

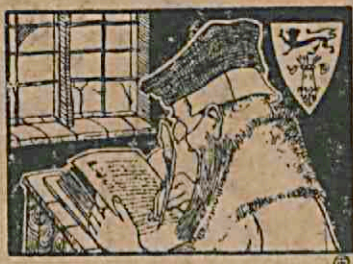


Normalisatie van het mechanogram en electrogram van het alphahart door Caesium

<https://hdl.handle.net/1874/286903>

A. 40: 192, 1927.

NORMALISATIE VAN HET MECHA-
NOGRAM EN ELECTROGRAM VAN
HET ALPHAHART DOOR CAESIUM



H. A. E. VAN DISHOECK

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

trecht

27

J.

1

NORMALISATIE VAN HET MECHANOGRAM
EN ELECTROGRAM VAN HET ALPHAHART
DOOR CAESIUM

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3969 3670

NORMALISATIE VAN HET MECHANOGRAM EN ELECTROGRAM VAN HET ALPHAHART DOOR CAESIUM

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN
RECTOR-MAGNIFICUS PROF. DR A. NOORDTZIJ,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GOD-
GELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 8 FEBRUARI,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR HENDRIK
ADRIANUS EWOUT VAN DISHOECK
GEBOREN TE LEIDEN

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

1927

BIJ C. A. J. VAN DISHOECK TE BUSSUM

AAN MIJN VROUW EN
AAN MIJN OUDERS

Gaarne neem ik de gelegenheid, mij door het voltooien van dit proefschrift geboden, te baat om U, Hoogleraren der Philosophische faculteit van Utrecht en medische faculteit van Leiden dank te zeggen voor het onderwijs van U genoten.

In het bijzonder is het mij een behoefte U, Hooggeleerde Prof. Zwaardemaker, Hooggeachte Promotor, daarenboven mijn hartelijken dank te betuigen voor de bereidwillige voorlichting en hulp die ik steeds van U mocht ondervinden. Dat U mij als practiseerend arts de gelegenheid hebt willen geven om mijn vrije uren in Uw laboratorium aan de uitwerking van Uw mooie ontdekking te wijden, zal ik mij steeds dankbaar herinneren.

INHOUD.

§ 1.	Inleiding	bldz. 11
§ 2.	Wijze van proefneming	„ 16
§ 3.	Normalisatie van het mechanogram van α kloppingen door toevoeging van caesiumchloride . . .	„ 18
§ 4.	Caesium en Rubidium als tonolytica	„ 24
§ 5.	Normalisatie van het electrocardiogram van α kloppingen door toevoeging van caesiumchloride . . .	„ 32
§ 6.	Permeabiliteit v/d. grenslagen voor kalium . . .	„ 42
§ 7.	Theoretische overwegingen	„ 52
§ 8.	Feitelijke uitkomsten	„ 56
§ 9.	Theoretische conclusie's	„ 58

§ 1.

Inleiding.

Omstreeks het jaar 1880 ontdekte SYDNEY RINGER dat men het kikkervorschenhart uren lang kon laten pulseeren op de waterige oplossing van bepaalde in het bloed aanwezige zouten. Een dergelijke oplossing dient wat osmotische druk en chemische reactie betreft overeen te komen met de normale verhoudingen in het bloed. Aanvankelijk meende hij dat een 0,75% NaCl oplossing met een geringe hoeveelheid kaliumchloride aan alle eischen voldeed, maar al spoedig bleek bij het gebruik van zorgvuldig gedistilleerd water, dat een zekere hoeveelheid van een calcium zout onontbeerlijk was om te voorkomen dat het hart spoedig zijn pulsatie's staakte en zijn prikkelbaarheid inboette. De vereischte zwak alkalische reactie werd met natriumbicarbonaat bereikt.

Over de beteekenis, die deze onontbeerlijke bestanddeelen voor de hartactie hebben bestaat geen volkomen overeenstemming. Zoo meent GREENE dat het keukenzout noodig is tot behoud van den osmotischen druk, calcium als stimulans voor de contractie en het kaliumchloride voor de relaxatie. LOEB evenwel meent dat juist in het NaCl de eigenlijke stimuleerende kracht gezocht moet worden. In de concentratie waarin het keukenzout in de Ringersche vloeistof en in het bloed aanwezig is, zou het giftig zijn, welke giftige werking geneutraliseerd zou worden door het Calciumchloride. Vloeistoffen waarin de zouten in dergelijke concentratie's aanwezig zijn dat zij elkanders giftige werking neutraliseeren noemt men physiologisch geequibreerd.

Oorspronkelijk had deze equilibreering alleen betrekking op de

verhouding Na/Ca maal al gauw bleek, dat ook het K ion van groote beteekenis was. Voor een optimale werking van het hart is een bepaalde verhouding tusschen het K en Ca ion noodig terwijl de absolute hoeveelheden binnen zekere grenzen varieeren kunnen: m. a. w. er dient een goede balanceering te zijn volgens de formule:

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca}}.$$

Onder de vele theorieën ter verklaring van dit merkwaardige feit, neemt de theorie der overal gelijke rustpotentialen van FEENSTRA een eerste plaats in. Volgens zijn opvattingen zou de balanceering niet zooals LOEB meende op een chemisch maar op een fysisch proces berusten.

Ook voor het Kalium afzonderlijk hebben ZWAARDEMAKER en zijn medewerkers afgezien van deze balanceering zulk een fysische functie kunnen aantoonen. Het Kalium onderhoudt namelijk de automatie van het hart en van andere organen, welk vermogen dit element te danken heeft aan zijn radio-actieve eigenschappen.

Getroffen door het feit dat Kalium het eenige radio-actieve element in het dierlijk organisme is, heeft ZWAARDEMAKER in 1916 een lange reeks onderzoekingen geopend aangaande de beteekenis die de radio-activiteit in het algemeen voor het organisme heeft.

Het bleek hem toen dat het Kalium-ion in de Ringersche vloeistof vervangen kon worden door alle andere radio-actieve elementen, mits in radio-aequivalenten hoeveelheden. Een hart dat met Kaliumlooze Ringersche vloeistof doorstroomd wordt staakt na eenigen tijd zijn pulsatie's. Voegt men nu een radio-aequivalente hoeveelheid van een andere radio-actieve stof als Rubidium, Thorium, Ionium, Radium of Emanatie toe, dan hervat het hart zijn pulsatie's en blijft onder gunstige omstandigheden urenlang op deze vloeistoffen doorkloppen.

Nader onderzoek leerde dat men deze radio-actieve elementen wat hun physiologische gedragingen betreft in twee groepen indeelen moest. Aan de eene zijde staan de lichte elementen Kalium en Rubidium, aan de andere zijde de zware elementen, Uranium,

Thorium, Ionium, Radium en ook Emanatie. De eerste groep bestaat uit elementen die β stralen uitzenden; wat dus de normale straling is voor het organisme. De tweede groep levert α -stralen. Biologisch zijn deze groepen in sommige opzichten elkaars antagonisten. Vooral ten opzichte van de hartautomatie is dit zeer duidelijk. Bij meniging van radio-aequivalente hoeveelheden herleeft de automatie van een op Kaliumlooze Ringersche vloeistof stilstaand hart dan ook niet. Gaat men over van een Kaliumhoudende vloeistof op een Uraniumhoudende bijv. dan staat in de tijdruimte waarin beide stralingen elkaars werking opheffen het hart stil.

Dit verschijnsel duidt ZWAARDEMAKER met den naam paradox aan. Evenwel is deze stilstand bij den overgang van de eene soort radio-actieve elementen op de andere geen constant verschijnsel. In 40% der gevallen vindt men een volledige stilstand terwijl bij de andere 60% een aanduiding van een paradox of in het geheel geen paradox aanwezig is.

Wanneer men echter het Kalium uit de doorstroomingsvloeistof weglaat en vervangt door een ander radio-actief element, blijft wel de hartautomatie behouden, maar toch is deze vloeistof in ander opzicht niet gelijkwaardig aan de gebruikelijke Ringersche vloeistof, wat blijkt uit:

1. wijzigingen van de tonus;
2. wijzigingen van het electrocardiogram (Dissertatie van J. P. Slooff, Utrecht 1922);

3. wijzigingen in de chronaxie (Dissertatie 1922 M. den Boer). Wanneer men het kalium vervangt door Rubidium, een element dat in chemische en colloid-chemische eigenschappen na verwant is aan het kalium en eveneens β stralen uitzendt, treden bovenvermelde wijzigingen niet of in veel mindere mate op.

Mijn taak was het nu om na te gaan waaraan deze veranderingen toegeschreven moeten worden:

1. aan de vervanging van de β stralen door de zeker niet physiologische α stralen;
2. de afwezigheid van het Kalium;

3. de toevoeging van de wellicht toxische zware radio actieve elementen.

In het Caesium vond ik een element dat in chemische en colloid-chemische eigenschappen dicht staat bij het Kalium en Rubidium terwijl het in gezuiverden vorm niet of slechts zeer weinig radio-actief is. De gedragingen van het hart bij doorstroming met een vloeistof die naast een α straler zooals Uranium inplaats van het Kalium een aequimoleculaire hoeveelheid gezuiverd Caesiumchloride bevat kan ons zooals wij nader zullen zien belangrijke inlichtingen geven over de bovengenoemde vraagstukken.

Caesium, (atoomgewicht 132,81) heeft in ongezuiverden handels-vorm een radioactiviteit wisselende van $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{37}$ van de activiteit van het kalium. Na zuivering volgens de methode van prof. Ringer daalt de activiteit tot $\frac{1}{80}$ (bepalingen van E. Smits). Terwijl het ongezuiverde caesiumchloride in een dosis, die $2\frac{1}{4}$ maal grooter is dan de met de geschikte kaliumhoeveelheid aequimoleculaire dosis, als kaliumvervanger in doorstromingsvloeistoffen zeer goed dienst kan doen, is de biologische werking van de gezuiverde stof zoo zwak, dat de automatie van het hart er niet door onderhouden wordt, zooals uit de proeven die ik in § 3 bespreken zal blijkt.

Geraadpleegde Literatuur:

- SYDNEY RINGER. Journal of Physiology, vol. 3 p. 380, 1880—82.
 " " " " " vol. 4 p. 29 en 370, 1883.
 " " " " " vol. 5 p. 98 en 247, 1884.
 " " " " " vol. 6 p. 36 en 154, 1885.
 " " " " " vol. 7 p. 118 en 291, 1885.
 " " " " " vol. 8 p. 15, 1887.
 G. GREENE. Relations of blood salts to Heart beat. Amer. Journ. of Phys., vol. 2, p. 82, 1898.
 J. LOEB. Uber Physiol. Ionenwirkungen etc. in C. Oppenheimer, Handbuch der Biochemie, Bd. II, p. 104, 1910.
 T. P. FEENSTRA. Ionenbalanceering, Dissertatie Utrecht, 1921.
 H. ZWAARDEMAKER. Alle publicatie's over radiumbiologie.

