine, gebruikt wordt.

XXVIII. De paradoxa bij den overgang van kalium naar uraan treden gemiddeld iets vlugger op en duren ook iets korter, dan die bij den omgekeerden overgang.

XXIX. Wanneer door toevoeging van caesium aan de vloeistof met α -straler de balanceering der ionen is gewaarborgd, dan treden de paradoxa in ongeveer gelijke frequentie op als zonder caesium.

XXX. Naast de radioactieve of qualitatieve paradoxa bestaan de niet-radioactieve of quantitatieve paradoxa. Er is groote overeenkomst tusschen beide groepen, zoowel in frequentie waarmede ze optreden, als in het verloop van het verschijnsel.

XXXI. De vervanging van het kalium in het hart door andere radioactieve stoffen geschiedt niet volgens corpusculo-aequivalentie, maar volgens radio-aequivalentie. De concentratie van de β-stralers in de Ringersche vloeistof is hier slechts schijnbaar mede in strijd, daar de hartswerking in dit geval in hoofdzaak onderhouden wordt door het kaliumdepôt in de hartspier zelf, zoodat de doorstroomingsvloeistof slechts behoeft te zorgen voor het instandhouden hiervan.

HOOFDSTUK XVII.

Beschouwingen.

De resultaten van de doorstrooming met Ringersche vloeistof, welke wisselende hoeveelheden kalium bevatte, of geheel vrij van kalium was, geven weinig moeilijkheden. De hartspier schijnt een mechanisme te bezitten, waardoor een stijging van het kaliumgehalte boven het normale onder gewone omstandigheden belet wordt. Omgekeerd is de hartspier echter niet in staat het kalium vast te houden, indien het gehalte in de doorstroomingsvloeistof daalt beneden de optimale dosis. Voor het instandhouden der automatie kan niet meer dan een derde deel van het totale kaliumgehalte der hartspier gemist

worden. Stilstand treedt op wanneer het uitspoelen tot die grens gevorderd is. Het verdere uitspoelen gaat uitermate langzaam. Vermoedelijk is het eerst uitgespoelde derde deel geadsorbeerd kalium geweest en geschiedt de verdere vermindering ten koste van het kalium in de cellen.

Onder afwijkende omstandigheden (sterk verhoogd calciumgehalte, choline) was het mogelijk het kaliumgehalte der hartspier te verhoogen. Of dit geschiedde door verhoogde adsorptie, dan wel door binnendringen van meer kalium in de cellen, is zoo niet te zeggen, al acht ik het eerste het waarschijnlijkst.

Bij het uraan zijn de verhoudingen geheel anders. Het hart houdt een deel van het uraan uit de doorstroomingsvloeistof vast. De hoeveelheid hangt af zoowel van de doseering in de Ringersche vloeistof, als van den duur van doorstroomen. In het begin is de toename iets sterker, maar daarna is ze evenredig met den tijd. Het is mogelijk het uraan weer uit te spoelen. Vermoedelijk hebben we aanvankelijk wel met een adsorptie van het uraan te doen, maar daarna moeten we, gezien de gelijkmatig doorgaande toename, wel aannemen, dat we te maken hebben met een praecipitatie. Tegen een binnendringen in de cel pleiten zeer sterk de resultaten van de proeven met thorium. De toename geschiedt daar op soortgelijke wijze als bij het uraan, alleen in sterker mate. Het maakt nu voor de hoeveelheid thorium in het hart geen verschil, of we thoriumnitraat nemen, dan wel colloidaal thoriumhydroxyde. Het is echter niet waarschijnlijk, dat de groote colloidale complexen even snel in de cellen binnen zouden dringen, als de moleculen thoriumnitraat.

In verband met deze ophooping van uraan in het hart hebben we nu de tegenstrijdigheid, dat eenerzijds de toelaatbare doseering van het uraan in de Ringersche vloeistof schommelt tusschen vrij nauwe grenzen, terwijl anderzijds de hoeveelheid uraan, die door de hartspier vastgehouden wordt, tot een zeer aanmerkelijk bedrag toe kan nemen, zonder dat het hart tot stilstand komt (zie de hoeveelheid na gemiddeld

9 uur kloppen: blz. 22). In de eerste plaats zij opgemerkt, dat althans gedurende het eerste halve uur de hoeveelheid uraan, die zich tijdens diastole in de in het hart aanwezige vloeistof bevindt, nog aanmerkelijk grooter is dan de door de spier vastgehouden hoeveelheid. Dat echter ook daarna het hart bij goed gekozen dosis nog langen tijd door blijft kloppen, stel ik mij op de volgende wijze voor. Tegen de binnenvlakte van het hart heeft zich geleidelijk een laagje uraanzouten afgezet. Dit werkt nu als een filter en houdt een deel van de α-straling welke afkomstig is van in de vloeistof aanwezig uraan, tegen. Wordt tegen het genoemde laagje nog meer uraan afgezet, dan wordt de straling hiervan eveneens ten deele tegengehouden. Aangezien de α-straling van uraan zeer week is, wordt deze door een zeer dun laagje al aanmerkelijk verzwakt.

Bij thorium en ionium neemt de praecipitatie nog veel grooter afmetingen aan. Dezelfde beschouwingen als bij het uraan zijn overigens ook hier van kracht. Bij het radium is, althans gedurende het eerste halve uur, de adsorptie vermoedelijk overwegend (zie fig. 5).