- T. P. FEENSTRA. Handelingen XXIII Nat. en Gen. congres, Utrecht 1921, p. 130.
- J. P. SLOOFF. Ventrikel-electrogram van kikvorsch en aal onder invloed van radio-actieve atomen. Diss. Utrecht, 1922.
- M. DEN BOER. De prikkelbaarheid van het hart tijdens doorstrooming met vloeistoffen zonder en met een radio-actief element. Diss. Utrecht 1921.
- C. D. VERRIJP. Glucosehart en ionenwerking. Diss. Utrecht 1925.
- E. SMITS. Caesium en hart. Diss. Utrecht 1923.
-

§ 2.

Wijze van proefneming.

Voor het eerste deel van mijn proeven, die betrekking hebben op de tonus van het hart, kon ik volstaan met de gebruikelijke opstelling bestaande uit 3 flesschen van Mariotte waarvan de eerste gevuld was met de kaliumhoudende, de tweede met uraniumhoudende (resp. thorium, enz.) en de derde met Uranium- en Caesiumhoudende vloeistof. Het hart werd doorstroomd met behulp van de canule à double courant van Kronecker, die door een opening in de sinus venosus (het septum atriorum was tevoren vernield) tot in de hartkamer was gebracht. De ligatuur werd zoo precies mogelijk in de sulcus atrio-ventricularis gelegd en het atrium zoo ver mogelijk weggeknipt. De glazen afvoerbuizen van de flesschen hebben een nauw lumen, dat afgesloten kan worden door ingeslepen kranen. Zij monden in een gemeenschappelijke buis uit waaraan met een gummislangetje de Kronecker-canule verbonden is. Door het openen van een der kranen kan men aldus de gewenschte vloeistof door het hart laten stroomen, zonder dat men andere uitwendige factoren wijzigt. Natuurlijk dient men er voor te zorgen dat de temperatuur de druk en de overige samenstelling van de doorstroomingsvloeistoffen in alle drie flesschen gelijk is. De druk waaronder de vloeistof het hart bereikt werd steeds constant op ongeveer 9 cm. gehouden.

Geregistreerd werd op een uurtrommel totdat het Kalium-resp. Uraniumtype duidelijk aanwezig was. Dan werden ter nadere bestudeering eenige contractie's op een minuuttrommel opgenomen.

Voor mijn proeven over het electrocardiogram maakte ik in hoofd-

zaak gebruik van de opstelling zooals deze door Slooff (Diss. Utrecht 1922) beschreven is. De actiestroom wordt van de basis en top van den ventrikel afgeleid door middel van de onpolariseerbare elektroden van Noyons. Als snaargalvanometer werd een klein model Edelman gebruikt. Voor projectie en vergrooting dienden een kleine Leitz booglamp en Zeiss microscoop.

Deze toestellen waren opgesteld op een optische bank, die zich bevond op een steen die in den muur gemetseld was. Tusschen den galvanometer en de lichtbron was een picrinezuuroplossing als filter geplaatst. De schaduw van de snaar werd geprojecteerd op een horizontale spleet waarachter fotografisch papier met behulp van een uurwerk voortbewogen werd.

Het doorstroomingstoestel was zoo dicht mogelijk bij deze registratie-inrichting opgesteld zoodat ook de suspensie-hefboom door de lichtbron op het gevoelige papier geprojecteerd kon worden.

Om storende stroomen zooveel mogelijk uit te sluiten en de isolatie zoo volkomen mogelijk te maken, werd het metalen haakje waarmee de suspensie-hefboom gewoonlijk aan het hart bevestigd is vervangen door een fijnen draad, die in de hartpunt geknoopt eindigde.

Nadat nu de Kronecker canule met een hart aan de gemeenschappelijke afvoerbuiss der Mariotte's flesschen verbonden was werd steeds eerst de Kaliumdosis gezocht waarop het hart gedurende eenigen tijd regelmatig klopte. Het electrocardiogram dat zoo ontstond werd geregistreerd. Hierna werd een Uraniumhoudende vloeistof gebruikt met of zonder toevoeging van Caesiumchloride.

Uit zuinigheidsoverwegingen werd niet voortdurend geregistreerd. Vooral de overgangen van de eene vloeistof op de andere en de vorm van electrocardiogram die zich ontwikkelde na langduriger (15 min.) doorstrooming waren voor mij van belang.

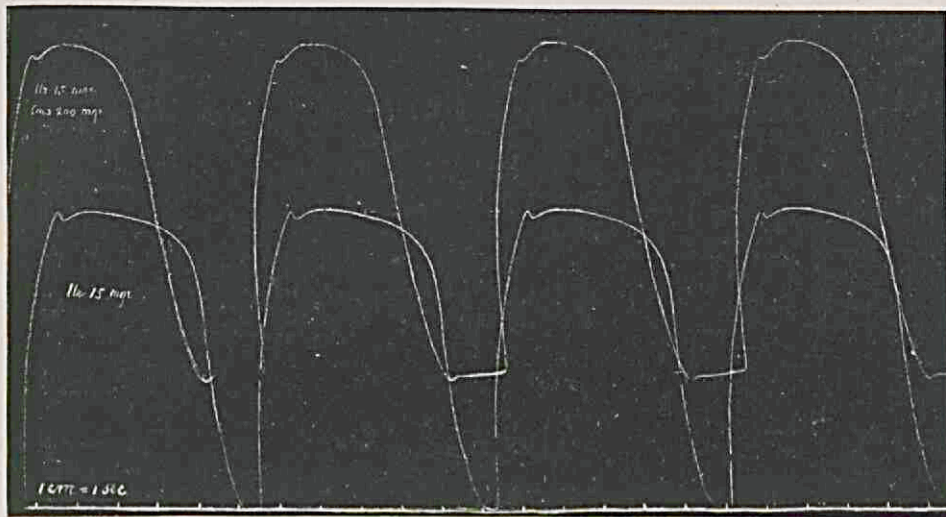
§ 3.

**Normalisatie van het mechanogram van A kloppingen
door toevoeging van Caesiumchloride.**

Wanneer men dus het Kalium in de Ringersche vloeistof vervangt door Uranium, Thorium of Ionium, wordt niet alleen de normale β -straling vervangen door de inadaequate α -straling maar tevens vallen de specifieke chemische resp. colloid-chemische eigenschappen van het Kalium-ion weg, terwijl men een element uit een geheel andere groep namelijk uit de zware radio-actieve elementen toevoegt. Wanneer nu Caesiumchloride in aequimoleculaire hoeveelheid aan het tevoren gebezigde Kalium toegevoegd wordt, blijft de α -straling bestaan, het radio-actieve zware element blijft aanwezig, maar er is dan een stof, het Caesium, die in chemisch en colloid-chemische eigenschappen nauw verwant is aan het Kalium aanwezig. De Kalium-contractie is gekenmerkt door een snelle systole, een smal fastigium en een snel verlopende diastole. Dit snelle verloop der diastole heeft tot gevolg dat de hefboom vrij naar omlaag valt. Het rukje dat aan 't einde van deze val aan de ontspannen hartspier gegeven wordt vertoont zich in het tracee als een benedenwaartsch gerichte uitslag, die gemakshalve „veerende nawerking of zwiepen” genoemd zal worden. (Zie de curve van blz. 27). De Uranium-, Thorium- en Ionium-contractie's daarentegen zijn hierdoor gekenmerkt dat de systole langzamer tot stand komt, dat het fastigium breed is en de diastole geleidelijk verloopt, waarbij de veerende nawerking achterwege blijft.

Voegt men nu aan een vloeistof met Uranium, Thorium of Ionum, Caesium-chloride toe dan blijft het Kalium-karakter behouden of herstelt zich wanneer dit reeds verloren gegaan was.

Het blijkt dus dat voor deze veranderingen niet de α -straling,



Onderste curve typische Uraan contractie's. Breede top, geleidelijk verloopende diastole, geen naveering. Bovenste curve is even later na toevoeging van caesiumchloride van het zelfde hart geregistreerd. (Eén minuut trommel.)

of de giftigheid van de zware radio-actieve elementen verantwoordelijk gesteld mogen worden, maar dat wij in het wegvallen van de chemische en colloid-chemische eigenschappen van het Kalium en de vervanging van deze eigenschappen door het Caesiumchloride de essentiele factor moeten zoeken.

FEENSTRA heeft aangetoond dat de rol die de Kalium-ionen in de K/Ca balanceering spelen door het Uranium in de hoeveelheden die ik gebruikte, overgenomen wordt. Aan een onvoldoende balanceering zijn de bovengenoemde veranderingen dus evenmin te wijten.

Het ligt nu voor de hand om aan te nemen dat, waar het Kalium als tonolyticum de tonische werking van het Calcium neutraliseert deze functie nu door het Caesium overgenomen wordt, dat dus als tonolyticum hier zeer bruikbaar blijkt te zijn.

Daar men bij verschillende harten mechanogrammen krijgt die in grootte belangrijk verschillen heb ik naar een waarde gezocht waarin onafhankelijk van de grootte de specifieke kenmerken vertegenwoordigd waren. Hiervoor bleek het verhoudingsgetal tusschen de hoogte van de contractie en het gemiddelde van top- en basisbreedte zooals deze op een 1 minuut trommel geregistreerd worden goed bruikbaar te zijn.

Datum	Proef.	Hoeveelheid.	Breedte van den Top.	Breedte van de Basis.	Hoogte.	Verhou- dingsgetal 100- voudig.	Zwiepen.
<i>Voor Kalium.</i>							
10/5	4	250 mgr.	0,5	1,2	4,5	500	++
10/5	5	250 mgr.	0,6	1,3	4,5	489	+++
15/5	1	250 mgr.	0,7	1,5	5,7	518	++
<i>Voor Uranium.</i>							
15/5	1	15 mgr.	3,5	5,4	7,3	162	—
10/5	2	20 mgr.	3,3	5,5	5,6	127	—
<i>Voor Thorium.</i>							
12/5	1	20 mgr.	2,5	5,0	4,5	120	—
4/6	1	20 mgr.	4,0	7,8	4,5	75	—

Datum	Proef.	Hoeveelheid.	Hoogte van den Top.	Breedte van de Basis.	Hoogte.	Verhou- dingsgetal 100- voudig.	Zwiepen.
-------	--------	--------------	---------------------------	-----------------------------	---------	--	----------

Voor *Ionium*.

12/5	1	1 mgr.	3,2	5,5	4,9	114	—
4/6	1	1 mgr.	1,5	4,2	4,3	153	—

Voor *Uranium en Caesium*.

10/5	4	Ur. 20 Cs. 400	1,2	2,5	4,2	233	—
10/5	5	Ur. 20 Cs. 500	0,8	1,8	5	385	+ +
10/5	6	Ur. 20 Cs. 500	0,7	1,7	4,5	375	+
15/5	1	Ur. 15 Cs. 450	1,5	2,7	8	381	+
15/5	1	Ur. 15 Cs. 200	2,4	4,4	8,1	238	+

Voor *Thorium en Caesium*.

5/6	1	Thor. 20 Cs. 300	0,8	1,2	4,5	375	—
12/5	1	Thor. 20 Cs. 200	1,4	2,5	3,5	175	—
4/6	1	Thor. 20 Cs. 200	1,3	2,6	4,5	225	—
12/5	1	Ion. $\frac{1}{2}$ Cs. 200	1,9	4,5	5,2	163	—
12/5	1	Ion. 1 Cs. 200	1,5	4	4,9	182	+
12/5	2	Ion. $\frac{1}{2}$ Cs. 300	0,8	3	4,1	216	—
12/5	2	Ion. 1 Cs. 400	0,9	2,5	4,5	265	+ +
4/6	1	Ion. 0,3 Cs. 200	0,9	2,5	3,5	289	+
4/6	2	Ion. 0,3 Cs. 350	1,2	3,6	3,8	158	—
4/6	3	Ion. 0,3 Cs. 200	1,4	3,8	3,9	150	—

De normaliseerende werking van het Caesiumchloride blijkt dus vooral voor het Uranium in sterke mate aanwezig te zijn. De hoogere doses van 400 mgr. en meer zijn werkzaamere dan doses van 200 mgr. Ook de veerende nawerking keert in vrij sterke mate terug. Het verhoudingsgetal dat voor Uranium ongeveer 150 is, wordt door toevoeging van Caesium 375.

Ook bij het Thorium zijn de hoogere doses de werkzaamste. Hier verbetert het verhoudingsgetal van ongeveer 100 tot 300. De veerende nawerking is echter niet terug te roepen. Wel gelukte

dit voor het Ionium met 400 mgr. Caesium-chloride. De verbetering is hier van ongeveer 140 op 260.

Bij langduriger doorstrooming met een α -straling ziet men behalve de reeds besproken veranderingen in de afzonderlijke contractie's dat de tonus van het hart geleidelijk toeneemt. Voegt men nu bij de doorstroomingsvloeistof van een hart dat aldus een verhoogde tonus gekregen heeft Caesium, dan ziet men even geleidelijk deze tonus weer verminderen.

Het gewone Caesiumchloride uit den handel dat radio-actief is, was voor mijn proeven onbruikbaar. Ik heb dan ook uitsluitend gebruik gemaakt van een inactief gezuiverd preparaat. Ter controle werd voor elk hart nagegaan of de gebruikte dosis het hart deed herleven, wanneer dit door kaliumlooze vloeistof eerst tot stilstand gebracht was. Dit kwam echter niet voor.

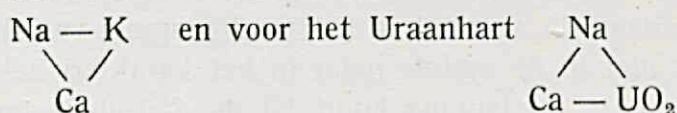
Het voornaamste verschil in het mechanogram van de α - en β -stralen ligt niet in de systole maar in het karakteristieke verloop der diastole. De verslapping komt bij de β -stralen zoo vlug tot stand dat de registreerende naald vrij naar beneden valt. Hierdoor wordt aan de ontspannen hartspier een rukje gegeven, waardoor deze naar mate van zijn elasticiteit min of meer gerekt wordt en in zijn tracee de nawerking vertoont. De mogelijkheid bestaat echter ook dat deze rekking vòòr de refractaire periode de mechanische prikkel is die een korte contractie veroorzaakt.

Deze elasticiteit hangt ten nauwste samen met de tonus waarin de levende hartspier verkeert. Bij uraandoorstrooming neemt de tonus voortdurend toe, d. w. z. in het tracee komt de basis van de contractie geleidelijk aan hooger te liggen: de ontspanning komt niet zoo volledig als bij het Kalium tot stand en tevens geleidelijker, zoodat de vrije val van den registreerenden hefboom achterwege blijft. De diastole verloopt hier zoo geleidelijk dat de pauze tusschen diastole en volgende systole geheel ontbreekt. Hier kan men dus in aansluiting aan de opvattingen van J. B. ZWAARDEMAKER elke contractie als intussusceptie beschouwen.

§ 4.

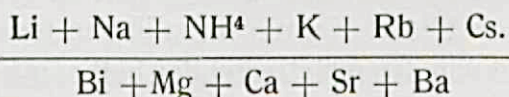
Caesium (en Rubidium) als tonolytica.

Het is mogelijk om de werkingen van de verschillende elementen op het kunstmatig doorstroomde kikkerhart schematisch weer te geven. Voor de automatie heeft men een driehoekschema aangegeven en wel voor het Kaliumhart



Wanneer men n. l. op een driedimensionaal assenstelsel de optimale Na K en Ca dosis afzet krijgt men door verbinding van deze punten de bovenbedoelde driehoek. Deze driehoek kan evenwijdig aan zich zelf binnen bepaalde grenzen verplaatst worden zonder dat de automatie slechter wordt. Het Caesium dat ik in mijn proeven aan de Uraanvloeistof toevoegde moet in dit schema aan den kant van het Natrium geplaatst worden, wil men niet in een vierdimensionaal stelsel vervallen.

Voor de tonus kan men met een eenvoudig breukschema volstaan, n. l.



De elementen in den teller van deze breuk verminderen de tonus terwijl de elementen van den noemer de tonus verhoogen.

G. J. v. D. BOVENKAMP heeft gevonden dat het tonolytisch vermogen van Li, Na, NH^4 en K zich verhouden als

$$1 : 3 : 12 : 120.$$

Waar het nu op mijn weg lag om deze reeks voor het Caesium (en Rubidium) te voltooien heb ik analoge experimenten voor deze elementen genomen.

Als indicator van het tonolytisch vermogen maakte ik niet alleen gebruik van het verloop der lijn, die de voetpunten der contractie's verbindt, maar vooral lette ik evenals v. d. Bovenkamp erop, welke dosis noodig was om juist weer het zwiepen te doen optreden.

Zoo werden eenige harten eerst op kalilooze vloeistof gezet totdat er een duidelijke tonusverhooging optrad en het zwiepen wegbleef. Hierna werd omgezet op een vloeistof die eerst 150 mgr. RCl. bevatte. Het zwiepen trad nu direct weer sterk op. Bij terugzetten op K-looze verdween dit zwiepen weer. Nu werd de Rubidium concentratie tot op de helft teruggebracht en het hart opnieuw hiermede doorstroomd, enz. enz.

Aldus telkens de concentratie verminderend bleek dat bij 6 mgr. Rubidiumchloride nog duidelijk zwiepen en tonusverlaging optrad. Bij 3 mgr. was dit niet meer het geval en kwam het hart bovendien tot stilstand. Door nu te doorstroomen met Kaliumchloride 150 mgr. trad spoedig herleving van het hart op. Nu werd ook de minimale Kaliumdosis, waarbij het zwiepen nog bestond, bepaald, welke 12,5 mgr. bleek te zijn. Nadat hierop het hart langen tijd uitgespoeld was met Kaliumlooze vloeistof, werd met een kleine dosis Rubidium beginnend en telkens een sterkere kiezend de grens opnieuw bepaald. Op deze wijze vond ik voor Rubidium 12,5 mgr. Tusschen deze beide Rb.-doses ligt dus de grens. Ook voor Kalium vond ik van laag naar hooger concentratie gaande een tweemaal grootere dosis. Dit feit moet waarschijnlijk verklaard worden uit een absorptie van de elementen uit de hooge concentratie in den hartwand in het geval dat men met afnemende hoeveelheden experimenteert.

Daar een bezwaar van het werken met deze lage doses van K en Rb is dat de radio-activiteit te gering wordt om de automatie op den duur te onderhouden, heb ik een volgende reeks proeven de hoeveelheid Calcium verhoogd om zodoende ook de Rubidium en Kalium doses op een hooger niveau te brengen. Zoo bleek dat bij een verhooging van de hoeveelheid calciumchloride tot 250 mgr. het zwie-

pen eerst bij een kaliumdosis van 350 mgr. en een rubidiumdosis van 150 à 200 mgr. optrad. Het type van diastole was in deze gevallen ongewoon. Waar anders na het zwiepen de tonus van het hart constant blijft tot de volgende systole ging bij de hoge Kalium en Rubidium doses de verslapping in deze periode nog door.

Uit de bovenvermelde proeven blijkt dus dat aan Rubidiumchloride het halve gewicht van Kaliumchloride nodig is om dezelfde tonolytische werking te ontvouwen. Daar Rubidiumchloride een moleculair gewicht heeft van 120,85 en Kaliumchloride van 74,6 is dus de tonolytische werking van het molecuul Rubidiumchloride wanneer men Kaliumchloride op 120 (Bovenkamp) stelt

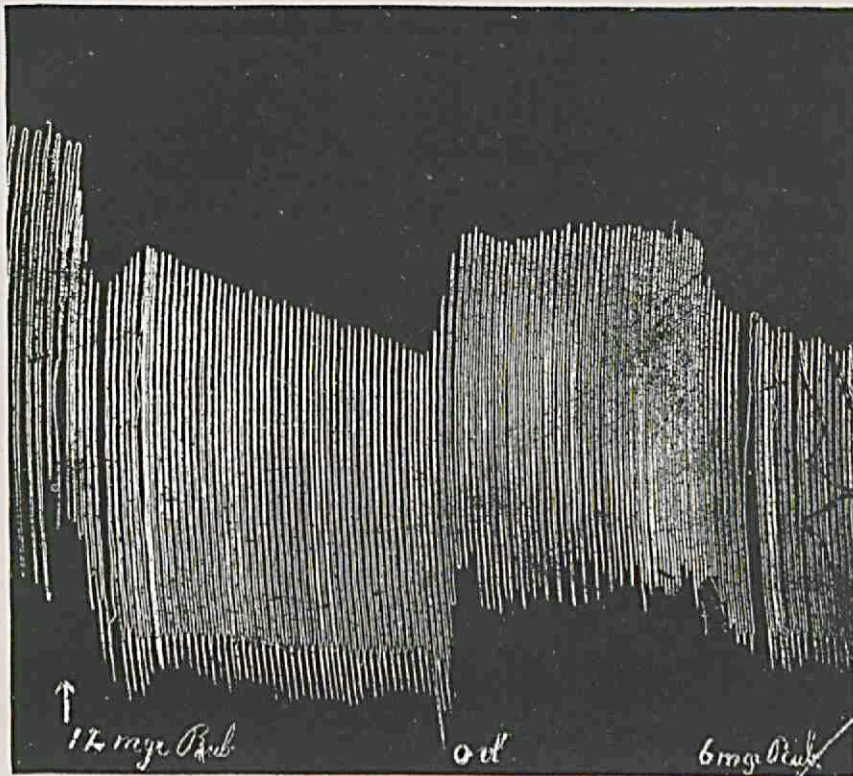
$$2 \times \frac{74,6}{120,85} \times 120 = 150$$