Bij het beschouwen van de uitkomsten der proeven met adrenaline en histamine treft het ons, dat beide gelijk sensibiliseeren voor kalium en uraan, terwijl hun invloed op het vasthouden van kalium en uraan door de hartspier zoo verschillend is. Het lijkt mij waarschijnlijk, dat de sensibiliseerende werking van deze stoffen gezocht moet worden in een directen invloed op de automatie van het hart, en wel zoodanig, dat deze door een veel geringer prikkel in stand wordt gehouden. Het is dan onverschillig, welke de prikkel is, die dient tot instandhouding der automatie. Daarnaast komt dan nog bij beide een versterking der uraanadsorptie. Door deze laatste invloed kunnen we dan de verbreking van het evenwicht naar den uraankant verklaren. Als bezwaar hiertegen is aan te voeren, dat de verbreking zoo vlug volgt op de vloeistofwisseling. Echter is een gering overwicht van een der radioactieve componenten hiertoe reeds voldoende.

Aangezien het in sterker mate vasthouden van uraan in tegenwoordigheid van adrenaline of histamine vermoedelijk geschiedt door verhoogde adsorptie, kan in enkele minuten al een voldoende hoeveelheid uraan in de hartspier opgehoopt zijn om aan het uraan het noodige overwicht te geven.

Bij choline heb ik geen sensibilisatie voor uraan of versterkte adsorptie ervan gevonden. Het sterker vasthouden van het kalium maakt zoowel de, zij het slechts zwakke, sensibilisatie ervoor als het verbreken van het evenwicht naar den kaliumkant begrijpelijk. Wat de sensibiliseerende werking betreft, is er dus een principieele tegenstelling tusschen adrenaline en histamine eenerzijds en choline anderzijds.

Conclusies.

I. Het kaliumgehalte van de hartspier blijft bij doorstroomen met optimale of hooge kaliumdoses in de Ringersche vloeistof onder de gebruikelijke proefvoorwaarden constant. Bij lagere kaliumdoses wordt kalium aan de vloeistof afgestaan en wel het snelst bij kaliumlooze Ringer.

II. Voor het instandhouden der automatie mag het kaliumgehalte der hartspier niet dalen beneden twee derde van het normale, tenzij een andere radioactieve stof wordt toegevoegd.

III. Zoowel bij de kikvorsch als bij de schildpad wordt het uraan door de hartspier opgehoopt. Vermoedelijk geschiedt dit aanvankelijk ten deele door adsorptie, ten deele door praecipitatie en bij langer doorstroomen geheel door praecipitatie. De hoeveelheid is ongeveer evenredig met den duur der doorstrooming en met de doseering in de Ringersche vloeistof. Hetzelfde geldt voor thorium, ionium en radium.

IV. Adrenaline en histamine sensibiliseeren beide even sterk voor kalium als voor uraan. Waarschijnlijk berust zulks op verlevendiging der automatie door deze hormonen. Daarbij komt nog een sterker vasthouden (adsorptie?) van uraan. Het verbreken van het evenwicht moet op den laatsten factor berusten.

V. Choline bevordert het vasthouden van het kalium door de hartspier (adsorptie?), waarin de verklaring gevonden kan worden zoowel voor de sensibilisatie voor kalium als voor het verbreken van het evenwicht.

STELLINGEN

I.

Om bij kikvorsch of schildpad nog hartstilstand door vagusprikkeling te krijgen, mag, ook indien het kalium in de doorstroomingsvloeistof door een andere radioactieve stof wordt vervangen, niet te veel kalium uit het hart uitgespoeld zijn.

II.

Bij middelzware gevallen van longtuberculose, vooral bij den exsudatieven vorm, verdient een voorzichtige behandeling met sanocrysine overweging.

III.

Bij de behandeling van angina pectoris behoort, voor eenig chirurgisch ingrijpen, de paravertebrale injectie volgens Kappis toegepast te worden.

IV.

Bij chirurgische tuberculose passe men, behalve de noodige orthopaedische en chirurgische maatregelen, ook het dieet volgens Gerson-Herrmannsdorfer toe.

V.

Bij M. Basedow verdient, als voorbereiding voor de operatie, een voorzichtige toediening van jodium aanbeveling.

VI. Voor langdurig kloppen op een α-straler is een optimale doseering in de Ringersche vloeistof noodzakelijk. Voegt men bovendien caesium toe, zoodat de storing in de balanceering voorkomen wordt, dan heeft men een ideale kaliumvervanging.

VII. De radioactieve paradoxa moeten toegeschreven worden aan de wisseling in radioactief bestanddeel en niet aan het ontbreken van kalium in één van de twee vloeistoffen.

VIII. De vervanging van het kalium geschiedt volgens radioaequivalentie.

VI.

Op onvoldoende gronden wordt van verschillende zijden de sectio caesaria als de in de eerste plaats in aanmerking komende behandelingswijze bij placenta praevia beschouwd.

VII.

Bij den progressieven vorm van multipele sclerose worde, indien andere middelen geen verbetering geven, een malaria-behandeling in overweging genomen.

VIII.

Bij de behandeling van glaucoma komt adrenaline alleen in aanmerking in gevallen van glaucoma simplex.

IX.

Een instituut voor spraakonderricht is noodzakelijk.

X.

Bij de differentiaaldiagnose tusschen psoriasis en psoriasiforme syphiliden lette men op het papuleuze karakter bij lues.