Om dit getal voor Caesium te bepalen moet men anders te werk gaan, daar het hart op de lage Caesiumdoses die hier gebruikt moeten worden niet pulseert. Als motor moet dus een ander radio-actief element toegepast worden, of het hart moet door uitwendige bestraling in actie gehouden worden. Daar de eerste methode de eenvoudigste is en aansluit aan de proeven die ik in het vorige hoofdstuk beschreven heb, heb ik als motor een hoge Uraandosis gekozen (30 mgr.) en nu bepaald welke doses Caesium en Kalium nodig zijn om de tonolyse te veroorzaken. Het bleek dat een ongeveer dubbele hoeveelheid Caesiumchloride noodzakelijk was, dus een dosis aequimoleculaire aan het gebezigde kaliumchloride. Dit komt overeen met mijn voorafgaande experimenten, waar ook het Caesium in aequimoleculaire hoeveelheid optimaal werkzaam was.

De reeks der tonolytica verhouden zich dus als volgt:

Li	Na	NH ₄	K	Rb	Cs
1	3	12	120	150	120

Door de merkwaardige vermindering van tonolytisch vermogen zoodra men in de lyotrope reeks boven Rubidium voortschrijdt, een nader onderzoek uitlokte is in het laboratorium nog een contrôle proefreeks uitgevoerd, waarbij niet Uranium maar uitwendige bestraling met 3.3 mgr. Radium-element in een glazen



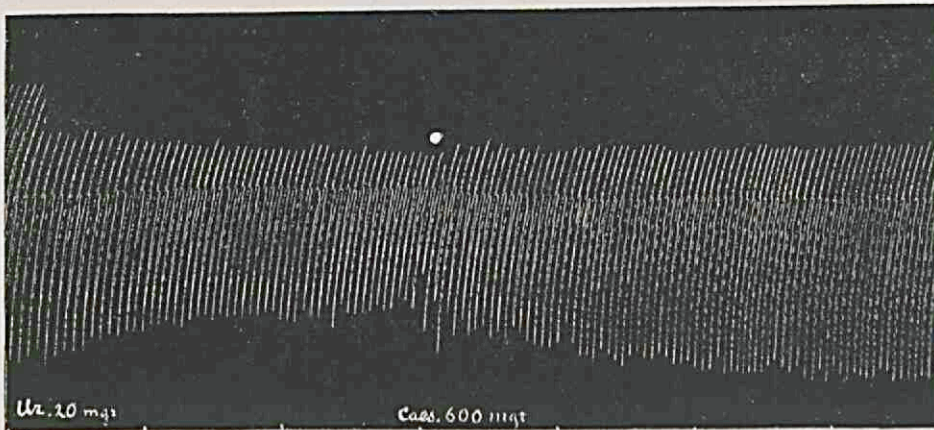
Rubidium als tonolyticum. Afwisselend wordt het hart doorstroomd met Kalilooze vloeistof en telkens kleinere doses Rubidiumchloride.

12 en 6 mgr. Rubidiumchloride geven nog een duidelijk effect.

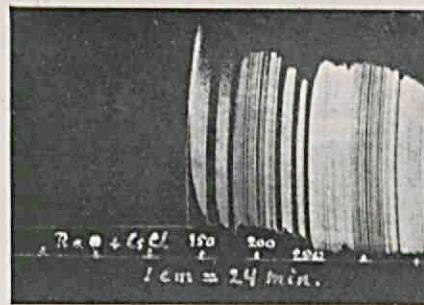
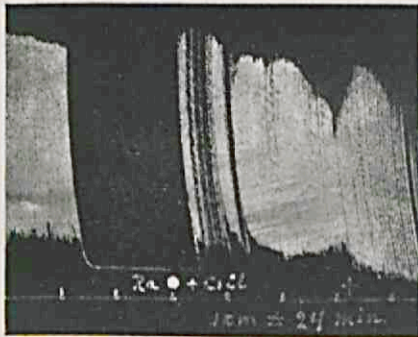
(60 minuten trommel.)

Handwritten text

Handwritten text



Caesium als tonolyticum. Een hart pulseerend op 20 mgr. Uranylnitrat komt langzamerhand in tonus. Toevoeging van 600 mgr. caesiumchloride normaliseert dit hart volkomen. Registratie op een 20 minuten trommel.



Twee voorbeelden van Caesium als tonolyticum bij Radiumbestraling.

Een hart op Kaliumlooze vloeistof komt tot stilstand, doch hervat de pulsatie onder uitwendige Radiumbestraling en toevoeging van Caesium aan de doorstrooming vloeistof. Eerst 250 m.gr. Caesiumchloride blijkt een voldoende normalisatie op te leveren.

bolletje van uit 6 min. afstand de automatie onderhield, nadat eerst het kikvorschhart op de gewone wijze door kaliumonttrekking tot stilstand was gekomen. Het Caesiumchloride werd toegevoegd wanneer met de bestraling werd begonnen.

Datum.	Dosis CsCl.	
31/12 '26	100 mgr,	blijkt te weinig
5/1 '27	200	blijkt te weinig
6/1 '27	300	juist goed
7/1 '27	250	juist goed
8/1 '27	250	juist goed
10/1 '27	250	juist goed
10/1 '27	300	juist goed.

Gemiddeld was de verplichte tonolytische dosis om het zwiepen te doen optreden

voor RbCl. 100 mgr. per liter
 voor CsCl. 270 mgr. per liter.

Uit deze proefreeks zou men dus tot een iets lagere waarde van het tonolytisch vermogen van Caesium moeten besluiten.

§ 5.

Normalisatie van het electrocardiogram van α kloppingen door toevoeging van Caesiumchloride.

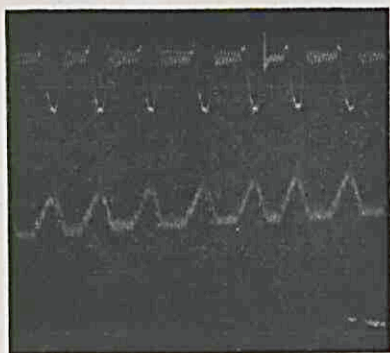
Het tweede gedeelte van mijn onderzoek betreft de veranderingen die in het electrocardiogram optreden, wanneer de normale β automatie door een α automatie vervangen wordt. De vraag is nu of deze veranderingen evenals dit voor het mechanogram het geval was, door toevoeging van Caesiumchloride opgeheven worden.

SLOOFF beschrijft in zijn dissertatie de invloed die langdurige doorstrooming met de verschillende radio-actieve elementen op het electrocardiogram heeft. Uit zijn proeven blijkt dat er een constant onderscheid bestaat tusschen de electrocardiogrammen van Kalium en Rubidium eenerzijds en Uranium, Thorium en Ionium anderzijds.

Het ventrikelcardiogram der β automatie (kalium en rubidium) heeft de typische vorm met duidelijke R en T top. Als voornaamste veranderingen die in het electrogram optreden bij vervanging van kalium in de doorstroomingsvloeistof door een α straler vindt SLOOFF:

1. dat de R top gereduceerd wordt tot een zeer klein topje, dat zelfs geheel verdwijnen kan. In haar plaats, doch iets later treedt een nieuwe top op die tegengesteld gericht is aan R en allengs hooger en breeder wordt.
2. dat de T top allengs breeder en vlakker wordt.
3. dat de afstand van het voetpunt der R top en het hoogtepunt der T top toeneemt.
4. dat de duur van het electrisch verschijnsel toeneemt.

De uitkomsten van mijn proeven zijn ten deele een bevestiging van de resultaten van SLOOFF ten deele een aanvulling ervan. Ook ik vond voor het kalium een typisch electrogram met duidelijke positieve R en T top. Verder werd in mijn proeven eveneens bij uranium doorstrooming het electrogram langgerekt, de afstand tusschen voet R en hoogtepunt T nam eveneens toe in analogie met de breede top en langzaam verloopende diastole van het



I

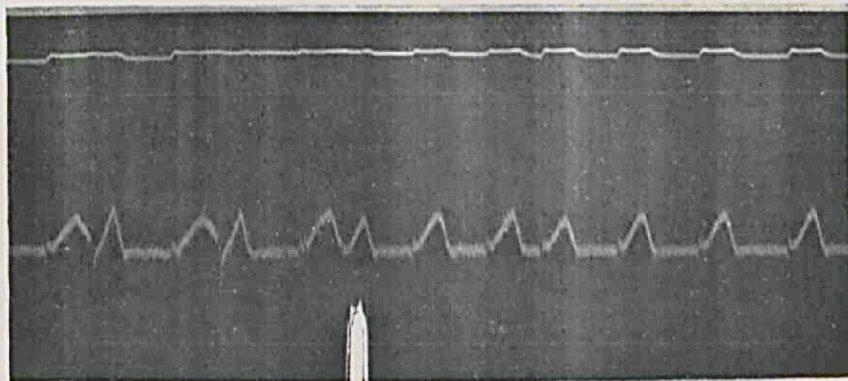


II

Overgang van Kalium₂₀₀ op Uranium₂₀

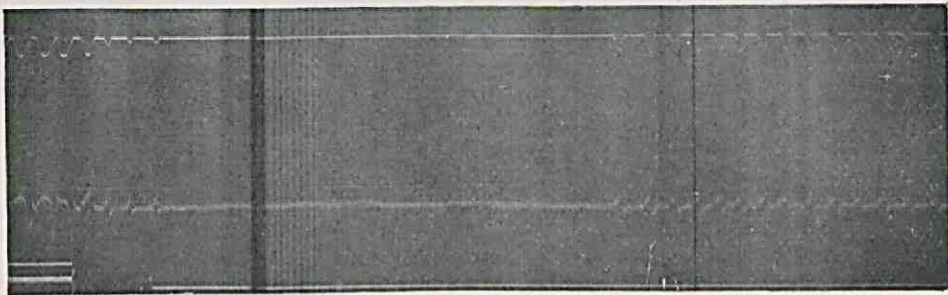
Bovenste curve mechanogram, onderste curve electrogram.

- I. Hart op 200 mgr. Kalium. Positieve T top.
- II. Omzetting op Uranium 20 mgr. Er vertoont zich eenige minuten na de paradox een onvolkomen verdubbeling van den T top.



Overgang van Uranium₃₀ op Uranium₃₀ + Caesium₄₀₀

Voor het signaal twee typische Uranium contractie's met duidelijk verdubbelden T top. Na de omzetting krijgt de T top direct het kalium karakter.



Ur. 30 K_{200} Paradox

Overgang van Uranium op Kalium.

Bovenste curve mechanogram, onderste curve electrogram. Typisch Uraan-electrogram dat direct na omzetting op K_{200} overgaat in het K type nog vóór de paradox. Bij de zwarte streep is het toestel eenigen tijd stilgezet.

mechanogram. Zooals uit het onderstaande overzicht blijkt treedt echter slechts in een betrekkelijk klein gedeelte van mijn proeven het type zooals SLOOFF dit beschrijft zuiver op. Waar SLOOFF beschrijft dat de R top na langdurige doorstrooming met Uraniumhoudende vloeistof kleiner wordt en er zich tusschen R en T top een negatieve phase ontwikkelt, bleef in mijn waarnemingen de R top in de meeste gevallen de positieve phase onveranderd behouden zonder dat er zich daarna een negatieve top ontwikkelde. Mogelijk is dit verschil tusschen de waarnemingen van SLOOFF en mij hieraan toe te schrijven dat SLOOFF het electrogram beschrijft dat na 20—30 minuten doorstrooming ontstaat, terwijl ik direct bij de paradox of hoogstens na 10 tot 15 minuten registreerde.

De meest markante verandering bij uraandoorstrooming onderging in mijn proeven de T top. Na een min of meer langdurige isoelectrische periode begint de T top als positieve stijging. Deze gaat dan spoedig over in een negatieve phase, wordt dan weer positief waarna de isoelectrische evenwichtstoestand zich weer instelt. De T top is dus niet eenvoudig omgekeerd, maar wordt verdubbeld.

Hieronder volgen de zoo nauwkeurig mogelijk weergegeven typen van electrocardiogram.

Voor Kalium mgr. 200.

	Datum	Omzetting.	Type.
1	2/10	direct	
2	9/10	direct	
3	9/10	na herhaalde omzettingen	
4	6/10	direct	
5	6/10	na herhaalde omzettingen	
6	5/10	direct	

	Datum.	Omzetting.	Type.
7	5/10	na herhaalde omzettingen	M
8	19/10	direct	M
9	19/10	na herhaalde omzettingen	M
10	30/10	direct	M
11	30/10	na herhaalde omzettingen	M

Voor Uranium:

	Datum	Omzetting	Dosis	Type.
1	2/10	direct na K.	20 mgr.	M
2	2/10	zelfde na 10 min.		M
3	5/10	direct na K.	20 mgr.	M
4	6/10	direct na K.	30 mgr.	M
5	6/10	zelfde na 10 min.		M
6	19/10	direct na K.	30 mgr.	M
7	6/10	na herhaalde omzettingen	20 mgr.	M
8	9/10	na herhaalde omzettingen	30 mgr.	M
9	30/10	direct na K.	30 mgr.	M
10	30/10	zelfde na 10 min.		M

Bij overgang van K. doorstrooming op uranium verschijnt een verdubbeling van de T top, die geleidelijk in grootte toeneemt. De

eerste contractie's na de paradox hebben soms nog geheel het Kaliumkarakter. Bij overgang van Uranium op Kalium daarentegen trad herhaaldelijk het Kaliumtype terstond na de omzetting op. Dit belangrijke verschijnsel zal later nader besproken worden.

Wanneer nu een hart van Kalium op Uranium omgezet was en hierop regelmatig 10—15 min. geklopt had, werd doorstroomd met eenzelfde Uraanvloeistof, waaraan Caesiumchloride in aequimoleculaire hoeveelheid t. o. v. het tevoren gebezigde Kalium toegevoegd was. Gewoonlijk bevatte deze vloeistof aan Uranyl-nitrat 20—30 mgr. en aan gezuiverd niet radioactief Caesiumchloride 400 mgr. per liter.

De gevolgen van deze Caesium-toevoeging blijken uit de volgende tabel:

Voor Caesium en Uranium te zamen.

	Datum	Omzetting	Dosis.	Type.
1	2/10	direct na Ur.	Cs. 400 Ur. 20	M
2	2/10	zelfde na 10 min.		M
3	5/10	direct na Ur.	Cs. 400 Ur. 20	HL
4	5/10	zelfde na 10 min.		HL
5	6/10	direct na Ur.	Cs. 400 Ur. 30	M
6	6/10	zelfde na 10 min.		LT
7	2/10	direct	Cs. 400 Ur. 20	LT
8	19/10	direct	Cs. 400 Ur. 30	M
9	19/10	zelfde na 15 min.		M
10	30/10	direct		HL

De karakteristieke kenmerken van het Uraan-electrogram ontbreken in de bovenstaande tabel geheel. Wel is de T top hier en daar omgekeerd of vertoont een negatieve phase evenals dit bij K doorstroming vaak het geval is, maar de karakteristieke verdubbeling die vóór de toevoeging van het Caesiumchloride constant aanwezig was, is nergens terug te vinden. Daarentegen treedt in alle gevallen min of meer duidelijk het K type op, dat direct na de omzetting aanwezig is, evenals wij dit bij de overgang van Uranium op Kalium gezien hebben. Het Caesium blijkt dus evenals Kalium in de geringe dosis waarin het direct na de omzetting in het hart aanwezig is reeds een belangrijk effect uit te oefenen. Bij de overgang van Uranium + Caesium op Uranium alléén verandert het type daarentegen weer geleidelijk, evenals dit voor den overgang van Kalium op Uranium het geval was.

Ook bij deze proeven wordt de frequentie en tonus door toevoeging van Caesium aanmerkelijk verbeterd, zoodat dit element ook op het electrocardiogram van het α hart in aequimoleculaire hoeveelheid t. o. v. het tevoren gebezigde Kalium een belangrijke normaliseerende werking uitoefent.

Zoowel in mijn proeven als in de proeven van SLOOFF blijkt er dus voor α en β doorstroming een apart electrogram te bestaan. Bij de nadere bestudeering van dit phenomeen heb ik aangetoond dat door toevoeging van Caesiumchloride het α type in het β type overgevoerd kan worden. In tegenstelling met vroegere opvattingen moeten wij de veranderingen in het electrogram dus niet aan de α straling toeschrijven maar wel degelijk aan de materiele ontrekking van het Kalium. Dit laatste element blijkt dus een onverwacht groote invloed op het electrocardiogram uit te oefenen. Ter toetsing en tot nadere bevestiging van deze uitkomsten, heb ik een aantal electrocardiogrammen geregistreerd van harten, die met een vloeistof doorstroomd werden waarin naast een geringe hoeveelheid Kalium een overmaat Uranium aanwezig was. Ondanks het feit dat deze harten hun automatie aan de α straling van het Uranium te danken hadden, was er in alle gevallen een uitgesproken Kalium electrogram aanwezig. Dezelfde voorwaarden die bij deze

proeven opzettelijk gekozen waren zijn bij elke overgang van een β op een α straler aanwezig. De paradoxen zijn dan ook ter bestudeering van het verband tusschen automatie en doorstroombingsvloeistof zeer interessant. Bij de overgangen van Uranium op Kalium kwam meestal direct na de omzetting nog vóór de paradoxale stilstand, dus in een stadium waarin de α straling overweegt en het Kalium nog in geringe mate circuleert een geheel zuiver Kaliumtype in de plaats van een uitgesproken Uraniumtype. Een fraai voorbeeld hiervan is de overgang in de 1ste film van 6/10.

Bij de overgang van Uranium op Uran. + Caes. kwam het Kaliumkarakter eveneens in de meeste gevallen oogenblikkelijk te voorschijn, terwijl dit voor den overgang van Kalium op Uranium nooit zoo spoedig het geval was. Eerst wanneer het Kalium volledig uitgespoeld was, ontwikkelde zich het Uraan-electrogram; daarentegen is een geringe hoeveelheid (minder dan radio-aequivalent) Kalium in staat om een Uranium electrogram te normaliseeren.

Bovenvermelde feiten wettigen de opvatting dat voor den vorm van het electrogram niet zoozeer de aard van straling als wel de al of niet aanwezigheid van het Kalium of verwante stoffen als Rubidium en Caesium bepalend is.

De vraag dringt zich nu aan ons op, waar wij het aangrijppingspunt van deze Kaliumwerking moeten zoeken. Diffundeert het Kalium in de spiercel, of hebben wij met oppervlakteprocessen te maken? In de volgende paragraaf zal op het vraagstuk van de permeabiliteit van de grenslagen voor Kalium nader ingegaan worden.

§ 6.

Permeabiliteit van de grenslagen voor Kalium.

Afgezien van eenige op zichzelf staande onderzoeken (Nägeli 1855) waren de onderzoeken van HUGO DE VRIES¹⁾ in 1882 over de plasmolyse van plantencellen de aanleiding tot de systematische bestudeering van de permeabiliteit van dierlijke cellen. De Vries meende dat het protoplasma semipermeabel was, d.w.z. volkomen doorgankelijk voor water maar ondoorgankelijk voor de opgeloste bestanddeelen. HAMBURGER²⁾ paste in het volgende jaar deze uitkomsten van de Vries toe op de haemolyse van de roode bloedcellen. Aanvankelijk meende hij dat de erythrocyten evenals de plantencellen semipermeabel waren. Latere, voornamelijk chemische, onderzoeken leerden hem echter dat de bloedcellen permeabel waren zoowel voor verschillende anionen als Cl, als ook voor Kationen als K⁺ en Ca⁺⁺. Het vraagstuk of wij hier te maken hebben met een werkelijk doordringen in de bloedcel of met een adsorptie aan de bestanddeelen van de grenslaag, laat Hamburger echter onbesproken. Elke storing in het evenwicht van de zouten in het serum en de cel zou een uitwisseling van ionen tengevolge hebben. Een solutie waarin de zouten in de juiste verhouding aanwezig zijn, zoodat er geen uitwisseling plaats grijpt, zou volgens Hamburger goed gebalanceerd zijn. In deze opvatting wordt echter met het feit dat bij de balanceering niet zoozeer de absolute hoeveelheden van de balanceerende zouten als wel hun onderlinge

¹⁾ H. de Vries, Kon. Acad. v. Wetensch. te A'dam, 27 Oct. 1882.

²⁾ Ergebnisse der Physiologie, Bnd. 23 I, p. 77.

verhouding van gewicht is, geen rekening gehouden. Ook voor andere cellen kon Hamburger een dergelijke permeabiliteit voor K^+ , Ca^{++} en Cl^- aantoonen. Het bleek hem dat de permeabiliteit van verschillende cellen voor één en dezelfde stof verschillend is, terwijl ook een bepaalde cel t. o. v. verschillende stoffen niet dezelfde permeabiliteit vertoont.

De opvatting van Hamburger dat de celmembraan min of meer permeabel is voor het K ion wordt door meerdere recente onderzoekingen gesteund. Zoo vond M. M. Brooks bij proeven op levende cellen van *Valonia ventricosa* dat het K ion de permeabiliteit voor eigen ion en voor andere ionen beïnvloedt.

Overton (1904) heeft aangetoond dat de spiercel niet geheel impermeabel is voor KCl . De kaliumzouten zijn volgens dezen onderzoeker in twee groepen te verdeelen. Voor kaliumsulfaat en fosfaat bestaat een volkomen impermeabiliteit. Voor andere zouten zooals KCl is het membraan min of meer doorgankelijk. Reeds Ostwald (1890) heeft er op gewezen, dat wanneer een zout niet diffundeert door een membraan dit niet wil zeggen dat deze membraan impermeabel is voor beide ionen van het zout. Wanneer immers één ion alleen kan passeeren zal de electrostatische aantrekking van de overblijvende tegengesteld geladen ionen elke verdere diffusie beletten, die het evenwicht tusschen osmotischen druk en electrostatische kracht overschrijdt.

In een publicatie van 1915 vermelden J. Loeb en Mc. Keen Cattell proeven waarbij fundulus embryonen nog omringd door het eimembraan werden vergiftigd in $\frac{1}{2}$ normaal KCl -oplossing, zoodanig dat het hart niet meer klopte. In water gebracht herstelden zij zich niet; wel in een zoutoplossing als zeewater of in een uiterst zwak zuur. Loeb's veronderstelling is nu, dat het overvloedig Kalium door het eimembraan slechts dan naar buiten diffundeert wanneer aan den buitenkant een voldoende gehalte aan natrium, lithium of calciumzouten voorhanden is. Omgekeerd kan ook het kalium slechts in tegenwoordigheid der zouten binnendringen, zoodat bij afwezigheid van deze momenten rechtstreeksche vergiftiging onmogelijk is.

In een recente verhandeling beschrijven Robert Chambers en

PAUL REZNIKOFF (Journal of gen. Physiol. Vol. VIII 1926) proeven waaruit blijkt dat NaCl en KCl gemakkelijk in de amoeba doordringen vanuit de omgevende vloeistof. CaCl_2 doet dit niet. Eenmaal in het cellichaam geïnjecteerd diffundeeren deze zouten allen door het protoplasma. De toxische werking van KCl en NaCl op het celmembraan wordt door CaCl_2 opgeheven. Deze antagonistische werking geschiedt aan de oppervlakte van de cel. Zoo wordt de doodelijke werking van een hooge NaCl concentratie opgeheven door CaCl_2 doordat de diffusiesnelheid verminderd wordt. NaCl en KCl zijn n.l. giftiger voor het celmembraan dan voor het milieu intérieur, terwijl het tegendeel geldt voor CaCl_2 en MgCl_2 . Op deze oppervlaktewerking van het kalium zal later nader ingegaan worden.

MITCHELL en WILSON (Journ. of Gen. Physiol. Vol. IV, pag. 45, 1922) toonden langs spectroscopischen weg volgens de methode van CLAUS aan dat de dwarsgestreepte spieren van den kikvorsch bij doorstrooming Kalium verliezen. Doorstrooming met K-looze vloeistof gedurende 90 min. deed het Kaliumgehalte van de spier tot op $\frac{2}{3}$ dalen. Een nog grooter kaliumverlies trad op bij vermoeienis van de spier door elektrische prikkeling. Dit verdwijnen van kalium uit de spier bij doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof is ook door ZEEHUIZEN¹⁾ en M. G. STREEF²⁾ aangetoond bij versassing van kikkerharten die met verschillende K. doses doorstroomd waren. Bij hooge K. dosis werd het aschgehalte niet hoger dan normaal gevonden. Harten daarentegen die met te lage K. dosis doorstroomd waren hadden een lager aschgehalte. J. CLARK vond eveneens dat een hart dat 6 uur uitgespoeld was, de helft van zijn kalium verloren had.

Uit deze doorstroomingsproeven blijkt dus dat het spiercelmembraan in één richting n.l. van uit de cel naar het milieu extérieur permeabel is voor K. Deze diffusie gaat echter zeer langzaam. OVERTON (1904) heeft aangetoond dat KCl eveneens zeer langzaam van uit de omgevende vloeistof in de spier diffundeert.

¹⁾ H. Zeehuizen, Physiologendag 12 Dec. 1925.

²⁾ M. G. Streef, Dissert. Utrecht 1926.

J. LOEB en K. CATTELL ¹⁾ hebben in 1915 onderzoeken gepubliceerd waaruit zij tot een voorbereidende werking van Natriumzouten op de permeabiliteit van membranen speciaal voor Kalium besluiten. Deze onderzoeken geschieden op *Fundulus* embryo's. Soortgelijke onderzoeken zijn kortgeleden verricht door W. R. WITANOWSKI ²⁾ voor het kikvorschenhart. Dat werkelijk voor de diffusiesnelheid van Kalium de Natriumconcentratie van invloed is, blijkt uit het volgende experiment: telkens werden twee harten één met 0,65% NaCl en een met 0,3% NaCl door verder Kalilooze vloeistof doorstroomd. Wanneer één van beide harten door Kaliumonttrekking tot stilstand kwam (steeds het hart op normale Na concentratie) dan werd de doorstrooming afgebroken en na verassing volgens de methode van K r a m e r het K. gehalte bepaald. Hierbij werd per gram (versche) harts substantie bij de harten die op 0,65% gepulseerd hadden 1,27 mgr. K. gevonden en voor de harten die op 0,3% NaCl gepulseerd hadden 1,76 mgr. Kalium. Deze vermindering van de permeabiliteit voor Kalium bij afname van de Natriumconcentratie in de omgevende vloeistof schrijven zoowel Loeb en Cattell als Witanowski toe aan veranderingen in den colloïdalen toestand van de grenslagen.

Evenals het Natrium is echter ook Kalium zelf instaat om de permeabiliteit te veranderen. H. VOGEL ³⁾ vond n.l. dat in tegenstelling met de paralyse van de kikkergastrocnemius door een suikersolutie de paralyse door een isotonische K. zoutsolutie gekenmerkt is door een geringere P_2O_5 diffusie uit de spier. Kaliumzouten verminderen dus de permeabiliteit van de spiercel, terwijl rietsuiker het tegengestelde effect heeft. Volgens Vogel beïnvloedt rietsuiker de oppervlaktelagen van de cel, terwijl de actie van de K zouten moet liggen in diepere lagen.

De groote overeenkomst tusschen de permeabiliteit van kunstmatige en levende membranen heeft tot een uitgebreide reeks onderzoeken omtrent de gedragingen van de eersten aanleiding

¹⁾ J. Loeb, Mc. K. Cattell, Journ. of biol. chem. Vol. 23 1915

²⁾ Pflügers Archiv. Bnd 212 1926, p. 726.

³⁾ H. Vogel, Zeitschrift f. physiol. chemie 1922, 118, 50—95.

gegeven. MEIGS (1913) maakte een celloïdine membraan geïmpregneerd met Calciumphosfaat die precies de eigenschappen van het celmembraan heeft. Deze membraan heeft dan ook een geringe permeabiliteit voor Kalium evenals in de bovenvermelde proeven van Overton. Nauwkeurige onderzoeken van Siebeck (1912) en Beutner (1913) hebben aangetoond dat levende cellen op dezelfde wijze reageren als een semipermeabele koper-ferrocyanide membraan van Traube t. o. v. zoutsolutie's. Bij proeven over de permeabiliteit van zeepfilmen vond G. H. A. CLOWES (Journ. Biol. chem. 1916) dat de monovalente kationen van K, Na enz. de permeabiliteit verhoogden maar di- en trivalente kationen van Ca Sr Ba enz. de permeabiliteit verminderen. Deze uitkomst is wel is waar in tegenspraak met de bovenvermelde proeven van H. Vogel maar komt overeen met de indeeling van Loeb, Lillie en Osterhout bij hun proeven over de antagonistische werkingen van elektrolyten op levende cellen.

Tegenover al deze onderzoeken die de permeabiliteit van het celmembraan voor Kalium waarschijnlijk maken, staan echter ook enkele waarnemingen die tot een tegengesteld opvatting doen besluiten.

Zoo zegt GRÜBER in tegenstelling met de opvatting van Hamburger dat de erythrocyten voor K en Na niet permeabel zijn.

KRAMER en TISDALL (1922) toonden aan dat in het menselijk bloed Natrium 90% van de kation hoeveelheid van het serum uitmaakt en Kalium 99% van de kationen van de corpuscula. OSTERHOUT (1922) vond soortgelijke verschillen voor zeewater en het celsap van Valonia. Hieruit meenen zij de gevolgtrekking te moeten maken dat het membraan impermeabel is voor Kalium en Natrium tenzij deze stoffen in een irreversibele ondissocieerbare wijze aan de colloïden van het protoplasma verbonden zijn.

Dat dit laatste zeker niet voor de geheele kation hoeveelheid het geval is, bewijzen de permeabiliteitsbepalingen door middel van elektrische stroomen. Deze methode is gegrondvest door G. N. STEWART (1897) en verder uitgewerkt door HÖBER. Wanneer cellen geheel impermeabel voor ionen waren en geen gedissocieerde ionen

bevatten zouden zij de electriche stroom niet doorlaten. Höber heeft nu volgens twee methoden aangetoond dat de cel wèl vrije electrolyten bevat en dat bijv. de kikkerspier een geleidbaarheid heeft van 0,1—0,2% KCl. De eerste methode is gebaseerd op het feit dat de capaciteit van een condensator proportioneel met de geleidbaarheid van het dielectricum tusschen de platen toeneemt. De tweede methode gaat uit van de waarneming van J. J. THOMSON (1912) dat n. l. een geleider geplaatst in de as van een draadklos waardoor een frequente wisselstroom gaat, de kracht van deze stroom vermindert door demping van de vibratie's.

Ook OVERTON die in 1904 aantoonde dat de spiercel een, wel is waar geringe, permeabiliteit voor Kalium heeft meende in 1902 aan de hand van het volgende experiment dezer permeabiliteit te moeten ontkennen.

De Sartoriuspier van een kikvorsch werd uit een rietsuikeroplossing in een isotonische oplossing van 2% kaliumtartraat gebracht. In deze oplossing veranderde het gewicht van de spier niet, waaruit Overton besluit dat de cellen impermeabel voor kalium waren. Bij vergelijking van deze proef met de uitkomsten van ZEEHUIZEN en STREEF zal men zien dat deze laatste onderzoekers eveneens vonden dat bij doorstrooming van het kikkerhart met een hooge K. dosis het aschgehalte toch normaal was.

Toch was de spier bij de proef van Overton in de K. oplossing totaal geparalyseerd, terwijl de prikkelbaarheid bij overbrenging in een Ringersche vloeistof oogenblikkelijk terugkeerde. De groote snelheid waarmee de prikkelbaarheid terugkeerde, acht Overton een bewijs te meer dat het Kalium niet langzaam uit het milieu extérieur weg diffundeert, maar dat plotseling de werking op het celmembraan ophoudt. Dit is geheel in overeenstemming met mijn eigen proeven waar immers het type van electrocardiogram na omzetting van een Uraniumhoudende vloeistof op een Kaliumhoudende zeer snel verandert. Ook STEYNS ¹⁾ die de invloed van Calcium op het hart bestudeerde, vermeldt deze snelle wisselingen.

¹⁾ E. M. J. Steyns, Dissert. Utrecht 1924.

Samenvattend kunnen we uit de hierboven gerefereerde onderzoeken opmaken dat waarschijnlijk het Kalium vrij gemakkelijk van uit de cel naar het milieu extérieur diffundeert. (Streef, Clark, Mitchell en Wilson) doch langzaam (Overton, Reznikoff, Loeb en Cattell, Witanowski) of bij hoge doses in 't geheel niet in de cel doordringt. Deze permeabiliteit is in hoge mate afhankelijk van de functie v. d. cel (Hamburger) en van de conditie's waaronder het experiment genomen wordt. Afgezien van het feit dat kalium dus diffundeert en in de cel in gedissocieerden toestand aanwezig is (Höber) blijkt uit meerdere onderzoeken dat de werking van het kalium eerder gezocht moet worden in de grenslagen dan in de cel zelf (Witanowski en Zwaardemaker, Reznikoff, Overton, Brooks, Vogel).

De vraag is nu hoe men zich deze werking van het Kalium op de grenslaag moet voorstellen. Een membraan zooals die aan de plantencel optisch te onderscheiden is, bezit de dierlijke cel niet. Het is gebleken uit de experimenten van Höber (1922) dat de heldere oppervlaktelaag, het hyaloplasma van de amoeba, leucocyten e. d. niet beschouwd moet worden als het celmembraan waaraan de semi-permeabiliteit te danken is, maar dat deze laag ontstaat door de werking van de oppervlaktespanning waardoor stoffen als lecithine vetten en lipoïden die in staat zijn om deze spanning voor de grens lucht/water te verlagen naar de grenslaag gedreven worden.

Dat veranderingen van de oppervlaktespanning gepaard gaan met veranderingen van de permeabiliteit hebben R. BRINKMAN en A. v. SZENT-GYÖRGYI aangetoond voor Collodium membranen. Over een versche oppervlakte van levend protoplasma vormt zich dan ook een grenslaag die wat permeabiliteit betreft dezelfde eigenschappen heeft als een celmembraan (Nägeli, Pfeffer, Kühne, R. Chambers¹⁾). Men dient vooral bij de studie van dierlijke cellen in het oog te houden dat een grenslaag tusschen twee fasen tot beide fasen behoort en uit beide fasen samengesteld zal worden (Bayliss²⁾).

¹⁾ R. Chambers, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1922. Vol. 19, pag. 87.

²⁾ W. M. Bayliss, Principles of general Physiology. London 1918, p. 111.

Over de chemische samenstelling van het celmembraan zijn zeer vele onderzoeken verricht. Er zijn zelfs onderzoekers die het geheele permeabiliteitsprobleem tot een chemisch proces meenen te kunnen herleiden.

E. M. DELF verkreeg bij proeven over den invloed van de temperatuur op de permeabiliteit voor ui en dandelion typische curven van Van 't Hoff. F. E. DENNY daarentegen vond bij proeven met *Arachis* dat de temp. coëff. lager was dan te verwachten was volgens de wet van Van 't Hoff en hooger dan de diffusie coëfficient, waarom er volgens dezen onderzoeker geen reden is om aan te nemen dat in dit proces alleèn chemische factoren een rol spelen.

OVERTON (1899) verdedigt het standpunt dat het celmembraan hoofdzakelijk uit lipoïden bestaat. Deze opvatting is uitsluitend gebaseerd op het feit dat stoffen waarin de lipoiden gemakkelijk oplossen (alcohol, aether, chloroform) ook vrijelijk in de cel diffundeeren en dat de lagere vetzuren die in lipoïden oplosbaar zijn bevruchttingsprocessen ook sterker beïnvloeden dan anorganische zuren (Loeb 1909).

De onderzoeken van LEATHES (1910) e. a. echter hebben een geheel ander licht op deze kwestie geworpen. Onder de lipoïden achten zij de lipinen het belangrijkste. De meest bekende lipine is de phospholipine lecithine. Deze lipinen geven gemengd met water gemakkelijk een colloïdale oplossing. LOEWE (1912) heeft de physico-chemische eigenschappen van deze lipoïden nader bestudeerd. Het bleek hem dat een lipoïde membraan verre van een gemakkelijke passage voor lipoïd-oplosbare stoffen te zijn eerder door absorptie van deze stoffen een hindernis voor hun passage vormt. Ook HAMBURGER (l. c.) wijst op de groote beteekenis van lecithine en cholesterine voor de permeabiliteit van de grenslaag. Volgens dezen onderzoeker bestaat er een antagonisme tusschen deze beide stoffen zoodat de resistentie (haemolyse), de geleidbaarheid en de permeabiliteit voor ionen afhankelijk is van een vaste verhouding tusschen cholesterine en lecithine in de grenslaag.

Evenwel niemand minder dan OSTERHOUT (1911) heeft de stelling verdedigd dat de grenslaag niet uit lipoïden maar uit proteïnen

bestaat. Deze meening was gebaseerd op permeabiliteitsonderzoekingen bij spirogyra. Dat de generalisatie van deze opvatting niet vol te houden is, bleek uit de eigenschappen van kunstmatige proteïnemembranen in de proeven van NEWTON HARVEY (1912).

Waarschijnlijk wordt de grenslaag niet gevormd uit één soort stof maar uit een complex samenstel van alle bestanddeelen van de cel en de omgevende vloeistof waarin lipoiden en proteïne een hoofdrol spelen. Deze stoffen bevinden zich in colloïdale toestand (emulsoïd) welke opvatting door het feit dat de waardigheid van de kationen een belangrijke rol speelt gesteund wordt. (Scucs 1910; Handowsky 1912; Dumawsky 1912; S. Prát 1922). Dat vaste partikels in de cel doordringen kunnen, evenals een naald door een zeepfilm, is van uit dit gezichtspunt ook begrijpelijk.

Dat de permeabiliteit van het celmembraan niet constant is heb ik reeds vermeld. OSTERHOUT zag dat Na zouten de permeabiliteit voor het Na ion deed toenemen, terwijl toevoeging van Calcium de vroegere permeabiliteit herstelde. De invloed van de Na concentratie op de Kaliumpermeabiliteit bleek uit de reeds gerefereerde proeven van Witanowski e. a. Ook functioneele veranderingen van de cel gaan gepaard met permeabiliteitsveranderingen wat niet zoo moeilijk te begrijpen is wanneer men het membraan als een plaatselijke verdichting van het celprotoplasma beschouwt. Zoo vond M. CLENDON (1912) dat een geprikkelde spier een verhoogde elektrische geleidbaarheid heeft dus toename van permeabiliteit van ionen.

MITCHELL, WILSON en STANTON (1922) toonden aan dat Kalium uit de kikkerspier veel vlugger diffundeert wanneer deze geprikkeld wordt dan in rust. Ook M. BAUNS (1924) vindt dat door een constante of inductiestroom cellen permeabel worden voor stoffen waarvoor zij dit eerst niet waren.

Ook uit de pharmacodynamie zijn vele voorbeelden aan te halen. Zoo is het purgeerend vermogen van $MgSO_4$ toe te schrijven aan een vermindering van het resorbeerend vermogen van het darm-epitheel. Calcium, Phlorizine en Glucose beïnvloeden de permeabiliteit van het glomerulus-membraan voor Glucose. Koolzuur zou de permeabiliteit van de erythrocyten voor chloor en fosfor beïn-

vloeden (Hamburger, v. Slijke en Cullan). De verklaring van de impermeabiliteit van de glomerulus voor glucose moet niet gezocht worden in de grootte van het molecuul want moleculen van veel grooter omvang diffundeeren gemakkelijk. Veel meer speelt de configuratie in dit bijzondere geval een rol. Immers suikers die isomeer en stereoisomeer met glucose zijn passeeren wel. Uit een mengsel van glucose en laevulose wordt bijv. alleen laevulose door-gelaten. Dergelijke waarnemingen steunen de opvatting van CLOWES (1913) dat het glomerulusepitheel een soort zeef is waarvan de ultramicroscopische openingen verschillende vormen kunnen hebben. (Vergelijk ook Ruhland, *Jahrb. für wiss. Bot.* 46 1913). Dit epitheel laat zich dan ook zeer goed vergelijken met de kunstmatige membranen waarvan de openingen gefotografeerd zijn en waardoor de diffusie verloopt volgens de wet van Poisseuille, maar voor de permeabiliteit van de spiercel is een dergelijke eenvoudige voorstelling niet bevredigend.

Het is dan ook waarschijnlijker dat men een langzame diffusie van een stof als Kalium tot in de cel, onderscheiden moet van een snelle adsorptie aan de bestanddeelen van het celmembraan.

De werking van actieve stoffen als de narcotica, alcaloïden, Calcium en mogelijk ook Kalium is aan deze adsorptie te danken (STRAUB). De proeven van Newton Harvey (1911), Bethe (1909) en Warburg (1910) hebben aangetoond dat stoffen de celfunctie kunnen beïnvloeden zonder in groote concentratie in het inwendige van de cel door te dringen. De groote snelheid waarmee de Kaliumwerking op het electrocardiogram zich uitte is een argument voor deze opvatting.

§ 7.

Theoretische overwegingen.

De voorafgaande onderzoekingen wettigen de opvatting dat de invloed van het Kalium-ion op de grenslaag de β -vorm van electrocardiogram veroorzaakt. Valt deze invloed weg dan wordt de T top ingedeukt en treden de veranderingen op die Slooff beschreven heeft. Toevoeging van het aan Kalium verwante Caesium brengt het Kalium-karakter terug. In het electrocardiogram registreeren wij immers ook niet anders dan potentiaalverschillen — dus functie — van de gezamenlijke grenslagen, waarvan een verandering zich dus allicht in zijn functie verraaft. Dat de toestand van de grenslaag voor de functie van de cel van groot belang wordt geacht blijkt ook uit de theorie die FEENSTRA ter verklaring van de balancerings heeft opgesteld.

Feenstra is evenals Loeb van meening dat de werking der zouten op de eigenschappen der kationen berust. Naast de gedissocieerde zouten van Natrium, Kalium en Calcium neemt hij aan dat er in de grenslaag ook nog ongedissocieerde, zoogenaamde metaalpunten aanwezig zijn. Deze fixe verbindingen, omringd door de gedissocieerde ionen vergelijkt hij met een zinkstaaf die geplaatst is in een oplossing van zinksulfaat. Er zullen dan zoolang positief geladen zink-ionen aan de omringende vloeistof afgegeven worden — waarbij de staaf een negatieve lading krijgt — totdat er een evenwichtstoestand bereikt is. De kracht waarmee de uitzending van de ionen geschiedt — de electrolytische oplossingsspanning — is voor elk element specifiek. Het potentiaal verschil dat zoo ontstaat is af-

hankelijk van de oplossingsspanning en van de ionenconcentratie der omgevende vloeistof.

Bij een hartspier in Ringersche vloeistof hebben wij te maken met drie soorten ongedissocieerde metaalpunten met drie specifieke oplossingsspanningen en ionen-concentratie's. Als voorwaarde voor het goed functioneeren van de cel postuleert Feenstra nu dat er een electrisch evenwicht moet bestaan tusschen omringende vloeistof en oppervlaktelaag van de cel. De drie electromotorische krachten in de Kalium, Natrium en Calciumpunten moeten gelijk zijn daar er anders oppervlaktestroomen ontstaan. Daar deze krachten door de oplossingsspanningen en ionenconcentratie's van de omringende vloeistof bepaald worden, moeten deze factoren en wel speciaal de ionenconcentratie's in een zeer bepaalde verhouding aanwezig zijn. Met deze theorie is aan de feiten die Loeb samenvat onder den titel „balanceering van de ionen" een ongedwongen verklaring gegeven.

Feenstra berekende nu voor bijvoorbeeld een gegeven hoeveelheid Calciumchloride de hiermee balanceerende hoeveelheden Natriumchloride en Kaliumchloride. De aldus theoretisch berekende hoeveelheden kwamen overeen met de door Ringer en Loeb empirisch gevondene. Daar de oplossingsspanning van Caesium en Rubidium niet bekend zijn was het niet mogelijk om voor deze elementen eveneens de balanceerende hoeveelheden theoretisch te berekenen.

Hoogstwaarschijnlijk is dus de balanceering evenals het electrocardiogram en de ionenwerking van het Kalium gelocaliseerd in de grenslaag. Hoe wij ons het verband van deze functie's moeten voorstellen is zoolang de meeningen over de beteekenis van het electrocardiogram nog zoo verdeeld zijn, moeilijk nader vast te stellen. Sommigen zien met Noyons in het electrische verschijnsel een toevallige begeleider van het stofwisselingsproces dat aan de contractie ten grondslag ligt, evenals de warmte in de rails bij een voortsnelenden trein; anderen daarentegen meenen dat de wisselende ophooping van ionen en de hierbij optredende potentiaalverschillen het wezenlijke proces is. Bij beantwoording van de vraag welke beteekenis aan de verschillende toppen van het electrocardiogram

moeten worden toegekend stelt men zich vrijwel algemeen op het standpunt van EINTHOVEN die in de toppen de algebraïsche som van de potentiaal-verschillen van de twee polen ziet (interferentie theorie). Met mijn leermeester Einthoven neem ik eveneens aan dat het complex Q. R. S. samenvalt met de ventrikel-contractie en de T top het begin der diastole aangeeft. Bij de mechanogrammen die ik in paragraaf 3 besproken heb waren de wijzigingen hoofdzakelijk in de diastole gelegen, wat dus overeenkomt met de veranderingen in de T top van het electrocardiogram.

SLOOFF legt bij de verklaring van de verschillende electrogramtypen de nadruk op de snel optredende anelectrotonus bij α bestraling en katelectrotorms bij β bestraling, waardoor een ongewone of gewone prikkeling en prikkeluitbreiding zou ontstaan. De kleine lading in snelle beweging kan zoo beschouwd een groote beteekenis verkrijgen. SAMOJLOFF nam proeven waarbij hij de basis ventriculi over steeds grooter uitgestrektheid beschadigde en dan telkens het electrogram van basis en punt afleidde. Hierbij ontstond een type dat veel overeenkomst vertoont met het α type van Slooff. Dit feit versterkte Slooff in zijn meening dat er bij de α automatie inderdaad een heterotopie in het spel is. De prikkel zou in een punt verder van de basis verwijderd beginnen, waardoor de prikkeluitbreiding gedeeltelijk in abnormale richting verlopen zou; een reden te meer voor een langzamer verloop en dus vergrooting van den afstand van voetpunt R tot hoogtepunt T. Met deze beschouwingen kan ik zeer goed meegaan, voor zoover het de verklaring van de afwijkingen die Slooff beschreef betreft.

Het schijnt mij echter toe, dat men naast het verschil in lading van de α en β deeltjes ook aan de andere verschillen eenige aandacht dient te besteden. Zooals door de experimenten van RUTHERFORD en ROYDS bewezen is, zijn de α stralen heliumkernen die met ongeveer $1/20 - 1/15$ van de snelheid van het licht uit de radioactieve atoomkern weggeslingerd worden. Deze deeltjes hebben dus „massa” en zijn geladen met het dubbele kwantum positieve electriciteit. De α stralen hebben ondanks hun betrekkelijk geringe snelheid door hun groote massa de grootste levende kracht ($1/2 mv^2$) en daar-

door het sterkste ioniseeringsvermogen. Hun hardheid is echter gering.

De β stralen daarentegen zijn electronen met een negatieve lading van $4,77 \times 10^{-10}$ electrost. eenheid. Hun snelheid is van $\frac{1}{3}$ tot volle lichtsnelheid. De massa is zeer gering n.l. $\pm \frac{1}{1800}$ van het waterstofion. Door hun groote snelheid en geringe massa zijn de β stralen veel harder dan de α stralen.

Het is niet onmogelijk dat deze verschillen in massa en hardheid naast het verschil in lading aansprakelijk gesteld moeten worden voor de veranderingen die bij langdurige α doorstrooming optreden. Evenwel bij de betrekkelijke onontgonnenheid van het terrein dat wij hier betreden, en de duisternis van alle vraagstukken op verwant gebied, is het niet geraten ons al te zeer in deze vragen te verdiepen.

§ 8.

Feitelijke uitkomsten.

Een aequimoleculaire hoeveelheid Caesiumchloride in plaats van Kaliumchloride is in staat om het Uraanhart te normaliseeren zoowel wat de tonus als wat het verloop der diastole betreft.

In geringere mate is dit het geval voor het Ionium- en Thoriumhart. Hoogere dosis zijn hier werkzamer dan de bovenbedoelde aequimoleculaire dosis.

Een op kalilooze Ringersche vloeistof stilstaand hart hervat zijn pulsatie's niët bij toevoeging van gezuiverd Caesiumchloride in aequimoleculaire hoeveelheid t. o. v. het tevoren gebezigde Kaliumchloride.

De electrocardiogrammen van het β en α type verschillen o. a. door een verdubbeling van den T top bij het α type.

De afwijkingen in het electrocardiogram bij α doorstrooming worden door een aequimoleculaire hoeveelheid Caesiumchloride genormaliseerd.

Bij overgang van Kalium op Uranium hebben de eerste contractie's na de paradox meest geheel het Kaliumkarakter.

Bij overgang van Uranium op Kalium of na toevoeging van Caesium treedt het Kaliumtype van electrocardiogram terstond op.

Bij aanwezigheid van een overmaat Uranium is een geringe, minder dan radioaequivalente, hoeveelheid Kalium voldoende om het Kaliumkarakter van het electrocardiogram te doen ontstaan.

Aan de reeks der tonolytica Li, Na, NH_4 en K die zich wat hun tonolytisch vermogen verhouden als 1 : 3 : 12 : 120 dient Caesium met een waarde van 120 en Rubidium met een waarde van 150 toegevoegd te worden.

Chemische factoren blijken van invloed te zijn op den vorm van het electrocardiogram.

§ 9.

Theoretische conclusie's.

Het verschil in mechanogram van de α en β pulsatie ligt voornamelijk in een karakteristiek verloop van de diastole. Dit komt overeen met het feit dat een kenmerkend verschil bij het electrocardiogram in de verdubbeling der T top schuilt.

Dat het inactieve Caesiumchloride in staat is om de α pulsatie's tot het Kaliumtype terug te brengen is vermoedelijk aan de chemische en colloïdchemische verwantschap van deze elementen toe te schrijven.

Dat reeds een geringe hoeveelheid Kalium en Caesium in staat zijn om terstond het α type te normaliseeren wettigt de opvatting dat deze processen zich in de grenslaag afspelen.

Dat bij groote overmaat van Uranium de geringe hoeveelheid Kalium toch in staat is om het β type van electrogram te doen optreden is een steun voor de opvatting dat niet de aard van de straling maar het ontbreken van de chemische en colloïdchemische eigenschappen van het Kalium voor de veranderingen aansprakelijk is.

STELLINGEN.

I.

De „Tic” is evenals de dwanghandeling en de phobie een conversie-symptoom in den zin van FREUD.

II.

De bloedende mamma zonder palpabele afwijking opereere men niet.

III.

Accidenteele wonden behandel men met mechanische reiniging, chemische desinfectie en primaire hechting.

IV.

Bij Tussis Quinta passe men de vaccin-behandeling zoo vroeg mogelijk toe.

V.

De theorie van HERING, waarbij verondersteld wordt, dat er bij het zien met „disparate” netvlieselementen naast de gewone „gezichtswaarden” nog extra „Raumwerte” naar het bewustzijn overgeleid zouden worden, is onjuist.

VI.

Voor het ontstaan van den eclamptischen aanval is NaCl retentie hoofdvoorwaarde. Zoutvrij dieet passe men dus tijdig toe.

VII.

Na volbrachte manueele correctie van een gedeflecteerd voorliggend hoofd, legge men onmiddellijk de tang aan.

VIII.

Decentralisatie van de practische opleiding der aanstaande artsen, waardoor een grooter studiemateriaal verkregen zal worden, is gewenscht.

Diss.

1